

**PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN
TERHADAP IKATAN HIDROGEN DAN INTERAKSI
HIDROFOBİK MENGGUNAKAN METODE
UMBRELLA SAMPLING DENGAN KECEPATAN 0,005
nm ps⁻¹**



REGINA GANDHI

2443022255

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2026

**PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN TERHADAP
IKATAN HIDROGEN DAN INTERAKSI HIDROFOBİK
MENGUNAKAN METODE *UMBRELLA SAMPLING*
DENGAN KECEPATAN 0,005 nm ps⁻¹**

SKRIPSI

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

OLEH :
REGINA GANDHI
2443022255

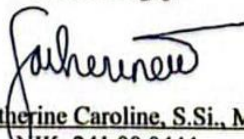
Telah disetujui pada tanggal 23 Juni 2026 dan dinyatakan LULUS

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 Jarak Com Mip-Rapamycin terhadap Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik Menggunakan Metode *Umbrella Sampling* dengan Kecepatan 0,005 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



Regina Gandhi
2443022255

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan 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 Juni 2026



Regina Gandhi
2443022255

ABSTRAK

PENGARUH JARAK COM MIP-RAPAMYCIN TERHADAP IKATAN HIDROGEN DAN INTERAKSI HIDROFOBİK MENGGUNAKAN METODE UMBRELLA SAMPLING DENGAN KECEPATAN 0,005 nm ps⁻¹

REGINA GANDHI

2443022255

Protein *Macrophage Infectivity Potentiator* (Mip) merupakan protein virulensi pada *Legionella pneumophila* yang memiliki aktivitas *peptidyl prolyl cis/trans isomerase* (PPIase). Aktivitas tersebut dapat dihambat oleh *rapamycin* melalui pembentukan kompleks dengan protein Mip. Ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik berperan dalam mempertahankan pengikatan *rapamycin* pada protein Mip. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik menggunakan metode *umbrella sampling* dengan kecepatan penarikan 0,005 nm ps⁻¹. Simulasi dilakukan selama 450 ns dan dianalisis berdasarkan perubahan interaksi selama proses pelepasan ligan dari kantong pengikatan protein. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin jauh jarak antara protein Mip dan ligan *rapamycin* menyebabkan interaksi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik terputus secara bertahap. Interaksi ikatan hidrogen melibatkan residu Y55, T76, S80, I83, dan Q81, dengan interaksi yang melibatkan residu Q81 bertahan paling lama hingga 201 ns. Interaksi hidrofobik melibatkan residu F77, W86, dan V114, dengan interaksi antara residu F77 dan gugus piranosil *rapamycin* bertahan paling lama hingga 210 ns. Interaksi hidrofobik bertahan lebih lama dibandingkan ikatan hidrogen sehingga berperan lebih besar dalam mempertahankan pengikatan *rapamycin* pada protein Mip.

Kata kunci: Mip, *Rapamycin*, *Umbrella Sampling*, Ikatan Hidrogen, Interaksi Hidrofobik

ABSTRACT

THE EFFECT OF MIP–RAPAMYCIN COM DISTANCE ON HYDROGEN BONDS AND HYDROPHOBIC INTERACTIONS USING THE UMBRELLA SAMPLING METHOD AT A PULLING RATE OF 0.005 nm ps⁻¹

REGINA GANDHI

2443022255

Macrophage Infectivity Potentiator (Mip) is a virulence protein of *Legionella pneumophila* that exhibits peptidyl prolyl cis/trans isomerase (PPIase) activity. This activity can be inhibited by rapamycin through the formation of a Mip–rapamycin complex. Hydrogen bonds and hydrophobic interactions play important roles in maintaining the binding of rapamycin to the Mip protein. This study aimed to investigate the effect of the distance between the Mip protein and rapamycin ligand on hydrogen bonds and hydrophobic interactions using the umbrella sampling method with a pulling rate of 0.005 nm ps⁻¹. The simulation was conducted for 450 ns, and the interactions were analyzed during the ligand dissociation process from the protein binding pocket. The results showed that increasing the distance between the Mip protein and rapamycin ligand gradually disrupted both hydrogen bonds and hydrophobic interactions. Hydrogen bonds involved residues Y55, T76, S80, I83, and Q81, with the interaction involving residue Q81 persisting the longest, up to 201 ns. Hydrophobic interactions involved residues F77, W86, and V114, with the interaction between residue F77 and the pyranosyl group of rapamycin persisting the longest, up to 210 ns. Hydrophobic interactions persisted longer than hydrogen bonds, indicating a greater contribution to maintaining rapamycin binding to the Mip protein.

Keywords: Mip, Rapamycin, Umbrella Sampling, Hydrogen Bond, Hydrophobic Interaction

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 Ikatan Hidrogen dan Interaksi Hidrofobik Menggunakan Metode Umbrella Sampling dengan Kecepatan 0,005 nm ps⁻¹** 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.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan kepada penulis selama pembuatan naskah skripsi ini :

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menemani penulis di semua musim kehidupan. Kepada Bunda Maria yang selalu menjadi tempat permohonan penulis.
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 dengan kesabaran, dedikasi, serta bimbingan yang diberikan selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas setiap arahan, masukan, dan dukungan yang senantiasa diberikan sehingga penulis mampu melewati berbagai tantangan dan menyelesaikan skripsi ini.

4. apt. Caroline. S.Si.,M.Si dan Dr. Yudy Tjahyono, M.Sc.Biol selaku dosen penguji yang telah berkenan meluangkan waktu, perhatian, serta berbagai masukan dan saran yang telah diberikan selama proses ujian dan penyempurnaan skripsi ini.
5. Kepada Mami dan Daddy yang dengan kasih sayang, doa, dukungan, serta pengorbanan tanpa henti senantiasa mendampingi setiap langkah penulis. Terima kasih karena selalu hadir, menjadi tempat bersandar, serta memahami setiap keadaan yang penulis hadapi dengan penuh kesabaran dan pengertian. Skripsi ini merupakan salah satu wujud dari hasil perjuangan, kepercayaan, dan cinta tulus yang telah Mami dan Daddy berikan selama ini.
6. Kepada adik tersayang Caeli Gandhi dan Nanna yang telah menjadi bagian berharga dalam setiap perjalanan hidup penulis. Terima kasih atas doa, canda, perhatian dan dukungan yang selalu diberikan.
7. Kepada S.S.A. yang selalu percaya pada kemampuan penulis bahkan di saat penulis meragukan diri sendiri, menjadi sumber semangat, serta selalu memberikan dukungan dan pengertian selama proses penyusunan skripsi ini.
8. Sahabat penulis sekaligus teman seperjuangan dalam penelitian ini: Dea, Dewi, Afifah yang selalu ada untuk mendukung, berdiskusi dan membantu penulis selama masa perkuliahan dan penelitian skripsi ini.

Surabaya, 23 Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Mengenai <i>Legionnaires's Disease</i>	4
2.1.1 Epidemiologi.....	4
2.1.2 Patogenesis.....	5
2.1.3 Pengobatan.....	6
2.2 Tinjauan Mengenai <i>Macrophage Infectivity Potentiator (Mip)</i>	7
2.3 <i>Rapamycin</i>	8
2.4 Jenis Ikatan Reseptor Ligan	9
2.4.1 Interaksi Ikatan Hidrogen	9
2.4.2 Interaksi 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.....	19

	Halaman
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	19
3.1.1 Alat Penelitian	19
3.1.2 Bahan Penelitian.....	20
3.2 Prosedur Penelitian.....	20
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal.....	20
3.2.2 Mendapatkan Topologi GROMACS.....	20
3.2.4 Menjalankan Simulasi.....	21
3.2.5 Simulasi <i>Umbrella Sampling</i>	21
3.2.6 Analisis Trayektori.....	21
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	23
4.1 Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	23
4.1.1 Interaksi Ikatan Hidrogen.....	23
4.1.2 Visualisasi Dua Dimensi (2D) Ikatan Hidrogen	24
4.1.3 Interaksi Hidrofobik.....	24
4.1.4 Visualisasi Dua Dimensi (2D) Interaksi Hidrofobik.....	25
4.2 Pembahasan	27
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	31
5.1 Kesimpulan	31
5.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur <i>rapamycin</i>	8
Gambar 4.1 Grafik interaksi ikatan hidrogen antara residu dan protein Mip dengan ligan <i>rapamycin</i>	23
Gambar 4.2 Visualisasi dua dimensi (2D) dari interaksi ikatan hidrogen dan residu.	24
Gambar 4.3 Grafik interaksi hidrofobik antara residu dari protein Mip dengan ligan <i>rapamycin</i>	25
Gambar 4.4 Visualisasi dua dimensi (2D) dari interaksi hidrofobik	25
Gambar 4.5 Visualisasi pelepasan tiga dimensi (3D) pada waktu 50 ns (A) tampak depan dan (B) tampak samping	26
Gambar 4.6 Visualisasi pelepasan tiga dimensi (3D) pada waktu 100 ns (A) tampak depan dan (B) tampak samping	26
Gambar 4.7 Visualisasi pelepasan tiga dimensi (3D) pada waktu 200 ns (A) tampak depan dan (B) tampak samping	27

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energi Refinement</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
COM	: <i>Center of Mass</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>
KD	: <i>Kilodalton</i>
LCV	: <i>Legionella Containing Vacuole</i>
LD	: <i>Legionnaires' disease</i>
Mip	: <i>Macrophage infectivity potentiator</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>