

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.1 Latar Belakang

Imunosupresi adalah berkurangnya kapasitas sistem kekebalan tubuh untuk merespon antigen asing secara efektif, termasuk antigen permukaan pada sel tumor. Hal tersebut dapat disebabkan oleh terbunuhnya sel efektor imun atau dari penyumbatan jalur intraseluler yang penting untuk pengenalan antigen atau elemen lain dari respon imun (Rice, 2019). Imunosupresan adalah obat yang menekan sistem imun atau menurunkan respon tubuh. Obat imunosupresan terdiri dari 5 golongan diantaranya glukokortikoid, sitostatika, antibodi, obat yang bekerja pada imunofilin, dan obat lainnya.

FKBP12 adalah imunofilin 11,8-kDa yang dapat mengikat obat imunosupresan FK506 (tacrolimus) dan rapamycin (sirolimus) dengan afinitas yang tinggi. Kedua ligan tersebut berikatan erat dengan FKBP12 kemudian menghambat aktifitas *cis-trans peptidyl-prolyl isomerase* (Islam, 2007). Kemiripan struktur antara FKBP12 dengan Mip menyebabkan terjadinya masalah saat ligan berinteraksi dengan Mip. Mip adalah faktor virulensi utama yang berasal dari bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila*. Oleh karena itu diperlukan ligan yang menghambat Mip, tetapi tidak bersifat imunosupresif.

Sikloheksimida merupakan senyawa alami dari *Streptomyces griseus*. Senyawa tersebut berfungsi sebagai penghambat biosintesis protein eukariotik yang telah terbukti menghambat aktivitas PPIase dari hFKBP12 (*Human FK506 binding protein*) dan LpMip (*Legionella pneumophila Macrophage infectivity potentiator*) (Norville *et al.* 2011). Berdasarkan hasil

penelitian terdapat ligan turunan dari *N*-(karboksimetil)sikloheksimida yaitu (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dan 3-etiladamantana-1-[y]asetamida tersubstitusi yang efektif menghambat Mip (Rasch *et al.*, 2015). Pada penelitian sebelumnya, telah dipelajari bagaimana interaksi kompleks ligan turunan sikloheksimida yaitu (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip sebagai reseptornya menggunakan simulasi dinamika molekul. Di lain pihak penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi kompleks ligan turunan sikloheksimida tersebut dengan protein FKBP12.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana fleksibilitas dari interaksi antara ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan bentuk apo dari protein FKBP12 yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari interaksi kompleks ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan bentuk apo dari protein FKBP12 dengan metode simulasi dinamika molekul.

1.4 Manfaat Penelitian

Pemahaman untuk mengetahui sifat dinamika dari interaksi kompleks ligan (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) bentuk apo dari protein FKBP12.