

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Sistem Saraf Pusat (SSP) merupakan sistem saraf pada manusia yang terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang (Meutia dkk., 2021). SSP memiliki peran yang sangat kompleks bagi tubuh yaitu bertanggungjawab atas integrasi dan pengendalian seluruh aktivitas tubuh. Perannya yang sangat penting menjadikan gangguan pada SSP sangat berbahaya (Felix & Santoso, 2022). *Alzheimer* adalah contoh dari gangguan sistem saraf pusat, dimana penyakit tersebut menyerang otak. *Alzheimer* merupakan salah satu jenis penyakit neurodegeneratif yang menyebabkan turunnya kemampuan kognitif. Penderita *Alzheimer* sering mengalami stress oksidatif yang dapat menyebabkan kematian sel saraf dan memperburuk kondisi *Alzheimer* (Suyatmi & Suparyanti, 2023). Penyakit tersebut sulit untuk dilakukan pengobatan karena obat tidak mudah masuk dari sirkulasi darah ke dalam otak. Keberadaan *Blood Brain Barrier* (BBB) yang menghalangi penghantaran obat ke dalam otak, dikarenakan sebagian besar obat (98 %) tidak dapat melewati BBB (Pardridge, 2007).

Blood Brain Barrier (BBB) merupakan penghalang antara otak dan darah. Penghantaran obat melintasi BBB bisa terjadi melalui jalur paraseluler, namun hanya molekul dengan diameter kurang dari 11 Å atau berat molekul kurang dari 500 Dalton yang dapat melewati jalur paraseluler (Gabathuler, 2010). BBB dengan kerapatan yang tinggi memiliki fungsi untuk mengatur masuknya nutrisi serta perlindungan terhadap senyawa beracun pada otak agar terhindar dari kerusakan

(Yopianto dkk., 2016). Peningkatan sistem penghantaran obat salah satunya dengan cara memodulasi *junction* antar sel pada jalur paraseluler. Modulasi ini dilakukan pada interaksi *E-cadherin...E-cadherin* pada *adherens junction*, dikarenakan kerapatan BBB terbentuk dari interaksi antarmolekul *E-cadherin* dengan *E-cadherin* (Siahaan dkk., 2017).

E-cadherin (EC) adalah protein *cadherin* yang ditemukan pada sel-sel epitelial yang merupakan komponen utama pembentuk *adherens junction* (Lee dkk., 2016). Molekul *E-cadherin* dalam satu rantai memiliki lima domain pada bagian ekstraselulernya yaitu EC-1, EC-2, EC-3, EC-4, dan EC-5. Penghubung antar *E-cadherin* dalam satu sel tersebut adalah ion Ca^{2+} yang berinteraksi (Hirano & Takeichi, 2012). *E-cadherin...E-cadherin* memiliki interaksi yang kuat sehingga dalam pengaplikasian *drug delivery* tidak dapat dilakukan jadi diperlukan adanya modulasi. Modulasi interaksi *E-cadherin...E-cadherin* untuk memperbesar porositas jalur paraseluler dapat dilakukan dengan peptida yang sekuennya diturunkan dari molekul *cadherin* itu sendiri, contohnya turunan peptida HAV dan ADT. Hipotesis peran peptida HAV atau ADT dalam memodulasi *junction* antar sel adalah asam amino dari peptida HAV atau ADT berikatan dengan asam amino dari *E-cadherin*.

Telah dilakukan eksperimen untuk membuktikan bahwa turunan peptida ADT yaitu siklik (ADTC1, ADTC5 dan ADTC6) dapat memodulasi BBB untuk meningkatkan pengiriman molekul penanda (^{14}C -manitol) ke otak melalui jalur paraseluler. ADTC5 memiliki profil terbaik untuk penyegelan kembali *adherens junction* pada lapisan tunggal sel *Madin – Darby Canine Kidney* (MDCK) dan

meningkatkan pengiriman ^{14}C -manitol ke otak sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan kontrol negatif pada model perfusi otak tikus *in situ* (Laksitorini dkk., 2015). Siahaan dkk. (2017) telah melakukan penelitian untuk menyelidiki aktivitas penghambatan (inhibisi) pada peptida ADTC5 terhadap *E-cadherin* secara komputasi dengan *molecular dynamic*. Hasil yang diperoleh peptida ADTC5 yang diinteraksikan dengan domain berpasangan EC1-EC2 memiliki interaksi yang stabil dengan energi interaksi sebesar 21,686 kJ/mol (Siahaan et al., 2017). Peningkatan pengiriman berbagai molekul ke otak telah terbukti secara kolektif dengan ADTC5. ADTC5 diperkirakan dapat membuka porositas jalur paraseluler dikarenakan terdapat interaksi antara asam amino ADTC5 dengan asam amino *E-Cadherin*. Peningkatan porositas tersebut bertujuan untuk penghantaran obat menuju jaringan pada otak, dalam penghantaran obat memerlukan molekul pembawa (*carrier*).

Belakangan ini, kitosan beserta turunannya diakui sebagai molekul yang dapat digunakan sebagai pembawa dalam penghantaran obat, salah satunya adalah *Trimethyl Chitosan* (TMCs). TMCs merupakan turunan kitosan yang memiliki muatan positif serta dapat larut pada rentang pH yang luas (Mourya & Inamdar, 2009). Selain itu, TMCs juga bersifat biokompatibel, memiliki toksisitas rendah, dan dapat meningkatkan stabilitas obat. Sifat-sifat tersebut menjadikan TMCs dapat diaplikasikan sebagai matriks pembawa dalam sistem enkapsulasi. Enkapsulasi merupakan suatu teknik pembalutan bahan dimana terjadi fenomena interaksi antarmolekul didalamnya sehingga bahan tersebut dapat terlindungi dari pengaruh lingkungan sekitar (Prasojo & Siahaan, 2015). Pada tahun 2015, dilakukan penelitian

mengenai modifikasi nanopartikel lipid padat (NLP) dengan TMCs yang mengenkapsulasi kurkumin, bertujuan untuk penghantaran kurkumin ke otak sebagai pengobatan penyakit Alzheimer dan glioma. Hasil dari penelitian *in vivo* ini terhadap tikus menunjukkan bahwa bioavailabilitas kurkumin meningkat (konsentrasi kurkumin meningkat) di otak tikus ketika dienkapsulasi dengan TMCs, serta dapat melewati BBB (Ramalingam & Ko, 2015).

Telah dilakukan penelitian yang membuktikan TMCs juga dapat digunakan untuk memfasilitasi persilangan obat melewati BBB melalui *Absorption-mediated transcytosis* (AMT) (Caprifico dkk., 2020). Wang dkk. (2010) melakukan penyelidikan menggunakan TMCs untuk memformulasikan nanopartikel (NP) yang dimuat dengan *Anti Neuroexcitation Peptide* (ANEP) untuk pengobatan epilepsi dan kemudian menambahkan *Fluorescein Isothiocyanate* (FITC) sebagai pelacak NP pada otak tikus. Setelah injeksi intravena dan pengamatan dengan mikroskop fluoresensi pada otak tikus, hasilnya menunjukkan bahwa kelompok FITC-ANEP-TMC/NP memiliki fluoresensi yang kuat dibandingkan dengan kelompok FITC-ANEP tanpa TMC, yang menunjukkan bahwa ANEP yang dilapisi dengan TMCs memungkinkan terjadinya *Absorption-mediated transcytosis* (AMT) sehingga dapat diangkut melintasi BBB.

Vitamin C (VitC) digunakan untuk mewakili zat aktif/obat yang akan dikirim ke otak. Vitamin C dipilih karena sifatnya yang mudah diuji, kemampuan larut dalam air, dan perannya dalam otak seperti antioksidan untuk melindungi dari kerusakan stres oksidatif (Harrison dkk., 2010). Stres oksidatif adalah keadaan di mana radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh tidak seimbang, yang

menyebabkan kerusakan pada sel dan dapat memperparah penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, vitamin C dianggap memiliki peran sebagai terapeutik potensial terhadap penyakit Alzheimer. Vitamin C mudah mengalami oksidasi menjadi asam dehidroaskorbat dalam media air, sehingga kapasitasnya sebagai antioksidan berkurang (Wulandari, 2017). Upaya yang dilakukan untuk mempertahankan obat lebih lama di tubuh dan memaksimalkan efisiensinya yaitu dengan teknik enkapsulasi.

Penelitian ini dilakukan dengan studi interaksi komputasi dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamic* (MD). Interaksi yang diselidiki antara peptida *E-cadherin* domain EC1-EC2 dengan ADTC5, EC1-EC2 dengan TMCs dan EC1-EC2 dengan Vitamin C. EC1-EC2 (reseptor) sebagai protein penghalang masuknya zat aktif ke dalam otak. ADTC5 (ligan) digunakan sebagai peptida yang dapat meningkatkan porositas *adherens junction* pada jalur paraseluler. TMCs (ligan) dipilih sebagai enkapsulator. Sedangkan vitamin C (ligan) dipilih sebagai zat aktif/obat. Studi ini dilakukan *molecular docking* untuk mengetahui pengaruh energi interaksi, situs interaksi, jarak interaksi dan konstanta inhibisi interaksi yang terjadi. *Molecular dynamics* dilakukan untuk mengetahui kestabilan kompleks selama 50 ns. Penambahan ligan dengan urutan yang berbeda juga dilakukan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap energi interaksi, situs interaksi dan jarak interaksi pada kompleks ketika lebih dari satu ligan ditambahkan pada reseptor.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh situs interaksi, jarak interaksi dan energi interaksi terhadap kompleks EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs dan EC1-EC2...Vitamin C menggunakan metode *molecular docking*?
2. Bagaimana kestabilan kompleks EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs dan EC1-EC2...VitC selama simulasi 50ns?
3. Bagaimana pengaruh urutan penambahan ligan terhadap energi interaksi, situs interaksi dan jarak interaksi?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh situs interaksi, jarak interaksi dan energi interaksi terhadap kompleks EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs dan EC1-EC2...Vitamin C menggunakan metode *molecular docking*.
2. Menentukan kestabilan kompleks EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs dan EC1-EC2...VitC selama simulasi 50ns.
3. Menentukan pengaruh urutan penambahan ligan terhadap energi interaksi, situs interaksi dan jarak interaksi.