

**PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN
TERHADAP INTERAKSI NON KOVALEN
MENGUNAKAN METODE *UMBRELLA SAMPLING***



DEATRIX SEVILLA FANGGI

2443022248

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2026

**PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN TERHADAP
INTERAKSI NON KOVALEN MENGGUNAKAN METODE
*UMBRELLA SAMPLING***

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar sarjana Farmasi studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

DEATRIX SEVILLA FANGGI

2443022248

Telah disetujui pada tanggal 22 Juni 2026 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, M.S.
NIK. 241.18.0996

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Pengaruh Jarak COM MIP-Rapamycin terhadap Interaksi Non Kovalen Menggunakan Metode *Umbrella Sampling*** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik 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, 22 Juni 2026



Deatrix Sevilla Fanggi
2443022248

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 22 Juni 2026



Deatrix Sevilla Fanggi
2443022248

ABSTRAK

PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN TERHADAP INTERAKSI NON KOVALEN MENGGUNAKAN METODE *UMBRELLA SAMPLING*

DEATRIX SEVILLA FANGGI

2443022248

Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) merupakan salah satu faktor virulensi utama *Legionella pneumophila*, termasuk dalam protein pengikat FK506 (FKBP) yang memiliki aktivitas enzim *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPIase). MIP melalui aktivitas PPIase, membantu kelangsungan hidup bakteri di dalam makrofag, dengan menghambat proses fagositosis. Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrolida rapamycin (sirolimus). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jarak COM (*center of mass*) antara protein MIP dengan ligan rapamycin terhadap interaksi non kovalen dengan kecepatan tarikan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ menggunakan metode *umbrella sampling*. Ikatan hidrogen berperan penting dalam menstabilkan interaksi protein MIP dengan ligan rapamycin, akan tetapi interaksi hidrofobik yang terbentuk antara residu protein MIP dengan ligan rapamycin yang menentukan kestabilan interaksi kompleks tersebut. Total waktu simulasi yang dilakukan adalah $45 \times 10 \text{ ns}$ dengan *snapshot* yang diambil pada waktu 50 ns, 100 ns, dan 150 ns untuk menganalisis interaksi antara protein MIP dengan ligan rapamycin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa residu-residu yang berperan dalam pembentukan ikatan hidrogen meliputi Q78, V82, I83, Y109, D66 dan Q81, sedangkan residu yang terlibat dalam interaksi hidrofobik meliputi V82, W86, Y109 dan F77 terlepas lebih lambat daripada ikatan hidrogen. Interaksi hidrofobik lebih mendominasi interaksi protein MIP-Rapamycin dan menstabilkan kompleks tersebut.

Kata kunci : *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP), Rapamycin, Ikatan Hidrogen, Interaksi Hidrofobik, *Umbrella Sampling*

ABSTRACT

THE EFFECT OF MIP-RAPAMYCIN COMPLEX DISTANCE ON NON COVALENT INTERACTIONS USING UMBRELLA SAMPLING METHOD

DEATRIX SEVILLA FANGGI

2443022248

Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) is one of the major virulence factors of *Legionella pneumophila*. It belongs to the FK506-binding protein (FKBP) family and possesses peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase) activity. Through its PPIase activity, MIP promotes bacterial survival within macrophages by inhibiting the phagocytic process. This activity can be inhibited by the macrolide compound rapamycin (sirolimus). This study aimed to determine the effect of center of mass (COM) distance between the MIP protein and rapamycin on non-covalent interactions at a pulling speed of 0.001 nm ps^{-1} using the umbrella sampling method. Hydrogen bonds play an important role in stabilizing the interaction between the MIP protein and the rapamycin ligand, however the hydrophobic interactions formed between MIP protein and rapamycin determine the stability of the complex. The total simulation time conducted was $45 \times 10 \text{ ns}$, and snapshots were taken at 50 ns, 100 ns, and 150 ns to analyze the interactions between MIP protein and the rapamycin ligand. The results showed that the residues involved in hydrogen bond formation were Q78, V82, I83, Y109, D66, and Q81, whereas the residues involved in hydrophobic interactions were V82, W86, Y109, and F77, which dissociated more slowly than the hydrogen bonds. Hydrophobic interactions were found to dominate the MIP-Rapamycin interaction and stabilize the complex.

Keywords : Macrophage Infectivity Potentiator (MIP), Rapamycin, Hidrogen Bond, Hidrophobic Interaction, Umbrella Sampling

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis kepada Tuhan Yesus Kristus, atas limpahan hikmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul: **Pengaruh Jarak COM MIP-Rapamycin terhadap Interaksi Non Kovalen Menggunakan Metode *Umbrella Sampling*** dapat terselesaikan. Penelitian ini merupakan kewajiban bagi setiap mahasiswa Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan tujuan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh kelulusan pada tingkat Sarjana (SI) pada program studi Farmasi.

Penulisan skripsi tidak terlepas dari lika-liku dan tantangan yang penulis hadapi. Namun, berkat dukungan dan do'a dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus yang senantiasa menuntun, menyertai, memungkinkan penulis dengan memberikan bekal hikmat, kekuatan, kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan selama perkuliahan dan skripsi dengan baik dan berjalan dengan lancar.
2. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Dosen Penasehat Akademik penulis yang telah membimbing penulis dari awal hingga akhir perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
3. Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran untuk membimbing penulis selama proses penelitian hingga penulisan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan baik.

4. Prof. Dr.apr. Tutuk Budiati, M.S. dan Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji serta memberikan kritik, saran dan masukan demi kelancaran penelitian penulis.
5. Kepada orang tua tercinta bapak Franklin Irianto Fanggi dan Mama Roi Ferderika Suek, S.Pd.K. yang senantiasa memberikan dukungan material, moral serta spiritual. Do'a dan dukungan yang begitu tulus kepada penulis menjadi sumber semangat, motivasi, dan kekuatan dalam menghadapi serta melewati berbagai tantangan selama perkuliahan.
6. Kepada saudara-saudara tercinta, yaitu kakak-kakak: Marthini Fanggi, S.T.; Tien Fanggi, S.Pd., M.M.; drh. Ellen Fanggi, S.KH; Yoan Fanggi, S.Psi., Gr.; Telly Fanggi, S.M. serta adik-adik: Bripda Boy Fanggi, Asyur Fanggi dan Renata Fanggi. Terima kasih telah menjadi *support system* selama penulis menempuh masa perkuliahan.
7. Sahabat dan teman-teman terdekat dan seperjuangan dalam penelitian: Afifah, Tyas, Dewi, Regina, Windy, Elvin, Audrey, Dini dan Anggie yang senantiasa mendukung dan membantu penulis selama masa perkuliahan.
8. Teman-teman *connect group east youth 76*: Titis, Ce monica, Jeniffer dan Kenny yang selalu memberikan support secara moral dan spiritual kepada penulis selama proses penulisan skripsi.

Surabaya, 22 Juni 2026

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.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan tentang <i>Legionella pneumophila</i>	4
2.1.1 Epidemiologi.....	4
2.1.2 Patogenesis.....	5
2.1.3 Terapi	6
2.2 Tinjauan tentang <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i> (MIP)	7
2.3 Tinjauan tentang Rapamycin	8
2.4 Jenis Ikatan Reseptor Ligan.....	9
2.4.1 Interaksi Ikatan Hidrogen.....	9
2.4.2 Interaksi Ikatan Hidrofobik	10
2.5 Simulasi Dinamika Molekul	10
2.5.1 Medan Gaya	11
2.6 <i>Umbrella Sampling</i>	13
BAB 3 METODE PENELITIAN	18

	Halaman
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	18
3.1.1 Alat Penelitian	18
3.1.2 Bahan Penelitian	18
3.2 Prosedur Penelitian	19
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal	19
3.2.2 Mendapatkan Topologi GROMACS	19
3.2.3 Mencapai Kesetimbangan	20
3.2.4 Menjalankan Simulasi	20
3.2.5 Simulasi Umbrella Sampling	20
3.2.6 Analisis Trayektori	20
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	21
4.1.1 Interaksi Ikatan Hidrogen	21
4.1.2 Visualisasi Dua Dimensi (2D) Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik	22
4.1.3 Visualisasi Dua Dimensi (2D) Ikatan Hidrogen Selama Simulasi 450 ns	23
4.1.4 Interaksi Hidrofobik	23
4.1.5 Visualisasi Dua Dimensi (2D) Interaksi Hidrofobik Selama Simulasi 450 ns	24
4.1.6 Hasil Visualisasi Perubahan Konformasi Ligan Ikatan Hidrogen	25
4.1.7 Hasil Visualisasi Perubahan Konformasi Ligan Interaksi Hidrofobik	27
4.2 Pembahasan	29
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	34
5.1 Kesimpulan	34
5.2 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur rapamycin.....	9
Gambar 4.1 Grafik ikatan hidrogen antara residu dari protein MIP dengan ligan rapamycin.....	21
Gambar 4.2 Visualisasi dua dimensi (2d) dari ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik.....	22
Gambar 4.3 Visualisasi dua dimensi (2d) dari ikatan hidrogen.....	23
Gambar 4.4 Grafik ikatan hidrofobik antara residu dari protein MIP dengan ligan rapamycin.....	24
Gambar 4.5 Visualisasi dua dimensi (2d) dari ikatan hidrofobik.....	25
Gambar 4.6 Perubahan konformasi ikatan hidrogen ligan rapamycin pada waktu 50 ns (<i>pink</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	25
Gambar 4.7 Perubahan konformasi ikatan hidrogen ligan rapamycin pada waktu 100 ns (<i>yellow</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	26
Gambar 4.8 Perubahan konformasi ikatan hidrogen ligan rapamycin pada waktu 150 ns (<i>green</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	26
Gambar 4.9 Perubahan konformasi interaksi hidrofobik ligan rapamycin pada waktu 50 ns (<i>pink</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	27
Gambar 4.10 Perubahan konformasi interaksi hidrofobik ligan rapamycin pada waktu 100 ns (<i>yellow</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	28
Gambar 4.11 Perubahan konformasi interaksi hidrofobik ligan rapamycin pada waktu 150 ns (<i>green</i>); (a) tampak depan struktur 3d kompleks MIP-Rapamycin; (b) tampak samping struktur 3d kompleks MIP-rapamycin.....	28

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul	20
Tabel 4.1 Perbandingan interaksi ikatan hidrogen pada kompleks protein MIP-Rapamycin dengan dua kecepatan tarikan yang berbeda.....	31
Tabel 4.2 Perbandingan interaksi hidrofobik pada kompleks protein MIP-Rapamycin dengan dua kecepatan tarikan yang berbeda.....	32

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energi Refinement</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
CR1	: <i>Complement Receptor Type 1</i>
CR3	: <i>Complement Receptor Type 3</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
FKBPD	: <i>FK506 Binding Domain</i>
FKBP12	: <i>FK506 Binding Protein 12</i>
GROMACS	: <i>GRoningen MACHine for Chemical Simulations</i>
kDa	: <i>Kilodalton</i>
LCV	: <i>Legionella Containing Vacuole</i>
LepA	: <i>Leading edge protein A</i>
LepB	: <i>Leading edge protein B</i>
LD	: <i>Legionnaires' disease</i>
Mip	: <i>Macrophage infectivity potentiator</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanis Poisson-boltzmann Surface Area</i>
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PPIase	: <i>Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerase</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
T4SS	: <i>Type IV Secretion System</i>
US	: <i>Umbrella Sampling</i>
WHAM	: <i>Weighted Histogram Analysis</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>