

**SIMULASI DINAMIKA KOMPLEKS FKBP12-
RAPAMYCIN PADA KONSENTRASI GARAM
FISIOLOGIS**



CHRISTIANITY STEVANI MARGARETHA BALEARE
2443020083

PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2024

**SIMULASI DINAMIKA KOMPLEKS FKBP12-RAPAMYCIN PADA
KONSENTRASI GARAM FISILOGIS**

SKRIPSI

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

OLEH:
CHRISTIANTY STEVANI MARGARETHA BALEARE
2443020083

Telah disetujui pada tanggal 11 Desember 2024 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



Dr. Phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma
NIK. 241.97.0301

Mengetahui,
KetuaPenguji



apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si
NIK. 241.00.0444

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **“Simulasi Dinamika Kompleks FKBP12-Rapamycin pada Konsentrasi Garam Fisiologis”** 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, 6 Desember 2024



Christianity Stevani Margaretha Baleare
24443020083

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 6 Desember 2024



Christianity Stevani Margaretha Baleare

2443020083

ABSTRAK
SIMULASI DINAMIKA KOMPLEKS FKBP12-RAPAMYCIN PADA
KONSENTRASI GARAM FISILOGIS

CHRISTIANITY STEVANI MARGARETHA BALEARE

2443020083

FK506-Binding protein (FKBP) adalah jenis protein yang berperan penting dalam mekanisme kerja obat imunosupresif seperti FK506 (tacrolimus) dan *rapamycin* (sirolimus). FKBP12 atau FK506 memiliki berat molekul sebesar 12 kDa. Pada penelitian ini akan mempelajari interaksi kompleks protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis, menggunakan metode simulasi dinamika molekul. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER18 untuk simulasi kompleks. Simulasi dinamika molekul selama 400 ns menunjukkan nilai rata-rata RMSD untuk semua atom protein 0,1506 nm dan untuk atom tulang belakang 0,0812 nm. Hasil nilai rata-rata dari perhitungan RMSF untuk semua atom protein 0,1021 nm dan untuk atom tulang belakang 0,0537 nm. Interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk selama waktu simulasi 400 ns yaitu pada residu I56, Y82, D37, E54, Q53. Interaksi ikatan hidrogen yang diamati pada residu W59 dengan gugus peptidil dari ligan *rapamycin*. Nilai rata-rata yang dihasilkan $\pm$ standar deviasi $0,4571 \pm 0,0168$.

Kata kunci: FKBP12, *Rapamycin*, Simulasi Dinamika Molekul, Konsentrasi Garam Fisiologis

ABSTRACT

SIMULATIONS OF FKBP12-RAPAMYCIN COMPLEX DYNAMICS AT PHYSIOLOGICAL SALT CONCENTRATION

CHRISTIANITY STEVANI MARGARETHA BALEARE

2443020083

FK506-Binding protein (FKBP) is a type of protein that plays an important role in the mechanism of action of immunosuppressive drugs such as FK506 (tacrolimus) and rapamycin (sirolimus). FKBP12 or FK506 has a molecular weight of 12 kDa. This research will study the interaction of FKBP12 protein complex with rapamycin ligand at physiological salt concentration, using molecular dynamics simulation method. GROMACS topology and coordinates were generated with AMBER18 force field for complex simulation. Molecular dynamics simulation for 400 ns showed the average value of RMSD for all protein atoms 0.1506 nm and for spine atoms 0.0812 nm. The average value of RMSF calculation for all protein atoms is 0.1021 nm and for spine atoms is 0.0537 nm. Hydrogen bond interactions formed during the simulation time of 400 ns are at residues I56, Y82, D37, E54, Q53. Hydrogen bonding interactions were observed at residue W59 with the piperidyl group of the rapamycin ligand. The resulting mean value $\pm$ standard deviation is 0.4571 ± 0.0168 .

Keywords: FKBP12, Rapamycin, Molecular Dynamics Simulation, Physiological Salt Concentration

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat, kebaikan, tuntunan, serta hikmah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Kompleks FKBP12-Rapamycin pada Konsentrasi Garam Fisiologis”** dapat terselesaikan. Penelitian ini merupakan bagian dari proyek yang diketuai oleh Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. Penyusun skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan 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. Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai, memberikan pertolongan, melindungi dan memberkati penulis mulai dari awal penyusunan hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
2. Dr. phil. nat. E. Carherina Widjajakusuma, S.Si.,M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah bersedia menyediakan waktu untuk membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si 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. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Rektor, Prof. Dr. Apt. J.S Ami Soewandi 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. apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si. selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
6. Dosen-dosen dan staf pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya 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. Kepada yang tercinta dan paling berjasa dalam hidup saya Ayah Djoni Anton Baleare dan Mama Merry Korlina Mata Ratu. Terima kasih atas kepercayaan yang telah diberikan kepada penulis untuk merantau, terima kasih karena tidak pernah menuntut dan selalu bangga atas pencapaian penulis, juga terima kasih atas segala pengorbanan, cinta dan doa, serta motivasi dan nasihat serta kata yang sering di ucapkan “Anak bapak dan mama pasti bisa, semangat terus dan jangan pernah lupa untuk berdoa”.
9. Kepada adik saya tercinta Frits Yohan Marthin Baleare yang selalu mendukung penulis selama menulis naskah ini, serta seluruh keluarga besar yang tidak pernah berhenti mendoakan dan

mendukung penulis dari awal perkuliahan sampai naskah ini terselesaikan.

10. Kepada sahabat-sahabat saya Peggy Resubun, Riela Ngutra, Rato Kura, Deandra Bulu, Feby Owon, Agil Pedy, Revo Bulu, Yansen Ray, Chika Temorubun, Taufik Waja dan seluruh teman-teman di Surabaya maupun diluar Surabaya yang selalu mensupport penulis.
11. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi Komputasi Dilla, Rida, Putri, dan Tiara.
12. Teman–teman seperjuangan dari Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya Angkatan 2020.
13. Untuk diri saya sendiri, Christianty Stevani Margaretha Baleare terima kasih karena telah mau berusaha, dan mau berjuang sejauh ini hingga dapat menyelesaikan naskah ini.

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 sempurna.

Surabaya, 29 November 2024

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.1 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Mengenai FKBP12.....	5
2.2 <i>Rapamycin</i>	7
2.3 Simulasi Dinamika	8
2.3.1 Medan Gaya	9
2.3.2 Kondisi Batas Periodik.....	11
2.3.3 Perhitungan <i>Root Mean Squared Deviation</i>	11
2.3.4 Perhitungan <i>Root Mean Square Fluctuation</i> (RMSF)	12
2.3.5 Ikatan Hidrofobik	12
2.3.6 Ikatan Hidrogen.....	13
2.1 Energi Potensial	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	15
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	15
3.1.1 Alat Penelitian	15

	Halaman
3.1.2 Bahan Penelitian.....	16
3.2 Prosedur Penelitian.....	16
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal	16
3.2.2 Parameterisasi Ligan	16
3.2.3 Mengubah format Amber Menjadi Format Gromacs	17
3.2.4 Mendapatkan Topologi Gromacs untuk Protein.....	17
3.2.5 Menggabungkan Ligan dan Protein	17
3.2.6 Membuat Kotak Simulasi	17
3.2.7 Mengisi Kotak dengan Pelarut Air	17
3.2.8 Kenetralan	18
3.2.9 Minimasi Energi.....	18
3.2.10 Mencapai Kestimbangan	18
3.2.11 Menjalankan Simulasi	19
3.3 Analisis Trayektori.....	19
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	21
4.1.1 <i>Root mean square deviation</i> (RMSD)	21
4.1.2 <i>Root mean square fluctuation</i> (RMSF).....	22
4.1.3 Ikatan Hidrogen.....	23
4.1.4 Ikatan Hidrofobik	26
4.2 Pembahasan.....	26
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	30
5.1 Kesimpulan	30
5.2 Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Parameter Simulasi Dinamika Molekul..... 20
Tabel 4.1	Visualisasi 2D Interaksi Ikatan Hidrogen yang diperlihatkan oleh Garis Putus-putus Menunjukkan Atom Donor dan Atom Akseptor 25

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	<i>Visualisasi Protein Data Base (PDB) FKBP Rapamycin menggunakan Aplikasi VMD</i> 7
Gambar 2.2	Struktur <i>Rapamycin</i> (Ceyman <i>et al.</i> , 2008) 8
Gambar 2.3	Kondisi batas Periodik Dua Dimensi (2D)(Allen and Tildesley, 1987) 11
Gambar 2.4	Rumus RMSF 12
Gambar 4.1	Perubahan RMSD terhadap Waktu Simulasi pada Protein FKBP12. Perhitungan RMSD dilakukan untuk semua Atom Protein (Garis Warna Hitam) sedangkan RMSD untuk Atom Penyusun Tulang Belakang Protein (Garis Warna Merah) 21
Gambar 4.2	Hasil Perhitungan RMSF pada Simulasi Kompleks untuk semua Atom pada Protein FKBP12 (Garis Warna Hitam) untuk Atom Tulang Belakang (Garis Warna Merah) 22
Gambar 4.3	Struktur Tiga Dimensi (3D) dari Molekul Protein FKBP12 dengan Sisi Pengikat pada Residu Asam Amino diberikan Warna yaitu Y26 (<i>grey</i>), F36 (<i>orange</i>), D37 (<i>yellow</i>), F46 (<i>tan</i>), Q53 (<i>silver</i>), E54 (<i>green</i>), V55 (<i>orange</i>), W59 (<i>pink</i>), Y82 (<i>ice blue</i>), I90 (<i>purple</i>), I91 (<i>lime</i>), F99 (<i>ochre</i>). 23
Gambar 4.4	Grafik Interaksi Ikatan Hidrogen antara Residu dengan Ligan. Visualisasi Ikatan Hidrogen tersebut dapat dilihat pada tabel 4.1..... 24
Gambar 4.5	Grafik interaksi ikatan hidrogen (3D) antara residu dengan ligan. Visualisasi ikatan hidrogen tersebut dapat dilihat pada tabel 4.1 25
Gambar 4.6	Grafik Ikatan Hidrofobik antara Residu dan Ligan 26