

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Legionnaires' disease pernah terjadi di Philadelphia selama konferensi veteran militer AS pada tahun 1997. Selama konferensi tersebut, sebanyak 221 orang tertular infeksi *Legionella* melalui permukaan air. Dalam beberapa tahun terakhir, kejadian infeksi *Legionella* meningkat di Amerika Serikat maupun Eropa (Gattuso *et al.*, 2022). Berdasarkan laporan tahunan ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) tingkat kasus penyakit *Legionnaires' disease* pada tahun 2019 telah meningkat dari 1,4 menjadi 2,2 kasus per 100.000 penduduk, dengan angka tertinggi dilaporkan di Slovenia yaitu (9,4 kasus per 100.000 penduduk) (Iliadi *et al.*, 2022). *Legionella pneumophila* diklasifikasikan sebagai bakteri lingkungan yang ada di mana-mana dan termasuk dalam keluarga *Legionellaceae*. *Legionella pneumophila* dapat hidup pada suhu antara 25°C-37°C (Iliadi *et al.*, 2022).

Legionella pneumophila termasuk ke dalam jenis bakteri Gram negatif yang bersifat aerob dan berbentuk batang (Gattuso *et al.*, 2022). *Legionella pneumophila* juga merupakan bakteri penyebab penyakit *Legionnaires' disease*. MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) merupakan faktor virulensi dalam berbagai patogen termasuk *Legionella pneumophila*. Protein MIP termasuk ke dalam keluarga FKBP atau protein pengikat FK506 yang dapat menunjukkan aktivitas enzim *Peptidyl-Prolyl cis/trans Isomerase* (PPIase). MIP memiliki struktur yang sama dengan FKBP12, adanya kemiripan struktur antara FKBP12 dengan MIP maka diperlukan obat bersifat selektif yang tidak memiliki efek immunosupresan (Rasch *et al.*, 2015).

Protein pengikat FK506 (FKBP) adalah salah satu dari dua imunofilin utama dan sebagian besar anggota keluarga FKBP berikatan dengan FK506 dan memiliki aktivitas *Peptidyl-Prolyl cis/trans Isomerase* (PPIase) (Kang *et al.*, 2008). FKBP terdapat di semua eukariota, mulai dari ragi hingga manusia dan diekspresikan di sebagian besar jaringan (Kolos *et al.*, 2018). Protein FKBP memiliki banyak anggota, salah satu anggotanya adalah FKBP12 yang merupakan protein pengikat. FKBP12 berinteraksi dengan tacrolimus (FK506) membentuk kompleks yang kemudian berikatan dengan *Calcineurin* (CaN), yaitu enzim yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Interaksi FKBP12 dengan *rapamycin* membentuk kompleks FKBP12-*Rapamycin* yang kemudian berikatan dengan FKBP *binding domain* dari mTOR (*Mammalian target of Rapamycin*) (Kolos *et al.*, 2018).

Simulasi dinamika molekul merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi suatu pergerakan atom dalam sebuah protein atau molekuler. Simulasi ini dapat menangkap beberapa proses biomolekuler penting seperti perubahan konformasi, pengikatan ligan, dan pelipatan protein serta memperhatikan posisi semua atom (Hollingsworth and Dror, 2018). Simulasi ini juga dapat digunakan dengan kombinasi perhitungan energi bebas yang dapat memberikan gambaran rinci tentang pembentukan kompleks protein dengan ligan secara detail (Hollingsworth and Dror, 2018). MMPBSA (*Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area*) banyak digunakan sebagai metode simulasi energi bebas yang efisien untuk memodelkan pengenalan molekul, seperti interaksi pengikatan protein dan ligan (Wang *et al.*, 2018). Metode ini pernah digunakan pada penelitian sebelumnya oleh Wiyanto (2024).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemilihan jarak trayektori dari hasil simulasi dinamika molekul terhadap perubahan energi

simulasi pendahuluan diharapkan sudah dapat memberikan wawasan tentang interaksi protein-ligan yang mencakup pada struktur awal. Pengambilan *Umbrella Sampling* (US) adalah salah satu metode yang efisien dalam menghitung potensi gaya rata-rata (PMF) berdasarkan perhitungan probabilitas yang teliti sepanjang koordinat tertentu. Simulasi *Umbrella Sampling* muncul sebagai metode yang lebih efisien untuk menentukan afinitas pengikatan ligan, bebas pengikatan protein FKBP12-*Rapamycin* menggunakan metode *Umbrella Sampling*. Jarak trayektori digunakan untuk mengukur pergerakan atom atau molekul pada saat simulasi, sedangkan 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 sebelumnya telah dilakukan pengamatan terkait simulasi pendahuluan protein FKBP12-*Rapamycin* untuk persiapan *Umbrella Sampling* (Cevaka, 2024). Pada penelitian kali ini akan dipelajari kondisi pemilihan jarak trayektori hasil simulasi dinamika molekul terhadap perubahan energi bebas pengikatan protein FKBP12-*Rapamycin* dengan metode *Umbrella Sampling*.

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemilihan jarak trayektori hasil simulasi dinamika molekul terhadap perubahan energi bebas pengikat protein FKBP12-*Rapamycin* ketika menggunakan jarak trayektori yang berbeda dalam simulasi dinamika molekul yang dilanjutkan dengan *Umbrella Sampling*?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemilihan jarak trayektori hasil simulasi dinamika molekul terhadap perubahan energi bebas pengikat protein FKBP12-*Rapamycin*.

1.4. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi tentang pengaruh pemilihan jarak trayektori hasil simulasi dinamika molekul terhadap perubahan energi bebas pengikat protein FKBP12-*Rapamycin*.