

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan terdapat kelainan pada stuktur anatomi otak. Gejala dari penyakit Alzheimer ini secara bertahap akan mempengaruhi memori, kemampuan berkomunikasi, gangguan penglihatan, yang kemudian akan menyebabkan penderita kehilangan siklus normal dari aktivitas sehari-harinya (Purba, 2023). Sekitar 50 juta orang di seluruh dunia menderita Alzheimer dan bentuk demensia lainnya. Jumlah kasus ini diperkirakan akan meningkat empat kali lipat pada tahun 2050 (Grossberg dkk., 2019). Hasil studi neurologis dan genetik terbaru tentang degenerasi neuron menunjukkan bahwa sebagian besar penyakit neurodegeneratif disebabkan oleh kesalahan pelipatan protein yang akan menyebabkan terbentuknya agregasi protein di otak (Fox & Yamamoto, 2015).

Agregasi protein merupakan proses intermolekul dimana protein-protein dalam tubuh mengalami kesalahan pelipatan sehingga membentuk gumpalan protein yang disebut dengan amiloid (Adamcik & Mezzenga, 2018). Terdapat dua faktor utama yang berperan dalam menyebabkan penyakit alzheimer, yaitu pembentukan amiloid beta plak dan kekusutan serabut protein tau (*Neurofibrillary Tangles*). Pada sel neuron sehat, amiloid prekursor protein (APP), yang memiliki 3 domain (di dalam sel, pada sel membran, dan di luar sel), dihidrolisis oleh enzim α -sekretase dan enzim γ -sekretase menghasilkan peptida yang dapat larut dan didaur ulang dalam sel. Akan tetapi, pada penderita Alzheimer, APP dihidrolisis oleh enzim β -sekretase dan enzim γ -sekretase menghasilkan peptida yang tidak

larut yang disebut dengan amiloid beta. Peptida amiloid beta ini kemudian akan menggumpal dan membentuk agregasi yang dikenal dengan nama amiloid beta plak (Ashrafian dkk., 2021).

Agregasi amiloid beta plak yang terbentuk pada penderita Alzheimer dapat menempel diantara dua sel neuron yang sehat yang akan menyebabkan persinyalan di otak terganggu sehingga otak akan rusak dan kehilangan beberapa fungsinya, misalnya seperti kehilangan memori. Amiloid beta plak ini juga dapat menempel di luar pembuluh darah, dapat disebut sebagai angiopati, yang dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah. Kedua hal tersebut terjadi di luar sel. Amiloid beta plak yang terbentuk di luar sel neuron ini dapat menginisiasi terbentuknya kusut serabut protein tau di dalam sel neuron dengan mengaktifkan enzim kinase untuk mentransfer gugus fosfat dari protein tyrosin ke protein tau. Protein tau yang mengalami perubahan struktur ini akan keluar dari jalur mikrotubulus dan membentuk kusut serabut protein tau. Sel neuron yang terdiri dari mikrotubulus ini merupakan sitoskeleton yang berfungsi untuk menyediakan jalur pengangkutan material ke berbagai bagian dari sel. Sel neuron ini akan kekurangan protein tau sehingga fungsi persinyalan di otak menjadi terganggu dan terkadang berujung pada kematian sel atau apoptosis (Ashrafian dkk., 2021).

Senyawa antiagregasi dibutuhkan untuk menghambat enzim β -sekrease agar plak amiloid beta tidak terbentuk. Senyawa asam galagat dan asam ellagat telah terbukti secara *in-vitro* terbukti sebagai antiagregasi melalui inhibisi enzim β -sekrease dengan nilai IC_{50} berturut-turut yaitu $1,29 \times 10^{-6}$ M dan $3,9 \times 10^{-6}$ M (Yousof Ali dkk., 2022) (Kwak dkk., 2005) (Alfei & Zuccari, 2025). Senyawa asam

heksahidroksidifenat diprediksi memiliki potensi sebagai antiagregasi melalui inhibitor enzim β -sekretase karena kemiripan strukturnya dengan asam ellagat dan perannya dalam jalur biosintesis yang sama, yaitu biosintesis punicalagin. Ketiga senyawa tersebut merupakan produk biosintesis punicalagin. Pada senyawa punicalagin, saat terjadi pemutusan ikatan antara ester dan glukosa dengan enzim glukohidrolase menghasilkan senyawa asam galagat. Senyawa asam galagat kemudian mengalami pemutusan ikatan oleh enzim carboxylesterase menjadi asam ellagat. Pada asam ellagat juga terjadi pemutusan ikatan oleh enzim carboxylesterase menjadi asam heksahidroksidifenat. Selain itu, senyawa kuersetin sebagai kontrol positif telah terbukti sebagai inhibitor enzim β -sekretase dengan nilai IC_{50} $9,38 \times 10^{-6}$ M. Pengujian secara *in-silico* melalui *molecular docking* pada senyawa asam galagat dan kuersetin telah dilakukan oleh Yousof Ali dkk (2022). *Molecular docking* adalah metode komputasi untuk memprediksi konformasi terikat dan afinitas pengikatan (Trott & Olson, 2010). Metode tersebut perlu dilanjutkan sampai proses pengujian dengan simulasi dinamika molekul untuk memperoleh prediksi *in-silico* yang lebih akurat.

Protein adalah suatu molekul dinamis yang dapat mengalami perubahan konformasi. Protein sering bergerak, menjadi fleksibel, dan berubah diantara berbagai keadaan konformasi saat menjalankan tugas biologisnya. Metode *molecular dynamics* (MD) merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mempelajari dinamika protein terhadap fungsi waktu secara fleksibel. Simulasi ini menghasilkan kumpulan data berdimensi tinggi dengan banyak

variabel berdasarkan langkah waktu yang diskrit pada setiap atom dalam sistem yang direpresentasikan oleh koordinat spasialnya (Moradi dkk., 2024).

Hasil penelitian Yousof Ali dkk (2022) dengan metode *molecular docking* menunjukkan keadaan protein dan ligan yang statis sehingga belum sesuai dengan kondisi alami tubuh. Proses pengujian tersebut perlu dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekul, simulasi kompleks protein-ligan dilakukan secara dinamis, untuk memperoleh prediksi *in-silico* yang lebih akurat dan sesuai dengan kondisi alami tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi melalui interaksi asam galagat, asam ellagat, dan asam heksahidroksidifenat dalam menginhibisi enzim β -sekretase secara dinamika molekul. Tahap penelitian MD meliputi preparasi dan validasi struktur 3-dimensi protein dan ligan, konfirmasi posisi dan orientasi ligan pada sisi pengikatan protein β -sekretase dengan penelitian sebelumnya, simulasi dan analisis hasil MD. Simulasi MD dilakukan dengan kondisi temperatur ruang (300K) dan tekanan 1 bar dengan waktu simulasi selama 50 ns. Analisis hasil MD meliputi analisis kestabilan konformasi berdasarkan nilai RMSD dan analisis kekuatan interaksi berdasarkan energi interaksi *van der Waals* dan energi interaksi elektrostatik.

I.2 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh prediksi molekuler asam galat, asam heksahidroksidifenat, dan asam ellagat dalam menghambat enzim β -sekrease secara simulasi dinamika molekul.
2. Memperoleh faktor penentu kekuatan interaksi asam galat, asam ellagat, dan asam heksahidroksidifenat dalam menghambat enzim β -sekrease berdasarkan analisis simulasi dinamika molekul.