

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI
TERHADAP PERUBAHAN ENERGI BEBAS
PENGIKATAN MIP-S35DT DENGAN METODE
*UMBRELLA SAMPLING***



BERNADETTA ESTI KUSUMASTUTI

2443021189

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2025

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI
TERHADAP PERUBAHAN ENERGI BEBAS
PENGIKATAN MIP-S35DT DENGAN METODE
*UMBRELLA SAMPLING***

SKRIPSI

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

OLEH :

BERNADETTA ESTI KUSUMASTUTI

2443021189

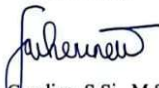
Telah disetujui pada tanggal 23 April 2025 dan dinyatakan LULUS

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: **Pengaruh Pemilihan Jumlah Trayektori terhadap Perubahan Energi Bebas Pengikatan Mip-s35dt dengan Metode *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, 23 April 2025



Bernadetta Esti Kusumastuti
2443021189

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

Surabaya, 23 April 2025



Bernadetta Esti Kusumastuti
2443021189

ABSTRAK

PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI TERHADAP PERUBAHAN ENERGI BEBAS PENGIKATAN MIP-S35DT DENGAN METODE *UMBRELLA SAMPLING*

BERNADETTA ESTI KUSUMASTUTI
2443021189

Macrophage infectivity potentiator (Mip) adalah salah satu faktor virulensi dari beberapa bakteri Gram negatif, salah satunya adalah bakteri *Legionella pneumophila*, yang berperan dalam patogenesis penyakit *Legionnaires*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5 dimetiladamantan (s35dt); dalam hal ini gugus adamantan menjauhi rongga pengikatan. Parameter afinitas ligan s35dt adalah perubahan energi bebas. Metode yang digunakan adalah metode *Umbrella Sampling* (US), yaitu teknik untuk menghitung energi rata-rata di sepanjang koordinat reaksi dengan tiga variasi jumlah trayektori, yaitu 35, 40 dan 45. Hasil penelitian ini diperoleh hasil masing-masing pada jumlah trayektori 35 sebesar -15,3144 kJ/mol, jumlah trayektori 40 sebesar -15,3216 kJ/mol dan jumlah trayektori 45 sebesar -15,353 kJ/mol. Kesimpulan bahwa semakin meningkat jumlah trayektori, maka perubahan energi bebas akan semakin menurun, pada trayetori 35 dan 40 terjadi penurunan sebesar -0,0470%, sedangkan pada trayektori 40 dan 45 terjadi penurunan sebesar -0,2049%.

Kata kunci: Mip, *Legionella pneumophila*, Sikloheksimida, Energi Bebas, *Umbrella Sampling* (US)

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF TRAJECTORY NUMBER SELECTION ON THE FREE ENERGY CHANGE OF MIP-S35DT BINDING USING THE UMBRELLA SAMPLING METHOD

**BERNADETTA ESTI KUSUMASTUTI
2443021189**

Macrophage Infectivity Potentiator (Mip) is one of the virulence factors of several Gram-negative bacteria, including *Legionella pneumophila* which plays a role in the pathogenesis of Legionnaires' disease. This study aims to determine the affinity of a cycloheximide derivative ligand with a 3,5-dimethyladamantane substituent (s35dt), in which the adamantane group moves away from the binding cavity. The affinity parameter of the s35dt ligand is measured by the change in free energy. The method used is Umbrella Sampling (US), a technique for calculating the average energy along the reaction coordinate, with three variations in the number of trajectories: 35, 40, and 45. The results of this study showed values of -15.3144 kJ/mol for 35 trajectories, -15.3216 kJ/mol for 40 trajectories, and -15.353 kJ/mol for 45 trajectories. The conclusion is that as the number of trajectories increases, the change in free energy decreases. Between 35 and 40 trajectories, the decrease is -0.0470%, while between 40 and 45 trajectories, the decrease is -0.2049%.

Keywords: Mip, *Legionella pneumophila*, Cycloheximide, Free Energy, Umbrella Sampling (US)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Pengaruh Pemilihan Jumlah Trayektori terhadap Perubahan Energi Bebas Pengikatan Mip-s35dt dengan Metode *Umbrella Sampling*** dapat terselesaikan. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis menyadari bahwa keberhasilan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan orang-orang sekitar penulis. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan rahmat, karunia-Nya sehingga terselesainya penyusunan skripsi dengan baik dan benar.
2. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Dr. apt. Martha Ervina, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan apt. Yufita Ratnasari Wilianto, S.Farm., M.Farm.Klin. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana penunjang selama perkuliahan.
3. Dra. apt. Idajani Hadinoto, M.MS. selaku dosen Penasihat Akademik yang telah memberikan saran bagi penulis selama masa perkuliahan.
4. Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan waktu dan tenaganya untuk memberikan pengarahan dan ilmu yang bermanfaat bagi penulis.

5. apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si dan Dr. Yudy Tjahjono B.Sc.Biol., M.Sc.Biol selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan saran dalam penelitian ini.
6. Seluruh dosen dan staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu selama perkuliahan.
7. Hernandes Santoso dan Agustina Pudjiastuti selaku orang tua serta keluarga besar yang selalu memberikan semangat, motivasi dan dukungan yang sangat berharga bagi penulis.
8. Terimakasih kepada diri sendiri yang sudah berjuang untuk menyelesaikan skripsi ini, sehingga selama proses pengerjaan skripsi tidak mengalami sakit.
9. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi Komputasi (Christana, Lili, Allen, Felcy, Carlin dan lainnya) yang sudah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan skripsi.
10. Sahabat penulis (Yulia, Yoga, Yustinus, Amirah, Fadhilah dan Nita) yang senantiasa memberikan semangat dan motivasi selama ini, serta mendengarkan keluh kesah penulis.

Dengan selesainya buku penelitian ini, penulis berharap semoga buku ini dapat bermanfaat bagi para pembaca. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 23 April 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan tentang Resistensi Obat Antibiotik.....	5
2.1.1 Mekanisme Resistensi Obat Antibiotik.....	5
2.2 Tinjauan tentang <i>Legionnaires' disease</i>	9
2.3 Tinjauan tentang Pengobatan	10
2.4 Tinjauan tentang Mip (<i>Macrophage infectivity potentiator</i>)	11
2.5 Tinjauan tentang Senyawa Sikloheksimida	11
2.6 Tinjauan tentang Penggunaan Metode <i>Umbrella Sampling</i> pada Perhitungan Energi Bebas	12
2.7 Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul dan Hubungan dengan <i>Umbrella Sampling</i>	18
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	21

3.1.1	Alat Penelitian.....	21
3.1.2	Bahan Penelitian	22
3.2	Prosedur Penelitian.....	22
3.2.1	Mendapatkan Struktur Awal	22
3.2.2	Mendapatkan Topologi Gromacs	22
3.2.3	Mencapai Kesetimbangan	23
3.2.4	Menjalankan Simulasi.....	23
3.2.5	Analisis Trayektori.....	23
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1	Hasil	24
4.2	Pembahasan	30
BAB 5.	KESIMPULAN	34
5.1	Kesimpulan.....	34
5.2	Saran.....	34
	DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme resistensi antimikroba	6
Gambar 2.2 Struktur turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5 dimetiladamantan (s35dt)	12
Gambar 4.1 Grafik nilai rata-rata (kJ/mol) terhadap trayektori	25
Gambar 4.2 Grafik penyimpangan antara jarak awal, jarak awal NPT dan jarak rata-rata	27
Gambar 4.3 Grafik histogram frekuensi terhadap jarak COM (nm).....	28
Gambar 4.4 Grafik energi bebas (kJ/mol) terhadap jarak COM (nm)...	28

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Parameter simulasi..... 23
Tabel 4.1	Hasil perhitungan nilai rata-rata energi dan jarak.....24
Tabel 4.2	Nilai jarak awal, jarak awal NPT dan jarak rata-rata selama simulasi <i>Umbrella Sampling</i> 26
Tabel 4.3	Hasil perhitungan ΔG 30

DAFTAR SINGKATAN

Mip	: <i>Macrophage infectivity potentiator</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-prolyl cis/trans-isomerase</i>
AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
NMR	: <i>Nuklir Magnetik Resonansi</i>
GROMACS	: <i>Groningen Machine for Chemical Simulations</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area</i>
NPT	: <i>Ensembl, Pressure, and Temperature</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PMF	: <i>Potential Mean Force</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
US	: <i>Umbrella Sampling</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
CPUS	: <i>Curvilinear-Path Umbrella Sampling</i>