BAB 1
PENDAHULUAN

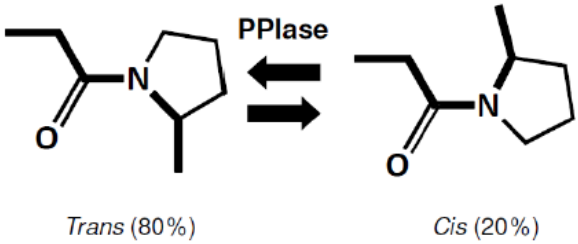
1.1 Latar Belakang

Penyakit legioner adalah penyakit menular yang menyebabkan pneumonia. Wabah ini telah dilaporkan di Belanda (1999; 300 infeksi, 32 korban jiwa) dan Inggris (2002; 172 infeksi, 7 korban jiwa). Secara keseluruhan, di Eropa diperkirakan ada 4.600 infeksi per tahun, untuk Amerika Serikat jumlah kasus diperkirakan antara 8.000 dan 18.000 (World Health Organization, 2007). Pada tahun 1996 kasus legionellosis terjadi di Bali dan tahun 1999 terjadi di Tangerang (Moehario *et al.*, 2019). Penelitian oleh Phin *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa penyumbang terbesar untuk kasus penyakit legioner adalah laki-laki berusia di atas 50 tahun.

Agen penyebab penyakit itu adalah bakteri *Legionella pneumophila* yang ditularkan melalui tangki pendingin AC, pelembab ruangan, pusaran air, pancuran dan tempat lain yang berair (Steinert, ,Hentschel dan Hacker, 2002). *Legionella pneumophila* adalah bakteri Gram negatif yang ditemukan dilingkungan air tawar (Juli *et al.*, 2011).

Mip (*Macrophage infectivity potentiator*) telah diidentifikasi sebagai protein yang berperan dalam virulensi pada berbagai bakteri patogen. Protein Mip termasuk dalam keluarga protein pengikat FK506 (FKBPs) dan menunjukkan aktivitas enzim peptidil-prolil cis/trans isomerase (PPIase) yang ditunjukkan pada Gambar 1.1 (Juli *et al.*, 2011). Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrosiklik rapamycin (sirolimus) dan FK506 (takrolimus) (Reimer, 2016). Mip memungkinkan bakteri untuk bertransmigrasi melalui sel epitel paru-paru untuk mengakses

sel inang makrofagnya. Dalam matriks ekstraseluler jaringan paru-paru, Mip mengikat kolagen IV (Juli *et al.*, 2011).



Gambar 1.1 Reaksi enzim isomerase peptidil-prolil cis/trans (Budiman dkk., 2010)

Mip mengkatalisis interkonversi ikatan cis prolyl yang tidak sensitif secara proteolitik dalam protein kolagen menjadi ikatan transprolil yang sensitif secara proteolitik. Selanjutnya, Mip bersama dengan protease serin mendegradasi matriks ekstraseluler yang mengakibatkan infeksi bakteri ke sel induk makrofagnya (Wagner *et al.*, 2007).

Pengobatan yang biasa digunakan untuk penyakit legioner adalah antibiotik. Antibiotik yang umum digunakan yaitu makrolida, tetrasiklin, kuinolon, doksisiklin, rifampisin. Antibiotik ini memiliki penetrasi intraseluler yang relatif tinggi, biasa digunakan tunggal atau kombinasi. Dalam beberapa tahun terakhir, makrolida seperti azitromisin dan golongan obat fluoroquinolon seperti levofloxacin telah digunakan untuk pengobatan *Legionella pneumophila* (Cunha dan Cunha, 2017).

Pada penelitian sebelumnya, sifat struktural dinamika protein Mip dengan rapamycin telah dipelajari. Penelitian yang dilakukan kali ini untuk melihat pengikatan ligan baru yang memiliki afinitas dan selektivitas tinggi terhadap protein Mip (Tinberg, C. E. *et al.*, 2013). Pada penelitian ini akan mendesain ligan yang lebih selektif tehadap protein Mip dan tidak memiliki

efek imunosupresan karena dapat berinteraksi dengan protein FKBP12. Protein pengikat FK506 (FKBPs) termasuk dalam keluarga imunofilin yang juga memiliki akitvitas *cis-trans peptidyl-prolyl isomerase* (PPIase) (Kolos *et al.,* 2018). Penelitian ini berfokus terhadap bentuk apo protein Mip karena pada penelitian sebelumnya sudah membahas interaksi dengan ligan tertentu, jadi penelitian ini ingin melihat efek ligan tersebut terhadap kestabilan struktural dan dinamis bentuk apo dari protein Mip. Obat yang sebelumnya digunakan untuk pengobatan penyakit legioner adalah antibiotik, tetapi masalah dari antibiotik adalah resistensi sehingga dapat menurunkan khasiat obat atau bisa membuat obat tersebut menjadi tidak efektif kembali. Oleh karena itu penelitian ini mengembangkan desain ligan baru yang ditargetkan ke Mip.

Gambar 1.2 Struktur bentuk apo dari protein mip (Ceymann *et al.*, 2008)

1.2 Latar Belakang

Bagaimana fleksibilitas bentuk apo dari protein Mip yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari interaksi bentuk apo protein Mip dengan metode simulasi dinamika molekul.

1.4 Manfaat Penelitian

Pengembangan desain bentuk apo protein Mip.