

BAB 1

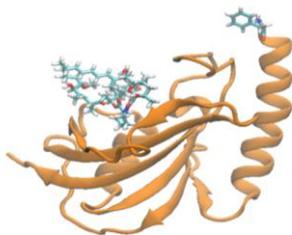
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Legionella adalah agen penyebab pneumonia pada manusia dan telah dilaporkan hingga 90% kasus. Penyakit *Legionnaire* disebabkan oleh *Legionella pneumophila* (Aksono, Farahdiba dan Hestianah, 2017). Penyakit *Legionnaire* pertama kali terjadi di Philadelphia Amerika Serikat pada tahun 1976, dengan jumlah kasus 182 dan kematian 29 orang serta merupakan wabah pertama yang melanda dunia. Di Indonesia kasus ini terjadi pada sejumlah tempat antara lain di Bali (1996), di Karawaci Tangerang (1999) dan di sejumlah kota lainnya. Penularan bakteri *Legionella* pada manusia yaitu antara lain melalui *aerosol* di udara atau karena minum air yang mengandung bakteri *Legionella*. Penularan dapat pula melalui aspirasi air yang terkontaminasi, inokulasi langsung melalui peralatan terapi pernafasan dan pengompresan luka dengan air yang terkontaminasi (Kepmenkes, 2003).

Penyakit infeksi bakteri masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting, khususnya pada negara berkembang. Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antibiotik, antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Intensitas penggunaan antibiotik yang relatif tinggi menimbulkan berbagai permasalahan dan merupakan ancaman global bagi kesehatan terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik (Kepmenkes, 2011). Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu lama dan berulang-ulang menyebabkan terjadinya resistensi. Resistensi antibiotik mengakibatkan tubuh akan kebal terhadap infeksi bakteri dengan jenis yang sama (Andiarna, Hidayati dan Agustina, 2020). Akibat adanya resistensi maka pencarian obat antibiotik yang baru terus berjalan.

Macrophage infectivity potentiator (Mip) adalah faktor virulensi dalam berbagai patogen termasuk *Legionella pneumophila*. Protein ini termasuk dalam *FK506 binding protein* (FKBP) keluarga *peptidyl-propyl cis/trans isomerase* (PPIases). Dalam *Legionella pneumophila* aktivitas PPIase Mip diperlukan untuk invasi makrofag (Rasch *et al.*, 2015). Rapamycin (sirolimus) adalah makrolida yang dihasilkan oleh bakteri *Streptomyces hygroscopicus* ditemukan di tanah pulau Paskah. Rapamycin memiliki efek immunosupresif pada manusia dan terutama digunakan dalam transplantasi ginjal (Vijayan, Subbarao dan Manoharan, 2015). Ligan yang baik atau ligan yang dapat menghambat protein Mip adalah ligan yang selektif yang tidak bersifat immunosupresif yang tidak berinteraksi dengan FKBP12. Tujuan dari penelitian ini untuk menghitung energi bebas ikatan Rapamycin terhadap Mip.



Gambar 1.1 Visualisasi *Protein Data Base* (PDB) 2VCD (Mip-Rapamycin) menggunakan aplikasi VMD.

Perhitungan perubahan energi bebas bertujuan untuk mengetahui afinitas, kestabilan, kespontanan dan interaksi antara ligan dan protein target. Dalam penelitian ini digunakan *metode molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area* (MMBPSA) untuk menghitung perubahan energi bebas interaksi antara kompleks Mip-Rapamycin. Di antara metode simulasi klasik MMPBSA telah diterapkan secara luas sebagai metode simulasi energi bebas yang efisien dan dapat diandalkan untuk memodelkan pengenalan

molekuler, seperti untuk interaksi pengikatan protein-ligan (Wang *et al.*, 2018).

1.2. Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas antara ikatan Mip-Rapamycin menggunakan metode MMPBSA?
2. Bagaimana kontribusi setiap residu dari Mip terhadap perubahan energi bebas?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk menghitung energi bebas ikatan kompleks Mip-Rapamycin menggunakan metode MMPBSA

1.4. Manfaat Penelitian

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