

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

FKBP (FK506 *binding protein*) merupakan famili protein yang memiliki domain PPIase dan dapat ditemukan dalam semua eukariota, mulai dari ragi hingga manusia, dan dapat juga diekspresikan dalam sebagian besar jaringan. Pada mamalia, FKBP dapat dibagi menjadi beberapa kelompok seperti sitoplasma, retikulum endoplasma, nuklir, dan FKBP yang mengandung TPR (*tetratricopeptide repeats*) (Kolos *et al.*, 2018). Salah satu protein yang berhasil diidentifikasi pertama kali dari famili FKBP adalah FKBP12 yang akan digunakan dalam penelitian ini.

FKBP12 (FK506-*Binding Protein 12*), adalah anggota dari famili protein FKBP, dan dapat berinteraksi dengan obat immunosupresif (Kang *et al.*, 2008; Kolos *et al.*, 2018). FKBP12 merupakan sebuah protein terkecil dengan berat molekul 12 kDa yang terdiri dari 108 asam amino dengan satu domain FKBP tunggal dan menjadi salah satu protein yang paling sering dipelajari dari 15 FKBP manusia yang teridentifikasi. Protein ini diekspresikan secara melimpah di seluruh jaringan tubuh terutama di sitosol (Liu *et al.*, 2017). FKBP12 mengikat Rapamycin dan immunosupresan FK506 sebagai ligannya dan menghambat PPIase. Struktur dari FKBP12 mempunyai kemiripan dengan struktur MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*), sebagai faktor virulensi yang berasal dari bakteri *Legionella pneumophila*. Bakteri ini adalah penyebab utama dari *Legionnaires' disease* yang menginfeksi saluran pernafasan. Karena adanya kemiripan struktur antara FKBP dan Mip, maka diperlukan ligan yang bersifat selektif terhadap Mip. Artinya, diperlukan juga sebuah terapi terhadap MIP yang tidak

bersifat immunospesifik. Maka dari itu, perlu diketahui perbedaan interaksi antara suatu ligan yang sama dengan kedua protein FKBP12 dan MIP.

Sikloheksimida adalah sebuah senyawa yang berasal dari bakteri *Streptomyces griseus*. Senyawa ini memiliki fungsi untuk menghambat biosintesis dari protein eukariotik yang menghambat PPIase, hFKBP12, dan LpMIP (Norville *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya oleh Rasch *et al.* (2015), terdapat ligan turunan dari N-(karboksimetil)sikloheksimida yang memiliki kemampuan dalam menghambat kerja MIP. Ligan tersebut yaitu 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida. dan 3-etiladamantana-1-[il]asetamida tersubstitusi. Pada penelitian sebelumnya telah dipelajari mengenai interaksi antara MIP dan ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida. Maka, pada penelitian kali ini yang akan dipelajari yaitu interaksi yang terjadi antara salah satu hasil sintesis dari senyawa N-(karboksimetil)sikloheksimida dan 3,5-dimetil-1-adamantamin hidroklrida yaitu 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida sebagai ligan dan protein FKBP12 sebagai reseptor.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa nilai RMSD dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida?
2. Berapa nilai RMSF dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida?
3. Bagaimana interaksi hidrogen yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida?
4. Bagaimana interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan nilai RMSD dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida.
2. Menentukan nilai RMSF dari interaksi protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida.

3. Mengetahui interaksi hidrogen yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida.
4. Mengetahui interaksi hidrofobik yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk dapat mengetahui karakteristik, nilai RMSD, nilai RMSF, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik dari protein FKBP12 dengan ligan Mengetahui interaksi hidrogen dan hidrofobik yang terjadi antara protein FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2*R*)-2-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida. Selain itu, diharapkan juga penelitian ini bermanfaat dalam bidang farmasi yaitu dengan didapatkannya pengobatan baru yang bersifat selektif terhadap MIP.