

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

*Legionnaires' disease* merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1976 di Philadelphia Amerika Serikat yang merupakan epidemi pertama yang melanda dunia dengan 182 kasus dan 29 kematian. Di Indonesia, *Legionnaires' disease* terjadi di beberapa lokasi yaitu Bali (1996), Karawaci-Tangerang (1999) dan banyak kota lainnya. *Legionnaires' disease* dapat terjadi apabila menghirup aerosol yang terkontaminasi dengan bakteri *Legionella pneumophila* (Iliadi *et al.*, 2022).

Obat yang sering digunakan dalam pengobatan *Legionnaires' disease* ini adalah antibiotik. Terapi lini pertama yang dapat dianjurkan untuk *Legionnaires' disease* adalah levofloxasin dan azithromycin. Rekomendasi dari *British Thoracic Society*, pemberian levofloxasin setiap 24 jam (500 mg IV/hari) ditunjukkan pada *Legionnaires' disease* ringan. Untuk pasien dengan *Legionnaires' disease* berat, diberikan dengan kombinasi levofloxacin (500 mg IV/hari) atau golongan fluoroquinolone yang lain ditambah dengan (500 mg IV/hari) azithromycin (Gattuso *et al.*, 2022). Penggunaan antibiotik juga memiliki kelemahan yaitu terjadinya resistensi yang dapat menurunkan khasiat obat atau bahkan membuat obat tersebut tidak memiliki efek terapeutik lagi. Untuk itu, penelitian untuk mendapatkan target-target baru untuk antibiotik terus berkembang.

*Legionella pneumophila* merupakan salah satu bakteri Gram negatif yang dapat menyebabkan *Legionnaires' disease*. Bakteri *Legionella*

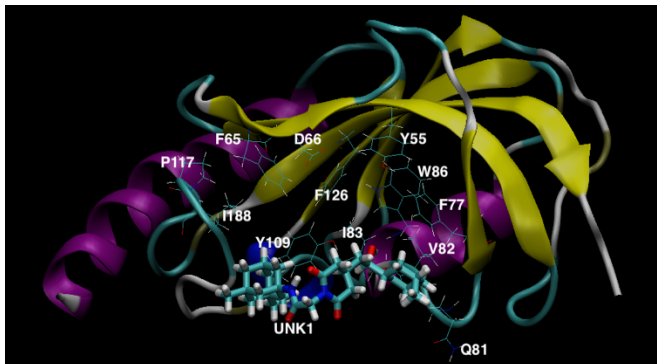
*pneumophila* akan menginfeksi sel makrofag alveolus manusia, yang mana *Macrophage Infectivity Potentiator* (Mip) pada bakteri *Legionella pneumophila* menjadi factor virulensi.

Mip termasuk keluarga peptidyl-prolyl cis/trans isomerases (PPIases) yang merupakan lipoprotein homodimerik (Rasch *et al.*, 2015). Mip berikatan dengan kolagen IV akan saling mengubah ikatan cis prolyl yang tidak sensitif secara proteolitik dalam protein kolagen menjadi ikatan trans prolyl yang sensitif secara proteolitik, lalu Mip dan protease sering akan mendegradasi matriks ekstraseluler yang dapat memberikan akses bagi bakteri ke makrofagnya sel inang sehingga menyebabkan infeksi.

Sikloheksimida adalah senyawa yang berasal dari bakteri *Streptomyces griseus*. Sikloheksimida bekerja dengan menghambat biosintesis protein eukariotik dan dengan kuat dapat menghambat protein dari famili FKBP, termasuk protein Mip dari bakteri *Legionella pneumophila*. Rasch dkk (2015) menemukan bahwa ligan hasil sintesis dari *N*- (karboksimetil)sikloheksimida dan 3,5-dimetil-1-adamantamin hidroklorida, yang mana menggunakan substitusi berbasis adamantan dapat dengan efektif menghambat Mip. Senyawa tersebut mampu menghambat replikasi bakteri makrofag tanpa efek samping yang sitotoksik.

Perubahan energi bebas menunjukkan afinitas, kespontanan dan interaksi antara ligan dan protein target. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung perubahan energi bebas kompleks protein Mip 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*R*,7*S*)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida dengan menggunakan metode yang digunakan adalah metode MMPBSA (*Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area*). Metode MMPBSA telah banyak digunakan sebagai metode simulasi energi bebas dan dapat diandalkan untuk memodelkan pengenalan molekul, seperti

pada interaksi pengikatan protein dan ligan (Wang *et al.*, 2018). Pada penelitian ini juga dapat melihat residu-residu mana yang 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*R*,7*S*)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida. Visualisasi dari sisi aktif protein Mip dengan ligan dapat dilihat pada Gambar 1.1.



**Gambar 1.1** Visualisasi interaksi sisi aktif 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*R*,7*S*)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida dengan Mip menggunakan aplikasi VMD (Humphrey, 1996)

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Berapakah perubahan energi bebas dari interaksi ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida dengan Mip menggunakan metode MMPBSA?
2. Residu manakah yang berkontribusi dari Mip dalam interaksi antara protein Mip dan ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida?

## 1.3. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah menghitung perubahan energi bebas dari interaksi ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida dengan Mip menggunakan metode MMPBSA

## 1.4. Manfaat

Pemahaman untuk mengetahui afinitas antara ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida dengan Mip dari bakteri *Legionella pneumophila* dan dibandingkan dengan ligan yang lain.