

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Legionnaires' disease adalah penyakit menular yang menyebabkan pneumonia. Penelitian oleh (Iliadi, *et al.*, 2022) menyatakan bahwa tingkat kematian karena kasus legioner berkisar antara 10-15%. Namun kematian dapat meningkat menjadi 80% pada legionellosis yang didapat di Rumah Sakit, terutama pada pasien immunosupresi yang tidak menerima antibiotik yang tepat (Iliadi, *et al.*, 2012) Koloni bakteri ini hidup subur menempel pada pipa-pipa karet dan plastik yang berlumut dan tahan terhadap kaporisasi. Bakteri *Legionella* dapat hidup pada suhu antara 25°C. sampai 37°C. Tempat keberadaan bakteri legionella sangat erat dengan kehidupan manusia, sehingga kemungkinan dapat menjadi kejadian luar biasa di masyarakat (Iliadi, *et al.*, 2022).

Legionella pneumophilla tergolong bakteri gram negatif penyebab penyakit legioner dan penyebab pneumonia serta menyebabkan kematian terutama pada pasien dengan gangguan kekebalan. Salah satu faktor virulensi utama yang berkontribusi terhadap infeksi adalah protein potensiator infektivitas makrofag (Mip) dari *L.pneumophilla*. Obat yang biasanya digunakan dalam pengobatan penyakit legioner adalah antibiotik. Berdasarkan aktivitas uji in vitro dan intraseluler, levofloxacin dan azitromisin dapat menghambat pertumbuhan *L. pneumophilla* (Gattuso, *et al.*, 2019). Antibiotik merupakan obat yang biasa digunakan untuk terapi penyakit legioner. Pada pengobatan lini pertama yang dianjurkan adalah azitromisin, doksisisiklin dan levofloxacin. Disarankan dosis harian levofloxacin 750mg dengan lama pengobatan selama 3-5 hari (Gattuso, *et al.*, 2019) Antibiotik golongan makrolida seperti azithromycin dan cinolon

umumnya digunakan dan merupakan antibiotik yang efisien untuk mengobati *Legionnaires' disease*. Tingkat kematian hingga 20% dapat terjadi jika pada pasien lansia atau pasien dengan gangguan kekebalan (Ceymann, *et al.*, 2008).

FKBP12 merupakan protein pengikat FK506 12-kDa, ditemukan sebagai reseptor untuk obat immunosupresan FK506, mengikat ke saluran pelepasan kalsium intraseluler dan faktor pertumbuhan transformasi (TGF- β) reseptor tipe I (Kolos, *et al.*, 2018). Mip merupakan keluarga protein pengikat FK506 (FKBP) yang menunjukkan aktivitas *peptidyl-prolyl cis/trans isomerase* (PPIase). Struktur kristal menunjukkan bahwa setiap monomer terdiri dari domain terminal-C, yang menyerupai FKBP12 (Ceymann, *et al.* 2008). Struktur kompleks mengungkapkan bahwa pengikatan ke Mip terutama dimediasi oleh bagian *pipecolin* Rapamycin, yang terdapat pada kantong hidrofobik. Ini mirip dengan FKBP12 (PPIase manusia memainkan peran penting dalam proses imunologi) (Juli, *et al.*, 2011). Ligan yang ingin kita desain targetnya adalah FKBP12 tetapi karena adanya kemiripan dengan MIP maka bisa terjadi salah target maka dari itu masalah yang kita perhatikan disini adalah selektifitasnya.

Penelitian ini akan mempelajari interaksi kompleks ligan ((S)-3-(3,4,5- trimetoksifenol)propil 1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan FKBP12 (Gambar 1.1) menggunakan metode simulasi dinamika molekul. Dalam hal ini FKBP12 yang berperan sebagai reseptor dan ((S)-3-(3,4,5- trimetoksifenol)propil 1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) sebagai ligan. Penelitian ini untuk melihat pengikatan ligan baru yang memiliki afinitas dan selektivitas tinggi terhadap protein FKBP12. Struktur dari Mip dengan FKBP12 memiliki kemiripan sehingga ini akan menjadi masalah terhadap selektifitasnya. Protein MIP berasal dari famili protein pengikat FK506 (FKBP) yang menunjukkan aktivitas enzim *peptidylprolyl*

cis/trans isomerase (PPIase). Salah satu yang termasuk ke dalam keluarga protein pengikat FK506 (FKBP) adalah FKBP12. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini akan dipelajari sifat struktural dan dinamika dari bentuk apo dari protein FKBP12 (Gambar 2.1) dengan turunan asam pipekolat menggunakan simulasi dinamika molekul. Obat yang digunakan untuk pengobatan adalah antibiotik tetapi adapun masalah dari antibiotik yaitu dapat menyebabkan resistensi sehingga dapat membuat obat menjadi tidak efektif. Oleh karena itu penelitian ini mempelajari ligan yang lebih selektif terhadap protein FKBP12.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana fleksibilitas bentuk apo protein FKBP12 dengan turunan asam pipekolat yang dipelajari dengan simulasi dinamika molekul dengan analisis RMSD, RMSF dan Ikatan Hidrogen?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari interaksi bentuk apo protein FKBP12 dengan turunan asam pipekolat ((S)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil 1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) dengan metode simulasi dinamika molekul dan analisis RMSD, RMSF dan Ikatan Hidrogen.

1.4 Manfaat Penelitian

Pemahaman untuk mengetahui sifat dinamika dari interaksi kompleks ligan turunan asam pipekolat ((S)-3-(3,4,5-trimetoksifenol)propil 1-(benzilsulfonil)-piperidin-2-karboksilat) bentuk apo dari protein FKBP12.