

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

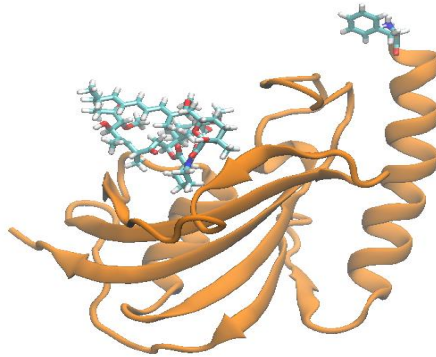
MIP (*macrophage infectivity potentiator*) adalah protein yang berperan dalam virulensi. Sebagian bakteri patogen termasuk *Legionella pneumophila*. MIP termasuk ke dalam keluarga protein pengikat FK506 *binding protein* (FKBP) yang menunjukkan aktivitas enzim peptidil prolil *cis/trans* isomerase (*PPIase*). Aktivitas ini dapat dihambat oleh senyawa makrosiklik Rapamycin (sirolimus) dan FK506 (takrolimus). Rapamycin (sirolimus) adalah makrolida yang dihasilkan oleh bakteri *Streptomyces hygroscopicus* ditemukan di pulau Easter. Rapamycin memiliki efek immunosupresif pada manusia dan terutama digunakan dalam transplasi ginjal sebagai agen anti-poliferasi (Liu *et al.*, 2019). Ligan yang baik atau ligan yang dapat menghambat protein MIP adalah ligan yang selektif yang tidak bersifat immunosupresif yang tidak berinteraksi dengan FKBP12.

Menurut laporan tahunan *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), tingkat kasus *Legionnaires disease* pada tahun 2019 di EU/EEA sekitar 2,2 kasus per 100.000 orang, dengan tingkat tertinggi dilaporkan di Slovenia (9,4 kasus per 100.000 individu). Pada tahun 1996 kasus legionellosis terjadi di Bali dan tahun 1999 terjadi di Tangerang (Iliadi *et al.*, 2007). Penyebab dari penyakit tersebut adalah bakteri *Legionella pneumophila*, yang menginfeksi manusia karena menghirup aerosol yang terkontaminasi oleh bakteri tersebut di udara namun tidak selalu menimbulkan gejala. Aerosol itu dapat berasal dari air AC, tempat penampungan air, kolam, dan sebagainya. Peningkatan jumlah kasus infeksi bakteri dipengaruhi oleh suhu lingkungan yang tinggi, tekanan dan

jumlah bakteri dalam penampungan air, sedangkan peningkatan faktor resiko terutama pada jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, merokok dan kondisi gangguan pernapasan (McAdam *et al.*, 2014).

Pengobatan yang biasa digunakan untuk *Legionnaires disease* adalah antibiotik. Antibiotik yang umum digunakan yaitu makrolida, tetrasiklin, kuinolon, doksisisiklin, rifampisin. Antibiotik ini memiliki penetrasi intraseluler yang relatif tinggi dan biasanya digunakan tunggal atau kombinasi. Dalam beberapa tahun terakhir, makrolida seperti azitromisin dan golongan obat fluoroquinolon seperti levofloxacin telah digunakan untuk pengobatan *Legionella pneumophila* (Cunha, C and Cunha, B, 2017).

Perhitungan perubahan energi bebas dari interaksi antara ligan dan protein target menunjukkan afinitas pengikatannya dan merupakan topik penelitian yang berkaitan dengan desain obat (Bhati *et al.*, 2017). Afinitas pengikatan relatif dari ligan dan protein target dapat ditentukan dengan metode energi bebas menggunakan siklus termodinamika. Interaksi antara ligan dan protein target pada situs pengikatan protein dengan ligan yang secara bertahap dihilangkan dalam perhitungan perubahan energi bebas dengan metode integrasi termodinamika. Perhitungan energi bebas dengan metode integrasi termodinamika memperluas sampling sehingga perhitungannya lebih akurat dan tepat (Bhati *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya telah menghitung perubahan energi bebas kompleks FKBP12-Rapamycin menggunakan metode integrasi termodinamika (Herlina, 2022), sedangkan penelitian ini bertujuan untuk menghitung perubahan energi bebas kompleks MIP-Rapamycin menggunakan metode integrasi termodinamika. Hasil perhitungan energi bebas ini dapat dibandingkan dengan perhitungan kompleks FKBP12-Rapamycin.



Gambar 1. 1 Visualisasi Protein Data Base (PDB) 2VCD (MIP-Rapamycin).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan energi bebas untuk pengikatan protein MIP-Rapamycin dengan metode integrasi termodinamika?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan perubahan energi bebas interaksi protein MIP-Rapamycin dengan metode integrasi termodinamika.

1.4 Manfaat Penelitian

Informasi ini dapat dipakai untuk membandingkan dengan afinitas ligan yang lain terhadap protein tersebut.