

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-RAPAMYCIN
DENGAN METODE MMPBSA**



KRESENSIA NOU JERUBU

2443018167

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2022

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-RAPAMYCIN DENGAN
METODE MMPBSA**

SKRIPSI

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

OLEH:

KRESENSIA NOU JERUBU

2443018167

Telah disetujui pada tanggal 15 Desember 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



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

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/karya ilmiah saya, dengan judul: **Perhitungan Energi Bebas MIP-Rapamycin dengan metode MMPBSA** 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, 15 Desember 2022



Kresensia Nou Jerubu
2443018167

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagairisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan atau pencabutan gelar yang diperoleh.

Surabaya, 15 Desember 2022



Kresensia Nou Jerubu
2443018167

ABSTRAK

PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-RAPAMYCIN DENGAN METODE MMPBSA

KRESENSIA NOU JERUBU
2443018167

Penyakit *Legionnaire* disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. Penyakit infeksi bakteri masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting. Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antibiotik, antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu lama dan berulang-ulang menyebabkan terjadinya resistensi. *Macrophage infectivity potentiator* (Mip) adalah faktor virulensi dalam berbagai patogen termasuk *Legionella pneumophila*. Perhitungan perubahan energi bebas bertujuan untuk mengetahui afinitas, kestabilan, kespontanan dan interaksi antara ligan dan protein target. Dalam penelitian ini digunakan metode *molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area* (MMBPSA) untuk menghitung perubahan energi bebas interaksi antara kompleks Mip-Rapamycin. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung energi bebas ikatan rapamycin terhadap Mip. Hasil dari penelitian ini diperoleh energi van der Waal -230,704 kJ/mol, energi elektrostatik -105,983 kJ/mol, pelarutan polar 184,214 kJ/mol, Energi nonpolar yang terdiri dari SASA (*solvent accessible surface area*) -22,112 kJ/mol, energi SAV (*solvent accessible volume*) -177,181 kJ/mol, energi WCA 122,030 kJ/mol SASA, SAV dan WCA adalah komponen penyusun energi pelarutan nonpolar, semua ini merupakan penyusun perubahan energi bebas pengikatan. Perubahan energi bebas pengikatan dari penjumlahan komponen tersebut diperoleh perubahan energi ΔG -229,737 kJ/mol. Perubahan energi bebas pengikatan menunjukkan bahwa reaksinya spontan dengan afinitas spontan. 137 residu dari Mip-Rapamycin terdapat sisi aktif sebanyak 12 sisi aktif yaitu Y55, F65, D66, F77, Q81, V82, I83, W86, Y109, P117, I118 dan F126 yang berinteraksi dengan ligan.

Kata Kunci: *Legionnaire*, Mip, Rapamycin, Perhitungan energi bebas, MMPBSA (*Molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area*).

ABSTRACT

FREE ENERGY CALCULATIONS MIP-RAPAMYCIN WITH MMPBSA METHOD

**KRESENSIA NOU JERUBU
2443018167**

Legionnaire's disease is caused by the bacterium *Legionella pneumophila*. Bacterial infection is still an important public health problem. One of the mainstay drugs to overcome this problem is antibiotics, antibiotics are the drugs most widely used in infections caused by bacteria. The use of antibiotics in the long term and repeatedly causes resistance. Macrophage infectivity potentiator (Mip) is a virulence factor in various pathogens including *Legionella pneumophila*. Calculation of free energy changes aims to determine the affinity, stability, spontaneity and interaction between the ligand and the target protein. In this study, the molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (MMBPSA) method was used to calculate the change in the free energy of interactions between the Mip-Rapamycin. This study aims to calculate the binding free energy of rapamycin to Mip. The results of this study obtained van der Waal energy -230.704 kJ/mol, electrostatic energy -105.983 kJ/mol, polar dissolution 184.214 kJ/mol, nonpolar energy consisting of SASA (solvent accessible surface area) -22.112 kJ/mol, energy SAV (solvent accessible volume) -177.181 kJ/mol, WCA energy 122.030 kJ/mol SASA, SAV and WCA are components of nonpolar dissolving energy, all of these are constituents of binding free energy changes. The change in free binding energy from the sum of these components results in an energy change of ΔG -229.737 kJ/. The change in the binding free energy indicates that the reaction is spontaneous with spontaneous affinity. 137 residues of Mip-Rapamycin have active sites as many as 12 active sites namely Y55, F65, D66, F77, Q81, V82, I83, W86, Y109, P117, I118 and F126 which interact with ligands.

Keywords: Legionnaire, Mip, Rapamycin, Free energy calculation, MMPBSA (Molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area).

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Perhitungan Energi Bebas MIP-Rapamycin dengan metode MMPBSA”** dapat terselesaikan Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan berkat dan anugerah yang luar biasa dan Bunda Maria yang selalu mendoakan sehingga penulis diberikan kekuatan dalam menempuh S1 dan menyelesaikan tugas akhir penulis.
2. Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, M.Si., S.Si. selaku dosen pembimbing tunggal yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. apt. Sumi Wijaya S.Si., Ph.D.. selaku penasihat akademik yang telah membimbing selama ini.
4. apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan banyak nasihat demi kelancaran penelitian ini.
5. Dr. F. V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan bimbingan dan nasihat demi kelancaran penelitian ini.
6. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor, apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. 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.

7. Seluruh civitas akademika Universitas Widya mandala surabaya yang telah memberikan pengetahuan dan jasanya kepada penulia selama mengikuti perkuliahan.
8. Bapa (Amadeus Q. Suriyanto) dan Mama (Maria Konstantina) terimakasih selama ini telah mendukung penulis baik secara materil dan moril dalam menempuh masa studi. Juga telah sabar menunggu penulis selama masa proses dari awal memulai kuliah hingga sampai saat ini dengan berhasil mendapat gelar sarjana ini. Terimakasih banyak atas dukungan dan kepercayaan penuh terhadap penulis sebagai anak perempuan pertama didalam keluarga.
9. Adik-adik tersayang, Indra To, Krisna Goda, Denis Suriyanto, Deren To dan Tania Dhone terima kasih atas segala perhatian, kasih sayang, dan motivasi serta doanya.
10. Sahabat-sahabat dan orang tersayang terima kasih atas bantuan dan motivasinya selama ini, semoga kita sukses di jalan masing-masing.
11. Serta terimakasih sebanyak-banyaknya untuk diri sendiri, yang sudah mampu bertahan dalam proses panjang perkuliahan dan tugas akhir.
12. Seluruh pihak yang tidak bisa dituliskan seluruhnya oleh penulis. Terima kasih banyak telah menjadi bagian dari motivator yang luar biasa sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

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, 15 Desember 2022

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 Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Legionaire.....	4
2.1.1 Insidensi	4
2.1.2 Patogenesis	5
2.1.3 Epidemilogi	6
2.1.4 Pengobatan Penyakit <i>Legionnaires</i>	6
2.1.5 Pencegahan Penyakit <i>Legionnaires</i>	7
2.1.6 Mip (Macrophage Infectivity Potentiator).....	7
2.2 Sistem Imun.....	8
2.2.1 Rapamycin	9
2.3 Simulasi Dinamika Molekul	10
2.3.1 Mekanika Newton	12

	Halaman
2.3.2 Perhitungan Perubahan Energi Bebas Metode MMBPSA	13
BAB 3. METODE PENELITIAN	17
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	17
3.3.1 Alat Penelitian	17
3.3.2 Bahan Penelitian.....	17
3.2 Prosedur Penelitian	17
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal.....	17
3.2.2 Mendapatkan Topologi Gromacs	17
3.2.3 Minimasi Energi	18
3.2.4 Mencapai Kesetimbangan	18
3.2.5 Perhitungan Perubahan Energi Bebas.....	19
3.2.6 Analisis Trayektori.....	19
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	20
4.1 Hasil	20
4.2 Pembahasan.....	25
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Kesimpulan.....	29
5.2 Saran.....	29
DAFTAR PUSTAKA	30

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Parameter simulasi dinamika molekul 20
Tabel 4.1	Ringkasan perhitungan energi bebas ikatan Mip- Raphamychin dengan metode MMPBSA 21
Tabel 4.2	Kontribusi energi bebas setiap residu dari protein Mip-Raphamychin 22

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Visualisasi <i>Protein Data Base</i> (PDB) 2VCD (Mip-Rapamycin) menggunakan aplikasi VMD	2
Gambar 2.1 Struktur Rapamycin.....	10
Gambar 4.1 Perhitungan perubahan energi bebas ikatan Mip-Rapamycin.....	21
Gambar 4.2 Visualisasi protein Mip-Rapamycin dengan pewarnaan berdasarkan kontribusi energi bebas	25
Gambar 4.3 Kontribusi Energi Bebas setiap residu dari protein Mip-Rapamycin.....	25
Gambar 4.4 Energi total dari setiap residu Mip-Rapamycin.....	26

DAFTAR SINGKATAN

EPR	: <i>Electron Paramagnetic Resonance</i>
FEB	: <i>Metode Free Energy Perturbation</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
FRET	: <i>Fluorescence Resonance Energy Transfer</i>
GPU	: <i>Graphics Processing Units</i>
LIE	: <i>Linear Interaction Energy</i>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PME	: <i>Particle Mesh Ewald</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocyte</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Propyl cis/trans Isomerase</i>
SASA	: <i>Solvent Accessible Surface Area</i>
SAV	: <i>Solvent Accessible Volume</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
TI	: <i>Thermodynamic Integration</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
WCA	: <i>Weeks Chandler Andersen</i>