

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pengobatan penyakit otak sulit dilakukan karena adanya penghalang antara pembuluh darah dengan otak pada jalur paraseluler yaitu *Blood Brain Barrier* (BBB). BBB adalah penghalang semi – permeabel yang berperan dalam mengatur pergerakan molekul serta ion dari darah menuju otak (D. Wu dkk., 2023). Kehadiran BBB yang menghambat pengiriman obat ke otak karena sebagian besar obat (98%) tidak dapat melewati BBB (Pardridge, 2007). Penghantaran obat melintasi BBB dapat terjadi melalui jalur paraseluler, yaitu dapat melewati molekul dengan diameter kurang dari 11 Å atau berat molekul kurang dari 500 Dalton (Gabathuler, 2010). Salah satu cara untuk meningkatkan sistem penghantaran obat adalah dengan memodulasi hubungan antar sel pada jalur paraseluler. Regulasi ini terjadi pada interaksi *E-cadherin...E-cadherin* pada *adherens junction* (Siahaan dkk., 2017).

Adherens junction (AJ) adalah salah satu penghalang antar sel dalam jalur paraseluler yang dimediasi oleh protein Epithelial cadherin (*E-cadherin*) dan berinteraksi dengan *E-cadherin* lainnya yang membentuk interaksi homofilik. *E-cadherin* merupakan protein transmembran yang terdiri dari 5 domain ekstraseluler (EC1-EC5) dengan ion Ca^{2+} berinteraksi sebagai penghubung antar bagian dari *E-cadherin* (Hirano & Takeichi, 2012). Alternatifnya, penghantaran obat ke otak melalui jalur paraseluler dapat dilakukan dengan meningkatkan porositas AJ dengan menghambat interaksi protein *E-Cadherin...E-cadherin*

menggunakan molekul kecil (peptida) yang berinteraksi dengan domain ekstraselular pada AJ (Lutz & Siahaan, 1997).

Stabilitas konformasi kompleks protein-peptida dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu, pH, dan garam. Suhu mempengaruhi stabilitas dengan mengubah kontribusi dari efek hidrofobik, ikatan hidrogen, dan entropi konfigurasi (Murphy, 2001). Studi tentang pengaruh suhu terhadap interaksi antara EC1-EC2 dan ADTC5 menggunakan Dinamika Molekul (MD) telah dilakukan, hasilnya menunjukkan bahwa suhu terbaik untuk interaksi EC1-EC2...ADTC5 adalah 310 K dengan energi interaksi -164,552 kJ/mol (Putra dkk., 2022). Penelitian sebelumnya oleh (Fauzi dkk., 2023) telah dilakukan interaksi antara EC1-EC2 dan ADTC5 terhadap pengaruh pH menggunakan MD, hasilnya menunjukkan bahwa pada pH terbaik untuk interaksi EC1-EC2...ADTC5 adalah 7,4 dengan energi interaksi -168,244 kJ/mol. (Annisa, 2024) telah melakukan penelitian tentang interaksi antara EC1-EC2...Cs menggunakan *molecular docking* hasilnya menunjukkan energi interaksi sebesar -34,64 kJ/mol. Fungsi peptida sebagai modulator dapat ditingkatkan dengan kitosan sebagai pengenkapsulasi.

Kitosan (Cs) merupakan senyawa yang berasal dari kitin dan digunakan sebagai salah satu komponen dalam sistem penghantaran obat (Martínez, 2015). Banyak penelitian tentang Cs dan turunannya (Siahaan dkk., 2017; Siahaan dkk., 2023; Afiyah dkk., 2024) yang telah diidentifikasi sebagai sarana untuk membantu penghantaran obat dengan mengendalikan pelepasan obat, meningkatkan stabilitas, mengurangi efek samping obat, dan meningkatkan ketersediaan obat dalam tubuh pada berbagai kondisi penyakit seperti kanker (Huang dkk., 2010). Cs digunakan

sebagai penghantar obat ke sel karena sifatnya *biocompatible*, *biodegradable*, dan tidak beracun (Chae, 2019). Cs memiliki gugus aktif -NH₂ dan -OH yang dapat berinteraksi dengan bagian anionik membran sel endotelial BBB pada otak (Caprifico dkk., 2020).

Penelitian ini dilakukan dengan metode *molecular docking* dan dinamika molekul (MD). Interaksi yang diselidiki antara kompleks EC1-EC2...Cs dengan temperatur mesofilik rentang 20°C-37°C dan temperatur termofilik rentang 45°C-80°C. Variasi temperatur digunakan untuk mengkonfirmasi kestabilan konformasi dan interaksi EC1-EC2...Cs karena pada kenyataannya *binding pocket* sangat fleksibel sehingga dapat terjadi perubahan interaksi pada kompleks selama simulasi dinamika molekul berlangsung (Hollingsworth & Ron, 2018). EC1-EC2 (reseptor) sebagai protein penghalang masuknya zat aktif ke dalam otak. Cs (ligan) dipilih sebagai enkapsulator.

I.2 Tujuan Penelitian

1. Menentukan energi interaksi, situs interaksi dan jarak interaksi pada kompleks EC1-EC2...Cs menggunakan metode *molecular docking*.
2. Menentukan pengaruh temperatur terhadap kestabilan kompleks EC1-EC2...Cs menggunakan metode dinamika molekul.