

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Faktor virulensi *macrophage infectivity potentiator* (Mip) memiliki peran sentral dalam patogenesis *Legionella pneumophila*, bakteri Gram-negatif penyebab penyakit Legionnaires. Infeksi dimulai ketika aerosol terkontaminasi terhirup dan mencapai paru-paru, kemudian bakteri menginvasi sel fagosit seperti makrofag alveolar (Yang *et al.*, 2022). Mip yang berada pada membran luar bakteri termasuk dalam keluarga FK506-binding protein (FKBP) dan memiliki aktivitas *peptidyl-prolyl cis-trans isomerase* (PPIase). Sebagai protein FKBP, aktivitas PPIase pada Mip tergolong sensitif terhadap senyawa seperti *rapamycin*, sehingga senyawa tersebut mampu menurunkan aktivitas isomerase Mip (Christodoulides, 2022). Aktivitas enzimatik ini membantu *L. pneumophila* bertahan di dalam sel inang, terutama dengan menghambat proses fagositosis, memfasilitasi replikasi intraseluler, dan memungkinkan transmigrasi melalui epitel paru pada tahap awal infeksi (Iliadi *et al.*, 2022).

Mip adalah protein bakteri dari keluarga FKBP yang mampu berinteraksi dengan ligan alami FKBP12, seperti *rapamycin*. Namun, interaksi *rapamycin* dengan protein FKBP12 menghasilkan efek immunosupresif. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk menemukan ligan yang lebih selektif terhadap Mip dan tidak menimbulkan efek immunosupresif (Kolos *et al.*, 2018). Upaya tersebut terlihat pada beberapa penelitian yang mengembangkan inhibitor non-makrolida, misalnya Rasch *et al.* (2015) melaporkan bahwa turunan sikloheksimid-adamantan mampu menghambat aktivitas PPIase Mip dan menekan pertumbuhan *L. pneumophila* tanpa memicu efek immunosupresif. Penelitian lain oleh Deutscher *et al.* (2023)

menemukan bahwa [4.3.1]-bicyclic sulfonamides merupakan inhibitor Mip yang sangat kuat, memiliki aktivitas antibakteri, serta aman untuk sel manusia. Lohr *et al.* (2024) mengembangkan turunan asam pipekolat yang memiliki afinitas tinggi terhadap Mip dari berbagai patogen dan tetap tidak menimbulkan efek immunosupresif.

Untuk mengetahui kecenderungan pembentukan kompleks antara protein dan ligan dapat dilakukan dengan simulasi dinamika molekul yang menghitung perubahan energi bebas. Parameter ini digunakan untuk menilai afinitas, kestabilan, kespontanan, serta karakteristik interaksi yang terjadi antara ligan dan protein (Costa *et al.*, 2014). Kresensia Jerubu (2022) telah melakukan perhitungan energi bebas untuk Mip-*rapamycin* dengan metode MM/PBSA dan mendapatkan residu yang memberikan kontribusi energi bebas besar pada interaksi dengan protein Mip-*rapamycin* adalah F77, Q81, V82, I83, dan Y109. Metode MM/PBSA (*Molecular Mechanics / Poisson Boltzmann Surface Area*) memiliki keterbatasan karena tidak dapat memberikan informasi tentang gugus yang mana pada ligan yang berinteraksi dengan residu pada sisi aktif (Genheden and Ryde, 2015). Di sisi lain, perhitungan perubahan energi bebas dengan metode *Umbrella Sampling* dapat memodelkan proses pemisahan ligan dari reseptor yang terjadi secara langsung sehingga memberikan gambaran tentang interaksi antara protein dan ligan (Kästner, 2011).

Pada penelitian sebelumnya (Rida, 2024) telah dilakukan perhitungan perubahan energi bebas dengan metode *Umbrella Sampling* pada kecepatan tarikan 0,01 nm ps⁻¹. Perhitungan tersebut dilakukan dengan jumlah trayektori yang berbeda dan diperoleh hasil perubahan energi bebas tanpa adanya celah. Akan tetapi, perhitungan perubahan energi bebas untuk kompleks FKBP12-*rapamycin* (Adini, 2024; Christana Meo, 2025; Utami, 2025) menunjukkan penyempitan celah ketika kecepatan tarikan diperlambat

untuk kompleks Mip-*rapamycin*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah trayektori terhadap perhitungan perubahan energi bebas pada kecepatan yang lebih lambat. Hasil penelitian ini akan memberi informasi tentang kecepatan tarikan yang sesuai untuk perhitungan perubahan energi bebas kompleks Mip-*rapamycin*, dan perbedaannya dengan kompleks FKBP12-*rapamycin*.

Menurut Heldiandri (2024) pemilihan jumlah trayektori pada penelitian ini mengacu pada penelitian sebelumnya. Trayektori 35 sudah mencapai jarak COM 2,907 nm dan pada jarak COM ini, gaya interaksi protein Mip dan ligan *rapamycin* sudah berfluktuasi di sekitar 0 kJ/mol. Oleh karena itu penelitian ini menggunakan jumlah trayektori sebanyak 35, 40 dan 45 sampai pada jarak COM 3,409 nm. Variasi jumlah trayektori ini dibuat untuk mengetahui jarak COM minimum yang dapat digunakan untuk menghitung perubahan energi bebas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapakah nilai perubahan energi bebas pengikatan Mip-*rapamycin* jika menggunakan 35, 40, dan 45 trayektori pada metode *Umbrella Sampling*?
2. Bagaimana pengaruh variasi jumlah trayektori terhadap perhitungan perubahan energi bebas pengikatan Mip-*rapamycin* dengan metode *Umbrella Sampling*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menghitung perubahan energi bebas pengikatan Mip-*rapamycin* dengan penggunaan 35, 40, dan 45 trayektori pada metode *Umbrella Sampling*.

2. Untuk mengetahui bagaimana jumlah trayektori memengaruhi perhitungan perubahan energi bebas pengikatan Mip-*rapamycin* melalui metode *Umbrella Sampling*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan pemahaman mengenai bagaimana variasi jumlah trayektori dan kecepatan tarikan $0,001 \text{ nm ps}^{-1}$ memengaruhi perhitungan perubahan energi bebas pengikatan Mip-*rapamycin*.