

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Penyakit otak merupakan tantangan yang sulit diobati karena molekul obat tidak dapat dengan mudah diangkut dari aliran darah ke otak, hal ini dikarenakan adanya penghalang antara darah dengan otak yaitu *blood brain barrier* (BBB). BBB adalah penghalang semi – permeabel yang melingkupi pembuluh darah otak dan berperan dalam mengatur secara ketat pergerakan molekul serta ion dari darah menuju otak (Wu dkk., 2023). Kehadiran BBB menghindari otak dari kerusakan dengan menjaga lingkungan tetap stabil (Harati dkk., 2012). BBB yang utuh menghambat masuknya sebagian besar zat yang dibawa darah ke otak, pengecualian terhadap aturan ini adalah molekul kecil dengan berat 400 Dalton dan berukuran kurang dari 11 Å yang dapat melintasi BBB (Pardridge, 2007).

Adherens junction (AJ) merupakan 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 lima domain ekstraseluler (EC) yaitu domain EC1 – EC5 (Hartsock & Nelson, 2008). Alternatifnya, penghantaran obat ke otak melalui jalur paraselular dapat dilakukan dengan meningkatkan porositas AJ dengan menghambat interaksi protein *E-cadherin*...*E-cadherin* menggunakan molekul kecil (peptida) yang berinteraksi dengan domain ekstraseluler pada AJ (Lutz & Siahaan, 1997). Peptida HAV (His – Ala – Val) yang merupakan daerah lekukan dan ADT (Ala – Asp – Thr) yang

merupakan daerah tonjolan adalah peptida turunan dari *E-cadherin* domain EC1 mampu menghambat interaksi antar – *cadherin* dan meningkatkan porositas jalur paraseluler sehingga proses penghantaran molekul obat ke otak dapat ditingkatkan (Sinaga dkk., 2002).

Hasil eksperimen menggunakan sintesis peptida dari turunan *cadherin* yaitu peptida ADT siklik (ADTC1, ADTC5, dan ADTC6) terbukti memodulasi BBB untuk meningkatkan pengiriman molekul penanda (^{14}C -manitol) ke otak melalui jalur paraseluler dan menunjukkan bahwa peptida ADTC5 memiliki profil terbaik untuk menghambat penyegelan kembali *adherens junction* pada lapisan tunggal sel MDCK (*Madin – darby canine kidney*) sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan kontrol negatif (M. D. Laksitorini dkk., 2015). Studi NMR telah dipelajari menggunakan peptida cHAVc3 yang berinteraksi dengan domain EC1 dari protein *E-cadherin* ditunjukkan oleh perubahan pergeseran kimia dalam spektrum NMR 2D. Beberapa residu pada domain EC1 yang menunjukkan perubahan yang signifikan yaitu pada Y36, T63, C9, I38, D103, F77, I94, S78 dan V112 yang berinteraksi dengan peptida cHAVc3. Metode *molecular docking* dilakukan untuk menyelidiki interaksi antara peptida cHAVc3 yang menunjukkan interaksi dengan residu Y36, S37, I38, I53, F77, S78, H79, dan I94 pada domain EC1 (Alaofi dkk., 2017). Studi *docking* ini dilanjutkan kembali oleh Siahaan dkk. untuk memprediksi interaksi peptida ADTC5. Hasil *docking* menunjukkan bahwa peptida ADTC5 membentuk banyak interaksi dengan domain EC1, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu I55, A3, E5, T36, V48, Y49 dan D44 (Siahaan *et al.*, 2017).

Kitosan (Cs) senyawa yang berasal dari kitin sebagai salah satu komponen dalam sistem penghantaran obat (Martínez-Martínez dkk., 2018). 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). Vitamin C adalah antioksidan kuat karena kemampuannya menyumbangkan atom hidrogen untuk menetralkan radikal bebas (Bendich, 1990). Konsentrasi vitamin C tertinggi dalam tubuh diketahui terdapat di otak. Penyakit neurodegeneratif biasanya melibatkan stres oksidatif tingkat tinggi, oleh karena itu vitamin C dianggap memiliki peran terapeutik terhadap stroke iskemik, penyakit *Alzheimer*, *Parkinson*, dan *Huntingdon*. (Harrison & May, 2009). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan interaksi antara *E-cadherin* dengan Cs sebagai pembawa dan molekul yang dibawa yaitu peptida ADTC5 sebagai modulator serta vitamin C sebagai bahan aktif atau model obat menggunakan pemodelan dengan *molecular docking* dan simulasi dinamika molekul. Hal ini memberikan hipotesis bahwa interaksi menyebabkan perubahan konformasi pada protein *E-cadherin* sehingga meningkatkan permeabilitas BBB serta memprediksi kombinasi dengan urutan yang tepat dalam penghantaran obat menuju ke otak.

I.2 Tujuan Penelitian

- I.2.1 Menentukan energi interaksi, situs ikatan dan jarak interaksi antara protein *E-cadherin* domain EC1-EC2 dengan Cs, EC1-EC2 dengan ADTC5 dan EC1-EC2 dengan vitamin C.
- I.2.2 Menentukan perubahan konformasi serta kestabilan kompleks *E-cadherin* domain EC1-EC2 dengan Cs, EC1-EC2 dengan ADTC5 dan EC1-EC2 dengan vitamin C selama 50 ns.
- I.2.3 Menentukan pengaruh urutan penambahan ligan terhadap energi interaksi.