



UNIVERSITAS PERTAHANAN REPUBLIK INDONESIA

**PREDIKSI DAN SIMULASI IKATAN SENYAWA OBAT
ANTIMALARIA TAFENOQUINE TERHADAP PROTEIN
Plasmodium falciparum KODE 1-1500 DENGAN METODE
MOLECULAR DOCKING DAN DYNAMICS DALAM UPAYA
MENDUKUNG KESEHATAN MILITER**

**ADELAIDE ALDA SYAFA
320200101002**

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
BOGOR
2024**



UNIVERSITAS PERTAHANAN REPUBLIK INDONESIA

**PREDIKSI DAN SIMULASI IKATAN SENYAWA OBAT
ANTIMALARIA TAFENOQUINE TERHADAP PROTEIN
Plasmodium falciparum KODE 1-1500 DENGAN METODE
MOLECULAR DOCKING DAN *DYNAMICS* DALAM UPAYA
MENDUKUNG KESEHATAN MILITER**

**ADELAIDE ALDA SYAFA
320200101002**

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
BOGOR
2024**

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Adelaide Alda Syafa
NIM : 320200101002
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Prediksi dan Simulasi Ikatan Senyawa
Obat Antimalaria Tafenoquine terhadap
Protein *Plasmodium falciparum* Kode 1-
1500 dengan Metode *Molecular Docking*
dan *Dynamics* dalam Upaya Mendukung
Kesehatan Militer

Pembimbing I

dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M.
Kes.

Pembimbing II

dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med.,
CIQaR

Mengetahui,

Kepala Program Studi Sarjana
Kedokteran

dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri.,
M.Kes., Sp. An-TI., KIC

Kolonel Laut (K/W) NRP 12434/P




Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan

Dr. dr. Prihat Pujowaskito Sp.JP(K).,
FIHA., MMRS

Mayor Jenderal TNI

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Adelaide Alda Syafa
NIM : 320200101002
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Prediksi dan Simulasi Ikatan Senyawa
Obat Antimalaria Tafenoquine terhadap
Protein *Plasmodium falciparum* Kode 1-
1500 dengan Metode *Molecular Docking*
dan *Dynamics* dalam Upaya Mendukung
Kesehatan Militer

| No. | Nama | Tanda Tangan | Tanggal |
|-----|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. | Pembimbing I: dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M. Kes. |  | 18/01/2024 |
| 2. | Pembimbing II: dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR |  | 18/01/2024 |
| 4. | Penguji : Ismalia Husna, S.Si., M.Biomed |  | 18/01/2024 |

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun di suatu perguruan tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar referensi.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, 11 Januari 2024



Adelaide Alda Syafa

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmannirrahiim,

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat, taufiq, dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Prediksi dan Simulasi Ikatan Senyawa Obat Antimalaria Tafenoquine terhadap Protein *Plasmodium falciparum* Kode 1-1500 dengan Metode *Molecular Docking* dan *Dynamics* dalam Upaya Mendukung Kesehatan Militer” .

Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat akademik untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran S1 Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan RI. terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari beberapa pihak yang telah memberikan bimbingan, arahan, bantuan, dan dorongan penelitian. Oleh karena itu, dalam kesempatan yang berbahagia ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Prihati Pujowaskito, Sp.JP (K),FIHA, M.M.R.S. selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Pertahanan RI.
2. dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri, M.Kes., Sp.An-TI., KIC, selaku Kepala Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Pertahanan RI.
3. dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT., M.Kes dan dr. Venty Muliana Sari S, M.Sc., MSi.Med., CIQaR selaku dosen pembimbing skripsi.
4. Dr. Arief Budi Witarto, B.Eng., M.Eng. dan Ibu Ismalia Husna, S.Si., M.Biomed selaku dosen penguji skripsi.
5. Lab Witarto untuk pelatihan *molecular docking*, dan *molecular dynamics*, serta penggunaan komputer untuk *molecular dynamics*. Penelitian ini adalah bagian dari riset bio-informatika di Lab Witarto.
6. Orang tua dan saudara , Papa Robi Yuliwasono dan Mama Almh. Sri Isdiyanti serta adik Clarisa Izza Gelsanda yang senantiasa memberi

motivasi, doa, dukungan, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

7. Seluruh dosen, staf, dan keluarga besar Prodi Kedokteran , serta rekan-rekan Cohort 1 “Aspertum” Universitas Pertahanan RI yang telah banyak membantu selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
8. Sahabat-sahabat tercinta, Elvira Rosa, Putri Salsabilla, Awallia Septiana yang selalu kebersamai, membantu, dan memberikan banyak dukungan beserta makna kehidupan selama ini.
9. Semua yang dekat dengan hati penulis yang telah mendorong penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
10. Pihak-pihak lain yang tidak bisa disebutkan satu per satu dalam memberikan kontribusi kepada penulis selama penelitian ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas kebaikan-kebaikan berbagai pihak atas bantuannya. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih kurang sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pertahanan dan bermanfaat bagi *stakeholder* terkait dalam upaya mendukung kesehatan militer.

Wa 'alaikumus salam wa rahmatullahi wabarakatuh.

Bogor, 11 Januari 2024

Adelaide Alda Syafa

ABSTRAK

Prediksi dan Simulasi Ikatan Senyawa Obat Antimalaria Tafenoquine terhadap Protein *Plasmodium falciparum* Kode 1-1500 dengan Metode *Molecular Docking* dan *Dynamics* dalam Upaya Mendukung Kesehatan Militer

Latar Belakang : Angka kematian akibat infeksi *Plasmodium falciparum* terus meningkat, mendesak kebutuhan pengembangan obat antimalaria. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, tafenoquine diketahui memiliki efek anti *Plasmodium falciparum*. Studi in-vitro telah mengkonfirmasi interaksi langsung antara tafenoquine dan protein *Plasmodium falciparum*. Berdasarkan teori ikatan protein-ligan, interaksi ini dapat dijelaskan melalui model *lock-key* dan *induced fit*.

Tujuan : Untuk mengetahui *binding affinity* secara *molecular docking* antara senyawa obat tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum* dan mengetahui stabilitas ikatan secara *molecular dynamics* antara senyawa obat tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum*.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Penelitian yang dilakukan dengan membuat gambaran atau deskripsi tentang hasil prediksi dan simulasi ikatan senyawa tafenoquine dengan protein *Plasmodium falciparum*. Langkah-langkah yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi preparasi berupa pengumpulan data struktur protein dan ligan, proses *running molecular docking* dan *molecular dynamics*, menganalisis hasil dan kesimpulan.

Hasil : Hasil *docking* menunjukkan beberapa kandidat dengan Δ Energi Ikatan positif dari rentang 2,5 – 0 , dan protein Aspartate carbamoyltransferase (Kode PDB : 7ZP2) lanjut dengan *molecular dynamics* dan diperoleh hasil bahwa tafenoquine dapat berikatan di reseptor Aspartate carbamoyltransferase namun ikatan yang dihasilkan kurang stabil .

Kesimpulan : Tafenoquine dapat berikatan dengan protein *Plasmodium falciparum*, namun pada protein yang dipilih sebagai reseptor belum menunjukkan suatu ikatan yang stabil.

Kata kunci : Malaria, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamics*, *Plasmodium falciparum*, Tafenoquine

ABSTRACT

Prediction and Simulation of the Binding of the Antimalarial Drug Tafenoquine to Plasmodium falciparum Protein Code 1-1500 using Molecular Docking and Dynamics Methods in Efforts to Support Military Health

Background: The death rate due to *Plasmodium falciparum* infection continues to increase, pressing the need for the development of antimalarial drugs. Based on the results of previous research, tafenoquine is known to have anti-*Plasmodium falciparum* effects. In-vitro studies have confirmed a direct interaction between tafenoquine and *Plasmodium falciparum* proteins. Based on protein-ligand binding theory, this interaction can be explained through lock-key and induced fit models.

Objective: To determine the binding affinity by molecular docking between the drug compound tafenoquine and *Plasmodium falciparum* protein and to determine the stability of the bond by molecular dynamics between the drug compound tafenoquine and *Plasmodium falciparum* protein.

Method: This research is descriptive research. The research was carried out by creating a picture or description of the results of predictions and simulations of the binding of the tafenoquine compound to *Plasmodium falciparum* proteins. The steps taken in this research include preparation in the form of collecting protein and ligand structure data, running molecular docking and molecular dynamics processes, analyzing results and conclusions.

Results: The docking results showed several candidates with positive Δ Binding Energy in the range of 2.5 – 0 , and the Aspartate carbamoyltransferase protein (PDB code: 7ZP2) continued with molecular dynamics and obtained results that tafenoquine could bind to the Aspartate carbamoyltransferase receptor but the resulting bonds were less stable .

Conclusion: Tafenoquine can bind to *Plasmodium falciparum* proteins, but the protein chosen as the receptor has not shown a stable bond.

Keywords : Malaria, Molecular Docking, Molecular Dynamics, *Plasmodium falciparum*, Tafenoquine

DAFTAR ISI

| | |
|------------------------------------------------------|-------------|
| LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI | iii |
| LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI | iv |
| PERNYATAAN ORISINALITAS | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| ABSTRAK | viii |
| ABSTRACT | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR SINGKATAN | xv |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan penelitian | 4 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 4 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4 Manfaat penelitian | 4 |
| 1.4.1 Manfaat bagi Pengetahuan | 4 |
| 1.4.2 Manfaat bagi Ilmu Pendidikan | 4 |
| 1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat | 4 |
| 1.4.4 Manfaat bagi Pelayanan Profesi Kedokteran..... | 4 |
| 1.4.5 Manfaat bagi Penulis | 4 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Landasan Teori..... | 5 |
| 2.1.1 Malaria | 5 |
| 2.1.2 Etiologi Malaria..... | 5 |
| 2.1.3 Epidemiologi Malaria | 7 |
| 2.1.4 Siklus Hidup | 8 |
| 2.1.5 Penyebaran dan Penularan Malaria | 9 |
| 2.1.6 Patogenesis dan Patofisiologi Malaria | 10 |

| | | |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.7 | Diagnosis Malaria | 12 |
| 2.1.8 | Obat Antimalaria | 13 |
| 2.1.9 | Metode Identifikasi Protein | 19 |
| 2.1.10 | Metode <i>Molecular Docking</i> dan <i>Molecular Dynamics</i> | 21 |
| 2.2 | Kerangka Berpikir | 23 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN | | 24 |
| 3.1 | Metode dan Desain Penelitian | 24 |
| 3.2 | Tempat dan Waktu Penelitian | 24 |
| 3.3 | Alat dan Bahan | 24 |
| 3.3.1 | Alat Perangkat Keras | 24 |
| 3.3.2 | Alat Perangkat Lunak | 25 |
| 3.4 | Variabel Penelitian | 25 |
| 3.5 | Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel | 25 |
| 3.5.1 | Populasi Penelitian | 25 |
| 3.5.2 | Sampel dan Besar Sampel Penelitian | 25 |
| 3.5.3 | Teknik Pengambilan Sampel | 25 |
| 3.6 | Prosedur Penelitian | 25 |
| 3.7 | Metode Analisis | 27 |
| 3.8 | Bahan dan Objek Penelitian | 27 |
| 3.9 | Definisi Operasional | 28 |
| 3.10 | Alur Penelitian | 29 |
| 3.11 | Aspek Etik Penelitian | 30 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | | 31 |
| 4.1 | Hasil | 31 |
| 4.1.1 | Hasil <i>Identity Matrix</i> Protein Protease <i>Plasmodium falciparum</i> dengan SARS-CoV2 | 33 |
| 4.1.2 | Hasil Pengukuran Ruang Koordinat Penambatan | 35 |
| 4.1.3 | Hasil <i>Binding affinity</i> Kompleks Reseptor-Ligan pada Penambatan Molekuler | 35 |
| 4.1.4 | Hasil Simulasi Dinamika Molekuler | 41 |
| 4.2 | Pembahasan | 43 |
| 4.2.1 | Analisis Interaksi Protein-Ligan Hasil <i>Docking</i> | 43 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.2 Simulasi Dinamika Molekuler(<i>Molecular Dynamics Simulation</i>) pada Struktur Protein <i>Plasmodium falciparum</i> yang Terpilih..... | 44 |
| 4.2.3 Analisis dan Visualisasi Interaksi Protein-Ligan pada Hasil Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamics</i>)..... | 45 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... | 47 |
| 5.1 Kesimpulan..... | 47 |
| 5.2 Saran..... | 47 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 49 |
| LAMPIRAN..... | 55 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2. 1 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> (Venugopal et al., 2020) | 9 |
| Gambar 2. 2 Daftar obat antimalaria yang disetujui WHO(Tripathi et al., 2023) | 14 |
| Gambar 2. 3 Struktur 2D Klorokuin (PubChem, 2023c) | 15 |
| Gambar 2. 4 Struktur 2D Doksisisiklin (PubChem, 2023d) | 16 |
| Gambar 2. 5 Struktur 2D Artemisinin (PubChem, 2023a) | 17 |
| Gambar 2. 6 Struktur 2D Artemisinin (PubChem, 2023a) | 17 |
| Gambar 2. 7 Struktur 2D Tafenoquine (PubChem, 2023e) | 18 |
| Gambar 2. 8 Kerangka Teori | 23 |
| Gambar 2. 9 Kerangka Konsep..... | 23 |
| Gambar 3. 1 Alur Penelitian..... | 29 |
| Gambar 4. 1 Struktur kristal transkarbamoylase aspartat dari <i>Plasmodium falciparum</i> | 32 |
| Gambar 4. 2 Struktur 3D Tafenoquine | 32 |
| Gambar 4. 3 Alur skrining protein <i>Plasmodium falciparum</i> dari PDB..... | 38 |
| Gambar 4. 4 Nilai Binding Free Energy..... | 42 |
| Gambar 4. 5 Root Mean Square Deviation antara protein dengan ligan dari hasil <i>Molecular Dynamics</i> terhadap Protein Aspartate carbamoyltransferase (Kode PDB : 7ZP2) dari <i>Plasmodium falciparum</i> dengan ligan asli (EJG ; oranye) dan dengan ligan Tafenoquine (warna biru) dengan Protein-Protein <i>Plasmodium falciparum</i> -Ligan Tafenoquine | 43 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 3. 1 Definisi Operasional | 28 |
| Tabel 4. 1 Hasil <i>Alignment</i> Protein Protease <i>Plasmodium falciparum</i> dengan SARS-CoV2..... | 33 |
| Tabel 4. 2 Data Ukuran <i>Grid Box Molecular Docking</i> | 35 |
| Tabel 4. 3 Hasil <i>Binding affinity</i> Kompleks Reseptor-Ligan | 35 |
| Tabel 4. 4 Hasil <i>Docking</i> protein <i>Plasmodium falciparum</i> Ligan Tafenoquine dengan Δ Energi Ikatan tertinggi | 39 |
| Tabel 4. 5 Hasil <i>Binding Free Energy</i> dari Simulasi Dinamika Molekuler .. | 41 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------|--------------------------------------------------------------|
| API | : <i>Annual Parasite Incidence</i> |
| ATP | : Adenosin trifosfat |
| BLAST | : <i>Basic Local Alignment Search Tool</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| EEL | : Energi Elektrostatik |
| ELISA | : <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> |
| FDA | : <i>Food and Drug Administration</i> |
| G6PD | : <i>Glucose-6-phosphate Dehydrogenase</i> |
| Kemenkes RI | : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia |
| MMPBSA | : <i>Molecular mechanic's Poisson-Boltzmann surface area</i> |
| mRNA | : <i>messenger- Ribonucleic acid</i> |
| OH | : Gugus hidroksil |
| RMSD | : <i>Root Mean Square Deviation</i> |
| RMSF | : <i>Root Mean Square Fluctuation</i> |
| RNA | : <i>Ribonucleic acid</i> |
| SARS-CoV-2 | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> |
| TNI | : Tentara Nasional Indonesia |
| tRNA | : <i>transfer-Ribonucleic acid</i> |
| PCR | : <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| PDB | : Protein Data Bank |
| WHO | : World Health Organization |