

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

Penelitian Metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) adalah suatu metode perancangan obat dengan bantuan komputer. Pada dasarnya CADD adalah sebuah teknologi dengan komputer yang bertujuan untuk memprediksi sifat molekul dan aktifitas obat sebelum dilanjutkan pada pengujian yang lebih dalam di laboratorium. CADD sendiri terbagi menjadi *Ligand-Based Drug Design* (LBDD) dan *Structure-Based Drug Design* (SBDD) (Siagian *et al.*, 2022).

Penelitian ini menggunakan simulasi dengan menambatkan molekul yang umum disebut dengan *Molecular docking* dengan bantuan perangkat lunak penunjang *docking*. Simulasi penambatan molekul sendiri merupakan bagian dari SBDD (Siagian *et al.*, 2022). SBDD sendiri mengacu pada penggunaan sistematis data struktural (misalnya, target makromolekul, juga disebut reseptor), yang biasanya diperoleh secara eksperimental atau melalui pemodelan homologi komputasi. Tujuannya yaitu untuk menyusun ligan dengan atribut elektrostatis dan stereokimia spesifik untuk mencapai afinitas pengikatan reseptor yang tinggi (Ferreira *et al.*, 2015).

Molecular docking merupakan sebuah metode yang paling banyak digunakan pada SBDD karena kemampuannya dalam menduga dengan akurasi tingkat tinggi dan pembuktian ligan molekul kecil dengan menggunakan situs yang sesuai untuk pengikatan target (Ferreira *et al.*, 2015). *Molecular docking* bertujuan mengatur kekuatan dan interaksi afinitas antar molekul. Kekuatan afinitas interaksi yang antar dua molekul menghasilkan suatu nilai yang mana dapat menjelaskan energi total pengikatan protein dengan ligan. Nilai kompleks protein-ligan akan semakin stabil jika semakin kecil sehingga ligan (senyawa) semakin poten (Siagian *et al.*, 2022).

Pada pembuatan rancangan molekul obat dapat dilakukan dengan metode Topliss. Dengan menggunakan pendekatan Topliss substituen dapat dipilih untuk turunan senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (1) yang respons biologisnya akan diprediksi, kemudian digunakan untuk memodifikasi struktur cincin aromatik. Setelah memperoleh substituen, lanjutkan validasi terhadap struktur bahan baku (benzoil klorida) dengan mengunjungi website SigmaAldrich. penggantian struktur

senyawa dapat memegang sifat fisikokimia senyawa tersebut yang meliputi elektronik, sterik, dan lipofilik, sehingga dapat mengakibatkan perubahan aktivitas biologis senyawa tersebut (Kesuma *et al.*, 2018).

Peningkatan efektivitas pada upaya pengembangan obat dapat dibantu dengan metode uji *in silico*. Keuntungan uji *in silico* sebagai salah satu metode penemuan baru senyawa, yaitu dapat memprediksi, menunjang efisiensi aktivasi senyawa induk dan juga dapat memberikan sebuah hipotesis dalam pengembangan obat dan terapi (Nurhikmah, 2021). Pengujian *in silico* dilaksanakan pada senyawa turunan asam-5-bromo-O-salisilat (1) yang terdiri dari Asam 5-bromo (4-sulfamoil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (4-metil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (4-tercier butil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (3-bromo)-O-benzoil, Asam 5-bromo (3-nitro)-O-benzoil salisilat.

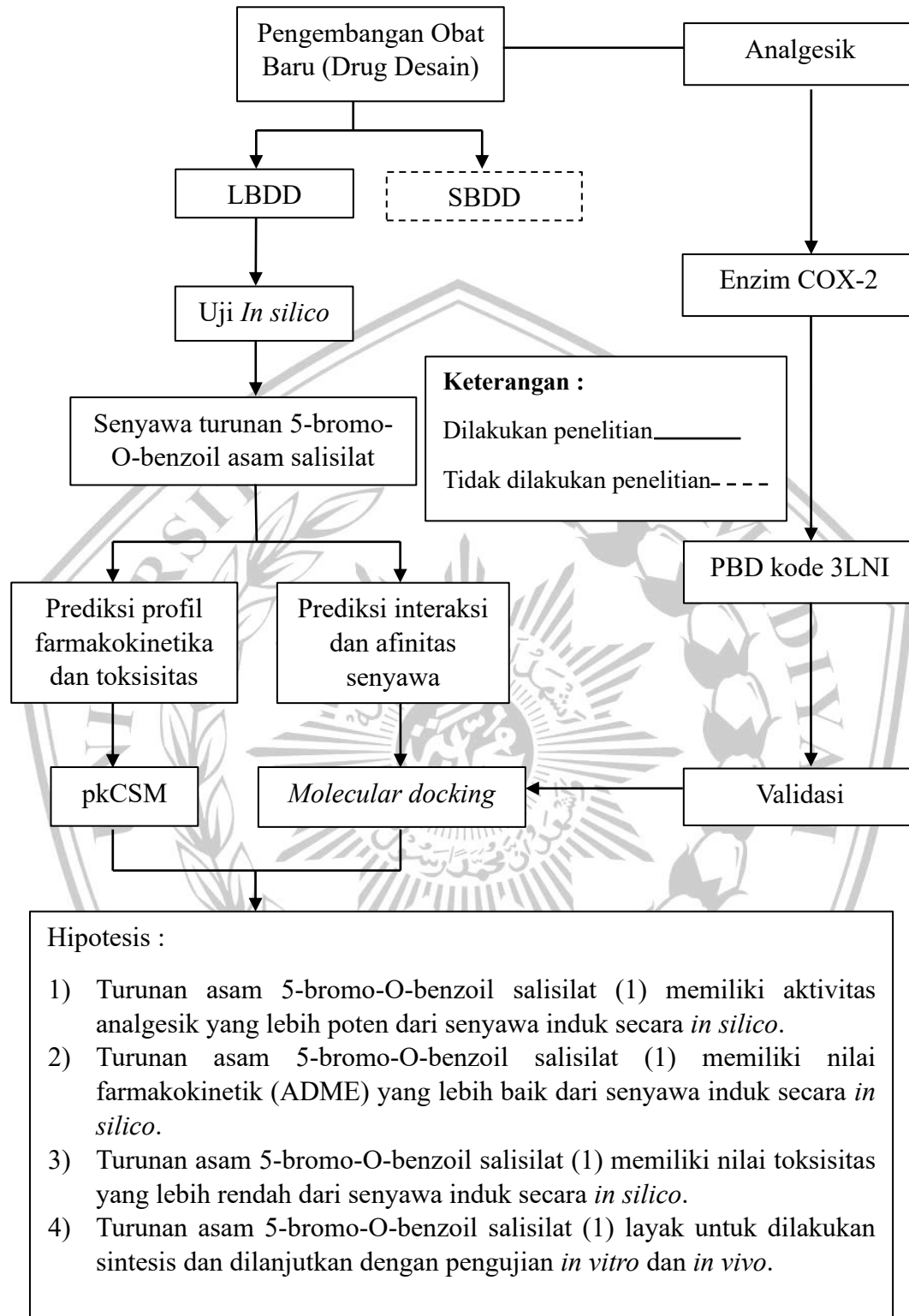
Setelah menyiapkan makromolekul dan ligan, *docking molekuler* dilakukan untuk memprediksi afinitas dan interaksi ligan terhadap reseptor. *Docking molekuler* dilakukan dengan bantuan perangkat lunak Autodock 4.2.1. dan perangkat lunak PyRx. Hasil pengujian yang didapatkan pada perancangan ini berupa panjang RMSD, energi ikat, dan ikatan antar ligan dan molekul. Sesuai teori entalpi energi, lebih rendah energi ikat atau afinitas (eksotermik) suatu senyawa terhadap suatu reseptor, maka semakin mudah senyawa tersebut berikatan dengan reseptornya, sehingga semakin aktif senyawa tersebut memiliki efektifitas yang lebih tinggi (Rukmono *et al.*, 2017).

Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) bahan kimia memiliki kadudukan penting dalam pembaruan obat. Obat yang berkualitas tinggi tidak hanya harus memiliki efikasi yang cukup terhadap target terapi tetapi juga harus memiliki sifat ADMET yang sesuai dosis (Guan *et al.*, 2019). Untuk memprediksi sifat ADMET, gunakan server web pkCSM dengan memasukkan kode SMILES untuk senyawa yang berasal dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat. Dengan mengakses web server pkCSM, parameter fisikokimia seperti berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P); Akseptor ikatan hidrogen (HBA) dan donor ikatan hidrogen (HBD) dapat disesuaikan menurut ketentuan ke-5 Lipinski. Dari analisa yang dilakukan diharapkan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (1) mampu memperoleh nilai farmakokinetik

(ADME) yang lebih efisien dan toksisitas yang lebih ringan dibanding dengan senyawa bahan awal pembuatan senyawa tersebutm sehingga memiliki bekerja paling baik dan cocok untuk sintesis.



3.2 Skema Konseptual



Gambar 3. 1 Sekema kerangka konseptual