

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sistem kekebalan tubuh adalah sel, jaringan, dan molekul yang memediasi resistensi terhadap infeksi. Reaksi yang terkoordinasi dari sel-sel dan molekul terhadap mikroba infeksi membentuk respon imun. Immunologi adalah cabang ilmu yang mempelajari tentang faktor kekebalan tubuh, termasuk respon terhadap mikroba patogen dan jaringan yang rusak serta berperan dalam penyakit. Fungsi yang paling penting dari kekebalan tubuh adalah untuk mencegah atau memberantas infeksi (Abbas *et al.*, 2007). Pada kondisi tertentu seperti pasien yang menerima transplatasi organ kita memerlukan obat-obatan yang dapat menekan respon imun yang biasa disebut dengan obat immunosupresan. Salah contoh obat immunosupresan adalah rapamycin

Rapamycin merupakan obat immunosupresan yang relatif baru untuk pencangkokan organ, terutama ginjal. Rapamycin adalah makrolida yang diperoleh dari bakteri *Streptococcus hygroscopicus*. Rapamycin dapat menghambat respon IL-2, yaitu dengan cara menghentikan aktivasi limfosit T dan B. Mekanisme kerja Rapamycin sama dengan FK506 yaitu berikatan dengan FKBP12, akan tetapi kompleks dari ikatan FK506 dan FKBP12 menghambat *calcineurin* sedangkan kompleks antara Rapamycin dan FKBP12 dapat menghambat jalur mTOR (Wande *et al.*, 2014).

FKBP12 adalah suatu protein yang termasuk ke dalam kelas peptidil prolil isomerase yang dapat megkatalis isomerasi cis-trans dari prolin (Szep *et al.*, 2009). Beberapa produk dari FKBP12 adalah Rapamycin dan FK506. Kedua senyawa tersebut adalah protein yang kompleks dengan FKBP12. Kompleks FKBP12 dan Rapamycin berikatan dengan FKBP Rapamycin

binding(FRB) dari mamalia target Rapamycin (mTOR) (liang *et al.*, 1999). mTOR juga dikenal sebagai FRAP atau RAFT. Sebenarnya nama FRAP dan RAFT lebih tepat, karena rapamycin pertama kali harus berikatan dengan FKBP12, dan hanya kompleks FKBP12 - rapamycin yang dapat berikatan dengan FRAP/RAFT/mTOR (Wande *et al.*, 2014). Kinase yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan pengulangan siklus sel menyebabkan penghambatan respon immunosupresif (Waickman dan Powell,2012). Oleh karena itu, FK506 dan Rapamycin digunakan sebagai obat untuk menghentikan penolakan sel pada pasien pasca transplantasi.

Pada penelitian ini akan mempelajari sifat dinamika molekul bentuk apo protein dengan struktur awal 2PPN yang dimana telah dijelaskan pada jurnal tersebut satu residu E60 , yang berikatan dengan dengan wat3 telah bermutasi menjadi residu lain. Mutasi tersebut ditujukan untuk mengganggu pola ikatan hidrogen disekitar wat3. Simulasi tersebut menunjukkan struktur akan mengalami penataan ulang di sekitar Wat3. Struktural ini memberikan contoh bahwa air di dalam tanah dapat berperan dalam menentukan inti protein.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana sifat struktural dan dinamika bentuk apo dari protein FKBP12 dengan struktur awal 2PPN menggunakan metode simulasi dinamika molekul, analisa RMSD, RMSF, dan Ikatan hidrogen ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mempelajari sifat struktural dan dinamika bentuk apo dari protein FKBP12 dengan metode simulasi dinamika molekul, analisa RMSD,RMSF, dan Ikatan hidrogen.

1.4. Manfaat Penelitian

Pemahaman sifat struktural dan dinamika dari bentuk apo dari protein FKBP12 memberi gambaran tentang jalan mekanisme interaksi protein dan ligan.