

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS FKBP12-  
RAPAMYCIN DENGAN METODE INTEGRASI  
TERMODINAMIKA**



**DEVI HERLINA**

**2443018174**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2023**

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS FKBP12-RAPAMYCIN DENGAN  
METODE INTEGRASI TERMODINAMIKA**


**SKRIPSI**

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

**OLEH:**  
**DEVIHERLINA**  
**2443018174**

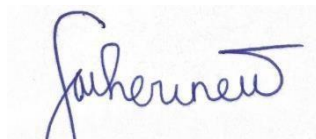
Telah disetujui pada tanggal 13 Desember 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si.  
NIK. 241.97.0301

Mengetahui,  
Ketua Penguji



Apt. 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 FKBP12-*rapamycin* dengan Metode Integrasi Termodinamika** 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, 13 Desember 2022



Devi Herlina  
2443018174

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

Surabaya, 13 Desember 2022



Devi Herlina  
2443018174

## ABSTRAK

### PERHITUNGAN ENERGI BEBAS FKBP12-RAPAMYCIN DENGAN METODE INTEGRASI TERMODINAMIKA

DEVI HERLINA  
2443018174

Imunosupresan termasuk obat-obatan yang bisa digunakan untuk mencegah penolakan organ transplantasi serta digunakan dalam pengobatan gangguan autoimun. FKBP12 adalah imunofilin 11,8-kDa yang mengikat obat imunosupresan FK506 (tacrolimus) dan rapamycin (sirolimus) dengan afinitas tinggi. Obat imunosupresi FK506 (tacrolimus) berikatan erat dengan FKBP12 dan menghambat aktivitas *cis-trans-peptidyl-prolyl isomerase*. Tujuan dalam penelitian ini untuk perhitungan perubahan energi bebas dari interaksi antara ligan rapamycin dan protein FKBP12. Konformasi awal kompleks diambil dari *Protein Data Bank* (PDB) 1FKB. Simulasi dinamika molekul dilakukan pada kondisi tekanan 1 bar untuk ke-30 kondisi  $\lambda$  dari  $\lambda$  0 sampai 1. Hasil perhitungan yang diperoleh dari perubahan energi bebas pengikatan antara ligan rapamycin dan protein FKBP12 adalah positif 34,31 kJ/mol. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara ligan rapamycin dan protein FKBP12. Oleh karena itu pada percobaan ini tidak menguntungkan karena kondisi parameter pada  $\lambda$  harus diubah sehingga harus dikoreksi kembali.

**Kata kunci:** FKBP12-Rapamycin, dinamika molekuler, perhitungan perubahan energi bebas, integrasi termodinamika.

## ***ABSTRACT***

### **CALCULATION OF FREE ENERGY FKBP12-RAPAMYCIN USING THERMODYNAMIC INTEGRATION METHOD**

**DEVI HERLINA**  
**2443018174**

Immunosuppressants include drugs that can be used to prevent rejection of transplanted organs and are used in the treatment of autoimmune disorders. FKBP12 is a 11.8-kDa immunophilin that binds with high affinity to the immunosuppressant drugs FK506 (tacrolimus) and rapamycin (sirolimus). The immunosuppressant drug FK506 (tacrolimus) binds tightly to FKBP12 and inhibits its activity *cis-trans-peptidyl-prolyl isomerase*. The aim of this study was to calculate the free energy change from the interaction between rapamycin ligand and FKBP12 protein. The initial conformation of the complex is taken from *Protein Data Bank* (PDB) 1 FKB. Molecular dynamics simulations were carried out at 1 bar pressure for the 30  $\lambda$  conditions from  $\lambda$  0 to 1. The calculation results obtained from the change in the binding free energy between rapamycin ligand and FKBP12 protein were positive 34.31 kJ/mol. This shows that there is no interaction between rapamycin ligand and FKBP12 protein. Therefore, this experiment is unprofitable because the parameter condition at  $\lambda$  must be changed so that it must be corrected again.

**Keywords:** FKBP12-Rapamycin, molecular dynamics, calculation of free energy changes, integration of thermodynamics.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasihnya penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan judul **“Perhitungan Energi Bebas FKBP12-*rapamycin* dengan Metode Integrasi Termodinamika”** dengan maksud untuk memenuhi persyaratan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung dan membantu selama pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus yang setia menemani dan memberikan hikmatNya kepada penulis.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing pertama yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. Sumi Wijaya S.Si., Ph.D., Apt. 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. Yudi Tjahjono B.Sc.Biol., M.Sc.Biol. selaku dosen penguji pertama 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. Keluarga (Papa, Mama, Selvita dan Mai) yang selalu mendukung dan menemani penulis dari awal kuliah sampai naskah ini dapat terselesaikan.
8. Virginia Cindy Tey Seran, Arkanjela Girlani Naisuri dan Gracia Shelma Makailipessy yang selalu mendukung dan menemani penulis dari awal kuliah sampai naskah ini dapat terselesaikan.
9. Teman-teman (Yenni, Kelin, Caca) yang selalu mendukung dan menemani penulis dari awal pembuatan naskah ini dapat terselesaikan.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
11. *Do not be anxious about anything, but in all things express your desires to God in prayer and supplication with thanks giving. - Philippians 4:6*

Surabaya, 13 Desember 2022

Devi Herlina  
2443018174



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Sistem Imun.....	4
2.2. Imunosupresan.....	5
2.3. FKBP12.....	7
2.4. Simulasi Dinamika Molekul.....	9
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	16
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	16
3.1.1. Alat Penelitian.....	16
3.1.2. Bahan Penelitian.....	16
3.2 Prosedur Penelitian.....	16
3.2.1. Mendapatkan Struktur Awal.....	16
3.2.2. Mendapatkan Topologi <i>Gromacs</i> .....	16
3.2.3. Minimasi Energi.....	17

	<b>Halaman</b>
3.2.4. Mencapai Kesetimbangan .....	17
3.2.5. Perhitungan Perubahan Energi Bebas .....	18
3.2.6. Analisis Trayektor .....	18
<b>BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>19</b>
4.1 Hasil Analisa Perhitungan Energi Bebas .....	19
4.1.1. Analisa Parameter Simulasi Molekul Dinamika .....	19
4.2 Pembahasan .....	23
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>26</b>
5.1. Kesimpulan.....	26
5.2. Saran .....	26
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>27</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3. 1 Parameter Simulasi Dinamika Molekul .....	18
Tabel 4. 1 Hasil Perhitungan Energi Bebas pada ke-30 $\lambda$ .....	19

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1.1 Struktur Bentuk Kompleks dari FKBP12-Rapamycin .....	3
Gambar 2.1 Siklus Termodinamika yang Digunakan Untuk Menghitung Energi Bebas Ikatan Ligan.....	14
Gambar 4.1 Hasil Perubahan Energi Bebas pada Ke-30 Kondisi Simulasi yang Ditandai dengan $\lambda$ .....	21
Gambar 4.2 Hasil Kumulasi Perubahan Energi Bebas pada Ke-30 Kondisi Simulasi yang Ditandai dengan $\lambda$ .....	22
Gambar 4.3 Interaksi Elektrostatik Ini Berasal dari Interaksi Ikatan Hidrogen pada Rapamycin.....	22