

**PENGARUH JARAK ANTARA PROTEIN MIP DAN
RAPAMYCIN TERHADAP INTERAKSI IKATAN
HIDROGEN DAN INTERAKSI HIDROFOBİK DENGAN
MENGUNAKAN *UMBRELLA SAMPLING***



TIARA WULANDARI ADI SUYANTO

2443020255

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2024

**PENGARUH JARAK ANTARA PROTEIN MIP DAN
RAPAMYCIN TERHADAP INTERAKSI IKATAN
HIDROGEN DAN INTERAKSI HIDROFOBİK
DENGAN MENGGUNAKAN *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 :

TIARA WULANDARI ADI SUYANTO

2443020255

Telah disetujui pada tanggal 17 Desember 2024 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt.
NIK. 241.18.0996

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Pengaruh Jarak Antara Protein MIP dan Rapamycin Terhadap Interaksi Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik Dengan Menggunakan *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, 2 Januari 2025



Tiara Wulandari Adi Suyanto
2443020255

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, 2 Januari 2025



Tiara Wulandari Adi Suyanto
2443020255

ABSTRAK

PENGARUH JARAK ANTARA PROTEIN MIP DAN RAPAMYCIN TERHADAP INTERAKSI IKATAN HIDROGEN DAN INTERAKSI HIDROFOBİK DENGAN MENGGUNAKAN UMBRELLA SAMPLING

TIARA WULANDARI ADI SUYANTO
2443020255

MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) meningkatkan virulensi berbagai patogen, termasuk *Legionella pneumophilla*. MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) adalah protein dari keluarga FKBP atau protein pengikat FK506 yang dapat menunjukkan aktivitas enzim peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase). Penelitian ini akan dilakukan simulasi lanjutan menggunakan metode *Umbrella Sampling* dengan kecepatan tarikan 0,01 nm ps⁻¹ terhadap interaksi antara protein MIP dengan ligan rapamycin. Ikatan hidrogen memainkan peran penting dalam menstabilkan interaksi protein-ligan. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara residu rapamycin dan FKBP12 berkontribusi pada stabilitas kompleks. Topologi struktur disetimbangkan dengan GROMACS dan dilanjutkan dengan metode *Umbrella Sampling*. Hasil setelah simulasi selama 450ns menunjukkan perubahan yang terjadi pada ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dalam selang waktu 50ps, 70ps, 100ps, 125ps, 140ps, 185, 195ps, 255ps. Interaksi Hidrofobik yang paling stabil adalah interaksi ikatan hidrogen dengan residu Y109 dengan oksigen karbonil pada gugus keton. Ikatan hidrogen yang pertama kali terputus adalah pada gugus karboksilat pada rantai samping dari residu D66.

Kata kunci: *Macrophage Infectivity Potentiator*, *Umbrella Sampling*, Rapamycin, Ikatan Hidrogen, Ikatan Hidrofobik.

ABSTRACT

EFFECT OF DISTANCE BETWEEN MIP PROTEIN AND RAPAMYCIN ON HYDROGEN BONDING INTERACTION AND HYDROPHOBIC INTERACTION USING UMBRELLA SAMPLING

TIARA WULANDARI ADI SUYANTO

2443020255

MIP (Macrophage Infectivity Potentiator) increases the virulence of various pathogens, including *Legionella pneumophila*. MIP (Macrophage Infectivity Potentiator) is a protein from the FKBP family or FK506-binding protein that can exhibit peptidyl-prolyl cis/trans isomerase enzyme activity. (PPIase). This research will conduct advanced simulations using the Umbrella Sampling method with a pulling speed of 0.01 nm ps⁻¹ on the interaction between the MIP protein and the rapamycin ligand. Hydrogen bonds play an important role in stabilizing protein-ligand interactions. The hydrogen bonds formed between rapamycin residues and FKBP12 contribute to the stability of the complex. The topology of the structure was equilibrated with GROMACS and followed by the Umbrella Sampling method. The results after a 450ns simulation show changes in hydrogen bonds and hydrophobic interactions over intervals of 50ps, 70ps, 100ps, 125ps, 140ps, 185ps, 195ps, and 255ps. The most stable hydrophobic interaction is the hydrogen bond between residue Y109 and the carbonyl oxygen in the ketone group. The first hydrogen bond to break is in the carboxylate group on the side chain of residue D66.

Keywords: Macrophage Infectivity Potentiator, Umbrella Sampling, Rapamycin, Hydrogen Bonding, Hydrophobic Bonding.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis kepada Tuhan Yesus Kristus, atas limpahan hikmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul: **Pengaruh Jarak Antara Protein MIP dan Rapamycin Terhadap Interaksi Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik Dengan Menggunakan *Umbrella Sampling*** dapat terselesaikan. Penelitian ini merupakan kewajiban bagi setiap mahasiswa Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan tujuan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh kelulusan pada tingkat Sarjana (S1) pada program studi Farmasi.

Penulisan skripsi tidak terlepas dari lika-liku dan tantangan yang penulis hadapi. Namun, berkat dukungan dan doa dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai, melindungi dan memberkati serta Bunda Maria yang selalu membimbing dan mendoakan penulis mulai dari awal penyusunan hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
2. Dr.phil, nat. E.Catherina Widjajakusuma, selaku pembimbing yang dengan sabar memberikan pengajaran, bimbingan, arahan serta masukan yang sangat berharga.
3. Dr. F.V. Lanny Hartanti S.Si., M.Si selaku penasihat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
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. Dosen–dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu persatu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
6. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
7. Orang tua tercinta Sri teguh Adi Suyanto dan Nur Azmilla dan adik Mila Rahayu Adi Suyanto yang senantiasa memberikan doa dan dukungan yang tulus serta kasih sayang tanpa henti.
8. Arlo Mario Dendi sebagai teman hidup yang senantiasa memberi bantuan, doa dan dukungan moral yang tulus serta kasih sayang tanpa henti kepada penulis.
9. Sahabat-sahabat dekat, Vyo, Ocha, Pipit, atas kebersamaan, dukungan, dan motivasi yang diberikan.
10. Rekan-rekan seperjuangan, seangkatan, dan seperbimbingan di Program Studi Farmasi atas kebersamaan dan semangat dalam menempuh segala perjalanan akademik ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu namun turut berperan dalam kelancaran penulisan skripsi ini. Dengan selesainya buku penelitian ini, penulis berharap semoga buku ini dapat membawa manfaat bagi para pembaca serta dapat berkontribusi positif kedepannya bagi semua pihak yang berkepentingan. Penulis juga berharap agar penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut sehingga dapat mendukung perkembangan ilmu pengetahuan.

Dalam proses penulisan ini, Penulis menyadari bahwa penyusunan penelitian ini masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun kami harapkan untuk perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, dengan segala kerendahan hati, penulis memohon maaf apabila terdapat kesalahan baik yang disengaja maupun tidak disengaja. Terimakasih.

Surabaya, 2 Januari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan Mengenai <i>Legionnaires' Disease</i>	4
2.1.1. Epidemiologi.....	4
2.1.2. Patogenesis	5
2.1.3. Pengobatan.....	6
2.2. Tinjauan Mengenai <i>Macrophage Infectivity Potentiator (MIP)</i>	7
2.3. Jenis Ikatan Reseptor Ligan.....	8
2.3.1. Interaksi Ikatan Hidrogen	8
2.3.2. Interaksi Ikatan Hidrofobik.....	9
2.4. Rapamycin.....	9
2.5. Simulasi Dinamika Molekul	11
2.5.1. Medan Gaya.....	12
2.6. <i>Umbrella Sampling</i>	14

BAB 3. METODE PENELITIAN.....	20
3.1. Alat dan Bahan	20
3.1.1. Alat Penelitian.....	20
3.1.2. Bahan Penelitian.....	21
3.2. Prosedur Penelitian	21
3.2.1. Mendapatkan Struktur Awal	21
3.2.2. Mendapatkan Topologi GROMACS	22
3.2.3. Mencapai Keseimbangan.....	22
3.2.4. Menjalankan Simulasi	22
3.2.5. Simulasi <i>Umbrella Sampling</i>	22
3.2.6. Analisis Trayektori	23
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	24
4.1. Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	24
4.1.1. Interaksi Ikatan Hidrogen dan Hidrofobik	24
4.1.2. Visualisasi Protein MIP Selama Pemutusan	25
4.2. Pembahasan	30
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	32
5.1. Kesimpulan.....	32
5.2. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul.....	23
Tabel 4.1 Visualisasi 2D dari interaksi ikatan hidrogen.....	25

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Visualisasi interaksi ikatan hidrogen.....	9
Gambar 2.2 Struktur Rapamycin (Ceyman <i>et al</i> , 2008).....	10
Gambar 4.1 Grafik interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik antara residu dengan ligan. Visualisasi ikatan hidrogen pada huruf A, B, C, D dan E. Untuk visualisasi interaksi hidrofobik pada huruf F tersebut dapat dilihat pada tabel 4.1	24
Gambar 4.2 Hasil visualisasi tumpang tindih struktur protein MIP dan ligan rapamycin pada waktu 50 ps (<i>green</i>), 70 ps (<i>blue</i>), 100 ps (<i>yellow</i>), 125 ps (<i>ochre</i>) 140 ps (<i>gray</i>), 185 ps (<i>purple</i>), 195 ps (<i>cyan</i>) dan 255 ps (<i>magenta</i>).	26
Gambar 4.3 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 70 ps (<i>blue</i>).	26
Gambar 4.4 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 100 ps (<i>yellow</i>).	27
Gambar 4.5 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 125 ps (<i>ochre</i>).	27
Gambar 4.6 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 140 ps (<i>gray</i>).	28
Gambar 4.7 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 185 ps (<i>purple</i>).	28
Gambar 4.8 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 195ps (<i>cyan</i>).	29
Gambar 4.9 Perubahan struktur tiga dimensi asam amino sisi aktif pada <i>snapshot</i> 255 ps (<i>magenta</i>).	29

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
CKI	: <i>Cyclin Kinase Inhibitor</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
GROMACS	: <i>GROningen MACHine for Chemical Simulations</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic acid</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>
NAMD	: <i>Nanoscale Molecular Dynamics</i>
NMR	: <i>Nuclear magnetic resonance</i>
NPT	: <i>Normal, Pressure, and Temperature</i>
NVT	: <i>Normal, Volume, and Temperature</i>
OpenGL	: <i>Open Graphics Library</i>
PAHO	: <i>Pan American Health Organization</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PPIase	: <i>peptidylprolyl isomerase</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
tRNA	: <i>Transfer Ribonucleic acid</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
WHAM	: <i>Weighted Histogram Analysis Method</i>