

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bakteri dapat membentuk beberapa mekanisme resistensi untuk melawan efek antibiotik, seperti membatasi penyerapan obat, mengeluarkan obat, inaktivasi obat, dan memodifikasi target obat (Uddin *et al.*, 2021). Oleh sebab itu diperlukan senyawa pengobatan baru untuk menggantikan antimikroba sehingga tidak menimbulkan efek resistensi (Dehbanipour *et al.*, 2022). Protein MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) merupakan salah satu faktor virulensi dalam berbagai macam bakteri patogen, salah satunya yaitu *Legionella pneumophila* (Scheithauer *et al.*, 2023). Protein ini termasuk dalam kelompok FKBP (*FK506 binding protein*), yang merupakan bagian dari keluarga enzim PPIase (*Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase*) (Rasch *et al.*, 2019). Penargetan protein MIP dilakukan untuk mengganggu interaksi bakteri patogen dengan sel inang, sehingga dapat mengurangi kemampuan bakteri dalam menyebabkan penyakit tanpa menimbulkan kerusakan pada sel inang (Dehbanipour *et al.*, 2022). Senyawa inhibitor yang efektif terhadap aktivitas PPIase pada MIP adalah Rapamycin (Christodoulides., 2022). Namun Rapamycin juga dapat membentuk kompleks dengan FKBP12 pada manusia, dan menyebabkan efek immunosupresif yang poten (Kolos *et al.*, 2018).

Perhitungan perubahan energi bebas (ΔG) digunakan untuk menentukan afinitas antara protein dan ligan (You *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini perhitungan ΔG antara protein FKBP12 dan ligan Rapamycin menjadi faktor penting untuk diteliti. Simulasi *Umbrella sampling* merupakan metode yang efisien untuk menentukan afinitas pengikatan ligan, ligan akan bergerak dari keadaan terikat hingga menjadi

keadaan tidak terikat, sementara perubahan konformasi tersebut akan direkam sepanjang koordinat reaksi untuk menentukan afinitas pengikatan (Lan *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya oleh Lorensa (2024) dengan kecepatan tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, dan selisih jarak COM $0,05$, menunjukkan adanya celah pada trayektori 9 dan 10 dengan selisih jarak COM $0,347 \text{ nm}$, ini mengartikan bahwa terdapat proses yang tidak teramati selama simulasi. Selanjutnya penelitian dilanjutkan oleh Raya (2025) dengan kecepatan tarikan yang lebih lambat, yaitu $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, dengan tujuan untuk memperkecil celah pada trayektori, hasil yang diperoleh menunjukkan adanya celah yang lebih kecil pada trayektori 10 dan 11, dengan selisih jarak COM $0,232 \text{ nm}$. Kemudian, penelitian dilanjutkan oleh Angesty (2025) dengan kecepatan tarikan yang lebih lambat yaitu $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$, hasil menunjukkan adanya celah pada trayektori 8 dan 9, namun celah tersebut lebih besar dibandingkan celah pada kecepatan tarikan $0,005 \text{ nm ps}^{-1}$, dengan selisih jarak COM $0,325 \text{ nm}$, sehingga dapat disimpulkan bahwa kecepatan tarikan tidak dapat digunakan untuk mengurangi celah pada trayektori. Oleh sebab itu pada penelitian ini dilakukan strategi lain untuk mengurangi celah dengan mengecilkan selisih jarak COM.

Penelitian ini menggunakan selisih jarak COM $0,025$, $0,050$, dan $0,075 \text{ nm}$. Nilai $0,025$ dan $0,050 \text{ nm}$ berada pada rentang yang biasa digunakan (Costa, 2024 dan Shi, 2018), sedangkan nilai $0,075 \text{ nm}$ dipilih untuk melihat toleransi selisih jarak COM terhadap perhitungan perubahan energi bebas. Jumlah trayektori total yang digunakan dalam penelitian ini adalah 95, karena pada trayektori ini jarak COM mencapai $4,08 \text{ nm}$, saat itu ligan telah terlepas dari protein namun masih terletak di dalam kotak simulasi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,025 nm
2. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,050 nm
3. Berapakah perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,075 nm

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,025 nm
2. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,050 nm
3. Menghitung perubahan energi bebas pengikatan kompleks protein FKBP12-Rapamycin pada interval jarak COM 0,075 nm

1.4 Manfaat Penelitian

Untuk memberikan informasi yang luas serta mendalam terkait interaksi antara ligan Rapamycin dan protein FKBP12 menggunakan metode *Umbrella sampling*.