

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Imunosupresi adalah berkurangnya kapasitas sistem kekebalan tubuh untuk merespon antigen asing secara efektif, termasuk antigen permukaan pada sel tumor. Imunosupresi dapat disebabkan oleh terbunuhnya sel efektor imun atau dari penyumbatan jalur intraseluler yang penting untuk pengenalan antigen atau elemen lain dari respons imun (Rice, 2019) sedangkan imunosupresan adalah obat yang menekan sistem imun atau menurunkan respon tubuh. Obat imunosupresan biasanya digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti glomulonephritis, myasthenia gravis, arthritis, lupus dan sebagainya. Obat imunosupresan terdiri dari 5 golongan diantaranya glukokortikoid, sitostatika, antibodi, obat yang bekerja pada imunofilin, dan obat lainnya. Pada penelitian kali ini, obat imunosupresan yang digunakan adalah rapamycin. Pemilihan rapamycin karena rapamycin berikatan dengan protein spesifik pada mamalia yang memiliki peranan penting dalam respon imun yaitu *FK506 Binding Protein 12* (FKBP12).

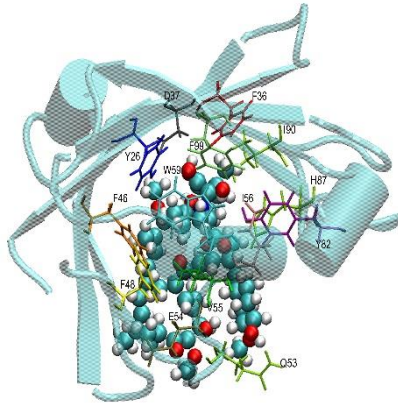
Rapamycin adalah *macrolide lactone* sebuah produk yang di produksi dari bakteri *Streptomyces hygroscopicus* digunakan untuk mencegah reaksi penolakan. Mekanisme kerja dari rapamycin diawali dengan pembentukan ikatan kompleks dengan FKBP12 kompleks dan menghambat enzim kinase mamalia (Rathee *et al.*, 2013). *FK506 Binding Protein* (FKBP) merupakan protein yang ada pada dalam tubuh mamalia. Protein FKBP memiliki banyak anggota salah satunya FKBP12 yang

merupakan protein pengikat dan akan membentuk FKBP12-*rapamycin binding domain* (FRB) saat berikatan dengan rapamycin.

Ikatan ini terjadi karena struktur pipekolin pada rapamycin terikat pada sisi aktif FKBP12. FKBP12 memiliki kemiripan struktur dengan *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP) karena keduanya berasal dari famili PPIase dimana PPIase mengkatalis isomerasi dari *cis*-proline menjadi *trans*-proline. Kemiripan struktur antara FKBP12 dengan MIP menyebabkan rapamycin tidak dipilih sebagai pengobatan beberapa penyakit seperti penyakit *legionnaires* karena rapamycin dapat memicu respon immunosupresi (Sippel, 2010). Oleh karena itu perlu dikembangkan obat dengan selektivitas untuk membedakan obat *Legionaries* yang selektif terhadap protein dari MIP.

Struktur awal yang digunakan dalam simulasi MD adalah 1 FKB (van Duyne *et al.*, 1991). Dalam penelitian ini interaksi kompleks protein FKBP12 dan ligan rapamycin dipelajari dengan metode simulasi dinamika molekul. Simulasi dinamika molekul memungkinkan untuk mendapatkan informasi sifat dinamik dari pengikatan kompleks FKBP12 rapamycin pada sisi aktif (Hospital *et al.*, 2015).

Interaksi antara rapamycin (Gambar 1.1) dengan sisi aktif FKBP12 dapat dilihat dari percobaan x-ray pada residu V55, I56, Y82, Y26, F46, V55, W59, F36, D37, E54, H87, I90 yang berinteraksi dengan fragmen molekul C1, C2-N7, D37-O, C8-C9, C44, C46, C28-C32, C35-C42 dari rapamycin (van Duyne *et al.*, 1991). Sifat dinamik yang akan diamati pada penelitian ini adalah perubahan jarak interaksi antara ligan rapamycin dengan protein FKBP12 dan perubahan konformasi dari protein FKBP12.



**Gambar 1.1.** Visualisasi interaksi sisi aktif FKBP12 dengan rapamycin

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana sifat dinamik interaksi protein FKBP12 dengan ligan rapamycin?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari sifat dinamik interaksi protein FKBP12 dan ligan rapamycin dengan simulasi dinamika molekul.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Pemahaman sifat dinamik interaksi protein FKBP12 dan rapamycin dapat berguna bagi pengembangan obat yang selektif terhadap protein-protein dari FKBP.