

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kekebalan tubuh seseorang merupakan respon dari sistem imun, kelompok sel dan molekul yang berperan dalam bertahan melawan infeksi. Ada dua jenis respons imun pada tubuh seseorang. Yang pertama adalah respon bawaan (alami), yaitu respon yang setiap kali terjadi infeksi sedangkan respon adaptif adalah respon yang meningkat akibat paparan yang berulang terhadap infeksi tertentu (Delves *et al.*, 2000).

Keadaan saat tubuh mengalami penurunan sistem kekebalan dikenal dengan istilah immunosupresi. Menurunnya kekebalan tubuh seseorang disebabkan oleh terbunuhnya sel efektor imun atau penyumbatan jalur intraseluler yang penting untuk pengenalan antigen atau elemen lain dari respons imun. Immunosupresi dapat terjadi sebagai reaksi merugikan terhadap pengobatan kondisi lain. Pada kondisi tertentu, immunosupresi dibutuhkan untuk mencegah tubuh menolak transplantasi organ atau untuk pengobatan penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* atau penyakit *Crohn* (Rathee *et al.*, 2013).

FKBP12 adalah imunofilin 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 (paling baik dijelaskan untuk FKBP12) dan bertindak melalui mekanisme *gain-of-function*. Kompleks FKBP12-FK506 mengikat kalsineurin (Griffith *et al.*, 1995), enzim kunci dalam aktivasi sel-T (Rosen dan Schreiber, 1992; Kissinger *et al.*, 1995), sedangkan FKBP12-Rapamycin kompleks mengikat domain FKBP Rapamycin binding (FRB) dari target mamalia Rapamycin (mTOR) (Liang *et al.*, 1999; Banaszynski *et*

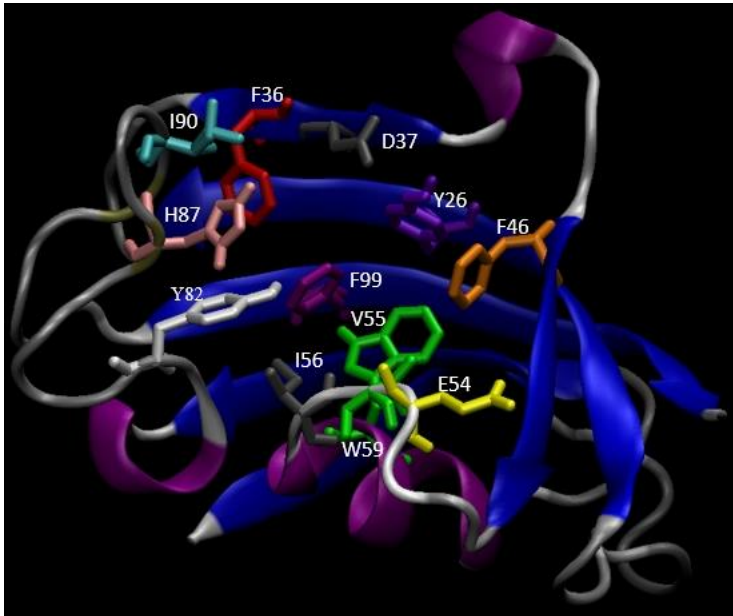
al., 2005), suatu kinase yang terlibat dalam pertumbuhan sel dan proliferasi sel (Waickman dan Powell, 2012). Penghambatan kedua jalur menyebabkan respon immunosupresif.

Imunosupresan merupakan obat untuk penderita immunosupresi dan digunakan untuk mengontrol efek dari penyakit alergi, autoimun, dan situasi yang terkait transplantasi. Salah satu obat immunosupresan adalah rapamycin, sebuah *macrolide lactone* yang diproduksi dari bakteri *Streptomyces hygroscopicus* digunakan untuk mencegah reaksi penolakan. Rapamycin juga berinteraksi dengan protein Mip dari bakteri *Legionella pneumophila*, karena itu sifat struktural dan dinamika kedua protein menarik untuk dipelajari agar dapat mendesain obat baru yang selektif terhadap kedua protein ini.

Ligan memiliki sifat selektivitas, yaitu dapat berikatan dengan FKBP12 dan juga dapat berikatan dengan protein lain, seperti MIP. MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) adalah protein yang dimiliki bakteri *Legionella* fungsinya secara umum adalah membantu bakteri tersebut masuk ke dalam jaringan paru-paru. Protein MIP termasuk keluarga dari peptidyl prolyl *cis/trans* isomerases (*PPIases*) (Dumont, 1996). Dalam penelitian ini, bertujuan untuk mendesain ligan yang lebih selektivitas untuk berikatan dengan MIP daripada berinteraksi dengan FKBP12 serta tidak mempunyai efek immunosupresan. Maka dari itu, untuk mencapai tujuan tersebut penulis harus mempelajari interaksi ligan dengan FKBP12.

Pada penelitian sebelumnya, sudah dipelajari sifat struktural dinamika kompleks FKBP12 dengan rapamycin. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini akan dipelajari sifat struktural dan dinamika dari bentuk apo dari protein FKBP12 (Gambar 1.1) menggunakan simulasi dinamika molekul. Untuk memperoleh gambaran tentang jalan mekanisme

terbentuknya kompleks FKBP12 dan rapamycin, diperlukan pengetahuan sifat struktural dan dinamika protein FKBP12.



Gambar 1.1. Struktur bentuk apo dari protein FKBP12
(Van Duyne *et al.*, 1993)

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana sifat struktural dan dinamika dari bentuk apo dari protein FKBP12?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari sifat struktural dan dinamika bentuk apo dari protein FKBP12 dengan simulasi dinamika molekul.

1.4 Manfaat Penelitian

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