

**PENGARUH PEMILIHAN JARAK TRAYEKTORI
HASIL SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL TERHADAP
PERUBAHAN ENERGI BEBAS PENGIKATAN
PROTEIN FKBP12 - RAPAMYCIN DENGAN METODE
*UMBRELLA SAMPLING***



DILLA LORENSA

2443020192

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2024

**PENGARUH PEMILIHAN JARAK TRAYEKTORI HASIL
SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL TERHADAP PERUBAHAN
ENERGI BEBAS PENGIKATAN PROTEIN FKBP12 - RAPAMYCIN
DENGAN METODE *UMBRELLA SAMPLING***

SKRIPSI

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

**OLEH :
DILLA LORENSA
2443020192**

Telah disetujui pada tanggal 11 Desember 2024 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



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 : **“Pengaruh Pemilihan Jarak Trayektori Hasil Simulasi Dinamika Molekul terhadap Perubahan Energi Bebas Pengikatan Protein FKBP12-Rapamycin dengan Metode *Umbrella Sampling*”** 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



Dilla Lorensa
2443020192

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



Dilla Lorensa
2443020192

ABSTRAK

PENGARUH PEMILIHAN JARAK TRAYEKTORI HASIL SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL TERHADAP PERUBAHAN ENERGI BEBAS PENGIKATAN PROTEIN FKBP12 - RAPAMYCIN DENGAN METODE UMBRELLA SAMPLING

DILLA LORENSA
2443020192

Legionnaires' disease merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. Salah satu faktor virulensi utama bakteri ini adalah protein MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*), MIP juga memiliki struktur yang mirip dengan FKBP12 karena itu kedua protein berinteraksi dengan inhibitor FK506 dan *Rapamycin* dengan cara yang sama. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemilihan selisih jarak COM terhadap perhitungan ΔG . Metode US (*Umbrella Sampling*) adalah teknik yang digunakan untuk memperoleh profil energi bebas melalui pengambilan sampel konformasi yang ditingkatkan sepanjang koordinat reaksi. Pada penelitian ini diperoleh hasil perhitungan ΔG masing-masing (A) -59,259 kJ/mol, (B) -68,268 kJ/mol, (C) -74,27 kJ/mol, dan (D) -55,354 kJ/mol. Hasil penelitian menunjukkan semakin meningkat selisih jarak maka celah akan semakin bertambah ini menyebabkan penurunan perubahan energi bebas.

Kata kunci: FKBP12, *Rapamycin*, Perhitungan perubahan energi bebas, US (*Umbrella Sampling*), Simulasi Dinamika Molekul

ABSTRACT

THE EFFECT OF TRAYECTORY DISTANCE SELECTION FROM MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION RESULTS ON CHANGES IN FREE ENERGY OF FKBP12 - RAPAMYCIN USING THE UMBRELLA SAMPLING METHOD

DILLA LORENSA
2443020192

Legionnaires' disease is a disease caused by the bacterium *Legionella pneumophila*. One of the main virulence factors of this bacterium is the MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) protein, MIP also has a similar structure to FKBP12 therefore both proteins interact with FK506 and *Rapamycin* inhibitors in the same way. This study aims to determine the effect of COM distance difference selection on ΔG calculation. The US (*Umbrella Sampling*) method is a technique used to obtain free energy profiles through enhanced conformational sampling along the reaction coordinates. In this study, the calculation results of ΔG were obtained respectively (A) -59.259 kJ/mol, (B) -68.268 kJ/mol, (C) -74.27 kJ/mol, and (D) -55.354 kJ/mol. The results show that as the distance difference increases, the gap will increase, causing a decrease in free energy changes.

Keywords: FKBP12, *Rapamycin*, Free energy change calculation, US (Umbrella Sampling), Molecular Dynamics Simulation

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Pengaruh Pemilihan Jarak Trayektori Hasil Simulasi Dinamika Molekul terhadap Perubahan Energi Bebas Pengikatan Protein FKBP12-Rapamycin dengan Metode Umbrella Sampling”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksud untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

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

1. Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang sudah selalu berkarya dalam hidup penulis sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik. Karena penulis bisa ada sampai hari ini semuanya hanya karena kemurahan dan kebaikan Tuhan.
2. Ph.D. apt. Sumi Wijaya, S.Si. 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.
3. Dr.phil.nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing dan dosen penasehat akademik yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing penulis dalam menyusun skripsi dan membimbing penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

4. apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si dan Dr. Yudy Tjahjono B.Sc.Biol., M.Sc.Biol selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan saran demi kelancaran penelitian ini.
5. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
6. Kepada kedua orang tua dan seluruh keluarga penulis ucapkan terima kasih atas segala dukungan, perjuangan, pengorbanan, motivasi serta doa yang selalu diberikan kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan studinya sampai meraih gelar sarjana.
7. Terima kasih kepada Afito Dianova Meyvada, kepada teman-teman seperjuangan (Meydina, Rida, dan Putri, Rezza) serta teman-teman seperjuangan dalam skripsi farmasi komputasi (Riela, Christianty, Tiara) terima kasih telah mendukung, membantu, memberi semangat, dan menemani dalam segala keadaan sehingga kita dapat menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini secara bersama-sama.

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 disempurnakan.

Surabaya, 29 November 2024

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. <i>Legionnaires' disease</i>	5
2.1.1. Epidemiologi <i>Legionnaires' disease</i>	5
2.1.2. Patogenesis <i>Legionnaires' disease</i>	6
2.1.3. Pengobatan penyakit <i>Legionnaires' disease</i>	6
2.2. FK506 Binding Protein (FKBP)	7
2.3. <i>Rapamycin</i>	8
2.4. Simulasi Dinamika Molekul	9
2.4.1. Medan Gaya	10
2.5. <i>Umbrella Sampling</i>	12
BAB 3. METODE PENELITIAN	18
3.1. Alat dan Bahan Penelitian	18
3.1.1. Alat Penelitian	18

	Halaman
3.1.2. Bahan Penelitian	19
3.2. Prosedur Penelitian.....	19
3.2.1. Mendapatkan Struktur Awal	19
3.2.2. Mendapatkan Topologi Gromacs	20
3.2.3. Mencapai Kesetimbangan	20
3.2.4. Menjalankan Simulasi.....	20
3.2.5. Simulasi <i>Umbrella Sampling</i>	20
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1. Hasil.....	22
4.2. Pembahasan	27
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	30
5.1. Kesimpulan.....	30
5.2. Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Parameter Variabel	21
Tabel 4.1. Hasil Perhitungan Energi Rata-rata Beserta Selisih Energi Rata-rata (kJ/mol) dan Jarak COM Beserta Selisih Jarak COM (nm).....	22
Tabel 4.2. Variasi Jarak COM Awal untuk Perhitungan Perubahan Energi Bebas.....	27

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Visualisasi Protein Data Base (PDB) FKBP <i>Rapamycin</i> Menggunakan Aplikasi VMD.	8
Gambar 2.2. Struktur <i>Rapamycin</i>	9
Gambar 4.1. Grafik Selisih Energi terhadap Trayektori	23
Gambar 4.2. Grafik Selisih Jarak COM terhadap Trayektori	24
Gambar 4.3. Grafik Histogram dari Konfigurasi dalam Trayektori <i>Umbrella Sampling</i>	25
Gambar 4.4. Grafik Energi Bebas (kJ/mol) terhadap Koordinat Reaksi (nm).....	26

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
COM	: <i>Center of mass</i>
FKBP12	: <i>FK506 Binding Protein</i>
GROMACS	: <i>Groningen Machine for Chemical Simulations</i>
LCV	: <i>Legionella Containing Vacole</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area</i>
mTOR	: <i>Mammalian target of Rapamycin</i>
NPT	: <i>Ensembl N, Pressure, and Temperature</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PMF	: <i>Potential Mean Force</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Prolyl cis/trans Isomerase</i>
RyRs	: <i>Reseptor Ryanodine</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
TGF- β I	: <i>Transforming growth factor-β reseptor I</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
US	: <i>Umbrella Sampling</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>