

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionnaires' disease merupakan penyakit yang terjadi di Philadelphia, Amerika Serikat pada tahun 1976 dengan jumlah kasus 182 dan 29 diantaranya menyebabkan kematian. Penyakit *Legionnaires' disease* berasal dari bakteri Gram negatif yang disebut *Legionella pneumophila* (Iliadi *et al.*, 2022). Salah satu mekanisme bakteri *Legionella pneumophila* dalam menginfeksi sel makrofag alveolar manusia adalah melalui MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) yang merupakan faktor virulensi dari bakteri ini (Rasch *et al.*, 2015).

MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) merupakan faktor virulensi yang termasuk dalam keluarga FKBP (*FK506 binding protein*) yang memiliki aktivitas PPIase (*peptidyl-prolyl cis/trans isomerase*). Aktivitas PPIase dari MIP diperlukan untuk invasi makrofag. MIP memiliki kemiripan struktur dengan FKBP12. Kemiripan struktur ini dapat mempersulit inhibitor MIP menargetkan MIP secara spesifik. Keuntungan dari kemiripan struktur MIP dengan FKBP12 karena ligan dari FKBP12 yaitu Rapamycin dapat menjadi acuan mendesain ligan untuk MIP (Rasch *et al.*, 2015).

Dalam penelitian ini dilakukan perbandingan perhitungan energi bebas antara kompleks FKBP12-Rapamycin dan MIP-Rapamycin untuk mencari ligan yang selektif terhadap MIP dengan menggunakan trayektori 35, 40 dan 45 yang bertujuan untuk menentukan pada trayektori berapa interaksi antara protein dengan ligan terputus serta melihat kestabilan dalam perhitungan energi bebas. Berdasarkan penelitian Adini (2024) pada kompleks FKBP12-Rapamycin dengan kecepatan tarikan 0,01 nm ps⁻¹

memperoleh hasil perhitungan energi bebas yang tidak stabil. Kemudian penelitian dilanjutkan oleh Meo (2025) dengan menurunkan kecepatan tarikan menjadi $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$ menghasilkan perhitungan energi bebas kurang stabil. Selanjutnya penelitian dilakukan oleh Utami (2025) dengan kecepatan tarikan yang lebih kecil yaitu $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ memperoleh hasil perhitungan energi bebas yang cukup stabil dari penelitian sebelumnya.

Pada penelitian protein MIP-Rapamycin telah dilakukan oleh Khorida (2024) dengan kecepatan tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$ menghasilkan perhitungan energi bebas yang sudah stabil. Namun, untuk membandingkan hasil yang diperoleh maka penelitian ini menggunakan kecepatan tarikan yang berbeda yaitu $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$ untuk mengetahui apakah perubahan kecepatan tarikan akan menghasilkan perhitungan energi bebas yang tetap sama atau menunjukkan hasil seperti yang terjadi pada kompleks FKBP12-Rapamycin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan MIP-Rapamycin bila menggunakan jumlah trayektori 35, 40 dan 45 melalui metode *Umbrella Sampling*?
2. Apa pengaruh jumlah trayektori terhadap perhitungan perubahan energi bebas pengikatan MIP-Rapamycin melalui metode *Umbrella Sampling*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui perubahan energi bebas pengikatan MIP-Rapamycin bila menggunakan jumlah trayektori 35, 40 dan 45 melalui metode *Umbrella Sampling*.

2. Mengetahui pengaruh jumlah trayektori terhadap perhitungan perubahan energi bebas pengikatan MIP-Rapamycin melalui metode *Umbrella Sampling*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan pemahaman untuk mengetahui bagaimana jumlah trayektori dan kecepatan tarikan mempengaruhi perhitungan perubahan energi bebas pengikatan MIP-Rapamycin.