

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kekebalan tubuh seseorang merupakan respon dari sistem imun, kelompok sel dan molekul yang berperan dalam bertahan melawan infeksi. Ada dua jenis respons imun pada tubuh seseorang. Yang pertama adalah respon bawaan (alami), yaitu respon yang setiap kali terjadi infeksi sedangkan respon adaptif adalah respon yang meningkat akibat paparan yang berulang terhadap infeksi tertentu (Delves *et al.*, 2000).

Keadaan saat tubuh mengalami penurunan sistem kekebalan dikenal dengan istilah immunosupresi. Menurunnya kekebalan tubuh seseorang disebabkan oleh terbunuhnya sel efektor imun atau penyumbatan jalur intraseluler yang penting untuk pengenalan antigen atau elemen lain dari respon imun (Rice, 2019). Immunosupresi dapat terjadi sebagai reaksi merugikan terhadap pengobatan kondisi lain. Pada kondisi tertentu, immunosupresi dibutuhkan untuk mencegah tubuh menolak transplantasi organ atau untuk pengobatan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis atau penyakit *Crohn* (Rathee *et al.*, 2013).

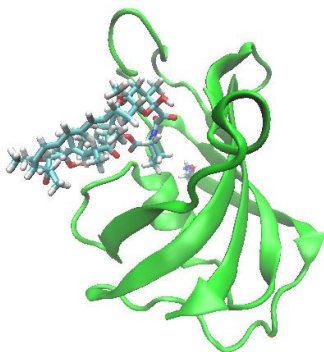
Imunosupresan merupakan obat untuk penderita immunosupresi dan digunakan untuk mengontrol manifestasi parah penyakit alergi, autoimun, dan terkait transplantasi. Pada penelitian kali ini, obat immunosupresan yang digunakan adalah rapamycin. Pemilihan rapamycin karena rapamycin berikatan dengan protein spesifik pada mamalia yang memiliki peranan penting dalam respon imun yaitu FK506 Binding protein 12 (FKBP12). Rapamycin adalah macrolide lactone sebuah produk yang diproduksi dari bakteri *Streptomyces hygroscopicus* digunakan untuk mencegah reaksi

penolakan. Mekanisme kerja dari rapamycin diawali dengan pembentukan ikatan kompleks dengan FKBP12 kompleks dan menghambat enzim kinase mamalia (Jing Li *et al.*,2014).

FKBP12 adalah imunofilin 11,8-kDa yang mengikat obat imunosupresan FK506 (tacrolimus) dan rapamycin (sirolimus) dengan afinitas tinggi. Kedua senyawa tersebut merupakan imunosupresan kuat dalam kompleks dengan FKBP. Obat imunosupresi FK506 (tacrolimus) berikatan erat dengan FKBP12 dan menghambat aktivitas *cis-trans peptidyl-prolyl isomerase*. Kompleks FK506-FKBP12 menghambat kalcineurin dan dengan demikian menghambat transkripsi gen aktivasi sel T awal (Islam *et al.*,2007). Ligan memiliki sifat selektivitas, yaitu dapat berikatan dengan FKBP12. Pada penelitian ini ligan yang akan digunakan yaitu rapamycin. Rapamycin juga sebagai kontrol pada penelitian ini. Dalam penelitian ini, akan menggunakan perhitungan energi bebas untuk menghitung afinitas dari FKBP12-Rapamycin untuk melihat ligan manakah yang afinitasnya lebih besar.

Perhitungan perubahan energi bebas dari interaksi antara ligan dan protein target menunjukkan afinitas pengikatannya dan merupakan topik penelitian yang berkaitan dengan desain obat (Bhati *et al.*,2017).Energi bebas pengikatan ligan absolut dihitung sebagai jumlah kontribusi energi bebas individu dari serangkaian simulasi terpisah yang secara bertahap menghilangkan interaksi antara ligan dan sisi pengikatan protein terlarut, dan mengembalikan ligan ke larutan untuk menyelesaikan siklus termodinamika (Huang dan Jacobson, 2007). Perhitungan energi bebas dengan metode integrasi termodinamika untuk memperluas sampling sehingga perhitungannya lebih akurat dan teliti Dalam penelitian ini metode untuk perhitungan energi bebas menggunakan integrasi termodinamika. Ini

memungkinkan kita untuk menentukan hasil yang bermakna secara statistik bersama dengan kontrol kesalahan yang lengkap (Bhati *et al.*,2017).



Gambar 1. 1 Struktur Bentuk Kompleks dari FKBP12-Rapamycin

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan energi bebas untuk pengikatan antara FKBP12-rapamycin dengan metode integrasi termodinamika?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat afinitas interaksi antara FKBP12-rapamycin terhadap perhitungan energi bebas dengan metode integrasi termodinamika.

1.4. Manfaat Penelitian

Pemahaman untuk memprediksi atau membandingkan dengan ligan yang lain dan digunakan untuk menambah pengetahuan yang bisa dipakai untuk membandingkan ligan yang lain.