

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

FKBP12 (*FK506 Binding Protein 12 kDa*) merupakan protein imunofilin yang terdapat pada tubuh manusia. Protein ini merupakan target utama bagi ligan rapamycin. Kompleks FKBP12-rapamycin akan berikatan dengan domain FRB (*FKBP Rapamycin Binding*) dari mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*). mTOR merupakan enzim yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, sehingga interaksi antara FKBP12 dan rapamycin dapat menyebabkan efek imunosupresif (Kolos *et al.*, 2018).

FKBP12 memiliki kemiripan struktur dengan MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*), keduanya merupakan bagian dari keluarga FKBP (*FK506 Binding Protein*) yang memiliki aktivitas PPIase (*Peptidyl-Prolyl Cis/Trans Isomerase*) (Kolos *et al.*, 2018). MIP merupakan faktor virulensi yang ditemukan pada bakteri penyebab penyakit Legionnaires yaitu bakteri *Legionella pneumophila*, bakteri penyebab penyakit Chagas yaitu *Trypanosoma cruzi*, bakteri penyebab penyakit Gonore yaitu *Neisseria gonorrhoeae* serta pada bakteri penyebab penyakit Klamidia yaitu *Chlamydia trachomatis* (Christodoulides, 2022). Kemiripan struktur antara FKBP12 dan MIP memungkinkan keduanya berinteraksi dengan ligan rapamycin.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membandingkan karakteristik MIP dan FKBP12 dalam pengikatan dengan rapamycin. Secara struktural, struktur MIP jauh lebih fleksibel dibandingkan struktur FKBP12 (Widjajakusuma, Frederica dan Kaweono, 2023). Pada penelitian ini akan ditinjau afinitas dan spontanitas pengikatan FKBP12-rapamycin sehingga nantinya dapat dibandingkan dengan kompleks MIP-rapamycin guna

menemukan ligan yang selektif mengikat MIP tanpa menyebabkan efek imunosupresif.

Simulasi dinamika molekul dari kompleks FKBP12-rapamycin dapat memberi gambaran untuk desain ligan yang selektif bagi MIP. Simulasi dinamika molekul dilakukan untuk menghitung ΔG atau perubahan energi bebas interaksi FKBP12-rapamycin. Tujuan perhitungan energi bebas adalah untuk memperkirakan afinitas dan spontanitas interaksi protein dan ligan (Fu, Zhu and Chen, 2024). Untuk melakukan perhitungan energi bebas dapat menggunakan metode MMPBSA (*Molecular Mechanics Poisson Boltzmann Surface Area*) dan *umbrella sampling*. Kelemahan metode MMPBSA yaitu metode ini tidak dapat melihat proses terlepasnya protein dan ligan (Fu, Zhu and Chen, 2024). Sedangkan metode *umbrella sampling* mampu menghasilkan profil energi bebas dan melibatkan proses pemisahan yang sedang terjadi pada interaksi antara protein dan ligan (Joshi *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, pada penelitian ini digunakan metode *umbrella sampling*.

Umbrella sampling merupakan metode simulasi molekuler yang digunakan untuk menghitung perbedaan energi bebas sepanjang jalur pelepasan, terutama untuk proses yang memiliki penghalang energi tinggi. Pada metode ini, ligan akan bergerak dari keadaan terikat dengan protein hingga menjadi ligan dan protein bebas. Konformasi kompleks akan dicatat selama ligan bergerak sepanjang jalur pelepasan yang disebut koordinat reaksi. Dalam metode ini koordinat reaksi akan dibagi menjadi beberapa *window* yang akan disimulasikan secara terpisah (Kästner, 2011).

Pada penelitian ini koordinat reaksi yang digunakan adalah jarak COM (*Center of Mass*), yaitu jarak antara titik pusat massa ligan dan protein. Hasil simulasi dari tiap *window* berupa trayektori yaitu lintasan pergerakan molekul selama simulasi. Distribusi hasil simulasi tiap trayektori kemudian

digabungkan dengan menggunakan metode WHAM (*Weighted Histogram Analysis Method*) (Kästner, 2011).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cevaka (2024), simulasi dinamika molekul FKBP12-rapamycin dikerjakan dengan tiga variasi kecepatan tarikan, yaitu $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$. Kemudian penelitian ini dilanjutkan oleh Adini (2024) dengan memvariasi jumlah trayektori yaitu 35, 40, 45 pada selisih jarak COM $0,05 \text{ nm}$ dan kecepatan tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan adanya dua celah di antara trayektori 9 dan trayektori 10 dengan besar celah yaitu $0,347 \text{ nm}$, kemudian celah kedua di antara trayektori 16 dan trayektori 17 dengan besar celah $0,245 \text{ nm}$. Celah muncul karena ada proses yang tidak teramat pada pemisahan ligan dan protein akibatnya perhitungan ΔG menjadi tidak akurat. Untuk mengatasi celah tersebut dapat dilakukan dengan memperlambat kecepatan tarikan atau memperkecil jarak COM sehingga proses yang tidak teramat pada penelitian sebelumnya dapat diamati secara lengkap di penelitian selanjutnya. Oleh karena itu, dilakukan penelitian lanjutan dengan memperlambat kecepatan penarikan yaitu menjadi $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$ dengan variasi trayektori yang sama yaitu 35, 40, 45 dan hasilnya masih terdapat celah di antara trayektori 10 dan trayektori 11 dengan besar celah $0,2324 \text{ nm}$ (Meo, 2025). Kemudian kecepatan tarikan diperlambat lagi menjadi $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ dan hasilnya terdapat celah di antara trayektori 8 dan trayektori 9 dengan besar celah $0,3251 \text{ nm}$ (Utami, 2025). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa memperlambat kecepatan tarikan tetap memberikan profil dengan celah antar trayektori. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan memperkecil selisih jarak COM menjadi $0,025 \text{ nm}$ dengan menggunakan kecepatan tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$. Diharapkan melalui penelitian lanjutan ini proses pemisahan ligan dan protein dapat teramat dan grafik profil tidak menunjukkan celah.

Pada penelitian ini, jumlah trayektori yang digunakan berada pada rentang 25-95 trayektori. Batas bawah, yaitu jumlah trayektori 25, dipilih berdasarkan nilai energi interaksi yang sudah tidak menunjukkan fluktuasi yang besar serta perubahan energi bebas yang telah mencapai konvergensi pada trayektori tersebut. Sementara itu, batas atas ditetapkan pada jumlah trayektori 95 karena pada jumlah trayektori tersebut ukuran kotak simulasi yaitu 7 nm telah tercapai, dan profil energi bebas tidak lagi mengalami perubahan signifikan sehingga grafik profil menunjukkan kecenderungan stabil atau mendatar. Melalui penelitian yang akan dilakukan dengan variasi jumlah trayektori, diharapkan dapat ditentukan jumlah trayektori yang paling optimal, yaitu yang mampu merepresentasikan interaksi FKBP12-rapamycin dari keadaan terikat hingga terlepas sepenuhnya secara lengkap sekaligus tetap efisien dari segi waktu komputasi.

1.2 Rumusan Masalah

Penelitian pengaruh pemilihan jumlah trayektori terhadap ΔG pengikatan FKBP12-rapamycin dengan metode *umbrella sampling* pada selisih jarak COM 0,025 nm memberikan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apa pengaruh pemilihan jumlah trayektori terhadap perhitungan ΔG pengikatan kompleks FKBP12-rapamycin?
2. Berapa jumlah trayektori yang paling optimal dalam perhitungan ΔG pengikatan kompleks FKBP12-rapamycin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian pengaruh pemilihan jumlah trayektori terhadap ΔG pengikatan FKBP12-rapamycin dengan metode *umbrella sampling* pada selisih jarak COM 0,025 nm memiliki tujuan sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh pemilihan jumlah trayektori terhadap perhitungan ΔG pengikatan kompleks FKBP12-rapamycin.
2. Untuk menentukan jumlah trayektori optimal dalam perhitungan ΔG pengikatan kompleks FKBP12-rapamycin.

1.4 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini dapat diperoleh informasi jumlah trayektori optimal kompleks FKBP12-rapamycin yang dapat digunakan untuk analisis selanjutnya.