

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI
TERHADAP ΔG PENGIKATAN MIP-*RAPAMYCIN*
DENGAN METODE *UMBRELLA SAMPLING*
DAN KECEPATAN TARIKAN 0,001 nm ps⁻¹**



DEWI SOVIYANA PUTRI

2443022243

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2026

**PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI TERHADAP
ΔG PENGIKATAN MIP-RAPAMYCIN DENGAN
METODE *UMBRELLA SAMPLING* DAN
KECEPATAN TARIKAN 0,001 nm ps⁻¹**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar sarjana Farmasi studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :
DEWI SOVIYANA PUTRI
2443022243

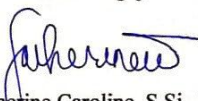
Telah disetujui pada tanggal 23 Juni 2026 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si.
NIK. 241.00.0444

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Pengaruh Pemilihan Jumlah Trayektori terhadap ΔG Pengikatan Mip-rapamycin dengan Metode Umbrella Sampling dan Kecepatan Tarikan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$** 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, 23 Juni 2026



Dewi Soviyana Putri
2443022243

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, 23 Juni 2026



Dewi Soviyana Putri
2443022243

ABSTRAK

PENGARUH PEMILIHAN JUMLAH TRAYEKTORI TERHADAP ΔG PENGIKATAN MIP–RAPAMYCIN DENGAN METODE *UMBRELLA SAMPLING* DAN KECEPATAN TARIKAN 0,001 nm ps⁻¹

DEWI SOVIYANA PUTRI

2443022243

Macrophage Infectivity Potentiator (Mip) merupakan salah satu faktor virulensi yang berperan dalam proses infeksi bakteri *Legionella pneumophila*. Perubahan energi bebas (ΔG) digunakan untuk mengevaluasi kekuatan dan kestabilan pengikatan kompleks protein-ligan. Penelitian ini menggunakan metode *Umbrella Sampling* karena mampu menghitung perubahan energi bebas melalui pengambilan sampel di sepanjang koordinat reaksi dan menghasilkan profil potensial gaya rata-rata (PMF). Penelitian ini bertujuan untuk menghitung nilai ΔG pengikatan kompleks Mip-*rapamycin* menggunakan variasi jumlah trayektori serta mengetahui pengaruhnya terhadap hasil perhitungan. Simulasi dilakukan pada kecepatan tarikan 0,001 nm ps⁻¹ menggunakan variasi jumlah trayektori sebanyak 35, 40, dan 45. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai ΔG untuk 35, 40, dan 45 trayektori berturut-turut sebesar -43,219 kJ/mol, -43,420 kJ/mol, dan -43,395 kJ/mol. Perbedaan nilai ΔG yang diperoleh relatif kecil, sehingga menunjukkan bahwa variasi jumlah trayektori memberikan pengaruh yang sangat kecil terhadap hasil perhitungan energi bebas pengikatan kompleks Mip-*rapamycin*.

Kata kunci: Mip, *Legionella pneumophila*, *Rapamycin*, Perubahan Energi Bebas, *Umbrella Sampling*

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHOOSING THE NUMBER TRAJECTORIES ON THE ΔG OF MIP-RAPAMYCIN USING THE UMBRELLA SAMPLING METHOD WITH A PULLING SPEED OF 0.001 nm ps⁻¹

DEWI SOVIYANA PUTRI

2443022243

Macrophage Infectivity Potentiator (Mip) is one of the virulence factors involved in the infection process of *Legionella pneumophila*. Free energy change (ΔG) is used to evaluate the strength and stability of protein-ligand complex binding. This study employed the Umbrella Sampling method because it enables the calculation of free energy changes through sampling along the reaction coordinate and generates a potential of mean force (PMF) profile. The aim of this study was to calculate the binding free energy (ΔG) of the Mip-rapamycin complex using different numbers of trajectories and to evaluate their effects on the calculated results. Simulations were performed at a pulling rate of 0.001 nm ps⁻¹ using 35, 40, and 45 trajectories. The results showed that the ΔG values for 35, 40, and 45 trajectories were -43.219 kJ/mol, -43.420 kJ/mol, and -43.395 kJ/mol, respectively. The differences among the obtained ΔG values were relatively small, indicating that variations in the number of trajectories had only a minor effect on the calculated binding free energy of the Mip-rapamycin complex.

Keywords: Mip, *Legionella pneumophila*, Rapamycin, Free Energy Change, Umbrella Sampling

KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji dan Syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul **“Pengaruh Pemilihan Jumlah Trayektori terhadap ΔG Pengikatan Miprapamycin dengan Metode *Umbrella Sampling* dan Kecepatan Tarikan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ ”** dapat diselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu kewajiban yang harus dipenuhi oleh setiap mahasiswa Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya guna memperoleh gelar Sarjana (S1) pada program studi Farmasi.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis tidak lepas dari berbagai kendala dan rintangan. Akan tetapi, atas bantuan, dukungan, serta doa dari berbagai pihak, penelitian ini akhirnya dapat terselesaikan. Untuk itu, dengan tulus penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat, kekuatan, dan pertolongan-Nya kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
2. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Dosen Penasehat Akademik yang senantiasa memberikan bimbingan kepada penulis sejak awal hingga akhir masa perkuliahan, sehingga penulis mampu menyelesaikan studi dengan baik.
3. Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. sebagai Dosen Pembimbing yang telah mencurahkan waktu, tenaga, pikiran, serta kesabarannya dalam membimbing penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi, sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan baik.

4. Dr. Yudy Tjahjono, B.Sc.Biol., M.Sc.Biol. dan apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan, kritik, dan saran demi penyempurnaan penelitian ini.
5. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta, Papa Sujono dan Mama Lina, atas kasih sayang, doa, dukungan, nasihat, serta pengorbanan yang tiada henti sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan meraih gelar sarjana. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan keberkahan, kesehatan, dan membalas segala kebaikan serta ketulusan keduanya.
6. Kepada saudari tercinta, Candy, atas dukungan, doa, dan semangat yang tak pernah putus selama penulis menjalani proses penyusunan skripsi ini.
7. Sahabat dan teman-teman terdekat penulis, yaitu Afifah, Tyas, Dea, Regina, dan Tasha yang senantiasa memberikan dukungan, bantuan, serta motivasi, dan turut menjadi teman berdiskusi maupun rekan penelitian selama masa perkuliahan hingga penyusunan penelitian ini.

Surabaya, 23 Juni 2026

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	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Legionnaires' Disease</i>	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 Patogenesis	6
2.1.3 Terapi Pengobatan Penyakit <i>Legionnaires</i>	7
2.1.4 Pencegahan Penyakit <i>Legionnaires</i>	8
2.2 <i>Macrophage Infectivity Potentiator (Mip)</i>	8
2.3 <i>Rapamycin</i>	9
2.4 Simulasi Dinamika Molekul (<i>Molecular Dynamics</i>).....	10
2.4.1 Medan Gaya	11
2.4.2 <i>Umbrella Sampling</i>	13
BAB 3 METODE PENELITIAN	21
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	21

	Halaman
3.2 Prosedur Penelitian.....	22
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal	22
3.2.2 Mendapatkan Topologi <i>Gromacs</i>	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 DAN SARAN	32
5.1 Kesimpulan	33
5.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter variabel	23
Tabel 4.1 Hasil perhitungan nilai rata-rata energi dan nilai jarak COM rata-rata terhadap trayektori.	24
Tabel 4.2 Nilai jarak awal dan jarak COM rata-rata.....	26
Tabel 4.3 Hasil perhitungan ΔG serta hasil perhitungan penentuan trayektori pada energi bebas Mip- <i>rapamycin</i> saat keadaan terikat dan keadaan bebas.	30
Tabel 4.4 Perbandingan hasil perhitungan perbedaan energi bebas pada kecepatan tarikan yang berbeda.	32

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur <i>rapamycin</i>	9
Gambar 2.2 Profil energi bebas global dan distribusi bias	15
Gambar 4.1 Grafik nilai rata-rata energi terhadap trayektori	26
Gambar 4.2 Grafik antara jarak awal dan jarak COM rata-rata.....	28
Gambar 4.3 Grafik histogram dari konfigurasi dalam trayektori <i>Umbrella Sampling</i>	28
Gambar 4.4 Grafik profil energi bebas (kJ/mol) terhadap jarak (nm)	29

DAFTAR SINGKATAN

ΔG	: Perubahan energi bebas (<i>free energy change</i>)
AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
CKI	: <i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
cryo-EM	: <i>Cryogenic Electron Microscopy</i>
DOPC	: <i>1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine</i>
Dot/Icm	: <i>Defective in Organelle Trafficking / Intracellular Multiplication</i>
EPR	: <i>Electron Paramagnetic Resonance</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
FKBP12	: <i>FK506-Binding Protein 12</i>
FRET	: <i>Förster Resonance Energy Transfer</i>
GROMACS	: <i>GROningen MACHine for Chemical Simulations</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
LCV	: <i>Legionella-Containing Vacuole</i>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
MM/PBSA	: <i>Molecular Mechanics / Poisson–Boltzmann Surface Area</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
mTORC1	: <i>Mammalian Target of Rapamycin Complex 1</i>
mTORC2	: <i>Mammalian Target of Rapamycin Complex 2</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NPT	: <i>Constant Number of Particles, Pressure, and Temperature</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>

PPIase	: <i>Peptidyl Prolyl cis/trans Isomerase</i>
PMF	: <i>Potential of Mean Force</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
US	: <i>Umbrella Sampling</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
WHAM	: <i>Weighted Histogram Analysis Method</i>