

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Legionnaires' disease* atau penyakit *Legionnaires* termasuk infeksi bakteri akut yang disebabkan oleh adanya bakteri *Legionella pneumophila* pada organ paru-paru manusia. Pada tahun 1976, Joseph E. McDade dan Charles C mengidentifikasi bahwa bakteri *Legionella pneumophila* sebagai agen penyebab dari penyakit *Legionnaires*. Kasusnya sendiri cukup banyak ditemukan diberbagai negara. Pertamakali terjadi di Philadelphia Amerika Serikat pada tahun 1976, dengan total jumlah kasus yang ditemukan sebanyak 182 dan total kematian sekitar 29 orang serta merupakan wabah pertama yang melanda dunia (Newton, Ang, Van Driel, & Hartland, 2010). Penyakit *Legionnaires* meningkat pada saat musim panas serta pada saat musim gugur karena suhunya relatif lembab. *Legionella pneumophila* berkembang biak pada lingkungan yang hangat dan pada stagnan pipa dalam ruangan serta sistem pendingin (Cassell, Davis and Berkelman, 2021). Obat yang digunakan untuk pengobatan penyakit *Legionnaires* adalah antibiotik, tetapi masalah dari antibiotik adalah terjadinya resistensi yang dapat menurunkan suatu khasiat obat atau membuat obat tersebut menjadi tidak efektif kembali.

Faktor virulensi dari *Legionella pneumophila* sendiri adalah protein *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP) dengan kode PDB 2UZ5 (Horstmamm *et al.*, 2006). MIP salah satu faktor virulensi yang diidentifikasi secara genetik, merupakan lipoprotein homodimerik yang terlokalisasi pada permukaan bakteri yang telah terbukti adanya pembentukan infeksi intraseluler (Unal dan Steinert, 2014). Protein MIP termasuk dalam keluarga protein pengikat FK506 (FKBP) menunjukkan adanya aktivitas

peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (PPIase) yang dapat dihambat oleh obat immunosupresan yaitu rapamycin (sirolimus) dan FK50 (tacrolimus) (Fischer & Aumüller, 2003). Kedua obat tersebut merupakan immunofilin 11,8-kDa yang akan mengikat obat dengan afinitas tinggi (Reimer *et al.*, 2016). Penghambatan PPIase tersebut dapat mencegah infeksi *Legionella pneumophila* yang telah terbukti berperan penting dalam invasi penyebaran bakteri masuk ke jaringan paru-paru. MIP dapat mengikat kolagen IV serta menginterkonversi ikatan cis prolyl yang tidak sensitif secara proteolitik dalam protein kolagen menjadi ikatan trans prolyl yang sensitif secara proteolitik. MIP beserta dengan enzim serine akan mendegradasi matriks ekstraseluler yang dapat memberikan akses bagi bakteri ke makrofagnya sel inang dan menyebabkan infeksi.

Protein MIP mempunyai struktur yang sama dengan protein FKBP12 yang terlibat di dalam sistem imun. Jika FKBP12 mengikat rapamycin dan FK506 (FKBP) maka dapat menyebabkan efek immunosupresan (Reimer *et al.*, 2016). Pada penelitian kali ini akan mendesain ligan yang lebih selektif serta melihat pengikatan ligan baru yang lebih selektivitas dan memiliki afinitas yang lebih tinggi sehingga dapat berinteraksi dengan MIP tetapi tidak berinteraksi dengan FKBP12 yang akan memiliki efek immunosupresan. FKBP terdapat pada eukariota, mulai dari ragi hingga manusia, dan diekspresikan di sebagian besar jaringan. FKBP mamalia dapat dibagi menjadi empat kelompok yaitu sitoplasma, retikulum endoplasma, membran nucleus sedangkan, faktor virulensi pada bakteri gram negatif adalah Macrophage Infectivity Potentiator (MIP).

Struktur awal protein MIP *Legionella pneumophila* dapat diamati dengan NMR, mengetahui struktur awal tersebut penting untuk

mendapatkan hasil akhir simulasinya. Struktur protein tiga dimensi (3D) dapat dilakukan dengan metode simulasi dinamika molekul memiliki dua pendekatan experimental yaitu X-ray dan NMR. Kedua metode memiliki kelebihan dan juga kekurangannya masing-masing. Kristalografi X-ray merupakan metode yang dapat menganalisis sebagian besar struktur protein dengan ukuran tidak terbatas, tetapi tidak semua protein dapat diamati atau kompleks protein dapat dikristalisasi. Kekurangan dari kristalografi X-ray adalah pada protein membrannya yang sulit untuk mengkristal karena sebagian besar protein tersebut tidak akan larut dalam pelarut biasa dan tidak terdapat atom hidrogen. Sedangkan, NMR merupakan metode yang cocok untuk menganalisis struktur protein membran 3D, NMR sendiri memiliki kekurangan juga dimana metode ini hanya cocok untuk protein yang berukuran sedang, memerlukan validasi dan biayanya yang cukup mahal (Likhachev, Balabaev, & Galzitskaya, 2016).

Penelitian ini mempelajari dinamika dan struktural dengan simulasi dinamika molekul selama 40ns dengan menerapkan potensial flooding yang akan berfokus terhadap bentuk apo protein MIP dari struktur awal penyakit *Legionnaires* karena pada penelitian sebelumnya telah membahas interaksi dengan ligan tertentu, sehingga penelitian ini ingin melihat efek ligan tersebut terhadap kestabilan sifat struktural dan dinamika bentuk apo dari protein MIP. Oleh karena itu penelitian ini akan mengembangkan desain ligan baru yang ditargetkan ke MIP.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana sifat struktural dan dinamika dari bentuk apo dari protein PDB 2UZ5?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari interaksi sifat struktural dan dinamika bentuk apo protein MIP dengan metode simulasi dinamika molekul.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah melakukan desain pengembangan dari protein MIP dari struktur awal penyakit Legionnaires.