

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Legionnaire disease adalah penyakit menular yang menyebabkan pneumonia. Pneumonia juga menyebabkan empat juta kematian pada anak balita di dunia (Depkes RI, 2005; Watkins *et al.*, 2011). Di Indonesia kasus pneumonia ditemukan sebanyak 478.078 kasus, di antaranya kasus pneumonia pada balita sebanyak 311.227, balita yang mengidap pneumonia berat sebanyak 7.882 dan 142 balita di antaranya meninggal dunia akibat penyakit pneumonia. Permasalahan ini juga merupakan permasalahan yang terjadi di Provinsi Bali itu dapat dilihat pada kasus penemuan pneumonia paling tinggi di Provinsi Bali terjadi pada tahun 2016 dengan jumlah 6.955 balita dan kasus terendah pada tahun 2015 dengan jumlah sebesar 2.350 balita. Penyebab kematian balita di Provinsi Bali tahun 2018 masih didominasi oleh pneumonia (Dinas Kesehatan Provinsi Bali, 2018). Agen penyebab dari *Legionnaire disease* adalah *Legionella pneumophila* yang ada di mana-mana. Bakteri Gram negatif juga dapat menyebabkan apa yang disebut demam Pontiak, orang dewasa lanjut usia, perokok, dan orang-orang dengan gangguan kekebalan sangat rentan (Juli *et al.*, 2011). Infeksi penyakit ini ditularkan dengan menghirup aerosol yang mengandung *Legionella*. Asal-usul aerosol tersebut termasuk sistem pendingin udara, pelembab udara ruangan, pusran air atau bahkan pancuran, yaitu sistem dengan air hangat yang tergenang (Steinert, Hentschel dan Hacker, 2002).

Faktor patogen dari *Legionella pneumophila* yang penting adalah *Macrophage infectivity potentiator* (Mip). Mip memungkinkan bakteri untuk bertrans migrasi melalui sel epitel paru-paru untuk mengakses sel inang

makrofagnya (Juli *et al.*, 2011). Mip telah diidentifikasi sebagai protein terkait virulensi dalam berbagai bakteri patogen. Protein Mip milik keluarga protein pengikat FK506 (FKBPs) dan menunjukkan aktivitas enzim peptidil-proлил cis/trans isomerase (PPIase). Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrosiklik immunosupresan jamur rapamycin (sirolimus) dan FK506 (tacrolimus) (Reimer, 2016).

Pengobatan yang biasa digunakan untuk penyakit legioner adalah antibiotik. Antibiotik yang umum digunakan dengan efektivitas klinis yang ditunjukkan pada penyakit legioner adalah doksisisiklin, trimetoprim sulfametoksazol, rifampisin, kuinolon, makrolida, dantigesiklin. Antibiotik ini telah digunakan dalam mengobati penyakit *Legionella pneumophila* tunggal atau dalam kombinasi. Dalam beberapa tahun terakhir, makrolida seperti azitromisin dan golongan obat fluoroquinolon seperti levofloxacin telah digunakan untuk pengobatan *Legionella pneumophila* (Cunha dan Cunha, 2017).

Pada tahun 2018 *protein data bank* mencantumkan lebih dari 140.000 deposisi struktur, diantaranya lebih dari 125.000 ditentukan menggunakan sinar X (Chapman, 2019). Saat ini, tiga struktur Mip tersedia melalui PDB: satu struktur sinar X (1FD9), struktur larutan turunan NMR (2UZ5), dan struktur NMR dengan rapamycin terikat ke situs aktif (2VCD). Superposisi 2VCD dengan 2UZ5 dan 1FD9 mengungkapkan bahwa solusi kompleks struktur lebih mirip dengan apo struktur kristalografi 1FD9 daripada 2UZ5 yang diturunkan dari NMR. Meskipun ada kesamaan dalam orientasi, penempatannya tidak terlalu tumpang tindih dengan mode pengikatan di MIP. Namun demikian, Superposisi struktur apo 1FD9 dan 2UZ5 menunjukkan perpindahan aktif yang jelas posisi residu, dengan perbedaan paling mencolok terjadi pada Y109, terletak di loop yang

berdekatan dengan situs pengikatan. Di 2UZ5, Y109 hampir tidak bisa dianggap sebagai residu situs aktif lagi (Sippel, 2010).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aura (2021), mempelajari interaksi kompleks ligan menggunakan metode dinamika molekul klasik. Dalam hal ini Mip yang berperan sebagai reseptor dan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil]-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-iletanamida) sebagai ligan. Peneliti tersebut juga mempelajari tentang efek terhadap kestabilan struktural dan dinamis bentuk apo dari protein. Pada penelitian ini bertujuan mempelajari sifat dinamika dan fleksibilitas bentuk apo protein Mip kompleks dengan struktur awal 1FD9. Jadi penelitian ini ingin mengamati efek dari struktur awal apo protein terhadap sifat dinamikanya.



Gambar 1.1 Struktur Bentuk Apo dari 1FD9
(Riboldi *et al.*, 2001)

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana sifat dinamika dan struktural bentuk apo dari protein Mip yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengamati sifat dinamik dari struktur kristal sinar X bentuk apo protein Mip dengan metode simulasi dinamika molekul

1.4. Manfaat Penelitian

Dapat melihat efek dari struktur awal terhadap sifat dinamika dari suatu protein.