

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Legionella pneumophila merupakan bakteri Gram-negatif yang bersifat aerob. Pada tahun 1976, terjadi wabah penyakit yang disebut *Legionnaires' disease* di Philadelphia, Amerika Serikat yang disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. Bakteri ini mampu bertahan hidup pada suhu ruangan antara 25°C-37°C. *Legionnaires' disease* menyebabkan patogen kematian sekitar 8-10%. Bakteri ini mampu menciptakan lingkungan mikro yang dikenal sebagai *biofilm*. Kemampuan untuk membentuk *biofilm* dapat membuat mikroba bertahan hidup dalam waktu yang lama. *Biofilm* berperan penting dalam kelangsungan hidup mikroorganisme di lingkungan dengan nutrisi rendah (Iliadi, *et al.*, 2022).

Legionella pneumophila memiliki faktor virulensi yaitu protein Mip (*macrophage infectivity potentiator*), yang berperan dalam meningkatkan kemampuan bakteri menginfeksi makrofag. Mip berperan dalam patogen *L. pneumophila*, yang membantu bakteri masuk ke dalam jaringan paru-paru dan bereplikasi secara intraseluler dalam makrofag. Mip merupakan bagian dari keluarga protein pengikat FK506 binding protein (FKBP) dan memiliki aktivitas *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPlase), protein ini dapat membentuk kompleks yang sangat stabil dengan obat immunosupresif FK506 dan *rapamycin*. Namun, penggunaan obat-obatan tersebut tidak dianjurkan dalam pengobatan penyakit *Legionnaires* karena dapat berinteraksi dengan FKBP12 yang menyebabkan efek immunosupresif pada manusia. (Rasch, *et al.*, 2015; Kolos, *et al.*, 2018).

Kompleks FKBP12-rapamycin berikatan dengan *FKBP Rapamycin binding* (FRB) menghambat protein kinase *mammalian target of rapamycin* (mTOR) enzim yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan proliferasi sel. Penghambatan jalur ini mengakibatkan efek immunosupresif. Oleh karena itu FKBP12-rapamycin dapat menjadi referensi untuk mengembangkan ligan yang tidak bersifat immunosupresif (Kolos, *et al.*, 2018). Salah satu ligan yang selektif terhadap MIP dan bersifat non-immunosupresif adalah dengan substituen 3,5-dimethyladamantan-1-[il] asetamida (S35D). Sebagai alternatif terapi, senyawa non-makrolida seperti yang bisa menghambat aktivitas Mip yang berguna untuk menghambat infeksi *L.pneumophila*. (Rasch, *et al.*, 2015). Ligan tersebut dievaluasi dengan pengujian aktivitas penghambatan PPIase dan identifikasi nilai *MIC* (*Minimum Inhibitory Concentration*).

Interaksi protein dengan ligan merupakan proses yang dimana ligan berikatan dengan protein dikarenakan adanya gaya tarik menarik yang membentuk kompleks pengikat protein-ligan yang diukur dengan nilai energi bebas dalam kompleks *molecular docking*. Afinitas pengikatan yang berpengaruh langsung terhadap efektivitas dan selektivitas kandidat senyawa dalam penemuan *design* obat, oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk memahami tentang interaksi tersebut. Simulasi dinamika molekul (SDM) adalah teknik simulasi komputer yang dapat membantu melihat bagaimana gerakan setiap atom dari protein dengan molekul lainnya. Selain itu, simulasi ini juga dapat memprediksi *respons* biomolekul pada tingkat atom terhadap berbagai perubahan seperti mutasi, fosforilasi, protonasi serta penambahan dan penghilangan ligan (Hollingsworth, *et al.*, 2018). Simulasi ini dapat dikombinasikan dengan perhitungan energi bebas untuk melihat adanya pembentukan kompleks antara protein dan ligan. Perhitungan perubahan

energi bebas bertujuan untuk mengetahui afinitas, kestabilan, kespontanan, dan interaksi antara ligan dan protein target.

Pada penelitian ini bertujuan untuk melihat adanya interaksi antara protein Mip dengan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida dengan melakukan simulasi dinamika molekul yang diawali dengan Simulasi pendahuluan *umbrella sampling*. Simulasi pendahuluan ini memberikan wawasan untuk mengetahui perubahan interaksi protein-ligan yang mengacu pada struktur awal protein selama simulasi dengan metode fast pulling ligand (FPL). *Umbrella sampling* adalah salah satu metode pengambilan sampel di sepanjang koordinat reaksi yang dipilih, lalu diikuti dengan perhitungan potensial gaya rata-rata (Kästner, *et al.*, 2011). Namun, keakuratan hasil simulasi ini sangat bergantung pada pemilihan jumlah trayektorinya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa hubungan kecepatan tarikan jarak COM terhadap MIP-S35D
2. Apa hubungan antara kecepatan tarikan terhadap gaya interaksi antara ligan S35D dengan protein MIP ?
3. Apa ikatan hidrogen dan hidrofobik yang essensial?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui kecepatan tarikan jarak interaksi terhadap MIP-S35D.
2. Untuk mengetahui pengaruh antara kecepatan tarikan terhadap kekuatan gaya interaksi antara ligan S35D dengan protein MIP.
3. Untuk mengatahui ikatan hidrogen dan hidrofobik yang essensial.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan struktur yang akan digunakan untuk perhitungan ΔG dengan menggunakan metode *Umbrella Sampling*.