

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



**ELISABETTA G NGUTRA**

**2443020182**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2024**

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

**SKRIPSI**

Diajukan Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

**OLEH :**  
**ELISABETTA G NGUTRA**  
**2443020182**

Telah disetujui pada tanggal 12 Desember 2024 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



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

Mengetahui,  
Ketua Penguji



Dr. Yudy Tjahjono, B.Sc.Biol., M.Sc.Biol  
NIK. 241.15.0835

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Simulasi Dinamika Kompleks MIP-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, 12 Desember 2024

  
  
Elisabetta G Ngutra  
2443030182

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, 12 Desember 2024



Elisabetta G Ngutra  
2443020182

## ABSTRAK

### SIMULASI DINAMIKA KOMPLEKS MIP-RAPAMYCIN PADA KONSENTRASI GARAM FISIOLOGIS

ELISABETTA G NGUTRA

2443020182

*Legionnaires' disease* disebabkan karena menghirup aerosol yang telah terkontaminasi oleh bakteri *Legionella pneumophila*. *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP) merupakan faktor virulensi dari bakteri *Legionella pneumophila* yang berperan untuk pembentukan infeksi intraseluler, yang merupakan lipoprotein homodimerik yang terlokasi pada permukaan bakteri. Pada penelitian ini akan mempelajari interaksi kompleks protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER18 untuk mensimulasikan kompleks. Simulasi kompleks selama 400 ns menunjukkan rata-rata nilai RMSD untuk semua atom protein 0,2745 nm dan nilai rata-rata untuk atom tulang belakang 0,1983 nm. RMSF untuk semua atom protein 0,1444 nm dan nilai rata-rata untuk atom tulang belakang 0,0964 nm. Ikatan hidrogen yang terbentuk yaitu pada residu Q78, I83, Y109, dan D66. Interaksi ikatan hidrofobik diamati pada residu W86 dengan gugus pipekolil dari ligan *rapamycin* stabil dengan jarak rata-rata 0,4661 nm.

**Kata kunci:** *Legionella Pneumophila*, *Macrophage Infectivity Potentiator*, Simulasi Dinamika Kompleks, *Rapamycin*, Konsentrasi Garam Fisiologis.

## ***ABSTRACT***

### **SIMULATION OF MIP-RAPAMYCIN COMPLEX DYNAMICS AT PHYSIOLOGICAL SALT CONCENTRATION**

**ELISABETTA G NGUTRA  
2443020182**

Legionnaires' disease is caused by inhaling aerosols that have been contaminated with *Legionella pneumophila* bacteria. Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) is a virulence factor of *Legionella pneumophila* bacteria that plays a role in the formation of intracellular infection, which is a homodimeric lipoprotein that is localized on the bacterial surface. This research will study the complex interaction of MIP protein with rapamycin ligand at physiological salt concentration. GROMACS topology and coordinates were generated with AMBER18 force field to simulate the complex. Simulation of the complex for 400 ns showed the average RMSD value for all protein atoms 0.2745 nm and the average value for spine atoms 0.1983 nm. RMSF for all protein atoms is 0.1444 nm and the average value for spine atoms is 0.0964 nm. Hydrogen bonds formed are at residues Q78, I83, Y109, and D66. Hydrophobic bonding interactions were observed at residue W86 with the pipecolyl group of the rapamycin ligand with an average distance of 0.4661 nm.

**Keywords:** *Legionella Pneumophila*, Macrophage Infectivity Potentiator, Complex Dynamics Simulation, Rapamycin, Physiological Salt Concentration.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat, kebaikan, serta hikmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Kompleks Mip-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. 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. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai, melindungi dan memberkasi serta Bunda Maria yang selalu membimbing dan mendoakan penulis mulai dari awal penyusunan skripsi hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
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. Yudy Tjahjono B.Sc.Biol., M.Sc.Biol dan apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si 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. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku Penasehat Akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
6. Dosen-dosen, staf pengajar serta staf tata usaha yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
7. Kepada yang paling tercinta dan berjasa dalam hidup saya, papa Albert Tito Ngutra dan mama Hiasinta Henrika Farneubun. Terima kasih atas kepercayaan dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk melanjutkan kuliah di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Terima kasih karena tidak pernah menuntut dan selalu bangga atas pencapaian penulis, dan juga terima kasih atas segala pengorbanan, kasih sayang, cinta, doa dan nasihat yang selalu diberikan kepada penulis, serta motivasi yang selalu diucapkan “Ingat selalu berdoa minta arahan dari Tuhan. Mama yakin kakak selalu berikan yang terbaik untuk diri sendiri dan untuk keluarga. Mama dan bapa selalu bangga dengan kakak”.
8. Kepada yang tersayang adik penulis Yulia Kristine Ngutra, Felicia Dit Minyai Ngutra dan almarhumah adik Yohana Ngutra. Terima kasih atas doa dan dukungan kepada penulis.
9. Kepada oma Maria, almarhumah mama tua Melati, tante Anna, *aunty* suster Theodora dari tarekat *SISTER OF THE ANGELS*, muda Pastor Edoardus dari tarekat MSC, serta seluruh keluarga besar yang tidak pernah berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan sampai naskah ini terselesaikan.

10. Kepada sahabat tercinta Sita Beatrix Welikin yang selalu menemani, memberikan dukungan, saran dan motivasi.
11. Kepada seluruh member Bangtan Sonyeondan (BTS), Enhypen dan Treasure terkhusus Sunghoon, Jimin, Yoshi, dan Ex member Treasure Mashiho yang telah memberikan semangat dan motivasi.
12. Kepada kakak-kakak tersayang Rivaldo, Anita, Rozznie, Chaterine, Wulan, Emelya dan Marietha yang selalu mendukung penulis dari awal perkuliahan selama penulis berada di Surabaya.
13. Kepada sahabat-sahabat seperjuangan Farmasi Peggy Resubun, Ityn Baleare, Indah Nasrani, Printy Tondo, Deandra Bulu, Feby Owon, Chika Temorubun, Agil Pedy, Yansen Ray, dan Revo Bulu, serta seluruh teman-teman di Surabaya maupun di luar Surabaya.
14. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi Komputasi Tiara, Putri, Dilla, Rida, serta teman-teman seperjuangan dari Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya Angkatan 2020.
15. *For my self, Elisabetta Gabriela Ngutra. I wanna thank me for believing in me, thank for never quitting, because Dumbledore said "It does not good to stay on dreams, and forget to life".*

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, 12 Desember 2024

Penulis

## DAFTAR ISI

|                                                                              | Halaman |
|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ABSTRAK.....                                                                 | i       |
| ABSTRACT.....                                                                | ii      |
| KATA PENGANTAR.....                                                          | iii     |
| DAFTAR ISI.....                                                              | vi      |
| DAFTAR TABEL .....                                                           | ix      |
| DAFTAR GAMBAR.....                                                           | x       |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                                       | xi      |
| BAB 1. PENDAHULUAN .....                                                     | 1       |
| 1.1. Latar Belakang .....                                                    | 1       |
| 1.2. Rumusan Masalah.....                                                    | 3       |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....                                                  | 3       |
| 1.4. Manfaat Penelitian .....                                                | 4       |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....                                                | 5       |
| 2.1. Tinjauan mengenai Penyakit <i>Legionella Pneumophila</i> .....          | 5       |
| 2.1.1. Epidemiologi <i>Legionnaires' Disease</i> .....                       | 5       |
| 2.1.2. Patogenesis <i>Legionnaires' Disease</i> .....                        | 6       |
| 2.1.3. Pengobatan <i>Legionnaires' Disease</i> .....                         | 7       |
| 2.1.4. Pencegahan <i>Legionnaires' Disease</i> .....                         | 7       |
| 2.2. Tinjauan mengenai <i>Macrophage Invectivity Potentiator</i> (MIP) ..... | 8       |
| 2.3. Tinjauan mengenai <i>Rapamycin</i> .....                                | 10      |
| 2.4. Tinjauan mengenai Ikatan Hidrogen .....                                 | 11      |
| 2.5. Tinjauan mengenai Ikatan Hidrofobik .....                               | 12      |
| 2.6. Tinjauan mengenai Simulasi Dinamika Molekul .....                       | 12      |
| 2.6.1. Medan Gaya .....                                                      | 13      |
| 2.6.2. Kondisi Batas Periodik .....                                          | 15      |

|                                                                     | <b>Halaman</b> |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2.6.3. Perhitungan <i>Root Mean Square Standard Deviation</i> ..... | 16             |
| 2.6.4. Perhitungan <i>Root Mean Square Fluctuation</i> .....        | 16             |
| 2.7. Energi Potensial.....                                          | 17             |
| BAB 3. METODE PENELITIAN.....                                       | 18             |
| 3.1. Alat dan Bahan .....                                           | 18             |
| 3.1.1. Alat Penelitian.....                                         | 18             |
| 3.1.2. Bahan Penelitian.....                                        | 19             |
| 3.2. Prosedur Penelitian .....                                      | 19             |
| 3.2.1. Mendapatkan Struktur Awal.....                               | 19             |
| 3.2.2. Parameterisasi Ligan.....                                    | 19             |
| 3.2.3. Mengubah Format Ambar menjadi Format GROMACS .....           | 20             |
| 3.2.4. Mendapatkan Topologi GROMACS untuk Protein .....             | 20             |
| 3.2.5. Menggabungkan Ligan dan Protein.....                         | 20             |
| 3.2.6. Membuat Kotak Simulasi .....                                 | 20             |
| 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 DAN PEMBAHASAN .....                                   | 24             |
| 4.1. Hasil Analisa Simulasi Dinamika Kompleks .....                 | 24             |
| 4.1.1. <i>Root Mean Square Deviation (RMSD)</i> .....               | 24             |
| 4.1.2. <i>Root Mean Square Fluctuation (RMSF)</i> .....             | 26             |
| 4.1.3. Ikatan Hidrogen.....                                         | 28             |
| 4.1.4. Ikatan Hidrofobik .....                                      | 30             |
| 4.2. Pembahasan.....                                                | 30             |

|                                   | <b>Halaman</b> |
|-----------------------------------|----------------|
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN ..... | 34             |
| 5.1. Kesimpulan .....             | 34             |
| 5.2. Saran .....                  | 34             |
| DAFTAR PUSTAKA.....               | 35             |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                                                                          | <b>Halaman</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Tabel 3.1</b> Parameter simulasi dinamika molekul.....                                                                                                | 23             |
| <b>Tabel 4.1</b> Visualisasi 2D interaksi ikatan hidrogen yang diperlihatkan<br>oleh garis putus-putus menunjukkan atom donor dan atom<br>akseptor ..... | 29             |

## DAFTAR GAMBAR

|                   | <b>Halaman</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gambar 2.1</b> | Overlay struktur larutan MIP bebas dan <i>rapamycin</i> .....9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Gambar 2.2</b> | Struktur <i>rapamycin</i> ..... 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Gambar 2.3</b> | Kondisi batas periodik dua dimensi (2D) ..... 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Gambar 4.1</b> | Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi pada protein MIP. Perhitungan RMSD dilakukan untuk semua atom protein (garis warna hitam), sedangkan RMSD untuk atom penyusun tulang belakang (garis warna merah)..... 24                                                                                                                                                                                             |
| <b>Gambar 4.2</b> | Perubahan struktur tiga dimensi (3D) asam amino sisi aktif pada snapshot 110 ns ( <i>orange</i> ), 150 ns ( <i>yellow</i> ), 170 ns ( <i>magenta</i> ), 300 ns ( <i>cyan</i> ), 310 ns ( <i>green</i> ), dan 333 ns ( <i>pink</i> )..... 25                                                                                                                                                                  |
| <b>Gambar 4.3</b> | Hasil perhitungan RMSF pada simulasi kompleks untuk semua atom protein MIP (garis warna hitam) untuk atom tulang belakang (garis warna merah). ..... 26                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Gambar 4.4</b> | Struktur tiga dimensi (3D) dari molekul protein MIP dengan sisi pengikat pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y55 ( <i>grey</i> ), F65 ( <i>orange</i> ), D66 ( <i>yellow</i> ), F77 ( <i>tan</i> ), Q81 ( <i>silver</i> ), V82 ( <i>green</i> ), I83 ( <i>magenta</i> ), W86 ( <i>pink</i> ), Y109 ( <i>ice blue</i> ), P117 ( <i>purple</i> ), I118 ( <i>lime</i> ), F126 ( <i>orche</i> )..... 27 |
| <b>Gambar 4.5</b> | Grafik interaksi ikatan hidrogen antara residu dengan ligan ..... 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gambar 4.6</b> | Grafik interaksi ikatan hidrofobik antara residu dengan ligan ..... 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## DAFTAR SINGKATAN

|         |                                                              |
|---------|--------------------------------------------------------------|
| AMBER   | : <i>Assisted Model Building With Energy Refinement</i>      |
| AMI-BBC | : <i>Atom Model 1 – Bond Charge Correction</i>               |
| BTS     | : <i>British Thoracic Society</i>                            |
| CKI     | : <i>Cyclin Kinase Inhibitor</i>                             |
| FKBP    | : <i>FK506 Binding Protein</i>                               |
| GAF     | : <i>Generalized Amber Force Field</i>                       |
| GROMACS | : <i>GRONingen Machine for Chemical Simulations</i>          |
| LINCS   | : <i>Linear Constraint Solver</i>                            |
| MD      | : <i>Molekular Dynamics</i>                                  |
| MIP     | : <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>                  |
| mTOR    | : <i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>                       |
| mTORC1  | : <i>Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1</i>             |
| mTORC2  | : <i>Mammalian Target Of Rapamycin Complex 2</i>             |
| NMR     | : <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>                          |
| NVT     | : <i>Ensemble N, Volume, and Temperature</i>                 |
| NPT     | : <i>Ensemble N, Pressure, and Temperature</i>               |
| PDB     | : <i>Potein Data Base</i>                                    |
| PME     | : <i>Particle Mesh Ewald</i>                                 |
| PPIase  | : <i>peptidyl-prolyl cis/trans isomerase activity</i>        |
| RMSD    | : <i>Root Mean Square Standard Deviation</i>                 |
| RMSF    | : <i>Root Mean Square Fluctuation</i>                        |
| VMD     | : <i>Visual Molecular Dynamics</i>                           |
| SHAKE   | : <i>Sprecher, Heinzer, and Kollman Extension</i>            |
| TIP3P   | : <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i> |
| TOR     | : <i>Target of Rapamycin</i>                                 |
| VMD     | : <i>Visual Molecular Dynamics</i>                           |