

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS PROTEIN MIP-
RAPAMYCIN DENGAN METODE INTEGRASI
TERMODINAMIKA**



WA ODE NUR NISA AMALIA

2443018218

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS PROTEIN MIP-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:

WA ODE NUR NISA AMALIA

2443018218

Telah disetujui pada tanggal 5 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



Yudy Tjahjono B., Sc.Biol.,M.,Sc.Biol
NIK. 241.15.0835

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya dengan judul : **Perhitungan Energi Bebas Protein MIP-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, 05 Juni 2023



Wa Ode Nur Nisa Amalia
2443018218

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 plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 05 Juni 2023



Wa Ode Nur Nisa Amalia
2443018218

ABSTRAK

PERHITUNGAN ENERGI BEBAS PROTEIN MIP-RAPAMYCIN DENGAN METODE INTEGRASI TERMODINAMIKA

WA ODE NUR NISA AMALIA
2443018218

MIP (*macrophage infectivity potentiator*) adalah protein yang terdapat pada bakteri *Legionella pneumophila* dan berperan sebagai faktor virulensi. Bakteri *Legionella pneumophila* menyebabkan penyakit legionnaire, yang menyerang paru-paru dan dapat menyebabkan kematian. Salah satu obat yang efektif untuk mengatasi masalah tersebut adalah antibiotik yang banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Penggunaan antibiotik dalam jangka panjang dan berulang menyebabkan terjadinya resistensi dan untuk mengatasinya adalah dengan cara menemukan target baru. Penelitian ini menghitung perubahan energi bebas antara protein MIP dan ligan Rapamycin dengan metode integrasi termodinamika. Simulasi dinamika molekul dilakukan pada tekanan 1 bar dan 300 K untuk ke-30 kondisi λ_{bonded} , λ_{coul} dan λ_{vdw} mulai dari 0 sampai 1. Hasil perhitungan yang diperoleh dari perubahan energi bebas pengikatan antara protein MIP dan ligan Rapamycin adalah positif 141,77 kJ/mol. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara protein MIP dan ligan Rapamycin. Oleh karena itu pada percobaan ini tidak menguntungkan karena kondisi parameter pada λ harus diubah sehingga harus dikoreksi kembali.

Kata kunci: MIP (*macrophage infectivity potentiator*), Rapamycin, *Legionnaire*, dinamika molekuler, perhitungan energi bebas, integrasi termodinamika

ABSTRACT

FREE ENERGY CALCULATION MIP-RAPAMYCIN WITH METHOD THERMODYNAMIC INTEGRATION

**WA ODE NUR NISA AMALIA
2443018218**

MIP (*macrophage infectivity potentiator*) is a protein found in *Legionella pneumophila* bacteria and acts as a virulence factor. *Legionella pneumophila* bacteria cause Legionnaire's disease, which attacks the lungs and can cause death. One of the effective drugs to overcome this problem is antibiotics which are widely used in infections caused by bacteria. The use of antibiotics in the long term and repeatedly causes resistance and to overcome it is by finding new targets. This research calculates the free energy change between MIP protein and Rapamycin ligand using the thermodynamic integration method. Molecular dynamics simulations were carried out at a pressure of 1 bar and 300 K for the 30 conditions λ_{bonded} , λ_{coul} and λ_{vdw} ranging from 0 to 1. The calculation results obtained from the change in free energy binding between the MIP protein and Rapamycin ligand were positive 141.77 kJ/mol. This indicates that there is no interaction between the MIP protein and the Rapamycin ligand. Therefore, this experiment is not profitable because the condition parameter at λ must be changed so that it must be corrected again.

Keywords: MIP (*macrophage infectivity potentiator*), Rapamycin, *Legionella pneumophila*, molecular dynamics, free energy calculations, thermodynamic integration

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah yang maha kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Perhitungan Energi Bebas Protein MIP-Rapamycin dengan Metode Integrasi Termodinamika”** penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Pendidikan Strata Satu pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, penulis hendak menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah ikut terlibat dan membantu dalam proses penyusunan skripsi ini:

1. Allah SWT yang selalu melindungi dan memberikan rahmat setiap langkah hidup penulis sehingga dapat sampai dalam tahap menyelesaikan penulisan skripsi ini hingga akhir serta menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing tunggal yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.
3. Yudi Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol selaku dosen penguji pertama yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihan dan masukan demi kelancaran penelitian ini.
4. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihat dan masukan demi kelancaran penelitian ini.

5. 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 Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.
6. apt. Diana, S.Farm., M.Si. selaku dosen penasehat akademik yang telah mendampingi, memberikan arahan, dukungan, saran, nasehat, dan semangat selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Seluruh dosen pengajar, staff tata usaha, dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan ilmu kefarmasian dan bantuan selama proses perkuliahan berlangsung maupun selama proses penyelesaian skripsi in
8. Bapak (La Ode Kelu) dan Mama (Sitti Suharni) terima kasih selama ini selalu mendoakan, memberikan kasih sayang, motivasi, nasehat, dan selalu sabar menunggu penulis selama masa proses dari awal menempuh kuliah hingga saat ini dengan berhasil mendapatkan gelar sarjana ini. Terimakasih banyak atas dukungan dan kepercayaan penuh terhadap penulis sebagai anak perempuan pertama didalam keluarga.
9. Nenek (Umi Kalsum), Kakek (Mansyur) dan seluruh anggota keluarga besar penulis yang selalu memberikan dukungan, mendoakan, dan memberikan semangat dalam setiap proses menempuh pendidikan Sarjana Farmasi.

10. Sahabat penulis (Dilla, Uci, Mardia, dan Fifi) yang selalu menghibur, menemani, dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi.
11. Teman-teman seperjuangan perkuliahan dan juga anak-anak kosan keputih (Wulan, Silvi, Ega, Putri, Ches, dan Niki) yang telah mewarnai dan memberikan dukungan dalam kehidupan perkuliahan penulis dari awal hingga akhir.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi (Nadillah, Chika, Dilla, Kak Firli, Vanessa) yang sudah banyak membantu, mendukung, menemani, dan berbagi informasi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
13. Orang-orang terdekat dan tersayang terimakasih yang selalu membantu, mendukung menemani dan memberikan motivasi selama ini, semoga kita semua sukses di jalan masing-masing.
14. *Last but not least*, berterima kasih sebanyak-banyaknya untuk diri sendiri, yang sudah mampu bertahan, selalu berusaha, dalam proses panjang perkuliahan dan tugas akhir. Selamat atas hasil dan kerja kerasnya selama ini.
15. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan dan bantuan baik secara langsung ataupun tidak langsung selama proses menyelesaikan skripsi dan pendidikan Sarjana Farmasi

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, 05 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
Halaman.....	vii
DAFTAR TA BEL	x
Halaman.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
Halaman.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
Latar Belakang.....	1
Rumusan Masalah.....	3
Tujuan Penelitian	3
Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit <i>Legionnaires</i>	4
2.2 Patogenesis penyakit <i>Legionnaires</i>	5
2.3 Pengobatan Penyakit <i>Legionnaires</i>	7
2.4 <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i> (MIP) sebagai protein dari bakteri <i>Legionella pneumophila</i>	7
2.5 Rapamycin sebagai ligan dari MIP	9

	Halaman
2.6	Simulasi Dinamika Molekul.....10
2.7	Medan gaya12
2.8	Perhitungan perubahan energi bebas metode integrasi termodinamika.....14
BAB 3	METODE PENELITIAN19
3.1	Alat dan Bahan Penelitian19
3.1.1	Alat Penelitian.....19
3.1.2	Bahan Penelitian20
3.1	Prosedur Penelitian.....20
3.2.1	Mendapatkan struktur awal20
3.2.2	Mendapatkan topologi Gromacs.....21
3.2.3	Mengubah format AMBER menjadi format gromacs.....21
3.2.4	Mendapatkan topologi Gromacs untuk protein.....21
3.2.5	Menggabungkan ligan dan protein21
3.2.6	Membuat kotak simulasi.....21
3.2.7	Mengisi kotak dengan pelarut air21
3.2.8	Kenetralan22
3.2.9	Minimasi energi.....22
3.2.10	Mencapai kesetimbangan22
3.2.11	Perhitungan perubahan energi bebas23
3.2.12	Analisis trayektori23
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN24
4.1	Hasil24
4.2	Pembahasan.....26

	Halaman
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	23
Tabel 4. 1 Hasil Perhitungan Energi Bebas pada ke-30 λ	24

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. 1 Visualisasi Protein Data Base (PDB) 2VCD (MIP Rapamycin)	3
Gambar 2. 1 Strukur Rapamycin	10
Gambar 4. 1 Hasil Perubahan Energi Bebas pada ke-30 kondisi yang ditandai dengan λ	25
Gambar 4. 2 Hasil Kumulasi Perubahan Energi Bebas pada ke-30 kondisi ditandai dengan λ	25

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMI-BBC	: <i>Atom Model 1 - Bond Charge Correction</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
GAFF	: <i>Generalized Amber Force Field</i>
GROMACS	: <i>GRONingen MACHine for Chemical Simulations</i>
LINCS	: <i>Linear Constraint Solver</i>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PME	: <i>Particle Mesh Ewald</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Propyl cis/trans Isomerase</i>
SHAKE	: <i>Sprecher, Heinzer, and Kollman Extension</i>
IT	: <i>Thermodynamic Integration</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
AMBER99SB	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
NVT	: <i>Ensemble N, Volume, and Temperature</i>
NPT	: <i>Ensemble N, Pressure, and Temperature</i>
mTORC2	: <i>mammalian target of Rapamycin complex 2</i>
mTORC1	: <i>mammalian target of Rapamycin complex 1</i>