

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sistem imun adalah kemampuan tubuh manusia yang berperan untuk melawan infeksi. Imunitas dihasilkan dari produksi antibodi spesifik yang dikhususkan untuk antigen tertentu. Antigen merupakan zat yang dapat merangsang imun tubuh untuk memproduksi antibodi dalam rangka melawan mikroorganisme berbahaya yang menyerang tubuh. Antibodi merupakan protein plasma yang di produksi oleh sistem kekebalan tubuh, sebagai respon terhadap keberadaan antigen.

FKBP12 adalah immunofilin 11,8-kDa yang mengikat obat immunosupresan FK506 (tacrolimus) dan rapamycin (sirolimus) dengan afinitas tinggi. Kedua senyawa tersebut merupakan immunosupresan kuat dalam kompleks dengan FKBP dan bertindak melalui mekanisme gain-of-function. Kompleks FKBP12-FK506 mengikat kalsineurin (Griffith *et al.*, 1995). Kalsineurin adalah target umum dari kompleks FKBP-FK506. Aktivitas pelepasan kalsium dari reseptor ryanodine kerangka dan jantung masing-masing dimodulasi oleh FKBP12 dan homolognya FKBP12.6. FKBP12 bertindak sebagai ligan alami untuk *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang mengatur berbagai proses biologis. FKBP merupakan protein yang bertindak sebagai co-receptor yang digunakan untuk produk alami FK506 dan rapamycin. Kompleks FKBP12-rapamycin berikatan dengan domain FKBP rapamycin binding (FRB) dari (mammalian target of rapamycin) mTOR merupakan kinase yang berhubungan dengan pertumbuhan sel dan proliferasi sel, penghambatan pada kedua sel tersebut menyebabkan respon immunosupresif. Maka dari itu FK506 dan rapamycin

digunakan sebagai obat menghentikan penolakan allograft pada pasien pasca transplantasi. (Kolos,2018). FKBP berfungsi sebagai reseptor untuk obat immunosupresan FK506 (tacrolimus), dan memberi efek dengan cara mengikat dan menghambat kalsium fosfatase kalsineurin. FKBP dapat berperan dalam berbagai fungsi seluler, misalnya protein stability, protein trafficking, protein folding, aktivitas kinase, dan pensinyalan reseptor. (Aghdasi *et al.*, 2001).

Protein pengikat FK506 (FKBP) adalah protein yang ditemukan pada mamalia. Protein FKBP memiliki banyak anggota, salah satunya adalah FKBP12. FKBP12 merupakan protein pengikat dan membentuk domain pengikat FKBP12-rapamycin (FRB) ketika berikatan dengan rapamycin.

Rapamycin (mTOR) merupakan sensor molekuler yang mampu meningkatkan translasi messenger-RNA (mRNA) untuk gen yang terlibat dalam pengaturan proliferasi sel, ketahanan hidup, dan progresi siklus sel dari fase G1 menuju fase S.

Struktur awal protein FKBP12 dapat diamati dengan menggunakan NMR, untuk mengetahui struktur awal tersebut penting untuk mendapatkan hasil akhir dari simulasi. Struktur protein tiga dimensi ini dapat dilakukan dengan metode MDS yang mempunyai dua pendekatan eksperimental yaitu NMR dan X-ray. NMR merupakan metode yang cocok untuk menganalisis struktur protein pada membran 3D, untuk kekurangan NMR yaitu metode ini hanya cocok digunakan untuk protein yang berukuran sedang, diperlukan validasi, biaya yang dikeluarkan cukup mahal. X-ray merupakan metode yang digunakan untuk menganalisis sebagian besar struktur protein dengan ukuran yang tak terbatas, untuk kekurangan X-ray metode ini yaitu protein membrannya sulit untuk mengkristal karena Sebagian besar protein tidak dapat larut dalam pelarut biasa. (Likhachev *et al.*, 2016)

Struktur awal yang digunakan dalam simulasi dinamika molekul penelitian ini adalah apo protein FKBP12 (PDB: 1FKB), lalu interaksi

protein FKBP12, dipelajari dengan metode simulasi dinamika molekul. Pada simulasi dinamika molekul memungkinkan untuk mendapatkan informasi dari sifat dinamik dari pengikatan kompleks FKPB12. Simulasi dinamika molekul (MD) memprediksi bagaimana setiap atom dalam protein atau sistem molekuler lainnya akan bergerak dari waktu ke waktu, berdasarkan model umum fisika yang mengatur interaksi antar atom. (Karplus and Mc Cammon, 2002).

Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari sifat dinamika molekul dan fleksibilitas dari bentuk apo protein FKBP12 dengan waktu penelitian dengan waktu 40 ns dengan menerapkan metode potensial flooding yang akan berfokus pada bentuk apo protein FKBP12 (PDB: 1FKB).

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana sifat struktural dan dinamika molekul bentuk apo protein FKBP12 (PDB: 1FKB) ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari sifat struktural dan dinamika molekul bentuk apo protein FKBP12 (PDB: 1FKB) dengan simulasi dinamika molekul.

1.4. Manfaat Penelitian

Pemahaman sifat dinamik interaksi molekul bentuk apo protein FKBP12 (PDB: 1FKB).