

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Resistensi antibiotik terjadi pada saat mikroorganisme tidak merespon pengobatan antibiotik pada manusia dan hewan, maka memungkinkan mikroorganisme bertahan dalam inang dan menyebabkan penyakit. Penyebab utama munculnya resistensi antibiotik adalah penyalahgunaan antibiotik, seperti penggunaan antibiotik jangka panjang, pengobatan selain infeksi bakteri dengan antibiotik dan pemberian dosis yang kurang tepat (Tang, Millar and Moore, 2023). Bakteri memiliki berbagai mekanisme resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik yang menekankan perlunya penemuan senyawa antimikroba baru untuk mengobati infeksi bakteri. Strategi menarik yang digunakan adalah terapi antivirulensi dengan melemahkan faktor virulensi bakteri. Strategi baru ini berpotensi menggantikan agen antimikroba dan dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri yang resisten dengan menargetkan faktor virulensi. Penggunaan antivirulensi memungkinkan penggunaan antibiotik dalam konsentrasi rendah, sehingga dapat meminimalkan efek samping dan mengurangi resistensi antibiotik pada patogen (Dehbanipour and Ghalavand, 2022).

Legionnaires' disease disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*, yang berasal dari famili *Legionellaceae* (Iliadi et al., 2022). Bakteri *Legionella pneumophila* dapat menyebar secara cepat melalui aerosol yang mengandung bakteri. Bakteri *Legionella pneumophila* hidup di lingkungan perairan, seperti sistem pendingin ruangan, kolam renang, tempat penampungan air di rumah sakit, perkantoran, hotel, dan perumahan (Brady et al., 2024). Bakteri *Legionella pneumophila* menghasilkan protein Mip

(*Macrophage infectivity potentiator*) yang merupakan salah satu faktor virulensi dari beberapa bakteri Gram negatif termasuk bakteri *Legionella pneumophila*. Protein Mip tergolong enzim Peptidyl-prolyl *cis/trans*-isomerase (PPIase) yang termasuk dalam keluarga protein pengikat FK506. Pada *Legionella pneumophila* protein ini berkontribusi dalam infeksi dan penyebaran bakteri di dalam paru-paru (Juli *et al.*, 2011). Protein Mip memiliki struktur yang hampir sama dengan FKBP12 pada manusia, oleh karena itu ligan yang dipilih tidak memiliki efek immunosupresif (Rash *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini, energi bebas digunakan untuk menentukan kespontanan suatu reaksi kimia. Perhitungan energi bebas suatu protein merupakan metode yang efisien untuk melihat interaksi pengikatan protein dengan ligan (Wang *et al.*, 2022). Pada permasalahan antara Mip dan sikloheksimida, pengikatan energi bebas merupakan faktor utama yang diteliti dan digunakan untuk melihat seberapa besar afinitas pengikatan dari Mip dengan sikloheksimida. Ligan yang memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi akan membentuk kompleks yang stabil dengan protein target, yang dapat menghasilkan hasil terapi yang lebih baik (Tang, Millar and Moore, 2023). Pada penelitian sebelumnya telah menghitung perubahan energi bebas dengan metode MMPBSA dari interaksi Mip dan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] asetamida pada rongga pengikatan yang mendapatkan hasil nilai energi bebas rata-rata sebesar -139,024 kJ/mol dan residu yang memberikan kontribusi energi bebas pada interaksi protein Mip dan ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan-1-[il] pada rongga pengikatan (s35d) adalah E18, F65, D66, T76, F77, Q78, Q81, I83, W86, R112, G116, F126 (Salsabila, 2024). Kelemahan metode MMPBSA (Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area) adalah bahwa metode ini tidak dapat melihat proses

pemisahan interaksi antara ligan dan protein. Di pihak lain, metode *Umbrella Sampling* dapat melihat proses pemisahan yang sedang terjadi untuk memberikan gambaran yang jelas tentang langkah awal suatu interaksi (Joshi *et al.*, 2022). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan perhitungan energi bebas pengikatan antara protein Mip dengan ligan turunan sikloheksimida 3,5-dimetiladamantan dengan metode *Umbrella Sampling*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dengan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 35 melalui metode *Umbrella Sampling*?
2. Berapakah perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dengan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 40 melalui metode *Umbrella Sampling*?
3. Berapakah perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dengan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 45 pada metode *Umbrella Sampling*?
4. Bagaimana perbedaan perubahan energi bebas dari Mip-s35dt terhadap Mip-Rapamycin dari penelitian sebelumnya?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh nilai perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dengan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 35 dengan metode *Umbrella Sampling*
2. Memperoleh nilai perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dengan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 40 dengan metode *Umbrella Sampling*

3. Memperoleh nilai perubahan energi bebas pada pengikatan protein Mip dan ligan s35dt bila menggunakan jumlah trayektori 45 dengan metode *Umbrella Sampling*
4. Mengetahui perbedaan perubahan energi bebas dari Mip-s35dt terhadap Mip-rapamycin

1.4 Manfaat Penelitian

Pemahaman untuk mengetahui afinitas antara ligan turunan sikloheksimida dengan substituen 3,5-dimetiladamantan (s35dt) menggunakan metode *Umbrella Sampling* dan Mip dari bakteri *Legionella pneumophila* dibandingkan dengan ligan lainnya.