

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI
TERHADAP ΔG PENGIKATAN FKBP12-RAPAMYCIN
DENGAN METODE *UMBRELLA SAMPLING* PADA
SELISIH JARAK COM 0,025 nm**



MARIA ANGELIKA OKTAVIANI LAMBU

2443022061

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2025

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI TERHADAP
ΔG PENGIKATAN FKBP12-RAPAMYCIN DENGAN METODE
UMBRELLA SAMPLING PADA SELISIH JARAK COM 0,025 nm**

SKRIPSI

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

OLEH:

MARIA ANGELIKA OKTAVIANI LAMBU

2443022061

Telah disetujui pada tanggal 16 Desember 2025 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



Prof. Dr. apt. Tutuk Budiati, MS.
NIK. 241.18.0996

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Pemilihan Jumlah Trayektori terhadap ΔG Pengikatan FKBP12-Rapamycin dengan Metode *Umbrella Sampling* pada Selisih Jarak COM 0,025 nm** 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, 15 Desember 2025



Maria Angelika Oktaviani Lambu
2443022061

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, 15 Desember 2025



Maria Angelika Oktaviani Lambu
2443022061

ABSTRAK

PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI TERHADAP AG PENGIKATAN FKBP12-RAPAMYCIN DENGAN METODE UMBRELLA SAMPLING PADA SELISIH JARAK COM 0,025 nm

MARIA ANGELIKA OKTAVIANI LAMBU
2443022061

FKBP12 dan MIP memiliki kemiripan struktur yang memungkinkan keduanya berinteraksi dengan rapamycin. Namun interaksi rapamycin dengan FKBP12 memicu efek immunosupresif sehingga diperlukan ligan yang lebih selektif terhadap MIP. Pemahaman mengenai afinitas dan spontanitas pengikatan FKBP12-rapamycin dapat memberikan manfaat untuk menemukan ligan yang selektif terhadap MIP tanpa menyebabkan efek immunosupresif. Penelitian ini menggunakan simulasi dinamika molekul dengan metode *umbrella sampling* untuk menghitung perubahan energi bebas (ΔG) interaksi FKBP12-rapamycin pada jumlah trayektori 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, dan 95 dengan selisih jarak COM 0,025 nm. Hasil perhitungan menunjukkan nilai ΔG dari setiap variasi jumlah trayektori tersebut secara berturut-turut adalah -62,545 kJ/mol; -63,881 kJ/mol; -63,962 kJ/mol; -64,601 kJ/mol; -64,784 kJ/mol; -64,874 kJ/mol; -64,849 kJ/mol; dan -64,981 kJ/mol. Pada trayektori 55 hingga trayektori 95 persentase perbedaannya kurang dari 1% menunjukkan perubahan nilai ΔG yang sangat kecil. Sehingga dapat dikatakan jumlah trayektori 55 adalah jumlah trayektori paling optimal. Pada histogram dan grafik profil energi bebas terdapat celah di antara trayektori 14 dan trayektori 19 dengan besar celah 0,2105 nm. Dibandingkan dengan penelitian yang menggunakan jarak COM 0,05 nm, penelitian ini memperoleh celah yang paling kecil menunjukkan interaksi antara protein dan ligan terekam lebih lengkap sehingga perhitungan perubahan energi bebas lebih akurat.

Kata kunci: FKBP12, Rapamycin, *Umbrella Sampling*, Perubahan Energi Bebas (ΔG)

ABSTRACT

THE EFFECT OF TRAJECTORY NUMBER SELECTION ON THE ΔG OF FKBP12-RAPAMYCIN BINDING USING THE UMBRELLA SAMPLING METHOD AT A COM DISTANCE DIFFERENCE OF 0.025 nm

**MARIA ANGELIKA OKTAVIANI LAMBU
2443022061**

FKBP12 and MIP share structural similarities that allow both to interact with rapamycin. However, the interaction between rapamycin and FKBP12 triggers immunosuppressive effects therefore, a ligand that is more selective toward MIP is required. Understanding the binding affinity and spontaneity of the FKBP12-rapamycin interaction can provide insights for discovering ligands that are selective for MIP without causing immunosuppressive effects. This study employed molecular dynamics simulations using the umbrella sampling method to calculate the free energy change (ΔG) of the FKBP12-rapamycin interaction at trajectory numbers of 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, and 95 with a COM distance interval of 0.025 nm. The calculated ΔG values for each trajectory variation were -62.545 kJ/mol, -63.881 kJ/mol, -63.962 kJ/mol, -64.601 kJ/mol, -64.784 kJ/mol, -64.874 kJ/mol, -64.849 kJ/mol, and -64.981 kJ/mol, respectively. For trajectories 55 to 95, the percentage difference was less than 1%, indicating very small changes in ΔG values. Therefore, a trajectory number of 55 can be considered the most optimal. In the histogram and free energy profile plot, a gap was observed between trajectories 14 and 19 with a gap size of 0.2105 nm. Compared to studies using a COM distance of 0.05 nm, this study obtained the smallest gap, indicating that protein and ligand interactions were captured more comprehensively, resulting in a more accurate free energy change calculation.

Keywords: FKBP12, Rapamycin, Umbrella Sampling, Free Energy Change (ΔG)

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 ΔG Pengikatan FKBP12-Rapamycin dengan Metode *Umbrella Sampling* pada Selisih Jarak COM 0,025 nm”** dapat 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 yang senantiasa memberkati, melindungi dan menyertai langkah penulis dalam proses pengerjaan skripsi ini.
2. apt. Drs. Y. Teguh Widodo, M.Sc. selaku dosen penasihat Akademik yang telah memberikan saran kepada penulis selama perkuliahan.
3. Dr.phil.nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing yang dengan sabar memberikan pengajaran, bimbingan serta masukan yang sangat berharga.
4. Prof. Dr. apt. Tutuk Budiati, MS. dan apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan saran demi kelancaran dalam penelitian ini.
5. Seluruh dosen pengajar, staf tata usaha dan laboran atas ilmu pengetahuan serta bantuan yang telah diajarkan dan diberikan kepada penulis.
6. Orang tua tercinta bapak Kristianus Lambu dan mama Imelda Inul serta kakak Grazela dan adik Kristin dan Yane yang selalu

memberikan dukungan, doa, perhatian, bantuan, dan siap mendengarkan keluh kesah penulis dan memberikan kasih sayang kepada penulis tanpa henti.

7. Teman-teman dekat Titania, Astrid, Tika, Kezia, Imel, Hotma, Dini, Audrey, Hesty, dan Cecilia yang sudah berjuang bersama sejak awal perkuliahan hingga akhir dan selalu mendoakan dan membantu serta memberi motivasi untuk penulis.
8. Teman seperjuangan penelitian Tyas yang senantiasa mendukung dan berjuang bersama penulis dan selalu membantu penulis.

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, 15 Desember 2025

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Rapamycin.....	6
2.2 Tinjauan Kompleks FKBP12-Rapamycin	7
2.3 Tinjauan Simulasi Dinamika Molekul.....	8
2.4 Tinjauan <i>Umbrella Sampling</i>	10
2.5 Tinjauan MMPBSA.....	14
BAB 3. METODE PENELITIAN	16
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	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

	Halaman
3.2.2 Mendapatkan Topologi GROMACS	17
3.2.3 Minimasi Energi	18
3.2.4 Mencapai Kesetimbangan.....	18
3.2.5 Menjalankan Simulasi	18
3.2.6 Analisis Trayektori	18
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	20
4.1 Hasil	20
4.2 Pembahasan	30
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	33
5.1 Kesimpulan.....	33
5.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Variabel penelitian	19
Tabel 4.1 Hasil perhitungan nilai rata-rata energi dan jarak	20
Tabel 4.2 Nilai jarak awal dan rata-rata jarak setiap trayektori.....	23
Tabel 4.3 Hasil perhitungan perubahan energi bebas.....	29

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur rapamycin.....	6
Gambar 4.1 Grafik nilai rata-rata energi terhadap trayektori	22
Gambar 4.2 Grafik jarak COM awal dan rata-rata jarak COM setiap trayektori	25
Gambar 4.3 Grafik histogram frekuensi terhadap jarak (nm)	25
Gambar 4.4 Profil energi bebas (kJ/mol) terhadap jarak (nm)	27
Gambar 4.5 Grafik perubahan nilai energi bebas setiap trayektori	29

DAFTAR SINGKATAN

ALK2	: <i>Activin Receptor-Like Kinase 2</i>
AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
CKI	: <i>Cyclin Kinase Inhibitor</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
FKBP12	: <i>FK506 Binding Protein 12 kDa</i>
FRB	: <i>FKBP Rapamycin Binding</i>
GROMACS	: <i>Groningen Machine for Chemical Simulations</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics Poisson Boltzmann Surface Area</i>
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NPT	: <i>Number of particles (N), Pressure (P), Temperature (T)</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PMF	: <i>Potential of Mean Force</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Prolyl Cis/Trans Isomerase</i>
RyR	: <i>Ryanodine Receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
WHAM	: <i>Weighted Histogram Analysis Method</i>