

**PENGARUH INTERVAL JARAK COM TERHADAP
DELTA-G PENGIKATAN MIP-RAPAMYCIN
MENGUNAKAN METODE *UMBRELLA SAMPLING*
DENGAN KECEPATAN TARIKAN 0,001 nm ps⁻¹**



AFIFAH NUR FIDIYAH

2443022002

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2026

**PENGARUH INTERVAL JARAK COM TERHADAP DELTA-G
PENGIKATAN MIP-RAPAMYCIN MENGGUNAKAN METODE
UMBRELLA SAMPLING DENGAN 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 :

AFIFAH NUR FIDIYAH

2443022002

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 Interval Jarak COM terhadap delta-G Pengikatan MTP-Rapamycin menggunakan Metode *Umbrella Sampling* dengan 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



Afifah Nur Fidiyah
2443022002

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



Afifah Nur Fidiyah
2443022002

ABSTRAK

PENGARUH INTERVAL JARAK COM TERHADAP DELTA-G PENGIKATAN MIP-RAPAMYCIN MENGGUNAKAN METODE UMBRELLA SAMPLING DENGAN KECEPATAN TARIKAN 0,001 nm ps⁻¹

AFIFAH NUR FIDIYAH

2443022002

MIP (*Microphage Infectivity Potentiator*) merupakan faktor virulensi dari bakteri *Legionella pneumophila* penyebab terjadinya penyakit *Legionnaires' disease*. MIP ini memiliki aktivitas *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPIase) yang berperan terhadap kelangsungan hidup dari bakteri *Legionella pneumophila*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah variasi interval jarak COM dan perbedaan kecepatan tarikan akan mempengaruhi perhitungan perubahan energi bebas (ΔG) pada pengikatan protein MIP dan ligan Rapamycin menggunakan metode *Umbrella Sampling*. Metode *Umbrella Sampling* ini adalah teknik yang digunakan untuk memperoleh profil energi bebas melalui pengambilan sampel yang dilakukan sepanjang koordinat reaksi yang dipilih. Penelitian ini menggunakan kecepatan tarikan 0,001 nm ps⁻¹. Perhitungan perubahan energi bebas dengan interval jarak COM 0,050 nm, 0,098 nm (jarak COM awal 1,238 nm), 0,098 nm (Jarak COM awal 1,281 nm) dan 0,147 nm menghasilkan masing-masing -43,395 kJ/mol, -51,280 kJ/mol, -37,062 kJ/mol, dan -46,498 kJ/mol. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya celah pada semua variasi interval jarak COM. Adanya celah tersebut menyebabkan nilai perubahan energi bebasnya berbeda.

Kata kunci: MIP, Rapamycin, Perhitungan Energi Bebas (ΔG), *Umbrella Sampling*, Interval Jarak COM.

ABSTRACT

THE EFFECT OF COM DISTANCE INTERVAL ON DELTA-G OF MIP-RAPAMYCIN BINDING USING UMBRELLA SAMPLING METHOD AT A PULLING SPEED OF 0.001 nm ps⁻¹

AFIFAH NUR FIDIYAH

2443022002

MIP (Macrophage Infectivity Potentiator) is a virulence factor of the bacterium *Legionella pneumophila*, which causes Legionnaires' disease. MIP possesses peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase) activity that plays an important role in the survival of *Legionella pneumophila*. This study aimed to determine whether variations in the center-of-mass (COM) distance interval and differences in pulling velocity affect the calculation of free energy changes (ΔG) in the binding of the MIP protein and the ligand Rapamycin using the Umbrella Sampling method. Umbrella Sampling is a technique used to obtain free energy profiles by performing sampling along a selected reaction coordinate. In this study, a pulling velocity of 0.001 nm ps⁻¹ was employed. The calculated free energy changes using COM distance intervals of 0.050 nm, 0.098 nm (initial COM distance of 1.238 nm), 0.098 nm (initial COM distance of 1.281 nm), and 0.147 nm were -43.395 kJ/mol, -51.280 kJ/mol, -37.062 kJ/mol, and -46.498 kJ/mol, respectively. The results of this study indicate the presence of gaps in all COM distance interval variations. These gaps caused differences in the calculated free energy change values.

Keywords: MIP, Rapamycin, Free Energy Calculation (ΔG), Umbrella Sampling, COM Distance Intervals.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis kepada Allah SWT, atas limpahan hikmat dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul: Pengaruh Interval Jarak COM terhadap delta-G Pengikatan Protein MIP-Rapamycin menggunakan Metode *Umbrella Sampling* dengan Kecepatan Tarikan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ 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.

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. Allah SWT yang senantiasa memberkahi, menuntun, menyertai, memampukan penulis dengan memberikan bekal hikmat, kekuatan, kesehatan, kelancaran sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan selama perkuliahan dan skripsi dengan baik dan berjalan dengan lancar.
2. apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si. 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. 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 serta memberikan kritik, saran dan masukan demi kelancaran penelitian penulis.
5. Kepada yang tersayang kedua orang tua saya. Bapak Wahyudi dan pintu syurgaku Ibu Nazihatul Badriyah yang senantiasa memberikan dukungan material, moral serta spiritual. Do'a dan dukungan yang begitu amat tulus kepada penulis yang menjadi sumber semangat, motivasi, inspirasi dan kekuatan bagi penulis dalam menghadapi serta melewati berbagai tantangan selama perkuliahan.
6. Kepada saudara tercinta saya, yaitu Muhammad Ibnu Wahyu Fahroini. Terima kasih telah menjadi support system selama penulis menempuh masa perkuliahan.
7. Kepada Pratu (Mar) Muhammad Kharies Dharmawan, terimakasih telah membersamai perjalanan panjang selama perkuliahan dari semester 1 sampai dengan penyusunan serta pengerjaan skripsi ini dalam kondisi apapun. Terimakasih atas segala bentuk kontribusi waktu-pemikiran, doa tulus, dukungan kekuatan, semangat serta motivasi yang tiada henti diberikan kepada penulis demi kelancaran proses penyusunan.
8. Sahabat, teman penelitian dan teman terdekat: Deatrix, Linda, Tyas, Dewi, Regina, Litha, Windy, Elvin, Elvina dan Ega yang senantiasa membersamai, mendukung dan memberikan support penulis selama masa perkuliahan.

Surabaya, 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.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 <i>Legionnaire' Disease</i>	3
2.1.1 Epidemiologi	3
2.1.2 Patogenesis	4
2.1.3 Terapi.....	5
2.2 MIP (<i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>)	6
2.3 Rapamycin.....	6
2.4 Simulasi Dinamika Molekul	7
2.4.1 Medan Gaya	8
2.4.2 <i>Umbrella Sampling</i>	10
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	16
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	16
3.1.1 Alat Penelitian	16
3.1.2 Bahan Penelitian.....	17

	Halaman
3.2 Prosedur Penelitian	17
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal	17
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 Simulasi <i>Umbrella Sampling</i>	18
BAB 4 HASIL PENELITIAN	ix
4.1 Hasil Analisa.....	20
4.2 Pembahasan	27
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	32
5.1 Kesimpulan.....	32
5.2 Saran	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Rapamycin	7
Gambar 4.1 Grafik Interval Jarak COM Rata-rata (nm) terhadap Trayektori	22
Gambar 4.2 Grafik Interval Energi Rata-rata (kJ/mol) terhadap Trayektori	22
Gambar 4.3 Grafik Histogram dari Konfigurasi dalam Trayektori <i>Umbrella Sampling</i>	25
Gambar 4.4 Grafik Perubahan Energi Bebas (kJ/mol) terhadap Koordinat Reaksi (nm) <i>Umbrella Sampling</i>	26

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter Variabel.....	19
Tabel 4.1 Hasil Perhitungan Jarak COM Rata-rata beserta dengan Interval Jarak COM Rata-rata dan Rata-rata Energi beserta dengan Interval Energi Rata-rata.	20
Tabel 4.2 Jarak COM (nm) dan Jarak Rata-rata Selama Simulasi <i>Umbrella Sampling</i>	23
Tabel 4.3 Variasi Jarak COM awal (nm) untuk Perhitungan Perubahan Energi Bebas.	26
Tabel 4.4 Perbandingan Perhitungan ΔG (kJ/mol).....	31

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted model Building with Energi Refinement</i>
BTS	: <i>British Thoracic Society</i>
CKI	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor protein</i>
COM	: <i>Center of Mass</i>
dPCA	: <i>Dihedral Angle Principal Component Analysis</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
GROMACS	: <i>GROningen Machine for Chemical Simulations</i>
LCV	: <i>Legionella-containing vacuole</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</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>
NPT	: <i>Ensemble N, Pressure, and Temperature</i>
NVT	: <i>Ensemble N, Volume, and Temperature</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Propyl cis/trans Isomerase</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
WHAM	: <i>Weight Histogram Analysis</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>