

SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN FKBP12-LIGAN S35DT UNTUK PERSIAPAN UMBRELLA SAMPLING



UMBU DJAMA PUTRA DJAMI

2443020161

PROGAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2025

**SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN FKBP12-LIGAN S35DT
UNTUK PERSIAPAN UMBRELLA SAMPLING**

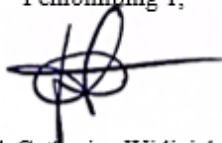
SKRIPSI

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

OLEH:
UMBU DJAMA PUTRA DJAMI
2443020161

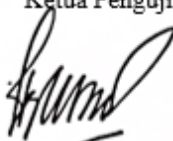
Telah disetujui pada tanggal 16 Desember 2025 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



Prof. Dr. Tufuk Budiati, MS., Apt.
NIK. 241. 18. 0996

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Simulasi Pendahuluan Protein FKBP12-Ligan S35DT untuk Persiapan *Umbrella Sampling*** 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, 16 Desember 2025



Umbu Djama Putra Djami
2443020161

Saya mengatakan 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, 16 Desember 2025



Umbu Djama Putra Djami
2443020161

ABSTRAK

SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN FKBP12-LIGAN S35DT UNTUK PERSIAPAN UMBRELLA SAMPLING

UMBU DJAMA PUTRA DJAMI
2443020161

FKBP12 (FK506 *binding protein*) merupakan protein dari famili FKBP yang memiliki aktivitas enzim *peptidyl-prolyl cis/trans* isomerase (PPIase). Pada penelitian ini akan mempelajari interaksi antara protein FKBP12 dan ligan S35Dt (senyawa turunan sikloheksimida dengan substituen gugus adamantan menjauhi rongga pengikatan) menggunakan metode *umbrella sampling*. Simulasi pendahuluan *umbrella sampling* dilakukan dengan menggunakan *fast pulling ligand* (FPL). Pada simulasi ini akan dilakukan pengamatan beberapa parameter simulasi seperti *root mean square standard* (RMSD), *root mean square fluctuation* (RMSF), gaya tarik, jarak *center of mass* (COM), dan interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik selama simulasi menggunakan tiga kecepatan tarikan yaitu 0,01 nm ps⁻¹, 0,005 nm ps⁻¹, dan 0,001 nm ps⁻¹. Penelitian ini menunjukkan bahwa kecepatan tarikan jarak COM semakin cepat intraksi FKBP12-S35Dt terlepas. Interaksi FKBP12-S35Dt terlepas pada waktu 50, 113, dan 279 ps masing-masing untuk kecepatan tarikan 0,01 nm ps⁻¹, 0,005 nm ps⁻¹, dan 0,001 nm ps⁻¹. Gaya tarik menarik antara protein dan ligan gaya luar semakin besar. Gaya interaksi untuk kecepatan tarikan 540, 450, 350 kJ mol⁻¹nm⁻¹. Untuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik melibatkan residu D37, E54, I90 dan yang terakhir lepas adalah D37.

Kata kunci: FKBP12, S35Dt, Sikloheksimida, *Umbrella Sampling*, *Fast Pulling Ligand*,

ABSTRACT

PRELIMINARY SIMULATION OF THE FKBP12-S35DT PROTEIN-LIGAND COMPLEX FOR UMBRELLA SAMPLING PREPARATION

UMBU DJAMA PUTRA DJAMI
2443020161

FKBP12 (FK506 *binding protein*) is a protein from the FKBP family that has peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase) enzyme activity. This study examined the interaction between the FKBP12 protein and the S35Dt ligand (a cycloheximide-derived compound with an adamantane substituent positioned away from the binding cavity) using the umbrella sampling method. A preliminary umbrella sampling simulation was performed using the fastpulling ligand (FPL) technique. Several simulation parameters were observed, including root mean square deviation (RMSD), root mean square fluctuation (RMSF), pulling force, center of mass (COM) distance, as well as hydrogen-bond and hydrophobic interactions throughout the simulation at three different pulling rates: 0.01 nm ps⁻¹, 0.005 nm ps⁻¹, and 0.001 nm ps⁻¹. The results show that the higher the COM pulling speed, the faster the FKBP12–S35Dt interaction dissociates. The FKBP12–S35Dt complex dissociated at 50, 113, and 279 ps for pulling rates of 0.01 nm ps⁻¹, 0.005 nm ps⁻¹, and 0.001 nm ps⁻¹, respectively. The external pulling force required to separate the protein and ligand increased accordingly, with interaction forces of 540, 450, and 350 kJ mol⁻¹ nm⁻¹. Hydrogen bond and hydrophobic interactions involved residues D37, E54, and I90, with D37 being the last residue to dissociate.

Keywords: FKBP12, S35Dt, Cycloheximide, Umbrella Sampling, Fast Pulling Ligand

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan Rahmat dan karuniaNya, sehingga skripsi dengan judul **“Simulasi Pendahuluan Protein FKBP12-Ligan S35DT Untuk Persiapan *Umbrella Sampling*”** 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 dan Bunda Maria yang telah menyertai, membimbing dan memberkati selama proses penyusunan skripsi dari awal hingga akhir.
2. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D selaku Rektor, Dr. apt. Martha Ervina, S.Si., M. Si selaku Dekan Fakultas Farmasi, dan apt. Yufita Ratnasari W., S. Farm., M.Farm.Klin selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Univertas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.
3. Dr.Phil.nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si selaku dosen penasihat akademik yang telah membantu membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik dan selaku dosen pembimbing yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam penelitian ini.
4. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt. dan apt. Caroline, S.Si., M.Si selaku tim dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun serta bermanfaat dalam berbaikan penyusun skripsi ini.

5. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebut satu per satu atas ilmu pengetahuan, keahlian, dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
6. Dosen-dosen dan staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
7. Bapak, mama, dan adik yang tidak pernah berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan hingga naskah ini dapat terselasaikan.
8. Saudara-saudara saya yang berada di Surabaya Gian, Dandi, Randi, Aya Umbu Jawal, Aya Umbu Yaka, Oldi, Dani, Fito, Dilla, Ferdina dan Kiya.
9. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi Komputasi: Kak Umi, Jelin, Yunita, Calvin.

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, 16 Desember 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan tentang FKBP12	4
2.2 Sikloheksimida	5
2.3 Simulasi Dinamika Molekul	7
2.3.1 Medan Gaya	8
2.4 <i>Umbrella Sampling</i>	10
BAB 3 METODE PENELITIAN	16
3.1 Alat dan Bahan	16
3.1.1 Alat Penelitian	16
3.1.2 Bahan Penelitian	17
3.2 Prosedur Penelitian	17
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal	17
3.2.2 Mendapatkan Topologi <i>Gromacs</i>	17
3.2.3 Minimasi Energi	18

3.2.4	Mencapai Kesetimbangan.....	18
3.2.5	Menjalankan simulasi	18
3.2.6	Analisis Trayektori	19
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		20
4.1	Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	20
4.1.1	<i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD).....	20
4.1.2	<i>Root Mean Square Fluctuation</i> (RMSF).....	21
4.1.3	Interaksi antara Protein FKBP dengan Ligan S35DT selama Simulasi <i>Fast Pulling Ligand</i>	24
4.1.4	Ikatan Hidrogen dan Hidrofobik.....	25
4.2	Pembahasan	26
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN		30
5.1	Kesimpulan.....	30
5.2	Saran.....	30
DAFTAR PUSTAKA.....		31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur 2D ligan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida	6
Gambar 2.2 Visualisasi struktur 3D ligan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida.	7
Gambar 2.3 Visualisasi struktur 3D protein FKBP12 dengan gugus adamantan yang ditandai pada lingkaran berwarna kuning menjauhi rongga pengikatan dan rongga pengikatan ditandai dengan warna hijau	7
Gambar 4.1 Perubahan RMSD terhadap Waktu Simulasi pada Protein FKBP. Perhitungan RMSD dilakukan untuk Semua Atom Protein (garis warna hitam), sedangkan RMSD untuk Atom Penyusun Tulang Belakang Protein (garis warna merah)	20
Gambar 4.2 Hasil Perhitungan RMSF pada Simulasi Dinamika Molekul	22
Gambar 4.3 Hasil Perhitungan RMSF pada Simulasi Dinamika Molekul.....	22
Gambar 4.4 Hasil Perhitungan RMSF pada Simulasi Dinamika Molekul.....	23
Gambar 4.5 Struktur Tiga Dimensi (3D) dari Molekul Protein FKBP12 dengan sisi Pengikat pada Residu Asam Amino diberikan Warna yaitu Y26 (merah), F36 (kuning), D37 (abu-abu), F46 (orange), E54 (hijau), F55 (putih), I56 (pink), W59 (hitam), Y82 (ungu), H87 (biru), I90 (lime), F99 (cyan)	23
Gambar 4.6 Perbandingan jarak antara Protein FKBP12 dengan Ligan S35DT selama Simulasi dengan $v=0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ pada $t= 1000 \text{ ps}$	24
Gambar 4.7 Hasil Perbandingan Gaya, Jarak, dan RMSD protein-ligan dengan Kecepatan Tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, dan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$	25

	Halaman
Gambar 4.8 Hasil interaksi antara jarak ikatan hidrogen dan hidrofobik	25

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Variabel Penelitian.....	19
Tabel 4.1 Hasil Analisis <i>Gromacs</i> Perhitungan RMSD untuk Rata $\pm$ rata Standar Deviasi.....	21
Tabel 4.2 Hasil Visualisasi 2D Interaksi Ikatan Hidrogen yang	26