

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MENGGUNAKAN  
*PARALLEL CASCADE SELECTION MOLECULAR DYNAMICS*  
PADA INHIBITOR *HUMAN ESTROGEN RECEPTOR***

**DAVID GRACIANO**



**DEPARTEMEN FISIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
IPB UNIVERSITY  
BOGOR  
2024**





## PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Perhitungan Energi Bebas menggunakan *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* pada Inhibitor *Human Estrogen Receptor*” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2024

David Graciano  
G7401201078



## ABSTRAK

DAVID GRACIANO. PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MENGGUNAKAN *PARALLEL CASCADE SELECTION MOLECULAR DYNAMICS* PADA INHIBITOR *HUMAN ESTROGEN RECEPTOR*. Dibimbing oleh SETYANTO TRI WAHYUDI dan ARWANSYAH.

Kanker adalah penyebab kematian terbesar di dunia dengan perbandingan mencapai satu berbanding enam antara kanker dengan total kematian di dunia. Salah satu jenis kanker adalah *estrogen-dependent cancers*, yaitu kanker yang disebabkan oleh peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis akibat mutasi pada *estrogen signaling pathway*. Dalam melakukan perancangan obat kanker, diperlukan nilai energi bebas untuk mengetahui afinitas senyawa kandidat obat dalam menghambat kerja *human estrogen receptor*. Nilai energi bebas dapat dicari melalui simulasi dinamika molekuler. Metode simulasi dinamika molekuler yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* (PaCS-MD), yaitu simulasi dinamika molekuler yang menggunakan hasil akhir simulasi pendek sebagai titik transisi perubahan konformasi molekul tanpa memerlukan perturbasi eksternal. Selain nilai energi bebas, penelitian ini juga meninjau performa simulasi PaCS-MD dalam menjalankan simulasi dinamika molekuler pada inhibitor *human estrogen receptor*.

Kata kunci: Energi bebas, *human estrogen receptor*, *parallel cascade selection molecular dynamics*

## ABSTRACT

DAVID GRACIANO. FREE ENERGY CALCULATION USING PARALLEL CASCADE SELECTION MOLECULAR DYNAMICS ON HUMAN ESTROGEN RECEPTOR INHIBITOR. Supervised by SETYANTO TRI WAHYUDI and ARWANSYAH.

*Cancer is the leading cause of death globally, accounting for one in six deaths worldwide. One type of cancer is estrogen-dependent cancer, which is caused by increased proliferation and decreased apoptosis due to mutations in the estrogen signaling pathway. In designing cancer drugs, it is essential to determine the free energy value to assess the affinity of candidate drug compounds in inhibiting the function of the human estrogen receptor. Free energy values can be obtained through molecular dynamics simulations. The molecular dynamics simulation method used in this study is Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD), a molecular dynamics simulation that uses final results of short simulations as transition points for molecular conformational changes without external perturbations. In addition to the free energy value, this study also examines the performance of PaCS-MD simulations in conducting molecular dynamics simulation on human estrogen receptor inhibitor.*

**Keywords:** *Free energy, human estrogen receptor, parallel cascade selection molecular dynamics*



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
    - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
    - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
  2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024  
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

*Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.*

*Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.*

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MENGGUNAKAN  
*PARALLEL CASCADE SELECTION MOLECULAR DYNAMICS*  
PADA INHIBITOR *HUMAN ESTROGEN RECEPTOR***

**DAVID GRACIANO**

Skripsi  
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana pada  
Program Studi Fisika

**DEPARTEMEN FISIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
IPB UNIVERSITY  
BOGOR  
2024**



**@Hak cipta milik IPB University**

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
  - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
  - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Skripsi:

1. Dr. Agus Kartono, S.Si., M.Si.
2. Dr. Sitti Yani, S.Si., M.Si.





Judul Skripsi : Perhitungan Energi Bebas menggunakan *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* pada Inhibitor *Human Estrogen Receptor*

Nama : David Graciano  
NIM : G7401201078

Disetujui oleh

Pembimbing 1:

Dr. Setyanto Tri Wahyudi, S.Si., M.Si.



Pembimbing 2:

Arwansyah, M.Si., PhD.



Diketahui oleh

Ketua Departemen Fisika IPB :

Prof. Dr. R. Tony Ibnu Sumaryada Wijaya Puspita,  
M.Si.

NIP. 197205191997021001



Tanggal Ujian:

Tanggal Lulus:



## @Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
  - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
  - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian ini adalah biofisika komputasi untuk pengobatan kanker, dengan judul “Perhitungan Energi Bebas menggunakan *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* pada *Inhibitor Human Estrogen Receptor*”. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2023 sampai bulan Agustus 2024 di bawah bimbingan Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si. dan Bapak Arwansyah, M.Si., PhD.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si. dan Bapak Arwansyah, M.Si., PhD. yang telah membimbing, memberi saran, serta wawasan dan sudut pandang kepenulisan ilmiah kepada penulis. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. Agus Kartono, M.Si., Dr. Faozan, M.Si., dan Dr. Sitti Yani, S.Si., M.Si. yang senantiasa memberi masukan kritis dalam meningkatkan kedalaman ilmiah pada penelitian ini. Selanjutnya, penulis hendak menyampaikan ucapan terima kasih kepada staf *High Performance Computing* Departemen Fisika IPB University, serta Lembaga Manajemen Informasi dan Transformasi Digital bidang *Information and Communication Technology* yang telah bersedia membantu memfasilitasi penelitian ini. Selain itu, ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada orang tua, keluarga, serta rekan-rekan penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, doa, serta kasih sayangnya sehingga penelitian ini dapat dirancang, dilaksanakan, dan diselesaikan. Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2024  
David Graciano



- 



## DAFTAR ISI

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| ABSTRAK .....                                     | ii  |
| ABSTRACT .....                                    | iii |
| DAFTAR ISI .....                                  | x   |
| DAFTAR GAMBAR.....                                | xi  |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                             | xi  |
| PENDAHULUAN .....                                 | 1   |
| 1.1 Latar Belakang .....                          | 1   |
| 1.2 Rumusan Masalah .....                         | 2   |
| 1.3 Tujuan .....                                  | 2   |
| 1.4 Manfaat .....                                 | 2   |
| 1.5 Ruang Lingkup .....                           | 2   |
| II TINJAUAN PUSTAKA .....                         | 3   |
| 2.1 <i>Estrogen-dependent Cancers</i> .....       | 3   |
| 2.2 Dinamika Molekuler .....                      | 4   |
| 2.3 WHAM – MIUS .....                             | 7   |
| III METODE .....                                  | 9   |
| 3.1 Waktu dan Tempat .....                        | 9   |
| 3.2 Alat dan Bahan .....                          | 9   |
| 3.3 Simulasi Dinamika Molekuler .....             | 10  |
| 3.4 Pengolahan dan Analisis Data .....            | 13  |
| IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....                      | 16  |
| 4.1 Simulasi PaCS-MD .....                        | 16  |
| 4.2 Proses Disosiasi Kompleks Protein-Ligan ..... | 19  |
| 4.3 Perhitungan Energi Bebas .....                | 28  |
| V SIMPULAN DAN SARAN .....                        | 32  |
| 5.1 Simpulan .....                                | 32  |
| 5.2 Saran .....                                   | 32  |
| DAFTAR PUSTAKA.....                               | 33  |
| LAMPIRAN .....                                    | 38  |
| RIWAYAT HIDUP .....                               | 40  |

## DAFTAR GAMBAR

|    |                                                                          |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 1  | Skema metode simulasi PaCS-MD                                            | 7  |
| 2  | <i>Visualisasi human estrogen receptor alpha</i>                         | 10 |
| 3  | Pergeseran pusat massa kompleks protein-ligan 1XPC                       | 16 |
| 4  | Kondisi awal kompleks protein-ligan 1XPC                                 | 17 |
| 5  | <i>Snapshot</i> kompleks protein-ligan 1XPC selama <i>production run</i> | 18 |
| 6  | Kompleks protein-ligan pada siklus iterasi PaCS-MD ke-211                | 18 |
| 7  | Kompleks protein-ligan pada siklus iterasi PaCS-MD ke-212                | 19 |
| 8  | Kompleks protein-ligan pada siklus iterasi PaCS-MD ke-213                | 19 |
| 9  | Visualisasi <i>reactive trajectory</i> simulasi PaCS-MD                  | 20 |
| 10 | Analisis konformasi struktur                                             | 21 |
| 11 | Analisis energi interaksi                                                | 21 |
| 12 | Perubahan konformasi pertama                                             | 23 |
| 13 | Perubahan konformasi kedua                                               | 25 |
| 14 | Perubahan konformasi ketiga                                              | 26 |
| 15 | Perubahan konformasi keempat                                             | 27 |
| 16 | <i>Potential Mean Force</i> sepanjang <i>reactive trajectory</i>         | 29 |
| 17 | Jarak asumsi disosiasi dan jarak disosiasi sebenarnya                    | 29 |
| 18 | Kondisi kompleks protein-ligan 1XPC pada jarak 20,5 Å                    | 30 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   |                                                   |    |
|---|---------------------------------------------------|----|
| 1 | Lampiran 1 <i>Timeline</i> Penelitian Tugas Akhir | 38 |
| 2 | Lampiran 2 Diagram Alir Penelitian                | 39 |

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang  
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah  
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.