

ABSTRAK

Pengobatan penyakit otak sulit dilakukan karena adanya blood-brain barrier (BBB) yang dibentuk oleh interaksi protein *E-Cadherin* (EC). Penghantaran obat ke otak dapat ditingkatkan dengan menghambat interaksi ini. Peptida ADTC5 (AcCDTPPVC-NH₂) dapat menghambat interaksi antar protein EC. *Trimethyl Chitosan* (TMCs) digunakan sebagai pembawa obat, sementara vitamin C berfungsi sebagai antioksidan kuat yang menetralkan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh situs interaksi, jarak interaksi dan energi interaksi terhadap kompleks EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs dan EC1-EC2...Vit C. Selain itu, menentukan kestabilan kompleks selama 50 ns serta menentukan pengaruh urutan penambahan ligan terhadap interaksi kompleks. Studi interaksi ini dipelajari secara *in silico* dengan 3 tahapan, meliputi *molecular docking* untuk menentukan energi interaksi, situs interaksi, jarak interaksi, dan konstanta inhibisi. Tahap kedua adalah *molecular dynamics* untuk menentukan kestabilan kompleks. Simulasi dilakukan dengan variabel waktu 50 ns, suhu 310,15 K, pH 7,4 dan 0,9% NaCl. Tahap terakhir yaitu *sequential docking* dengan perangkat lunak AutoDock Vina untuk menentukan pengaruh urutan penambahan ligan terhadap energi interaksi, situs interaksi dan jarak interaksi. Penelitian ini memperoleh hasil energi interaksi kompleks EC1-EC2...ADTC5 sebesar -25,31 kJ/mol yang membentuk 6 ikatan hidrogen dengan jarak 1,80 – 2,59 Å dan 3 interaksi hidrofobik berjarak 4,14 – 4,98 Å pada residu asam amino Lys25, Trp2, Gln23, Val22 dan Gly49. Hal ini diprediksi mampu meningkatkan jalur paraseluler karena situs interaksi terdapat pada domain EC1. Kompleks EC1-EC2...TMCs (-37,66 kJ/mol) memiliki 10 ikatan hidrogen dengan jarak 1,52 - 3,04 Å dan 3 interaksi ionik (4,24 – 5,53 Å). TMCs dapat membawa ADTC5 dan Vitamin C menuju sel target karena dapat melakukan interaksi pada residu asam amino Gln41, Asp1, Ser26, Thr75, Arg70, Thr73, Asp29 dan Glu89 pada *E-cadherin*. Kompleks EC1-EC2...VitC (-21,76 kJ/mol) terbentuk interaksi hidrogen dengan jarak 1,87 - 3,04 Å pada residu asam amino Ile53, Ile38, Tyr36 dan Ser37 di *E-cadherin*. Energi bebas ikatan paling negatif yaitu kompleks EC1-EC2...ADTC5 (-17,62 kJ/mol). *Sequential docking* yang diharapkan adalah kompleks EC1-EC2...ADTC5... VitC...TMCs dengan energi interaksi sebesar 37,19 kJ/mol.

Kata Kunci : *E-Cadherin*, ADTC5, *trimethyl Chitosan*, vitamin C, modulasi.

Semarang, 15 Agustus 2024

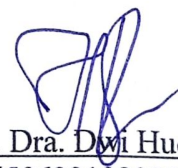
Menyetujui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,



Prof. Dr. Parsaoran Siahaan, MS.
NIP. 196404241990011001



Prof. Dr. Dra. Dwi Hudiyaniti M.Sc.
NIP. 196506221989032001

ABSTRACT

Treatment of brain diseases is difficult due to the presence of the blood-brain barrier (BBB) formed by the interaction of E-Cadherin (EC) proteins. Drug delivery to the brain can be improved by inhibiting this interaction. The ADTC5 peptide (AcCDTPPVC-NH₂) can inhibit the interaction between EC proteins. Trimethyl Chitosan (TMCs) is used as a drug carrier, while vitamin C functions as a strong antioxidant that neutralizes free radicals. This study aims to determine the effect of interaction sites, interaction distances and interaction energies on the EC1-EC2...ADTC5, EC1-EC2...TMCs and EC1-EC2...Vit C complexes. In addition, determining the stability of the complex for 50 ns and determining the effect of the order of ligand addition on the complex interaction. This interaction study was studied in silico with 3 stages, including molecular docking to determine the interaction energy, interaction sites, interaction distances, and inhibition constants. The second stage is molecular dynamics to determine the stability of the complex. Simulations were performed with time variables of 50 ns, temperature of 310.15 K, pH 7.4 and 0.9% NaCl. The final stage was sequential docking with AutoDock Vina software to determine the effect of the order of ligand addition on the interaction energy, interaction site and interaction distance. This study obtained the results of the interaction energy of the EC1-EC2...ADTC5 complex of -25.31 kJ/mol which formed 6 hydrogen bonds with a distance of 1.80 - 2.59 Å and 3 hydrophobic interactions with a distance of 4.14 - 4.98 Å at the amino acid residues Lys25, Trp2, Gln23, Val22 and Gly49. This is predicted to be able to increase the paracellular pathway because the interaction site is located in the EC1 domain. The EC1-EC2...TMCs complex (-37.66 kJ/mol) has 10 hydrogen bonds with a distance of 1.52 - 3.04 Å and 3 ionic interactions (4.24 - 5.53 Å). TMCs can carry ADTC5 and Vitamin C to target cells because they can interact with amino acid residues Gln41, Asp1, Ser26, Thr75, Arg70, Thr73, Asp29 and Glu89 on E-cadherin. The EC1-EC2...VitC complex (-21.76 kJ/mol) forms hydrogen interactions with a distance of 1.87 - 3.04 Å on amino acid residues Ile53, Ile38, Tyr36 and Ser37 on E-cadherin. The most negative binding free energy is the EC1-EC2...ADTC5 complex (-17.62 kJ/mol). The expected sequential docking is the EC1-EC2...ADTC5...VitC...TMCs complex with an interaction energy of 37.19 kJ/mol.

Keywords : E-Cadherin, ADTC5, trimethyl Chitosan, vitamin C, modulation.

Semarang, 15 August 2024

Approved by,

Supervisor I,



Prof. Dr. Parsaoran Siahaan, MS.
NIP. 196404241990011001

Supervisor II,



Prof. Dr. Dra. Dwi Hudiyan M.Sc.
NIP. 196506221989032001