

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Legionnaire disease* atau penyakit legioner adalah penyakit menular yang menyebabkan pneumonia. Di Iran, (Yaslianifard *et al.*, 2012) menyatakan bahwa angka kematian akibat penyakit legioner didapat di rumah sakit adalah 80%, terutama pada pasien dengan immunosupresi yang tidak diobati dengan antibiotik. Dilaporkan penyakit legioner di Amerika Serikat meningkat dari 3,9 menjadi 11,5 per juta orang antara tahun 2000 dan 2009. Dan di Indonesia sendiri kasus penyakit legioner telah dilaporkan di Bali pada tahun 1996 dan Tangerang pada tahun 1999. (Moehario *et al.*, 2019). Penelitian oleh (Phin *et al.*, 2014) menunjukkan bahwa penyakit ini jarang terjadi pada anak-anak, kebanyakan kasus penyakit Legioner terjadi pada orang tua yang berusia diatas 50 tahun dan didominasi oleh laki-laki.

Bakteri Gram negatif *Legionella pneumophilla* merupakan penyebab penyakit legioner yang tergolong parah dan pneumonia atipikal dengan tingkat kematian mencapai 5-30%. Faktor virulensi Potentiator infektivitas makrofag (Mip) dari *L. pneumophilla* merupakan lipoprotein homodimerik yang terlokalisasi pada permukaan bakteri untuk pembentukan infeksi intraseluler. (Rasch *et al.*, 2015). Protein Mip termasuk dalam keluarga protein pengikat FK506 (FKBPs) dan menunjukkan aktivitas dari enzim peptidil prolin cis/trans isomerase (PPIase) (Juli *et al.*, 2011). Ini membentuk kompleks yang sangat stabil dengan obat immunosupresif FK506 dan rapamycin yang keduanya menghambat fungsi enzimatik Mip. Namun, obat ini bersifat kotraindikasi karena mempunyai efek

imunosupresan (Juli *et al.*, 2011).

Antibiotik merupakan obat yang biasanya digunakan untuk penyakit legioner. Terapi lini pertama yang direkomendasikan adalah azitromisin, doksisisiklin, dan levo-floxacin. Dari aktivitas uji *in vitro* dan intraseluler levofloksasin dan azitromisin dapat menghambat pertumbuhan dari *L. pneumophila* (Chunha, Burillo and Bouza, 2015).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Juli (2011) rute sintesis turunan asam pipicolat dimulai dengan konversi etil piperidin-2-karboksilat. Ligan hasil sintesis dari turunan asam pipicolat yang efektif untuk menghambat Mip adalah ((s)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil-1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) (Gambar 2.1). Ligan tersebut akan digunakan dalam penelitian ini dan merupakan hasil sintesis dari etil piperidin-2-karboksilat hidroklorida yang memiliki sifat antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan dari *L. pneumophila*. Penghambatan Mip ditentukan oleh uji PPIase yang digabungkan dengan protease. Aktivitas PPIase ini dikatalisis oleh Mip rekombinan yang diekspresikan dalam *Escherichia coli* dengan menggunakan peptida sintetik succinyl-Ala-Phe-Pro-Phe-4nitroanilide sebagai substrat dalam reaksi chymotrypsin-coupled.

Pada penelitian ini akan mempelajari ligan yang lebih selektif terhadap protein Mip dan tidak memiliki efek immunosupresan karena dapat berinteraksi dengan FKBP12. (Ceymann *et al.*, 2008) memecahkan masalah mengenai struktur protein Mip dan kompleks Mip-rapamycin melalui inti spektroskopi resonansi magnetik (NMR). Struktur kompleks mengungkapkan bahwa pengikatan ke Mip terutama dimediasi oleh bagian pipicoline rapamycin, yang berlabuh di kantong hidrofobik dari situs pengikatan. Ini mirip dengan FKBP12 (PPIase manusia memainkan peran penting dalam proses imunologi) (Juli *et al.*, 2011). Ligan yang ingin kita desain targetnya adalah Mip tetapi karena adanya kemiripan dengan

FKBP12 maka bisa terjadi salah target maka dari itu masalah yang kita perhatikan disini adalah selektifitasnya. Obat yang digunakan untuk peng-obatan adalah antibiotic tetapi adapun masalah dari antibiotik sendiri yaitu resistensi (Uthari *et al.*, 2017) sehingga dapat membuat obat menjadi tidak efektif. Oleh karena itu penelitian ini mempelajari ligan yang lebih selektif terhadap protein Mip (Gambar 2.2).

### **1.2. Rumusan masalah**

Bagaimana fleksibilitas dari interaksi ligan ((s)-3-(3,4,5-trimetoksifenol) propil 1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan Mip yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul?

### **1.3. Tujuan penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui interaksi kompleks ligan ((s)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan Mip menggunakan metode simulasi dinamika molekul dengan penambahan potensial.

### **1.4. Manfaat penelitian**

Pengembangan desain kompleks ligan ((s)-3-(3,4,5-Trimetoksifenol)propil1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan protein Mip.