

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Legionella pneumophila* adalah bakteri yang dapat menyebabkan *Legionnaires' disease*. Bakteri ini dapat menginfeksi manusia dan berkembang biak dalam makrofag paru-paru yang menyebabkan pneumonia. *Legionnaires' disease* pertama kali ditemukan di Philadelphia Amerika Serikat pada tahun 1977 (Cheyman *et al.*, 1993; Illiadi *et al.*, 2022). Nama *Legionella* diambil dari wabah pneumonia selama konferensi veteran militer AS tahun 1977. Sebanyak 221 veteran Amerika tertular infeksi *Legionella* melalui transmisi air. Sebanyak 34 veteran dari 221 veteran, meninggal karena wabah *Legionella* (Gattuso *et al.*, 2022). Penelitian oleh Illiadi *et al.* 2022 menyatakan bahwa tingkat kematian karena kasus *Legionnaires' disease* berkisar antara 5-10%. Kematian dapat meningkat menjadi 40-80% jika pasien yang mengalami sistem kekebalan tubuh lemah tidak menerima antibiotik yang tepat (Illiadi *et al.*, 2022). Faktor virulensi *Legionnaires' disease* terdapat pada bakteri patogen, bakteri ini dapat hidup pada suhu antara 25°C dan 37°C. Bakteri ini dapat memasuki paru-paru dan menginfeksi manusia melalui aerosol yang mengandung mikroorganisme yang dihasilkan oleh pendingin udara, spa, air mancur, mesin es, penyemprot tanaman, peralatan gigi, dan pancuran sehingga dapat menyebabkan pneumonia parah dan dapat berakibat fatal, terutama pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah (Illiadi *et al.*, 2022).

Bakteri yang menyebabkan *Legionnaires' disease* adalah protein homodimerik *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP). MIP adalah

protein yang termasuk dalam keluarga protein pengikat FK506 (FKB) dan memiliki aktivitas *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase activity* (PPIase). Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrosiklik immunosupresan jamur *rapamycin* (sirolimus) dan FK506 (tacrolimus) (Ceymann *et al.*, 2008). Protein MIP memungkinkan bakteri untuk bertransmigrasi melalui sel-sel epitel paru-paru untuk mengaktifkan sel inang makrofagnya (Juli *et al.*, 2011).

*Rapamycin* (sirolimus) adalah *macrolide lactone* sebuah produk yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces hygroscopicus* yang digunakan untuk mencegah reaksi penolakan (Liu *et al.*, 2019). *Rapamycin* merupakan *inhibitor* efisien dari aktivitas PPIase dari FKBP, obat ini adalah immunosupresif yang dapat digunakan untuk mempengaruhi jalur mTOR untuk aktivasi dan proliferasi sel-T dengan mengikat FKBP12 pada manusia. Mekanisme kerja *rapamycin* diawali dengan pembentukan ikatan kompleks sirolimus dengan kompleks FKBP12 dan menghambat aktivitas enzim kinase dari mTORC1 sehingga menghambat sintesis protein (Liu *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan simulasi dinamika molekul dari kompleks protein MIP dengan ligan *rapamycin* selama 200 ns pada temperatur 300 K (Kaisani, 2024). Konsentrasi garam fisiologis adalah konsentrasi yang memungkinkan protein memiliki fungsi fisiologis. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini akan dipelajari kondisi *rapamycin* dari MIP pada konsentrasi garam fisiologis dengan menggunakan simulasi dinamika molekul, yaitu sistem simulasi kompleks MIP-*rapamycin* yang ditambahkan garam NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dan disimulasikan selama 400 ns.

## **1.2. Rumusan masalah**

1. Berapa nilai RMSD dari interaksi protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
2. Berapa nilai RMSF dari interaksi protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
3. Bagaimana interaksi hidrogen yang terjadi antara protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?
4. Bagaimana interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Menentukan nilai RMSD dari interaksi protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.
2. Menentukan nilai RMSF dari interaksi protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.
3. Mengetahui interaksi hidrogen yang terjadi antara protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.

4. Mengetahui interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M dan suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk dapat memahami karakteristik, nilai RMSD, nilai RMSF, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik dari protein MIP dengan ligan *rapamycin* pada konsentrasi garam fisiologis NaCl 0,15 M pada suhu 310 K dengan metode simulasi dinamika molekul.