



**UNIVERSITAS PERTAHANAN RI**

**STUDI TERHADAP 2.161 PROTEIN *Plasmodium falciparum*  
SEBAGAI TARGET TAFENOKUIN DENGAN METODE  
MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS  
SIMULATION DALAM MENDUKUNG UPAYA  
PENGENDALIAN PENYAKIT MALARIA**

**MAHFUDZ SHIDIQ  
320200101043**

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

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



**UNIVERSITAS PERTAHANAN RI**

**STUDI TERHADAP 2.161 PROTEIN *Plasmodium falciparum*  
SEBAGAI TARGET TAFENOKUIN DENGAN METODE  
MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS  
SIMULATION DALAM MENDUKUNG UPAYA  
PENGENDALIAN PENYAKIT MALARIA**

**MAHFUDZ SHIDIQ  
320200101043**

**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 : Mahfudz Shidiq  
NIM : 320200101043  
Program Studi : Sarjana Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Judul Skripsi : Studi terhadap 2.161 Protein *Plasmodium falciparum* sebagai Target Tafenokuin dengan Metode *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics Simulation* dalam Mendukung Upaya Pengendalian Penyakit Malaria

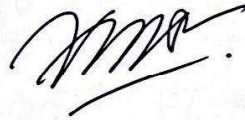
Dosen Pembimbing I,



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

Tanggal: 17 Januari 2024

Dosen Pembimbing II,



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

Tanggal: 19 Januari 2024

Mengetahui,

Kepala Program Studi Sarjana  
Kedokteran



dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri,  
M.Kes., Sp.An-TI., KIC.  
Kolonel Laut (K/W) 12434/P  
Tanggal: 18 Januari 2024



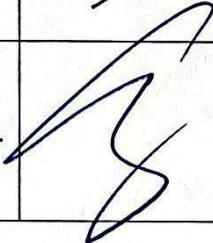
Dekan Fakultas Kedokteran dan  
Ilmu Kesehatan



Dr. dr. Prihati Pujowaskito,  
Sp.JP (K),FIHA, M.M.R.S.  
Mayor Jenderal TNI  
Tanggal: 18 Januari 2024

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Mahfudz Shidiq  
NIM : 320200101043  
Program Studi : Sarjana Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Judul Skripsi : Studi terhadap 2.161 Protein *Plasmodium falciparum* sebagai Target Tafenokuin dengan Metode *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics Simulation* dalam Mendukung Upaya Pengendalian Penyakit Malaria

No.	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Dosen Pembimbing I: dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M. Kes.		17/01/2024
2.	Dosen Pembimbing II: dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR		18/01/2024
3.	Dosen Penguji I: Dr. dr. Prihati Pujowaskito, Sp. JP(K), FIHA., M.M.R.S Mayor Jenderal TNI		17/01/2024

## 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 Pustaka.

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

Bogor, 18 Januari 2024



Mahfudz Shidiq

## KATA PENGANTAR

Puji syukur Alhamdulillah peneliti panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul: “Studi terhadap 2.161 Protein *Plasmodium falciparum* sebagai Target Tafenokuin dengan Metode *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics Simulation* dalam Mendukung Upaya Pengendalian Penyakit Malaria” dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Pertahanan RI.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu, pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terima kasih kepada:

1. Mayor Jenderal TNI Dr. dr. Prihati Pujowaskito, Sp. JP(K), FIHA., M.M.R.S, Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan serta sebagai penguji 2 pada sidang skripsi yang telah memberikan izin dan masukan kepada peneliti sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini secara tepat waktu.
2. Kolonel Laut (K/W) dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri, M.Kes., Sp.An-TI., KIC., Kepala Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan yang telah memberikan perizinan dalam melakukan penelitian.
3. dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M.Kes., selaku dosen pembimbing 1 yang telah membimbing, membina, dan memberikan ilmu kepada peneliti sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
4. dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR, selaku dosen pembimbing 2 dan pembimbing akademik peneliti yang telah mendidik, memberikan wawasan, serta senantiasa menjadi tempat peneliti untuk berkonsultasi mengenai penelitian.

5. Brigadir Jenderal TNI (Purn.) Dr. dr. Soroy Lardo, Sp. PD., K-PTI., FINASIM., selaku dosen penguji 1 pada seminar proposal yang telah menyampaikan saran, ulasan, dan kritik konstruktif dalam proses pengembangan penelitian.
6. Dr. Arief Budi Witarto, B.Eng., M.Eng., selaku Kepala Laboratorium Medical Biodefense Research Center (MBRC) yang telah berperan besar dalam mengformulasikan judul dan ide penelitian, memfasilitasi pelaksanaan penelitian, memberikan wawasan dan pengetahuan, jua mendampingi proses penelitian dari awal hingga akhir penulisan naskah skripsi.
7. Dr. Setyanto Tri Wahyudi, S.Si., M.Si., pakar bioinformatika yang telah bersedia memberi kuliah, pengetahuan, dan pengajaran mengenai dasar bioinformatika hingga teknis pengoperasian serta menjadi tempat berdiskusi dan konsultasi selama pelaksanaan penelitian.
8. Bapak Subekhan, Ibu Tri Wahyudiwati, orang tua peneliti yang telah senantiasa mendukung, mendoakan, dan memberikan restu kepada peneliti, serta kepada saudari-saudari peneliti, Kak Sabil, Sabrina, dan Sofia, yang turut mendukung peneliti.
9. dr. Sissy., Sp.DV., dosen yang telah memfasilitasi peneliti dalam menganalisis hasil penelitian selama cuti akhir tahun sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu.
10. Seluruh dosen, laboran, dan staf Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unhan RI, yang telah memberikan ilmu, wawasan, pengetahuan, serta bimbingan selama masa preklinik.
11. Rekan bimbingan skripsi, Adelaide Alda Syafa, Hazel Fairuz Shidqi, dan Agri Lesmana, yang telah menjadi saksi dalam penyelesaian penelitian ini, menjadi rekan bertukar pikiran, dan senantiasa mendukung proses penelitian.
12. Rekan-rekan ASPERTUM, terkhusus kepada saudara asuh akademik, Miko Dharma Alrasyid dan Mochammad Hafizh Akram yang telah

menjadi wadah diskusi, tempat meminta pendapat serta saran, juga rekan yang selalu mendukung peneliti selama masa sarjana peneliti.

13. Bagi seluruh pihak yang tidak sempat untuk disebutkan satu persatu, peneliti mengucapkan terima kasih atas setiap dukungan, doa, dan bantuan yang telah diberikan.

Semoga kebaikan yang diberikan oleh berbagai pihak mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa. Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan, dan dengan rendah hati mengharapkan kritik serta saran yang membangun untuk meningkatkan kesempurnaannya. Terakhir, diharapkan bahwa skripsi ini dapat memberikan kontribusi positif pada pengembangan ilmu kesehatan dan memberikan manfaat bagi para pemangku kepentingan terkait dalam upaya pengendalian penyakit malaria.

Bogor, 16 Januari 2024

Mahfudz Shidiq

## ABSTRAK

### STUDI TERHADAP 2.161 PROTEIN *Plasmodium falciparum* SEBAGAI TARGET TAFENOKUIN DENGAN METODE *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION* DALAM MENDUKUNG UPAYA PENGENDALIAN PENYAKIT MALARIA

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* dan menjadi beban kesehatan dunia. Tafenokuin merupakan antimalaria yang telah diberi izin edar FDA pada 2018 untuk terapi malaria vivax. Studi terbaru menunjukkan potensi efikasi tafenokuin dalam penyembuhan malaria falsiparum, meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami. Penelitian molekuler *in silico*, termasuk *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation*, menjadi metode efisien dan cepat untuk memahami interaksi obat dengan protein reseptor secara komputasi dan sebagai penelitian tahap awal dalam pengembangan obat. Penelitian ini merupakan studi *in silico* dengan tujuan untuk menganalisis interaksi ikatan antara tafenokuin dengan protein *Plasmodium falciparum* untuk membuktikan potensi tafenokuin sebagai antimalaria falsiparum. Studi ini merupakan studi *in silico* dengan jenis penelitian berupa deskriptif observasional. Pendekatan metode yang digunakan adalah metode *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation*. Analisis *molecular dynamics simulation* menggunakan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan nilai *binding free energy*. Hasil yang didapatkan, dari 2.161 sampel protein yang diteliti, terpilih 55 protein *P. falciparum* menjadi target. Dari 55 protein, terdapat 23 protein memiliki ikatan lebih kuat dengan tafenokuin dibandingkan dengan ligan protein. Protein cysteine protease falcipain-2 dipilih sebagai protein yang dianalisis dengan *molecular dynamics simulation*. Nilai rata-rata RMSD ikatan falcipain-2 dengan tafenokuin sebesar 2.63 Å, lebih rendah dibandingkan dengan nilai RMSD ligan protein, yaitu E64 dengan nilai sebesar 3.7 Å. Kompleks falcipain-2 dengan tafenokuin memiliki nilai *binding free energy* ( $\Delta G$ ) total sebesar -15.55 kkal/mol, lebih rendah dibandingkan dengan E64, yaitu -8.74 kkal/mol. Hasil ini menunjukkan stabilitas ikatan dengan tafenokuin lebih baik dibandingkan dengan ligan protein awal. Berdasarkan hasil penelitian, secara komputasi tafenokuin memiliki potensi sebagai antimalaria falsiparum.

**Kata kunci:** tafenokuin, malaria falsiparum, *molecular docking*, *molecular dynamics simulation*, falcipain-2

## ABSTRACT

### **STUDY ON 2,161 *Plasmodium falciparum* PROTEINS AS TAFENOKUIN TARGETS BY MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION METHODS IN SUPPORT OF MALARIA DISEASE CONTROL MEASURES**

*Malaria is an infectious disease caused by parasites of the genus Plasmodium and is a global health burden. Tafenoquine is an antimalarial that was licensed by the FDA in 2018 for the treatment of vivax malaria. Recent studies have shown the potential efficacy of tafenoquine in curing falciparum malaria, although its mechanism of action is not fully understood. In silico molecular research, including molecular docking and molecular dynamics simulation, is an efficient and rapid method to computationally understand drug interactions with receptor proteins and as early stage research in drug development. This study is an in silico study with the aim to analyze the binding interaction between tafenoquine and Plasmodium falciparum proteins to prove the potential of tafenoquine as a falciparum antimalarial. This study is an in silico study with descriptive observational research. The method approach used is molecular docking and molecular dynamics simulation method. Analysis of molecular dynamics simulation using Root Mean Square Deviation (RMSD) parameters and binding free energy values. The results obtained, from 2,161 protein samples studied, 55 P. falciparum proteins were selected as targets. Of the 55 proteins, there are 23 proteins that have stronger binding with tafenoquine than the protein ligand. The protein cysteine protease falcipain-2 was selected as the protein analyzed by molecular dynamics simulation. The average RMSD value of falcipain-2 binding with tafenoquine was 2.63 Å, lower than the RMSD value of the protein ligand, E64 with a value of 3.7 Å. The falcipain-2 complex with tafenoquine has a total binding free energy ( $\Delta G$ ) value of -15.55 kcal/mol, lower than that of E64, which is -8.74 kcal/mol. This result shows the stability of the bond with tafenoquine is better than the initial protein ligand. Based on the results, tafenoquine has computational potential as a falciparum antimalarial.*

**Keywords:** *tafenoquine, malaria falciparum, molecular docking, molecular dynamics simulation, falcipain-2*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK (Bahasa Indonesia).....	viii
ABSTRACT (Bahasa Inggris).....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat akademik.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Landasan Teori.....	6
2.1.1 Malaria dan epidemiologi.....	6
2.1.2 Etiologi dan faktor risiko malaria.....	7
2.1.3 Patogenesis dan patofisiologi malaria.....	10
2.1.4 Diagnosis malaria.....	12
2.1.5 Pencegahan dan pengendalian malaria.....	13
2.1.6 Protein target tafenukuin.....	27
2.1.7 ClustalQ.....	29

2.1.8	<i>Molecular docking</i> .....	29
2.1.9	PyMOL.....	30
2.1.10	LigPlot+ .....	31
2.1.11	<i>Molecular dynamics simulation</i> .....	31
2.2	Hasil Penelitian Terdahulu.....	34
2.3	Kerangka Berpikir.....	36
2.4	Kerangka Konsep.....	37
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>38</b>
3.1	Desain Penelitian .....	38
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.2.1	Tempat penelitian .....	38
3.2.2	Waktu penelitian .....	38
3.3	Alat dan Bahan.....	38
3.3.1	Alat .....	38
3.3.2	Bahan .....	39
3.3.3	Sekuens protein <i>Plasmodium falciparum</i> .....	39
3.3.4	Struktur 3D protein <i>Plasmodium falciparum</i> .....	39
3.3.5	Struktur 3D tafenukuin .....	39
3.4	Variabel Penelitian .....	40
3.5	Populasi dan Sampel .....	40
3.5.1	Populasi penelitian.....	40
3.5.2	Sampel penelitian .....	40
3.6	Prosedur Penelitian .....	43
3.6.1	Alur penelitian .....	43
3.6.2	Prosedur pengambilan data .....	43
3.6.3	<i>Molecular docking</i> .....	44
3.6.4	<i>Molecular dynamics simulation</i> .....	45
3.7	Metode Analisis.....	46
3.7.1	Analisis <i>molecular docking</i> .....	46
3.7.2	Analisis <i>molecular dynamics simulation</i> .....	46
3.8	Aspek Etik Penelitian.....	47

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
4.1 Hasil .....	48
4.1.1 Pemilihan protein target .....	48
4.1.2 Gambaran interaksi ikatan dengan <i>molecular docking</i> .....	52
4.1.3 Analisis nilai <i>binding affinity</i> pada <i>molecular docking</i> .....	59
4.1.4 Gambaran ikatan residu asam amino protein <i>Plasmodium falciparum</i> dengan tafenukuin .....	65
4.1.5 <i>Molecular dynamics simulation</i> .....	95
4.1.6 Gambaran stabilitas ikatan pada <i>molecular dynamics simulation</i> .....	95
4.2 Pembahasan .....	97
4.2.1 Pemilihan protein target .....	98
4.2.2 <i>Molecular docking</i> .....	100
4.2.3 <i>Molecular dynamics simulation</i> .....	103
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>107</b>
5.1 Kesimpulan .....	107
5.2 Saran .....	108
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>109</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>116</b>

## DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1 Persamaan dan Perbedaan dengan Penelitian Sebelumnya ...	34
Tabel 3.1 Struktur 3D dan Nama Ligan.....	40
Tabel 3.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	41
Tabel 4.1 Protein Plasmodium falciparum Jenis Protease .....	49
Tabel 4.2 Nilai Binding Affinity dengan Metode Redocking .....	53
Tabel 4.3 Nilai Binding Affinity dengan Metode Cross Docking .....	56
Tabel 4.4 Nilai Perbedaan Nilai Binding Affinity antara Ligan Protein dan Tafenokuin.....	60
Tabel 4.5 Analisis Kompleks Protein Target dengan Tafenokuin dengan Ligplot+ .....	67
Tabel 4.6 Komponen Energi MM-PBSA Protein Falcipain-2 dengan Tafenokuin dan E64.....	105

## DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1 Siklus Hidup Plasmodium.....	8
Gambar 2.2 Struktur Kuinin .....	17
Gambar 2.3 Struktur Tetrasiklin (Kiri) dan Doksisisiklin (Kanan).....	18
Gambar 2.4 Struktur Artemisinin (Kiri), Artesunat (Tengah), Artemether (Kanan).....	20
Gambar 2.5 Struktur Pirimetamin (Kiri) dan Proguanil (Kanan) .....	22
Gambar 2.6 Struktur Primakuin.....	23
Gambar 2.7 Struktur Tafenokuin.....	25
Gambar 2.8 Hipotesis Mekanisme Antiplasmodial dan Toksisitas Tafenokuin.....	26
Gambar 2.9 Bagan Kerangka Teori .....	36
Gambar 2.10 Bagan Kerangka Konsep .....	37
Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian.....	43
Gambar 3.2 Bagan Prosedur Molecular Docking .....	45
Gambar 3.3 Bagan Prosedur Molecular Dynamics Simulation.....	46
Gambar 4.1 Alur Pemilihan Protein Target dari Protein Data Bank .....	52
Gambar 4.2 Grafik Protein Berdasarkan Perubahan Nilai Energi Redocking dan Cross Docking .....	64
Gambar 4.3 Visualisasi Hasil Molecular Docking antara Cysteine Protease Falcipain 2 dengan Tafenokuin (Hijau) dan Epoksisuksinat/E64 (Biru Muda) .....	66
Gambar 4.4 Grafik Nilai RMSD Falcipain-2 dengan Tafenokuin dan E64	96
Gambar 4.5 Grafik Nilai $\Delta G_{total}$ Falcipain-2 dengan Tafenokuin dan E64 .....	97

## DAFTAR SINGKATAN

CD36	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
CSA	<i>Chondroitin Sulfate A</i>
CSP	<i>Circumsporozoite</i>
CYP2D6	<i>Cytochrome 450 2D6</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EPR	<i>Electron Paramagnetic Resonance</i>
FDA	Food and Drug Administration
FRET	<i>Forster Resonance Energy Transfer</i>
G6PD	<i>Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase</i>
HSP	<i>Heparan Sulfate Proteoglycan</i>
ICAM1	<i>Intracellular Adhesion Molecule 1</i>
IFA	<i>Imunofluorescence Assay</i>
IRS	<i>Indoor Residual Spraying</i>
Kemendes RI	Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LLIN	<i>Long Lasting Insecticidal Nets</i>
MSA	<i>Multiple Sequence Alignment</i>
MSP-1	<i>Merozoite Surface Protein-1</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PVM	<i>Parasitophorous Vacuolar Membrane</i>
RDT	<i>Rapid Diagnostic Test</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SM	Sebelum Masehi
TMPS2	<i>Human Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
TNI	Tentara Nasional Indonesia
TSP	<i>Trombospondin</i>
WHO	World Health Organization