

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) merupakan salah satu faktor virulensi utama *Legionella pneumophila*, yang merupakan bakteri Gram-negatif penyebab penyakit Legionnaires. Bakteri ini masuk ke paru-paru melalui penghirupan aerosol dari sistem air buatan, kemudian menginfeksi sel-sel fagosit seperti makrofag alveolar (Yang *et al.*, 2022). Mip termasuk dalam protein pengikat FK506 (FKBP) yang memiliki aktivitas enzim *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPIase). Aktivitas tersebut berperan penting dalam virulensi, karena pada tahap awal infeksi intraseluler, MIP melalui aktivitas PPIase, membantu kelangsungan hidup bakteri di dalam makrofag, dengan menghambat proses fagositosis. Oleh karena itu, penghambatan terhadap aktivitas tersebut dapat melemahkan infeksi bakteri. Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrolida rapamycin (sirolimus) dan FK506 (takrolimus) (Juli *et al.*, 2011; Illiadi *et al.*, 2022).

Rapamycin adalah makrolida yang berasal dari produk fermentasi bakteri *Streptomyces hygroscopicus*, mempunyai efek immunosupresan, yang digunakan untuk penolakan allograft pada transplantasi jantung, hati, paru-paru dan ginjal. Protein MIP memiliki kemiripan struktur dengan FKBP12, sehingga protein FKBP12 dapat berikatan dengan ligan rapamycin membentuk kompleks yang dapat menimbulkan efek immunosupresif. Pada kompleks FKBP12-rapamycin, dapat menghambat jalur sinyal sel T melalui target mTOR (*mammalian target of rapamycin*), sebuah enzim yang berfungsi sebagai protein kinase serin/treonin yang mengatur pertumbuhan

dan proliferasi sel yang dipicu oleh sitokin, sehingga dapat menghasilkan efek immunosupresif (Kolos *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019). Kondisi ini membuat rapamycin kurang sesuai digunakan sebagai terapi penyakit Legionnaires. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai interaksi rapamycin dengan MIP agar dapat dikembangkan ligan yang selektif, yaitu tetap mampu menghambat aktivitas PPIase dari protein MIP, tetapi tidak memengaruhi sistem imun manusia.

Penelitian yang dilakukan oleh Wiyatno (2024) dengan menghitung energi bebas interaksi antara protein FKBP12 dan ligan rapamycin dengan menggunakan metode MMPBSA diperoleh residu Y26, F36, D37, F46, E54, V55, I56, W59, Y82, H87, I90, dan F99. Namun demikian, sekalipun dapat mengetahui residu yang berperan, metode MMPBSA (*Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann*) ini memiliki keterbatasan, yaitu ketidakmampuannya dalam menggambarkan proses pelepasan ligan dari protein sehingga tidak diketahui bagian mana dari ligan yang berinteraksi dengan residu tetapi metode *umbrella sampling* dapat mengetahui bagian mana dari ligan yang berinteraksi dengan residu (Wang *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Suyanto (2024) menggunakan metode *umbrella sampling* dengan kecepatan tarikan $0,01 \text{ nm ps}^{-1}$, pada kompleks protein MIP dan ligan rapamycin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pada waktu simulasi 450 ns terdapat beberapa ikatan hidrogen yang melibatkan residu D66, Y109, I83, Q78. Di sisi lain, residu W86 berperan dalam interaksi hidrofobik. Pada kecepatan tarikan tersebut, tidak ditemukan permasalahan yang signifikan selama simulasi. Meskipun demikian, kecepatan tarikan berpotensi memengaruhi perubahan interaksi antara protein dan ligan. Oleh karena itu, dengan adanya perbedaan kecepatan penarikan memiliki kemungkinan yang dapat menyebabkan perbedaan interaksi yang terbentuk. Namun apabila perhitungan perubahan energi bebas

(ΔG) yang diperoleh relatif sama, maka hasil simulasi tersebut masih dapat dianggap valid dan aman. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan simulasi lanjutan dengan memperlambat kecepatan penarikan menjadi $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$. Pendekatan ini bertujuan untuk melihat kemungkinan perubahan interaksi protein-ligan serta membandingkannya dengan perhitungan perubahan energi bebas (ΔG) yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh jarak COM terhadap interaksi non kovalen antara protein MIP dengan ligan rapamycin?
2. Manakah interaksi ikatan non kovalen yang menstabilkan interaksi antara protein MIP dan ligan rapamycin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh jarak COM antara protein MIP dan ligan rapamycin terhadap interaksi non kovalen selama simulasi *umbrella sampling*.
2. Untuk mengetahui manakah interaksi ikatan non kovalen yang menstabilkan interaksi antara protein MIP dan ligan rapamycin.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan jarak COM antara protein MIP dan ligan rapamycin terhadap interaksi ikatan non kovalen.