

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

FK506 *binding protein* (FKBP) merupakan salah satu anggota imunofilin yang anggotanya dapat berikatan dengan FK506 serta menunjukkan aktivitas *peptidyl prolyl cis/trans isomerase* (PPIase) (Kang *et al.*, 2008). FKBP dapat ditemukan pada semua eukariota mulai dari ragi hingga manusia dan diekspresikan di berbagai jaringan. FKBP12 memiliki beberapa anggota salah satunya adalah FK506 yang merupakan anggota terkecil dalam keluarga FKBP dengan berat molekul 12 kDa dan mampu berinteraksi dengan obat imunosupresif (Kolos *et al.*, 2018).

FKBP12 berinteraksi dengan tacrolimus (FK506) membentuk kompleks yang selanjutnya berikatan dengan calcineurin, yaitu enzim yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Struktur FKBP12 memiliki kemiripan dengan (Mip) *macrophage infectivity potentiator*; kedua strukturnya memiliki domain PPIase yang merupakan suatu faktor virulensi yang berkontribusi terhadap replikasi bakteri serta penyebarannya di jaringan paru-paru (Rasch, *et al.*, 2015).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bisri (2024) yaitu menghitung perubahan energi bebas dengan metode MMPBSA (*Molecular Mechanics Poission-Boltzmann Surface Area*) dari interaksi protein FKBP12 dan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida menjauhi rongga pengikatan dengan metode MMPBSA memperoleh hasil rata-rata $-149,476 \pm 35,231$ kJ/mol. Residu yang memberikan kontribusi energi bebas pada interaksi protein FKBP12 dan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida menjauhi rongga pengikatan, terutama pada sisi pengikatan adalah

Y26, D37, R24, F46, E54, V55, I56, Y82. Berdasarkan perhitungan energi bebas, ligan S35Dt dan protein FKBP12 memiliki selektivitas sebesar $-149,476 \pm 35,231 \text{ kJ/mol}$. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Regista (2024) yaitu residu yang memberikan kontribusi energi bebas pada interaksi protein MIP dan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3-hidroksiadamantan-1-[il] asetamida (S3H) pada rongga pengikatan, terutama pada sisi pengikatan adalah Q81, V82, I83, P84, W86, A108, Y109.

Pada penelitian ini menggunakan metode *Umbrella Sampling*. *Umbrella Sampling* merupakan metode yang efisien untuk menghitung perubahan energi bebas dengan pengambilan sampel sepanjang koordinat reaksi yang dipilih dan dihitung potensial gaya rata-rata (PMF). Kelebihan dari metode ini adalah mampu menghasilkan profil energi bebas dan dapat melihat proses pemisahan protein dan ligan. Kelebihan metode *Umbrella sampling* dibandingkan dengan metode MMPBSA yaitu tidak dapat melihat proses terlepasnya protein dan ligan (Joshi *et al.*, 2022).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa hubungan kecepatan tarikan terhadap jarak com FKBP12-s35dt?
2. Apa pengaruh kecepatan tarikan terhadap kekuatan gaya interaksi?
3. Manakah ikatan hidrogen dan hidrofobik yang esensial?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh kecepatan tarikan terhadap jarak com FKBP12-s35dt.
2. Untuk mengetahui pengaruh kecepatan tarikan terhadap kekuatan gaya interaksi.
3. Untuk mengetahui ikatan hidrogen dan hidrofobik yang esensial.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat untuk memberikan struktur yang akan digunakan untuk perhitungan ΔG dengan menggunakan metode *umbrella sampling*.