

**STUDI INTERAKSI PROTEIN ANTARA *INSULIN RECEPTOR*
TYROSINE KINASE (IRK) DAN *TYROSINE PHOSPHATASE 1B (PTP1B)*
DENGAN METODE PACS-MD**

ARI RUKHYAT PURNAMA



**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**

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 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.

PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Studi Interaksi Protein antara *Insulin Receptor Tyrosine Kinase* (IRK) dan *Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) dengan Metode PaCS-MD” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. 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, Mei 2025

Ari Rukhyat Purnama
G740111004



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

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.

ABSTRAK

ARI RUKHYAT PURNAMA. Studi Interaksi Protein antara *Insulin Receptor Tyrosine Kinase* (IRK) dan *Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) dengan Metode PaCS-MD. Dibimbing oleh SETYANTO TRI WAHYUDI DAN ARWANSYAH.

Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab utama dari diabetes militus tipe 2 (T2DM) yang berkaitan erat dengan interaksi antara *Protein Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) dan *Insulin Receptor Kinase* (IRK). Penelitian ini bertujuan mempelajari interaksi kompleks PTP1B-IRK wild type dan tiga varian mutasi (p.D181E, p.D181A, p.Q262A) menggunakan metode *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* (PaCS-MD). Dengan pendekatan ini, profil *potential of mean force* (PMF) diperoleh dan nilai energi bebas pengikatan dihitung dengan metode *Wighted Histogram Analysis Method-Multiple Independent Umbrella Sampling* (WHAM-MIUS). Hasil menunjukkan bahwa PaCS-MD secara efisien mengeksplorasi jalur disosiasi dan mampu menangkap dinamika konformasi kompleks protein dalam waktu yang relatif singkat. Mutasi p.D181E menunjukkan afinitas pengikatan paling lemah, disusul p.D181A dan p.Q262A. Hasil ini menunjukkan performa PaCS-MD yang baik dalam studi disosiasi protein kompleks.

Kata kunci: Energi bebas, PaCS-MD, PTP1B-IRK, WHAM-MIUS

ABSTRACT

ARI RUKHYAT PURNAMA. Protein Interaction Study between *Insulin Receptor Tyrosine Kinase* (IRK) and *Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) Using the PaCS-MD Method. Supervised by SETYANTO TRI WAHYUDI and ARWANSYAH.

Insulin resistance is one of the main causes of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is closely related to the interaction between *Protein Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) and *Insulin Receptor Kinase* (IRK). This study aims to investigate the interaction of the PTP1B-IRK complex in both wild-type and three mutant variants (p.D181E, p.D181A, p.Q262A) using the *Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics* (PaCS-MD) method. A *Potential of Mean Force* (PMF) profile was obtained, and binding free energies were calculated using the *Weighted Histogram Analysis Method-Multiple Independent Umbrella Sampling* (WHAM-MIUS). The results show that PaCS-MD efficiently explores the dissociation pathway and captures the conformational dynamics of the protein complex in a relatively short simulation time. The p.D181E mutant exhibits the weakest binding affinity, followed by p.D181A and p.Q262A. These results indicate the good performance of PaCS-MD in protein complex dissociation studies.

Keywords: Free energy, PaCS-MD, PTP1B-IRK, WHAM-MIUS



@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.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2025
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 apapun tanpa izin IPB

STUDI INTERAKSI PROTEIN ANTARA *INSULIN RECEPTOR TYROSINE KINASE (IRK)* DAN *TYROSINE PHOSPHATASE 1B (PTP1B)* DENGAN METODE PACS-MD

Ari Rukhyat Purnama

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana pada

Program Studi Fisika

Departemen Fisika

DEPARTEMEN FISIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

INSTITUT PERTANIAN BOGOR

BOGOR

2025



@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. Yessie Widya Sari, S.Si., M.Si.
2. Rima Fitria Adiati, S.T., M.T.



LEMBAR PENGESAHAN

Judul Skripsi : Studi Interaksi Protein antara *Insulin Receptor Tyrosine Kinase* (IRK) dan *Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) dengan Metode PaCS-MD
Nama : Ari Rukhyat Purnama
NIM : G7401211004

Disetujui oleh

Pembimbing 1:

Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si.



Pembimbing 2:

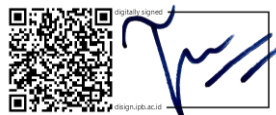
Arwansyah, M.Si., Ph.D



Diketahui oleh

Ketua Departemen Fisika:

Prof. Dr. R. Tony Ibu Sumaryada Wijaya
Puspita, M.Si.
NIP. 197205191997021001



Tanggal Ujian: 26 Juni 2025

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga usulan penelitian dengan judul “Studi Interaksi Protein antara *Insulin Receptor Tyrosine Kinase* (IRK) dan *Tyrosine Phosphatase 1B* (PTP1B) dengan Metode PaCS-MD” berhasil diselesaikan. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari 2025 di Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB University.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Bapak Dr. Setyanto Tri Wahyudi, S.Si., M.Si dan Bapak Arwansyah, M.Si., Ph.D. yang telah membimbing, memberikan saran, serta memberikan wawasan kepada penulis. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dr. Yessie Widya Sari, S.Si., M.Si dan Rima Fitria Adiati, S.T., M.T yang senantiasa memberi masukan kritis dalam meningkatkan kedalaman ilmiah penelitian ini. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada staf HPC (*High Performance Computer*) yang telah membantu selama pengumpulan data. Ungkapan terima kasih juga disampaikan terutama kepada ayah, ibu, serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan ini masih terdapat banyak kekurangan dan kekeliruan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun. Semoga penelitian ini, bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Mei 2025

Ari Rukhyat Purnama

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	x
I 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 Resistensi Insulin	3
2.2 Simulasi Dinamika Molekuler (MD)	3
2.3 <i>Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD)</i>	5
2.4 WHAM-MIUS	6
III METODE	8
3.1 Waktu dan Tempat	8
3.2 Alat dan Bahan	8
3.3 Prosedur Kerja	9
3.4 Analisis Data	11
IV hasil dan pembahasan	13
4.1 Simulasi PaCS-MD	13
4.2 Stabilitas dan Dinamika Kompleks Protein	15
4.3 Perhitungan Nilai Energi Bebas	20
4.4 Perbandingan PaCS-MD dengan MD Konvensional	24
V Simpulan dan saran	27
5.1 Simpulan	27
5.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28

DAFTAR TABEL

1	Ringkasan hasil simulasi PaCS-MD kompleks protein PTP1B-IRK	14
2	Nilai RMSD maksimum kompleks protein PTP1B-IRK	16
3	Jumlah awal ikatan hidrogen kompleks protein PTP1B-IRK	19
4	Nilai energi bebas pengikatan kompleks protein PTP1B-IRK	20

DAFTAR GAMBAR

1	Skema metode PaCS-MD	5
2	Struktur 3D kompleks protein PTP1B-IRK	8
3	Kondisi awal interaksi antara kompleks protein PTP1B-IRK	13
4	Pergeseran pusat massa kompleks protein PTP1B-IRK	14
5	Grafik RMSD terhadap waktu simulasi (ns) PTP1B-IRK	15
6	Nilai fluktuasi setiap residu PTP1B-IRK	16
7	Interaksi molekuler pada area pengikatan dua	18
8	Jumlah ikatan hidrogen waktu simulasi	19
9	<i>Potential of Mean Force</i> (PMF) sepanjang <i>reactive coordinate</i>	20
10	Kondisi kompleks protein <i>wild type</i> pada jarak terdisosiasi	22
11	Kondisi kompleks protein p.D181E pada jarak terdisosiasi	22
12	Kondisi kompleks protein p.D181A pada jarak terdisosiasi	23
13	Kondisi kompleks protein p.Q262A pada jarak terdisosiasi	23
14	Kondisi kompleks protein keempat varian pada jarak 55 Å	24
15	Grafik RMSD terhadap waktu simulasi pada MD konvensional	25
16	Grafik RMSF pada setiap residu PTP1B-IRK MD konvensional	25

DAFTAR LAMPIRAN

1	Lampiran 1 Timeline penelitian	25
2	Lampiran 2 Diagram alir penelitian	26