

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Frekuensi infeksi jamur yang bersifat invasif dan sistemik meningkat drastis berdasarkan tingkat keparahan dan jumlah kejadian di seluruh dunia. Sayangnya, obat terapi antijamur yang ideal bagi sistem mukosa tubuh masih sangat terbatas, baik dalam hal spektrum, kemanjuran maupun dari segi keamanan. Ada beberapa golongan struktur obat yang umum digunakan sebagai antijamur seperti azol, poliena, turunan pirimidin dan echinocandin. Peningkatan jumlah kasus infeksi jamur diperparah dengan meningkatnya resistensi obat antijamur yang ada dan diperburuk oleh fakta bahwa generasi baru senyawa antijamur tertinggal dengan kecepatan berkembangnya infeksi (Shapiro *et al.*, 2011; Khabnadideh *et al.*, 2012). Kondisi tersebut makin mendorong meningkatnya pengembangan senyawa antijamur baru dari beberapa turunan senyawa, termasuk potensi pengembangan obat dari turunan senyawa  $\beta$ -nitrostirena.

Senyawa-senyawa yang memiliki fragmen  $\beta$ -nitrostirena telah diakui memiliki beberapa aktivitas biologi. Terbukti beberapa turunan  $\beta$ -nitrostirena telah diuji sebagai kandidat zat antikanker, dan rantai nitrovinil yang terikat pada cincin aromatik teridentifikasi sebagai farmakofor dari aktivitas tersebut. Walaupun sifat antijamur dan antibakteri dari jenis senyawa ini telah dikaji sejak tahun 1940an, pengembangan penelitian pada kelompok ini masih tergolong langka. Secara umum, senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena diketahui lebih efektif terhadap bakteri Gram positif dibandingkan bakteri Gram negatif (Milhazes *et al.*, 2006).

Park dan Pei (2004) menyatakan bahwa  $\beta$ -nitrostirena merupakan inhibitor *reversible* pada *tyrosine phosphatase*, dengan mengintervensi dan menghambat kerja dari protein tyrosine phosphatase (PTP) pada sinyal sel dalam mikroorganisme. Fosforilasi tirosin dalam eukariot mengontrol pertumbuhan seluler normal, diferensiasi sel, komunikasi antar sel, migrasi sel, transkripsi gen dan apoptosis. Oleh karenanya, PTP dapat menjadi target senyawa antijamur. PTP pada bakteri hampir memiliki kesamaan struktur dan urutan asam amino dengan bangunan PTP eukariot, tetapi pada eukariot cenderung lebih khas.  $\beta$ -nitrostirena bertindak sebagai tiruan (mimetis) dari phosphotyrosine, dimana rantai nitrovinil merupakan bagian utama dari proses penghambatan dengan cara membentuk ikatan kovalen dengan sistein pada sisi katalitik PTP1B (Park dan Pei, 2004 *dalam* Lo *et al.*, 2012; Nicoletti *et al.*, 2013; Cornell *et al.*, 2014).

Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) yang merupakan salah satu anggota dari kelompok PTP, adalah regulator negatif yang utama pada jalur-jalur pensinyalan yang melibatkan enzim tersebut (Tonks, 2003). PTP1B, terlokalisasi pada permukaan retikulum endoplasma yang tersusun atas 435 residu asam amino, dengan berat molekul 50 kDa. Sisi aktif PTP1B terdapat pada residu 214-221, dimana sistein-215 dan arginin-221 merupakan titik kritis pada aktivitas katalitiknya (Sun *et al.*, 2016).

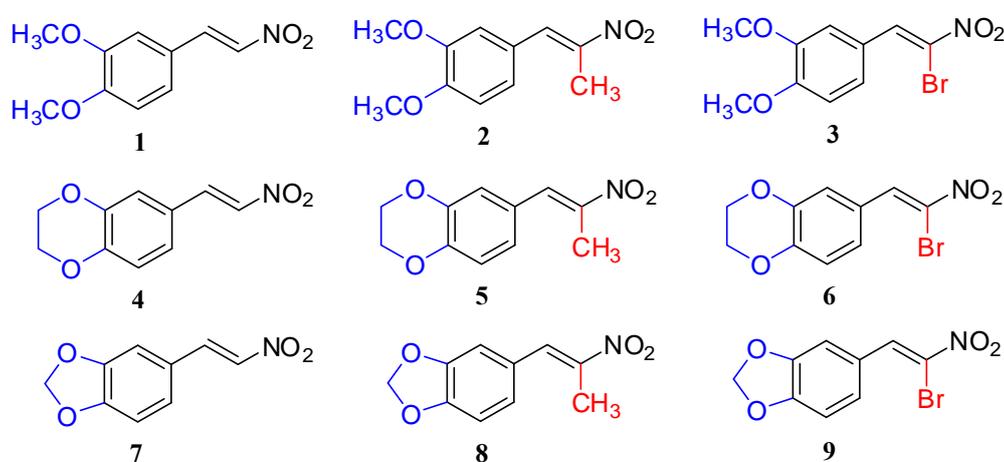
PTP1B diketahui juga mempunyai peran yang penting sebagai regulator negatif pada sinyal transduksi insulin yang berimplikasi pada terjadinya penyakit diabetes tipe 2. PTP1B secara langsung berinteraksi dengan reseptor insulin (IR) dan substrat-1 reseptor insulin (IRS-1) untuk mendefosforilasi residu tirosin yang terfosforilasi, sehingga menurunkan aktivitas regulasi insulin. Peningkatan jumlah total pasien diabetes secara global pada dekade terakhir umumnya berasal dari diabetes tipe 2, yaitu sebanyak 90% (Tamrakar *et al.*, 2014; Ali *et al.*, 2017). Sebagai tambahan, PTP1B yang terekspresi secara berlebihan juga berimplikasi pada sinyal terbentuknya penyakit kanker, tumor dan dalam proses inflamasi (Sotiriou, 2016; Na *et al.*, 2015; An *et al.*, 2016). Oleh karenanya, PTP1B juga menjadi target yang potensial untuk terapi diabetes tipe 2, kanker dan sindrom metabolik lain yang berasosiasi dengannya.

Berdasarkan keragaman dalam mekanisme bagaimana PTP1B dapat dihambat, sejumlah kelompok senyawa hasil sintesis maupun dari bahan alam telah teridentifikasi dalam rangka pengembangan sebagai obat terapi (Tamrakar *et al.*, 2014). Namun demikian, penemuan inhibitor PTP1B yang memiliki sifat farmakologis yang baik masih sulit dilakukan dan belum ada satupun senyawa spesifik penghambat PTP1B yang teruji secara klinis. Tantangan pertama untuk menemukan senyawa baru penghambat PTP1B ialah mengidentifikasi mimetis dari phosphotyrosin yang memiliki selektivitas, toksisitas rendah, dan ketersediaan hayati (Verma *et al.*, 2017). Desain obat berbasis fragmen adalah pendekatan baru dalam mengidentifikasi titik awal senyawa kimia pertama dalam program penemuan obat. Fragmen yang berukuran kecil akan membuat proses optimasi selanjutnya menjadi relatif lebih mudah untuk menyusun molekul dengan mengeksplorasi ruang dalam kesatuan ikatan (Reddy *et al.*, 2012). Oleh karena itu, inhibitor PTP1B yang berukuran kecil sangat disarankan sebagai kandidat dalam mendesain obat terapi baru infeksi bakteri maupun jamur. Tentu saja, senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena dapat diajukan sebagai fragmen untuk desain obat ini.

*Computer-aided docking* merupakan metode yang sangat penting untuk dapat memahami interaksi ligan (senyawa) dengan target reseptor (enzim). Pendekatan secara

virtual dengan *docking* molekul kecil (fragmen) pada struktur protein yang telah diketahui sangat membantu dalam proses desain obat dan telah menjadi bagian yang integral dalam proses penemuan obat baru (Rizvi *et al.*, 2013). Dalam beberapa tahun terakhir, metode tersebut telah digunakan untuk memprediksi aktivitas dari inhibitor PTP1B. Pada kajian *docking* molekular dari beberapa senyawa yang representatif diperoleh informasi adanya ikatan hidrogen pada beberapa residu penting dari sisi aktif PTP1B seperti arginin-24, tirosin-46, asam aspartat-48, asam aspartat-181, serin-216, glisin-220, arginin-221, arginin-254 dan glisin-262 (Ali *et al.*, 2017; Wang dan Zhou, 2018). Namun, hingga kini belum ada satupun kajian *docking* pada PTP1B dari senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena.

Dalam penelitian ini dilakukan sintesis beberapa senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena (Gambar 1.1.) sebagai senyawa antimikroba yang juga dapat menjadi bagian penting (fragmen) dari inhibitor PTP1B. Sintesis senyawa dikhususkan pada turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena, dengan memodifikasi rantai alkildioksi pada posisi 3,4 dari  $\beta$ -nitrostirena dan variasi substituen pada karbon- $\beta$ . Sebagian besar senyawa tersebut sudah pernah disintesis pada penelitian terdahulu, namun hanya sebagian kecil yang sudah dikaji terkait bioaktivitasnya (Milhazes *et al.*, 2006). Uji antimikroba dan uji bioaktivitas pendukung lainnya yaitu aktivitas penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dan antioksidan dilakukan pada senyawa terpilih yang disertai dengan uji *in silico* terhadap PTP1B. Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh informasi mengenai efek perubahan struktur senyawa tersebut pada aktifitas biologinya, sehingga mendapatkan fragmen paling optimal yang dapat direkomendasikan sebagai kandidat agen antimikroba dan terapi lain yang berasosiasi dengan penghambatan PTP1B.



**Gambar 1.1.** Struktur senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang disintesis pada penelitian ini.

## 1.2. Rumusan Masalah

- a. Apakah senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang telah ditentukan dapat disintesis pada penelitian ini.
- b. Bagaimanakah perbandingan rendemen dan produk isomer masing-masing senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang diperoleh pada penelitian ini.
- c. Bagaimanakah potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis terhadap aktivitas penghambatan pertumbuhan mikroba.
- d. Bagaimanakah potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis terhadap aktivitas penghambat  $\alpha$ -glukosidase.
- e. Bagaimanakah potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis terhadap aktivitas antioksidan.
- f. Bagaimanakah potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis sebagai inhibitor PTP1B.
- g. Bagaimanakah efek modifikasi rantai alkildioksi pada posisi 3,4 dari  $\beta$ -nitrostirena terhadap bioaktivitasnya.
- h. Bagaimanakah efek perubahan substituen pada karbon- $\beta$  dari  $\beta$ -nitrostirena terhadap bioaktivitasnya.
- i. Struktur senyawa yang manakah dari turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis yang potensial sebagai kandidat antimikroba sekaligus dapat menjadi bagian dari bangunan senyawa inhibitor PTP1B.

## 1.3. Tujuan Penelitian

- a. Mensintesis senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang telah ditentukan pada penelitian ini.
- b. Menentukan perbandingan rendemen dan produk isomer masing-masing senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang diperoleh pada penelitian ini.
- c. Menganalisis potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena terhadap aktivitas penghambatan pertumbuhan mikroba.
- d. Menganalisis potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena terhadap aktivitas penghambat  $\alpha$ -glukosidase.
- e. Menganalisis potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena terhadap aktivitas antioksidan.
- f. Menganalisis potensi senyawa turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena hasil sintesis sebagai inhibitor PTP1B.

- g. Mengidentifikasi efek modifikasi rantai alkildioksi pada posisi 3,4 dari  $\beta$ -nitrostirena terhadap bioaktivitasnya.
- h. Mengidentifikasi efek perubahan substituen pada karbon- $\beta$  dari  $\beta$ -nitrostirena terhadap bioaktivitasnya.
- i. Menentukan struktur senyawa dari turunan 3,4-dimetoksi- $\beta$ -nitrostirena yang paling potensial sebagai kandidat antimikroba sekaligus dapat menjadi bagian dari bangunan senyawa inhibitor PTP1B.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

- a. Secara akademis, penelitian ini diharapkan dapat memberi kontribusi ilmiah bagi penyediaan referensi baru, pengembangan kajian tentang sintesis, bioaktivitas, dan dinamika molekuler senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena, serta memperkaya khasanah ilmu pengetahuan, khususnya dibidang usaha pengembangan obat sintesis.
- b. Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan nilai tambah dari senyawa turunan  $\beta$ -nitrostirena sebagai alternatif komponen baru untuk terapi penyakit akibat infeksi mikroba, diabetes mellitus dan sindrom metabolik lainnya yang berasosiasi dengan PTP1B serta dapat menjadi *starting point* untuk menyusun kerangka molekul yang lebih besar, yang berdaya guna bagi dunia kesehatan.