

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL FKBP12 DENGAN
LIGAN RAPAMYCIN**



KORNELIUS KAWEONO

2443015284

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2020

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL FKBP12 DENGAN LIGAN
RAPAMYCIN**

SKRIPSI

Diajukan Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

KORNELIUS KAWEONO

2443015284

Telah Disetujui Pada Tanggal 03 Agustus 2020 dan dinyatakan LULUS.

Pembimbing I,



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

Mengetahui, Ketua Penguji



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

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Simulasi Dinamika Molekul FKBP12 Dengan Ligan Rapamycin** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademi sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 24 Juli 2020



Kornelius Kaweono

2443015284

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya 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, 24 Juli 2020



Kornelius Kaweono

2443015284

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL FKBP12 DENGAN LIGAN RAPAMYCIN

KORNELIUS KAWEONO
2443015284

Imunosupresi adalah berkurangnya kapasitas sistem kekebalan tubuh untuk merespon antigen asing secara efektif, termasuk antigen permukaan pada sel tumor. Sedangkan imunosupresan adalah obat yang menekan sistem imun atau menurunkan respon tubuh. Obat imunosupresan memiliki 5 jenis diantaranya glukokortikoid, sitostatika, antibodi, obat yang bekerja pada imunofilin, dan obat lainnya. Pada penelitian kali ini, obat imunosupresan yang digunakan adalah rapamycin. Pemilihan rapamycin karena rapamycin berikatan dengan protein spesifik pada mamalia yang memiliki peranan penting dalam respon imun yaitu *FK506 Binding Protein 12* (FKBP12). Dalam penelitian ini interaksi kompleks protein FKBP12 dan ligan rapamycin dipelajari dengan metode simulasi dinamika molekul. Dalam penelitian ini, konformasi awal kompleks diambil dari *Protein Data Base* (PDB) 1FKB, parameterisasi ligan dengan medan gaya umum AMBER (GAFF) dan muatan diturunkan menggunakan metode AM1-BBC yang diterapkan dalam program Antechamber dari AMBER 18. Selanjutnya metode yang diterapkan adalah Metode *flooding* menggunakan potensial buatan yang membuat kestabilan konformasi sampel. Nilai hasil simulasi RMSF C α pada tiap sub yang merupakan sisi aktif dari FKBP12 yaitu 0,05 nm di dalam sub 3. Pada sub 5 terdapat 2 sisi aktif dengan nilai RMSF 0,07 nm dan 0,06 nm. Pada sub 8 hanya terdapat 1 sisi aktif dengan nilai RMSF 0,06 nm. Pada sub 11 terdapat 5 sisi aktif yaitu dengan nilai RMSF 0,10 nm, 0,09 nm, 0,07 nm, 0,10 nm, 0,11 nm. Pada sub 15 dan 17 terdapat 1 sisi aktif di tiap sub dengan nilai RMSF 0,09 nm pada sub 15 dan 0,06 nm pada sub 17. Pada sub 16 terdapat 2 sisi aktif dengan nilai RMSF 0,14 nm dan 0,15 nm. Simulasi dinamika molekul selama 40 ns menghasilkan lima konformasi protein FKBP12. Pada kelima konformasi protein FKBP12 struktur rapamycin mengalami lekukan. Interaksi ikatan hidrogen memiliki pengaruh yang lebih dominan daripada interaksi hidrofobik dalam stabilitas interaksi ligan rapamycin dan residu protein FKBP12 pada sisi aktifnya.

Kata kunci: Imunosupresi, Imunosupresan, FKBP12, Rapamycin, Dinamika Molekul, *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF).

ABSTRACT

SIMULATION OF THE MOLECULAR DYNAMICS OF FKBP12 WITH RAPAMYCIN AS LIGAND

**KORNELIUS KAWEONO
2443015284**

Immunosuppression is the reduced capacity of the immune system to effectively respond to foreign antigens, including surface antigens on tumor cells. While immunosuppressants are drugs that suppress the immune system or decrease the body's response. Immunosuppressant drugs have 5 types including glucocorticoids, cytostatics, antibodies, drugs that work on immunophylline, and other drugs. In this study, the immunosuppressant drug used was rapamycin. Selection of rapamycin because rapamycin binds to specific proteins in mammals that have an important role in the immune response, FK506 *Binding Protein 12* (FKBP12). In this study the interaction of FKBP12 protein complex and rapamycin ligand was studied by molecular dynamics simulation method. In this study, the initial complex conformation was taken from the 1FKB Protein Data Base (PDB), ligand parameterization with the general force field AMBER (GAFF) and the charge was reduced using the AM1-BBC method applied in the Antechamber program of AMBER 18. Furthermore, the method applied was the Method flooding uses artificial potential that makes sample conformation stable. The value of RMSF C α simulation results for each sub which is the active side of FKBP12 is 0.05 nm in sub 3. In sub 5 there are 2 active sides with RMSF values of 0.07 nm and 0.06 nm. In sub 8 there is only 1 active site with an RMSF value of 0.06 nm. In sub-11 there are 5 active sites, with RMSF values of 0.10 nm, 0.09 nm, 0.07 nm, 0.10 nm, 0.11 nm. In sub 15 and 17 there are 1 active side in each sub with an RMSF value of 0.09 nm in sub 15 and 0.06 nm in sub 17. In sub 16 there are 2 active sides with RMSF values of 0.14 nm and 0.15 nm. Molecular dynamics simulations for 40 ns produced five FKBP12 protein conformations. In the five FKBP12 protein conformations, the rapamycin structure has a curve. Hydrogen bond interactions have a more dominant influence than hydrophobic interactions in the stability of rapamycin ligand interactions and FKBP12 protein residues on its active side.

Keywords: Immunosuppression, Immunosuppressants, FKBP12, Rapamycin, Molecular Dynamics, *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF).

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan kasihnya penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Molekul FKBP12 Dengan Ligan Rapamycin”** dengan maksud untuk memenuhi persyaratan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung dan membantu selama pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus yang setia menemani dan memberikan hikmatNya kepada penulis.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku Dosen pembimbing pertama serta Penasehat Akademik yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt. Selaku Dosen penguji pertama yang telah memberikan banyak nasihat demi kelancaran penelitian ini.
4. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt. selaku Dosen penguji kedua yang telah memberikan bimbingan dan nasihat demi kelancaran penelitian ini.
5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Rektor, Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku Dekan dan Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Progam Studi S1 Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

6. Orang tua dan teman-teman (Monica Frederica, Michael Mikha, Kristiadi Widjaya, dll) yang selalu mendukung dan menemani penulis dari awal kuliah sampai naskah ini dapat terselesaikan.
7. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

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

Surabaya, 24 Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| ABSTRAK | i |
| ABSTRACT | ii |
| KATA PENGANTAR | .iii |
| DAFTAR ISI | .v |
| DAFTAR TABEL | vii |
| DAFTAR GAMBAR | .viii |
| DAFTAR SINGKATAN | .ix |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang Penelitian..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 3 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1. Imunosupresi..... | 4 |
| 2.2. Imunosupresan | 4 |
| 2.3. Golongan Imunosupresan | 5 |
| 2.3.1 <i>Glukokortikoid</i> | 5 |
| 2.3.2 Sitostatika..... | 5 |
| 2.3.3 Antibodi | 5 |
| 2.3.4 Obat yang bekerja pada imunofilin | 6 |
| 2.3.5 Obat lainnya | 6 |
| 2.4 <i>FK506 Binding Protein (FKBP)</i> | 6 |
| 2.5 Rapamycin | 8 |

| | Halaman |
|---|----------------|
| 2.6 Tinjauan Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik..... | 10 |
| 2.7 Tinjauan Simulasi Dinamika Molekul | 11 |
| 2.7.1 <i>Root Mean Square Deviation (RMSD)</i> | 12 |
| 2.7.2 <i>Root Mean Square Fluctuation (RMSF)</i> | 12 |
| 2.7.3 <i>Principal Component Analysis (PCA)</i> | 13 |
| 2.7.4 <i>Dihedral Angel Principal Component Analysis</i> | 13 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 17 |
| 3.1. Parameterisasi Ligan | 17 |
| 3.2. Potensial Tambahan 10 ns | 18 |
| 3.3. Analisa Data..... | 18 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | 19 |
| 4.1. Hasil | 19 |
| 4.1.1 <i>Root Mean Square Deviation (RMSD)</i> | 19 |
| 4.1.2 <i>Root Mean Square Fluctuation (RMSF)</i> | 20 |
| 4.1.3 <i>Dihedral Angel Principal Component Analysis (dPCA)</i> | 22 |
| 4.2. Pembahasan | 36 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN | 37 |
| 5.1 Kesimpulan Penelitian..... | 37 |
| 5.2 Saran Penelitian | 37 |
| DAFTAR PUSTAKA | 38 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 2.1 Tabel Interaksi Antara Residu FKBP12 Dengan Fragmen Molekul Rapamycin | 7 |
| Tabel 4.1 Jarak Interaksi Antara Residu Y26, F36, D37 dan F46 Dengan Rapamycin | 25 |
| Tabel 4.2 Jarak Interaksi Antara Residu E54, V55, I56 dan W59 Dengan Rapamycin | 26 |
| Tabel 4.3 Jarak Interaksi Antara Residu Y82, F99 dan Q53 Dengan Rapamycin | 27 |
| Tabel 4.5 Jarak Interaksi Antara Residu H87 dan I90 Dengan Rapamycin | 28 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 1.1 Visualisasi Interaksi Sisi Aktif FKBP12 Dengan Molekul Rapamycin | 3 |
| Gambar 2.1 Visualisasi Interaksi Antara Sisi Aktif FKBP12 Dengan Molekul Rapamycin Dari Percobaan X-Ray (van Duyne <i>et al.</i> , 1991) | 8 |
| Gambar 2.2 Struktur Rapamycin | 9 |
| Gambar 2.3 Visualisasi Fragmen Molekul Rapamycin Dari Percobaan X-Ray (van Duyne <i>et al.</i> , 1991) | 9 |
| Gambar 2.4 Interaksi Ikatan Hidrogen | 10 |
| Gambar 2.5 Interaksi Hidrofobik | 10 |
| Gambar 4.1 Perubahan <i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD) Terhadap Waktu | 19 |
| Gambar 4.2 Perubahan <i>Root Mean Square Fluctuation</i> (RMSF) Terhadap Atom Selama Simulasi | 20 |
| Gambar 4.3 Visualisasi 3D Dari Protein FKBP12 | 22 |
| Gambar 4.4 Urutan Atom Rapamycin Posisi 1 | 23 |
| Gambar 4.5 Urutan Atom Rapamycin Posisi 2 | 23 |
| Gambar 4.6 Sisi Aktif Residu Y26, F36, D37, F46, E54, V55, I56, W59, Y82, F99, Q53, H87, I90 | 24 |
| Gambar 4.7 Konformasi Kompleks Protein FKBP12 dan Ligan Rapamycin Dari Hasil dPCA | 24 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------|--|
| D | : <i>Aspartic Acid</i> |
| dPCA | : <i>Dihedral Principal Component Analysis</i> |
| E | : <i>Glutamic Acid</i> |
| F | : <i>Phenilalanine</i> |
| FKBP | : <i>FK506 Binding Protein</i> |
| H | : <i>Histidine</i> |
| I | : <i>Isoleucine</i> |
| PCA | : <i>Principal Component Analysis</i> |
| Q | : <i>Glutamine</i> |
| RMSD | : <i>Root Mean Square Deviation</i> |
| RMSF | : <i>Root Mean Square Fluctuation</i> |
| V | : <i>Valine</i> |
| W | : <i>Tryptophan</i> |
| Y | : <i>Tyrosine</i> |