

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

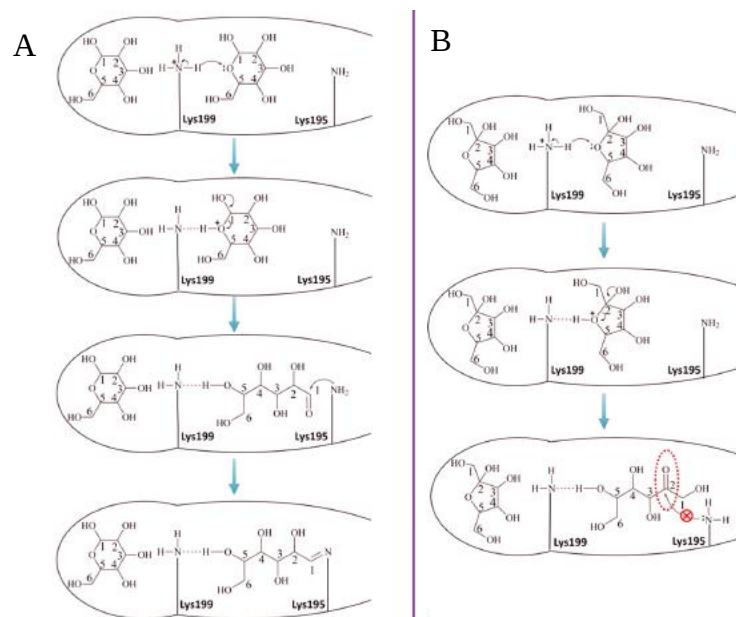
Penyakit degeneratif merupakan salah satu penyakit dengan angka kematian tertinggi didunia berdasarkan *World Health Organization* (WHO). Penyakit degeneratif adalah penyakit yang mampu menyebabkan penurunan fungsi organ tubuh. Contoh dari penyakit ini adalah diabetes, kardiovaskular, dan neurodegeneratif (alzheimer dan parkinson) (Szkudlarek dkk., 2016). Penyakit degeneratif disebabkan karena gaya hidup yang tidak sehat seperti pola makan yang tidak sehat dan jarang berolahraga. Gaya hidup yang tidak sehat ini menyebabkan terbentuknya plak amiloid dalam pembuluh darah. Plak ini akan menyumbat pembuluh darah yang menyebabkan penurunan fungsi organ tubuh. Plak ini terbentuk saat protein dalam darah terdenaturasi, yang mana saat protein yang tadinya larut dalam darah akan menjadi tidak larut karena terjadinya *unfolding* protein.

Gula pereduksi dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan modifikasi kimia pada makromolekul seperti protein, lemak, dan asam nukleat, yang mana bereaksi secara non-enzimatik menghasilkan basa schiff yang disebut glikasi. Proses ini berlanjut ke reaksi kompleks yang menghasilkan produk amadori dan terakumulasi komponen kimia heterogen yang disebut dengan AGEs (Nasiri dkk., 2010).

Reaksi glikasi ini menjadi penting untuk dipelajari lebih lanjut mengenai mekanisme awal terjadinya reaksi ini. Protein *Human Serume Albumine* (HSA) telah banyak dilakukan penelitian mengenai reaksi glikasi. Hal ini dikarenakan HSA merupakan protein paling melimpah di plasma darah dan memainkan peran penting untuk menjaga tekanan osmotik koloid dari plasma. HSA juga berperan menstransportasikan komponen endogenus dan exogenus (Wang dkk., 2013).

Reaksi glikasi di protein HSA terjadi pada banyak situs, dan salah satunya pada Lys-199, dan Lys-195 (Awang dkk., 2016; Johansen dkk., 2006; Nasiri dkk., 2010; Wang dkk., 2013). Reaksi glikasi pada glukosa dan fruktosa terjadi karena

kolaborasi dari Lys-199 dan Lys-195. Gugus amina dari Lys-199 yang terprotonasi menyerang secara elektrofilik ke atom O glukosa dan fruktosa sehingga menyebabkan cincin gula terbuka. Cincin yang telah terbuka diserang secara adisi nukleofilik oleh Lys-195 di atom C karbonil dan terbentuk ikatan kovalen yang dapat dilihat di gambar I.1. Hal ini hanya ditemukan di glukosa dan tak terjadi ikatan kovalen di fruktosa dikarenakan ketidakreaktifan dari gugus keton (Wang dkk., 2013).



Gambar I. 1 Mekanisme Awal Reaksi Glikasi pada Lys199 dan Lys195 oleh (A) Glukosa dan (B) Fruktosa

Penelitian Wang dkk (2013) masih dilakukan secara kristalografi X-ray dimana belum dapat menjelaskan mekanisme reaksi yang terjadi secara elektronik. Natsiri dkk (2010) sebelumnya telah melakukan penelitian *in silico*, dimana ia menggunakan metode *molecular docking* dan kimia kuantum B3LYP. Penelitian Natsiri dkk (2010) hanya menggunakan glukosa linear, dan juga simulasinya belum terarah ke situs Lys-199 dan Lys-195 saja, karena memiliki bertujuan untuk mencari situs paling kuat dalam interaksi dengan glukosa linear. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme reaksi glikasi ini dengan menggunakan glukosa siklik dan fruktosa sebagai pembanding. Tujuannya untuk mendapatkan

data yang dapat menjelaskan mekanisme reaksi glikasi ini secara lebih mendalam. Metode kuantum dapat melakukan perhitungan hingga level elektronik dan atomiknya, dengan melihat energi interaksi, situs ikatan, jarak ikatan, spektra UV/Vis, HOMO LUMO, dan ΔE antara ligan dan reseptor, serta jarak antara atomnya.

I.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari Penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1 menentukan kekuatan interaksi LK199C dan AK195Q dengan glukosa dan fruktosa dilihat dari energi interaksi.
- 2 menentukan perubahan konformasi kompleks LK199C dan AK195Q dengan glukosa dan fruktosa.
- 3 menentukan kestabilan interaksi LK199C dan AK195Q dengan glukosa dan fruktosa.