

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO
PROTEIN FKBP12 DENGAN TURUNAN ASAM
PIPEKOLAT ((S)-3-(3,4,5-
TRIMETOKSIFENOL)PROPIL-1(BENZILSULFONIL)-
PIPERIDIN-2-KARBOKSILAT))**



FIRLI AN'NISAVIA

2443019044

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN
FKBP12 DENGAN TURUNAN ASAM PIPEKOLAT ((S)-3-(3,4,5-
TRIMETOKSIFENOL)PROPIL-1(BENZILSULFONIL)-PIPERIDIN-
2-KARBOKSILAT))**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

**FIRLI AN'NISAVIA
2443019044**

Telah disetujui pada tanggal 9 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si.
NIK. 241.97.0301

Mengetahui,
Ketua Penguji



dr. Hendy Wijaya, M.Biomed
NIK.241.17.0973

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein FKBP12 dengan Turunan Asam Pipemat ((S)-3-(3,4,5-Trimetoksifenol)Propil-1(Benzilsulfoni)-Piperidin-2-Karboksilat))** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 9 Juni 2023



Firli An'nisavia
2443019044

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 9 Juni 2023



Firli An'nisavia
2443019044

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN FKBP12 DENGAN TURUNAN ASAM PIPEKOLAT ((S)-3-(3,4,5-TRIMETOKSIFENOL)PROPIL-1(BENZILSULFONIL)-PIPERIDIN-2-KARBOKSILAT))

**FIRLI AN'NISAVIA
2443019044**

Legionnaires' disease adalah penyakit menular yang menyebabkan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. Pengobatan *Legionnaires' disease* obat yang sering digunakan yaitu antibiotik, namun penggunaan antibiotik juga memiliki kelemahan yaitu terjadinya resistensi. FKBP12 adalah imunofilin 11,8-kDa yang dapat mengikat obat immunosupresan FK506 (tacrolimus) dan Rapamycin (sirolimus) dengan afinitas yang tinggi. Kemiripan struktur antara FKBP12 dengan Mip menyebabkan terjadinya masalah saat ligan berinteraksi dengan Mip. Mip (*Macrophage infectivity potentiator*) adalah faktor virulensi utama yang berasal dari bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila*. Oleh karena itu diperlukan ligan yang menghambat Mip, tetapi tidak bersifat immunosupresif. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi protein FKBP12 dengan turunan asam pipekolat ((S)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) menggunakan metode simulasi dinamika molekul dan penambahan potensial *flooding*. Simulasi dinamika molekul 40 ns menunjukkan nilai rata-rata RMSD untuk semua atom protein adalah 0,39 nm, untuk atom penyusun tulang belakang memiliki nilai rata-rata 0,33 nm. Hasil perhitungan RMSF menunjukkan bahwa residu asam amino yang bersifat paling fleksibel berdasarkan penomoran sub bagian pada RMSF adalah sub bagian nomor 2 dan sub bagian nomor 4 yang tidak memiliki residu pada sisi aktif, E54, V55, I56 pada sub bagian nomor 8 dan Y82, H87, I90 pada sub bagian nomor 13. Interaksi antara FKBP12 dan ligan turunan asam pipekolat terjadi melalui interaksi ikatan hidrogen antara I56 dengan oksigen karbonil pada gugus karboksilat, dan interaksi hidrofobik dari residu Y26, T27, G28, M29, L30, K35, F36, D37, S38, F46, F48, Q54, V55, W59, ILE76, PRO 78, TYR80, A81, Y82, H87, I90, I91, L97, V98, F99, D100 dan V101.

Kata kunci: *Legionnaires' disease*, FKBP12, RMSD, RMSF, potensial *flooding*

ABSTRACT

SIMULATION OF MOLECULE DYNAMICS OF APO PROTEIN FKBP12 WITH PIPECHOLIC ACID DERIVATIVES ((S)-3-(3,4,5-TRIMETHOXYPHENOL)PROPYL-1(BENZYL SULFONYL)-PIPERIDIN-2-CARBOXYLATE))

**FIRLI AN'NISAVIA
2443019044**

Legionnaires' disease is a severe form of pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. FKBP12 is a 11,8-kDa immunophilin which can bind to the immunosuppressant drugs FK506 (tacrolimus) and rapamycin (sirolimus) with high affinity. The structural similarity between FKBP12 and Mip causes problems when the ligand interacts with Mip. Mip is a major virulence factor derived from the Gram negative bacterium *Legionella pneumophila*. Therefore, a ligand that inhibits Mip is needed, but is not immunosuppressive. This study aims to study the interaction of FKBP12 protein with pipecolic acid derivatives ((S)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl-1-(benzylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylate) using molecular dynamics simulation methods and additional flooding potential. A 40 ns molecular dynamics simulation shows that the average RMSD value for all protein atoms is 0.39 nm, for the backbone atoms it has an average value of 0.33 nm. RMSF calculation results show that the most flexible amino acid residues based on the numbering of the sub-sections on RMSF are sub-sections number 2 and sub-sections number 4 which have no residue on the active site, E54, V55, I56 in sub-sections number 8 and Y82, H87, I90 in sub-section number 13. The interaction between FKBP12 and pipecolic acid derivative ligands occurs through the interaction of hydrogen bonds between I56 and carbonyl oxygen on the carboxylic group, and hydrophobic interactions of residues Y26, T27, G28, M29, L30, K35, F36, D37, S38, F46, F48, Q54, V55, W59, ILE76, PRO 78, TYR80, A81, Y82, H87, I90, I91, L97, V98, F99, D100 and V101.

Keywords: Legionnaires' disease, FKBP12, RMSD, RMSF, flooding potential

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein FKBP12 dengan Turunan Asam Pipekolat ((S)-3-(3,4,5-Trimetoksifenol)Propil-1(Benzilsulfonil)-Piperidin-2-Karboksilat)”** dapat terselesaikan. Penelitian ini merupakan bagian dari proyek yang diketuai oleh Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Allah SWT yang selalu melindungi dan memberikan hikmat yang luar biasa kepada penulis.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. dr. Hendy Wijaya., M.Biomed dan Yudy Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menilai, memberikan kritik serta saran demi kelancaran penelitian ini.
4. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor, apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Dekan dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

5. Dra.Lilie S Hermanu, MS., Apt selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
6. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
7. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
8. Ayah, Ibu, Adik serta keluarga besar yang tidak pernah berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
9. Rekan kerja (Bu Gadisa, Pak Edy, Kak Novi, Kak Deva, Kak Rizky) sebagai teman kerja yang selalu memberikan dukungan dari awal penelitian sampai naskah ini dapat terselesaikan.
10. Teman seperjuangan Fildzah Miftaql Dina sebagai teman dekat penulis yang selalu merepotkan dan juga mau direpotkan penulis dari awal penulisan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
11. Teman penelitian (Vanessa, Kak Chika, Kak Nadillah dan Kak Nisa) yang selalu mendukung dan menemani penulis sehingga naskah ini dapat terselesaikan.
12. *Last but not least*, 'Terimakasih diri sendiri, Kamu hebat dengan segala yang kamu bisa' tetapi 'Bukan dirimu sendiri yang hebat, melainkan doa orang tuamu yang kuat'.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 9 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Legioner.....	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Patogenesis	5
2.1.3 Pengobatan	6
2.2 Mekanisme dari FKBP12	7
2.3 Simulasi Dinamika Molekul	9
2.3.1 Medan Gaya.....	11
2.3.2 Periodic Boundary Condition (PBC)	13
2.3.3 Perhitungan Root Mean Square Deviation.....	14
2.3.4 Perhitungan Root Mean Square Fluctuation	15
2.3.5 Ikatan Hidrogen.....	16

2.3.6	Flooding Potential	17
BAB 3 METODE PENELITIAN		18
3.1	Alat dan Bahan Penelitian	18
3.1.1	Alat Penelitian.....	18
3.1.2	Bahan Penelitian.....	19
3.2	Prosedur Penelitian	20
3.2.1	Mendapatkan Struktur/Koordinat Awal	20
3.2.2	Parameterisasi Ligan.....	20
3.2.3	Mengubah format AMBER menjadi format gromacs	20
3.2.4	Mendapatkan topologi Gromacs untuk protein	20
3.2.5	Menggabungkan ligan dan Protein	21
3.2.6	Membuat kotak simulasi	21
3.2.7	Mengisi kotak dengan pelarut air	21
3.2.8	Kenetralan	21
3.2.9	Minimasi energi	21
3.2.10	Mencapai kesetimbangan	22
3.2.11	Menjalankan simulasi	22
3.2.12	Analisis trayektori	23
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		24
4.1	Hasil Analisa Simulasi Dinamika Molekul.....	24
4.1.1	Root Mean Square Deviation (RMSD)	24
4.1.2	Root Mean Square Fluctuation (RMSF).....	24
4.1.3	Ikatan Hidrogen.....	27
4.1.4	Interaksi antara ligan ((S)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil-1-benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan protein FKBP12.....	28

4.2	Pembahasan	30
BAB 5 KESIMPULAN & SARAN.....		34
5.1	Kesimpulan	34
5.2	Saran	35
DAFTAR PUSTAKA		36

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Parameter simulasi dinamika molekul	23

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Struktur bentuk apo (tanpa ligan) protein dari FKBP12 (van Duyne, <i>et al.</i> , 1993).....	9
Gambar 2.2. Kondisi batas periodik sel dua dimensi (2D).....	14
Gambar 2.3. Visualisasi 3D dari jumlah atom, $r_i(t)$ dan $r_i(t_0)$ pada posisi atom setelah dipasang pada waktu t dan t_0 , berurutan.....	15
Gambar 2.4. Visualisasi Interaksi Ikatan Hidrogen. (Schneider and Baringhaus, 2008).	16
Gambar 2.5. Prinsip dari potensial flooding (Lange, 2006)	17
Gambar 4.1. Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi. Perhitungan RMSD dilakukan untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) dan untuk atom penyusun tulang punggung protein FKBP12 (garis warna merah) dan snapshot yang diambil (panah warna biru) untuk menentukan hasil interaksi pada Gambar 4.9.	24
Gambar 4.2. Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 0 – 10,3 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) untuk atom tulang punggung (garis warna merah).....	25
Gambar 4.3. Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama 10,4 – 24,9 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) untuk atom tulang punggung (garis warna merah).....	25
Gambar 4.4. Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama 25,1 - 40 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) untuk atom tulang punggung (garis warna merah).....	26
Gambar 4.5. Tumpang tindih RMSF untuk semua atom penyusun tulang belakang dari protein FKBP12, garis warna hitam pada simulasi selama 0 – 10,3 ns (Gambar 4.2), garis warna merah pada simulasi selama 10,4 – 24,9 ns (Gambar 4.3), dan garis warna hijau pada simulasi selama 25,1 – 40 ns (Gambar 4.4).	26

Halaman

- Gambar 4.6. Struktur 3D dari molekul protein FKBP12. Penomoran berdasarkan urutan struktur sekunder protein dengan sisi pengikatan pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y26 (biru tua); F36 (merah); D37 (abu-abu); F46 (oranye); E54 (kuning); V55 (hijau tua), I56 (merah muda), W59 (ungu); Y82 (hijau muda); H87 (silver); I90 (biru muda); dan F99 (jingga). 27
- Gambar 4.7. Grafik jarak ikatan hidrogen antara residu dengan ligan. Daerah yang fleksibel terhadap residu yaitu ILE56. Visualisasi ikatan hidrogen tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.8. 27
- Gambar 4.8. Visualisasi 2D interaksi hidrogen yang diperlihatkan oleh garis putus-putus antara protein FKBP12 dengan ligan ((S)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil-1-benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat). 28
- Gambar 4.9. Visualisasi struktur 2D dari interaksi antara ligan ((S)-3-(3,4,5- trimetoksifenol)propil-1-benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan protein FKBP12 pada sisi pengikatan yang diambil dari snapshot pada waktu (a) 0 ns, (b) 2,690 ns, (c) 18,190 ns, (d) 27,600 ns dan (e) 40,000 ns. 29
- Gambar 4.10. Lanjutan visualisasi struktur 2D dari interaksi antara ligan ((S)-3-(3,4,5- trimetoksifenol)propil-1-benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan protein FKBP12 pada sisi pengikatan yang diambil dari snapshot pada waktu (a) 0 ns, (b) 2,690 ns, (c) 18,190 ns, (d) 27,600 ns dan (e) 40,000 ns. 30

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	<i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMI-BBC	<i>Atom Model 1 - Bond Charge Correction</i>
FKBP	<i>FK506 Binding Protein</i>
GAFF	<i>Generalized Amber Force Field</i>
GROMACS	<i>GRoningen MACHine for Chemical Simulations</i>
LINCS	<i>Linear Constraint Solver</i>
MD	<i>Molecular Dynamics</i>
MIP	<i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PME	<i>Particle Mesh Ewald</i>
PPIase	<i>Peptidyl-Propyl cis/trans Isomerase</i>
SHAKE	<i>Sprecher, Heinzer, and Kollman Extension</i>
TIP3P	<i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
VMD	<i>Visual Molecular Dynamics</i>