

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionella pneumophila merupakan bakteri Gram-negatif penyebab utama *Legionnaires' disease* (Gattuso *et al.*, 2022). Bakteri ini menghasilkan berbagai faktor virulensi, salah satunya protein Mip (*Macrophage Infectivity Potentiator*) yang berperan penting dalam meningkatkan kemampuan bakteri bertahan dan bereplikasi di dalam makrofag melalui aktivitas PPIase. Mip berkontribusi terhadap bakteri untuk berpindah melalui sel epitel paru-paru untuk mengakses sel inang makrofagnya yang membantu bakteri dalam tahap awal infeksi dengan cara menempel pada jaringan paru, memasuki sel inang, dan bertahan hidup di dalam tubuh inang, hingga menembus epitel alveolar menuju aliran darah (Yang *et al.*, 2022.) Protein Mip mempunyai aktivitas *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPIase), yang berfungsi untuk mempercepat proses pelipatan dan stabilisasi protein dan mendukung kemampuan bakteri untuk bertahan hidup dan bereplikasi di dalam makrofag (Scheithauer *et al.*, 2023). Oleh karena itu, aktivitas PPIase perlu dihambat untuk melemahkan kemampuan bakteri untuk bertahan hidup. Aktivitas tersebut dapat dihambat oleh senyawa makrosiklik *rapamycin* (sirolimus) dan FK506 (takrolimus).

Secara struktural, Mip memiliki kemiripan dengan protein manusia FKBP (FK506 *Binding Protein*), khususnya FKBP12, yang juga memiliki aktivitas enzim PPIase. Kesamaan ini membuat Mip digolongkan sebagai FKBP-like protein, karena mekanisme kerjanya menyerupai protein manusia. Hubungan ini menjadi menarik karena obat *rapamycin* (sirolimus) diketahui dapat berikatan dengan FKBP12 dan membentuk kompleks yang

menghambat protein mTOR, sehingga menimbulkan efek immunosupresif. Oleh karena itu pencarian ligan yang selektif terhadap Mip dan tidak menimbulkan efek immunosupressif terus dilakukan (Kolos *et al.*, 2018).

Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Suyanto,2024) menggunakan metode *Umbrella Sampling* dengan kecepatan tarikan 0,01 nm ps⁻¹ antara protein Mip dan ligan *rapamycin*, diperoleh bahwa ikatan hidrogen yang pertama kali terlepas pada ligan berada pada bagian D dan E, yaitu antara gugus karboksilat pada rantai samping residu D66 dan gugus hidroksil. Setelah itu disusul dengan terputusnya interaksi hidrofobik pada bagian F antara residu W86 dan gugus pipekolil. *Umbrella sampling* adalah suatu metode yang digunakan untuk pengambilan sampel di sepanjang koordinat reaksi tertentu dan dilanjutkan dengan perhitungan potensial gaya rata-rata (Kästner, 2011). Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi protein–ligan pada kompleks Mip–*rapamycin* dengan mengubah kecepatan tarikan menjadi lebih lambat, yaitu 0,005 nm/ps⁻¹, agar dapat mengamati perubahan pola pelepasan ligan dari proteinnya dibandingkan simulasi sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh jarak COM awal antara protein Mip dan ligan *rapamycin* terhadap interaksi gugus fungsi *rapamycin* dengan residu protein Mip ikatan hidrogen ?
2. Bagaimana pengaruh jarak COM awal antara protein Mip dan ligan *rapamycin* terhadap interaksi gugus fungsi terhadap interaksi gugus fungsi *rapamycin* dengan residu protein Mip hidrofobik ?
3. Manakah interaksi (1) dan (2) yang lebih kuat mempengaruhi interaksi antara protein Mip dan ligan *rapamycin* ?

3.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh jarak COM awal antara protein Mip dan ligan *rapamycin* terhadap interaksi ikatan hidrogen selama simulasi umbrella sampling.
2. Untuk mengetahui pengaruh jarak COM awal antara protein Mip dan ligan *rapamycin* terhadap interaksi ikatan hidrofobik selama simulasi umbrella sampling.
3. Untuk mengetahui manakah dari interaksi (1) dan (2) yang lebih kuat mempengaruhi interaksi antara ligan *rapamycin* dan protein Mip.

3.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan jarak COM awal antara protein Mip dan ligan *rapamycin* terhadap interaksi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik.