

**SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN MIP-LIGAN
S35D UNTUK PERSIAPAN *UMBRELLA*
*SAMPLING***



ANUNG KRISTANTO
2443020176

PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2026

**SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN MIP-LIGAN
S35D UNTUK PERSIAPAN *UMBRELLA SAMPLING***

SKRIPSI

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

OLEH:

ANUNG KRISTANTO

2443020176

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. Tutuk Budiati, MS., Apt.

NIK. 241. 18. 0996

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Simulasi Pendahuluan Protein MIP-Ligan S35D untuk Persiapan Umbrella Sampling** 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, 03 Juli 2026



Anung Kristanto
2443020176

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil 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 diperoleh.

Surabaya, 03 Juli 2026



Anung Kristanto
2443020176

ABSTRAK

SIMULASI PENDAHULUAN PROTEIN MIP-LIGAN S35D UNTUK PERSIAPAN *UMBRELLA SAMPLING*

ANUNG KRISTANTO

2443020176

Macrophage infectivity potentiator (MIP) merupakan salah satu faktor virulensi yang terdapat pada *Legionella pneumophila* yang memiliki peran dalam membantu bakteri menginfeksi sel target. Protein MIP ini memiliki kemiripan struktur dengan FK506 *binding protein* 12 (FKBP12) yang berada pada manusia. Kemiripan pada struktur antara MIP dan FKBP12 ini mengakibatkan ligan yang seharusnya berikatan dengan MIP dapat berikatan juga dengan FKBP12 sehingga penting untuk mencari ligan yang selektif terhadap protein MIP. Pada penelitian ini akan mempelajari interaksi kompleks MIP dengan ligan S35D menggunakan metode simulasi pendahuluan *umbrella sampling*. Simulasi pendahuluan *umbrella sampling* dilakukan dengan menggunakan metode *fast pulling ligand* (FPL). Pada simulasi ini akan dilakukan pengamatan beberapa parameter simulasi seperti RMSD, RMSF gaya tarik, jarak COM dan interaksi hidrogen dan hidrofobik selama simulasi menggunakan tiga kecepatan tarikan yaitu 0,01, 0,005, 0,001 nm ps⁻¹. Pada penelitian ini interaksi MIP-S35D terlepas pada waktu 27, 68 dan 283 ps masing-masing pada kecepatan tarikan 0,01, 0,005, 0,001 nm ps⁻¹. Sedangkan untuk interaksi gaya tarikan yaitu 410, 370, 260 kJ mol⁻¹nm⁻¹ pada kecepatan 0,01, 0,005, 0,001 nm ps⁻¹. Ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik selama simulasi melibatkan residu R112, S113, Q81, W86, F65 dan yang terakhir lepas S113 dan W86.

Kata kunci: *Legionella pneumophila*, MIP, Sikloheksimida, *Umbrella sampling*, *Fast pulling ligand*

ABSTRACT

PRELIMINARY SIMULATION OF THE MIP-S35D LIGAN COMPLEX FOR UMBRELLA SAMPLING PREPARATION

ANUNG KRISTANTO

2443020176

Macrophage infectivity potentiator (MIP) is one of the virulence factors found in *Legionella pneumophila* that plays a role in helping the bacterium infect its target cells. The MIP protein shares structural similarity with FK506-binding protein 12 (FKBP12) found in humans. This structural resemblance between MIP and FKBP12 allows ligands that should bind to MIP to also potentially bind to FKBP12, making it important to identify ligands that are selective for the MIP protein. This study investigated the interaction of the MIP–S35D complex using a preliminary umbrella sampling simulation. The preliminary umbrella sampling was performed using the fast pulling ligand (FPL) method. In this simulation, several parameters were observed, including RMSD, RMSF, pulling force, COM distance, as well as hydrogen-bond and hydrophobic interactions throughout the simulation using three pulling rates: 0.01, 0.005, and 0.001 nm ps⁻¹. In this study, the MIP–S35D interaction dissociated at 27, 68, and 283 ps for the pulling rates of 0.01, 0.005, and 0.001 nm ps⁻¹, respectively. The corresponding pulling forces were 410, 370, and 260 kJ mol⁻¹ nm⁻¹ at the same speeds. Throughout the simulation, hydrogen bonds and hydrophobic interactions involved residues R112, S113, Q81, W86, and F65, with S113 and W86 being the last residues to break down.

Keywords: *Legionella pneumophila*, MIP, Cycloheximide, Umbrella sampling, Fast Pulling Ligand

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan Rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan Judul “**Simulasi Pendahuluan Protein MIP-Ligan S35D untuk Persiapan Umbrella Sampling**” dapat terselesaikan. Penyusun 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:

1. Allah SWT yang telah menyertai, membimbing dan memberkati selama proses penyusunan skripsi dari awal hingga akhir.
2. Dr.phil.nat E. Catherina Widjajakusuma, S.si., M.Si. selaku dosen pembimbing pertama yang atas bimbingan, arahan, masukan, semangat serta diberikan dalam membimbing penelitian ini. Terima kasih sebesar-besarnya atas segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
3. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D selaku Rektor, Dr. apt. Martha Ervina, S.Si., M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi, dan apt. Yufita Ratnasari W., S. Farm., M.Farm.Klin selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan saran dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.
4. Prof. Dr., apt. Tutuk Budianti, M.S. Dan apt. Caroline. S.Si., M.Si selaku tim dosen penguji yang telah memberikan memberikan kritikan dan saran yang membangun serta bermanfaat dalam perbaikan penyusunan skripsi ini.

5. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu persatu ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
6. Seluruh staf Tata Usaha fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
7. Bapak, Ibu, dan kedua Kakak yang tidak pernah berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan hingga naskah ini dapat terselesaikan.
8. Teman-teman seperjuangan di Kuliah : Ayumi, Dilla, Djami, Oldi, Fito, Dani
9. Teman-teman Fakultas Farmasi yang juga telah berkontribusi dalam memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Surabaya, 03 Juli 2026

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL	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 TINJUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Legionnaires' disease</i>	5
2.1.1 Epidemiologi.....	5
2.1.2 Patogenesis.....	6
2.1.3 Pengobatan.....	7
2.1.4 MIP (<i>Macrophage infectivity Potentiator</i>).....	8
2.1.5 Sikloheksimida.....	9
2.2 Simulasi dinamika molekul.....	11
2.2.1 Medan Gaya.....	12
2.2.2 <i>Umbrella Sampling</i>	14
2.2.3 <i>Umbrella Integration</i>	16
BAB 3 METODE PENELITIAN	18
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	18
3.1.1 Alat Penelitian.....	18

	Halaman
3.1.2 Bahan Penelitian	19
3.2 Prosedur Penelitian.....	19
3.2.1 Mendapatkan Struktur Awal.....	19
3.2.2 Mengubah format Amber menjadi format <i>Gromacs</i>	20
3.2.3 Mendapatkan Topologi <i>Gromacs</i>	20
3.2.4 Menggabungkan ligan dengan protein	20
3.2.5 Minimasi Energi.....	20
3.2.6 Mencapai Kesetimbangan	20
3.2.7 Menjalankan simulasi	21
3.2.8 Analisis Trayektori.....	21
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul	22
4.1.1 <i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD).....	22
4.1.2 <i>Root Mean Square Fluctuation</i> (RMSF).....	23
4.1.3 Interaksi antara Protein MIP dengan ligan S35D selama simulasi <i>Fast pulling Ligand</i>	25
4.1.4 Ikatan Hidrogen dan Hidrofobik	26
4.2 Pembahasan.....	28
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	32
5.1 Kesimpulan	32
5.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Visualisasi protein data base (PDB) 2VCD (MIP turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5 dimetiladamantan-1-[il]asetamida menggunakan aplikasi VMD. 9
Gambar 2.2	Struktur 2D ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5- dimetiladamantan-1-[il]asetamida..... 11
Gambar 4.1	Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi pada protein MIP perhitungan RMSD dilakukan untuk semua atom protein (garis warna hitam), sedangkan RMSD untuk atom tulang belakang protein (garis warna merah) 22
Gambar 4.2	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul pada kecepatan tarikan 0,01 nm ps ⁻¹ . RMSF untuk semua atom protein. MIP (garis warna hitam) untuk atom tulang belakang (garis warna merah). 23
Gambar 4.3	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul pada kecepatan tarikan 0,005 nm ps ⁻¹ . RMSF untuk semua atom protein MIP (garis warna hitam) untuk atom tulang belakang (garis warna merah) 24
Gambar 4.4	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul pada kecepatan tarikan 0,001 nm ps ⁻¹ . RMSF untuk semua atom protein MIP (garis warna hitam) untuk atom tulang belakang (garis warna merah) 24
Gambar 4.5	Struktur tiga dimensi (3D) dari molekul protein MIP dengan sisi pengikat pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y55 (pink), F65 (biru laut), D66 (biru), F77 (merah), Q81 (hijau), V82 (orange), I83 (ice blue), W86 (silver), Y109 (hitam), P117 (magenta), I118 (coklat), F126 (violet)..... 25
Gambar 4.6	Perbandingan jarak antara protein MIP dengan ligan S35D selama simulasi dengan v= 0,01 nm ps ⁻¹ , 0,005 nm ps ⁻¹ , 0,001 nm ps ⁻¹ pada t=1000 ps..... 25
Gambar 4.7	Hasil perbandingan jarak interaksi, dan gaya interkasi dengan kecepatan tarikan 0,01 nm ps ⁻¹ , 0,005 nm ps ⁻¹ , dan 0,001 nm ps ⁻¹ 26

Halaman

Gambar 4.8	Hasil interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik antara residu sisi aktif antara protein MIP dengan Ligan S35D selama waktu simulasi dengan Kecepatan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$	26
-------------------	---	----

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul.....	21
Tabel 4.1 Hasil analisis <i>gromacs</i> perhitungan RMSD untuk rata-rata $\pm$ standart deviasi.....	23
Tabel 4.2 Hasil visualisasi 2d interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik yang diperlihatkan oleh garis putus-putus menunjukkan atom donor dan atom akseptor	27