

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

FKBP atau yang dikenal sebagai FK506 *Binding Protein* merupakan anggota keluarga dari imunofilin. FKBP dapat ditemukan dalam semua eukariota, mulai dari ragi hingga manusia. Protein FKBP memiliki banyak anggota, salah satunya adalah FKBP12. FK506-*binding protein* (FKBP12) merupakan anggota terkecil dari keluarga protein FKBP. FK506 dapat memberikan efek immunosupresif apabila mengalami pengikatan dan pembentukan kompleks dengan FKBP12, kompleks FKBP12-FK506 dapat menghambat *calsineurin* (Kolos *et al.*, 2018).

FKBP12 atau protein pengikat FK506 memiliki berat molekul sebesar 12 kDa merupakan salah satu molekul sebagai reseptor untuk obat immunosupresif. FKBP12 berinteraksi dengan tacrolimus (FK506) membentuk kompleks yang selanjutnya berikatan dengan *calcineurin*, yaitu enzim yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Di lain pihak, interaksi FKBP12 dengan *rapamycin* membentuk kompleks FKBP12-*rapamycin* yang kemudian berikatan dengan FKBP *rapamycin binding* (FRB) domain pada mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR adalah suatu kinase yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel. Penghambatan kedua proses ini menyebabkan efek immunosupresif (Kolos *et al.*, 2018; Griffith *et al.*, 1995).

Struktur FKBP12 mempunyai kemiripan dengan struktur MIP (*Macropage Infectivity Potentiator*) yang merupakan salah satu faktor virulensi yang berasal dari bakteri *Legionella pneumophila* (Widjajakusuma *et al.*, 2022). Bakteri itu adalah penyebab utama dari penyakit *Leguinnaires diseases* (Rasch *et al.*, 2015) karena adanya kemiripan struktur antara FKBP12 dan MIP maka diperlukan ligan yang bersifat selektif terhadap MIP.

Rapamycin merupakan *macrolide lactone* yang diproduksi dari bakteri *Streptomyces hygroscopicus*. *Rapamycin* menghambat jalur transduksi sinyal yang penting melalui pengikatan dengan FK506-binding protein (Liu *et al.*, 2019). Mekanisme kerja dari *rapamycin* mengikat protein sitosolik binding protein 12 (FKBP12), kompleks sirolimus dan FKBP12 menghambat jalur mTOR *rapamycin* dan menghambat enzim kinase mamalia (Rathee *et al.*, 2013). FK506 Binding Protein (FKBP) merupakan protein yang ada dalam tubuh mamalia.

Simulasi dinamika molekul merupakan pendekatan yang menggunakan metode komputer untuk memahami dinamika molekul biologis dengan melihat atom dan molekul berinteraksi. Simulasi ini bisa menangkap berbagai proses biomolekuler penting seperti perubahan konformasi dan pengikatan ligan serta memperhatikan posisi semua atom (Hospital *et al.*, 2015).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan simulasi dinamika molekul dari kompleks protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* selama 200 ns pada temperatur 300 K (Kaisani, 2024). Konsentrasi garam fisiologis adalah konsentrasi yang memungkinkan protein memiliki fungsi fisiologis. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini akan dipelajari kondisi *rapamycin* dari FKBP12 pada konsentrasi garam fisiologis dengan menggunakan simulasi dinamika molekul, yaitu sistem simulasi kompleks FKBP12-

rapamycin yang ditambahkan garam NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dan disimulasikan selama 400 ns.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa nilai RMSD dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
2. Berapa nilai RMSF dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
3. Bagaimana interaksi hidrogen yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
4. Bagaimana interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan nilai RMSD dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.
2. Menentukan nilai RMSF dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul

3. Mengetahui interaksi hidrogen yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul
4. Mengetahui interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul

1.1 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk dapat memahami karakteristik, nilai RMSD, nilai RMSF, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik dari protein FKBP12 dengan ligan *Rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0.15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul