

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN KATA .....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
E. Tinjauan Pustaka.....	6
1. Pirazolina .....	6
2. Aromatase dan Penghambat Aromatase .....	17
3. Pemodelan Molekul .....	27
F. Landasan Teori dan Hipotesis .....	33
BAB II METODE PENELITIAN .....	37
A. Rancangan Penelitian.....	37
B. Variabel Penelitian.....	37
C. Definisi Operasional .....	37
D. Bahan dan Alat .....	38
E. Tempat Penelitian .....	39
F. Jalannya Penelitian .....	39

1. Preparasi Struktur Kompleks Ligan-Enzim Aromatase.....	39
2. Desain dan Preparasi Senyawa Uji .....	40
3. Preparasi <i>Known Ligand</i> .....	40
4. Validasi Metode <i>Docking</i> .....	41
5. Membuat Model Persamaan QSAR dan Validasinya .....	41
6. <i>Docking</i> Senyawa Desain .....	42
7. Analisis QSAR.....	42
8. Analisis Hasil <i>Docking</i> .....	42
G. Skema Penelitian .....	43
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
A. Desain Senyawa Uji.....	44
B. Pemilihan Protein Target .....	50
C. Validasi Protokol <i>Docking</i> .....	51
D. Persamaan QSAR .....	58
E. Prediksi Aktivitas Senyawa berdasarkan Persamaan QSAR.....	63
F. Prediksi Aktivitas Senyawa Berdasarkan Interaksi <i>Ligand</i> -Aromatase .....	65
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....	69
A. Kesimpulan .....	69
B. Saran .....	70
DAFTAR PUSTAKA .....	71
LAMPIRAN.....	75

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka umum turunan 1-asetil-5-fenil-3-stiril-2-pirazolina .....	2
Gambar 2. Struktur pirazola (2a) dan pirazolina (2b) .....	6
Gambar 3. Bentuk tautomer pirazolina yang tidak tersubstitusi.....	6
Gambar 4. Struktur senyawa obat yang mengandung inti pirazolina .....	7
Gambar 5. Struktur senyawa 1-asetil-5-fenil-3-stiril-2-pirazolina.....	8
Gambar 6. Struktur senyawa asetil pirazolina dengan aktivitas sitotoksik.....	9
Gambar 7. Struktur senyawa stirilpirazola dengan aktivitas sitotoksik .....	10
Gambar 8. Metode sintesis 2-pirazolina dari reaksi turunan hidrazin dengan berbagai reagen dalam kondisi yang berbeda .....	11
Gambar 9. Dua jalur mekanisme reaksi $\alpha\beta$ -enon dengan beragam turunan hidrazina dalam pembentukan 2-pirazolina .....	12
Gambar 10. Kerangka senyawa turunan N-asetil pirazolina yang berhasil disintesis.....	13
Gambar 11. Dua jalur mekanisme pembentukan 2-pirazolina dari arilhidrazina dan 3-butinol.....	15
Gambar 12. Mekanisme reaksi dan regioenantioselektivitas dari pembentukan 2- pirazolina dari asetat propagilat dan hidrazina.....	16
Gambar 13. Diagram pita struktur enzim aromatase plasenta pada manusia .....	20
Gambar 14. Kerangka umum steroid .....	21
Gambar 15. Jalur steroidogenesis umum pada manusia .....	22
Gambar 16. Reaksi enzimatik konversi androgen C19 ke estrogen C18.....	23
Gambar 17. Struktur senyawa penghambat aromatase non-steroid generasi ketiga .....	26
Gambar 18. Pengikatan anastrozole pada atom Fe gugus heme aromatase.....	27
Gambar 19. Skema Penelitian .....	43
Gambar 20. Reaksi umum sintesis 1-asetil-5-fenil-3-stiril-2-pirazolina.....	44
Gambar 21. Reaksi umum sintesis turunan Gamavuton-0.....	44
Gambar 22. Visualisasi hasil <i>redocking</i> kompleks aromatase-exemestane .....	54
Gambar 23. Visualisasi 3D Interaksi senyawa K09 dengan kristal aromatase.....	55
Gambar 24. Plot $pIC_{50}$ vs skor docking dengan variasi <i>scoring function</i> .....	57
Gambar 25. Plot nilai $pIC_{50}$ prediksi QSAR vs $pIC_{50}$ aktual hasil eksperimental	63
Gambar 26. Visualisasi 3D hasil docking interaksi letrozole dengan aromatase.	66
Gambar 27. Visualisasi 3D dan 2D interaksi senyawa pz-m-04-s dan pz-p-01-s terhadap residu aromatase.....	68

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Senyawa Desain Turunan 1-asetil-5-fenil-3-stiril-2-pirazolina .....	45
Tabel 2. Profil Struktur Kristal Enzim Aromatase ( <i>wildtype</i> ).....	50
Tabel 3. Nilai RMSD dari hasil validasi protokol docking pada beberapa kompleks aromatase- <i>ligand</i> .....	53
Tabel 4. Persamaan QSAR terbaik hasil kalkulasi MOE dan Parameter Statistiknya.....	60
Tabel 5. Nilai pIC <sub>50</sub> prediksi dari senyawa uji terpilih .....	64
Tabel 6. Interaksi senyawa desain terpilih dengan Fe dan asam amino kunci.....	66
Tabel 7. Sifat <i>ligand</i> berdasarkan aturan Lipinski .....	68

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Visualisasi 3D hasil redocking pada struktur kristal kompleks aromatase- <i>ligand</i> .....	75
Lampiran 2. Profil Dataset Known Ligand .....	76
Lampiran 3. Lanjutan... ..	77
Lampiran 4. Visualissi pemilihan <i>best pose</i> hasil <i>docking known ligand</i> .....	77
Lampiran 5. Struktur 2D <i>Dataset</i> Known Ligand.....	78
Lampiran 6. Skor Docking Dataset Known Ligand.....	78
Lampiran 7. Daftar Jenis Diskriptor Terpilih.....	79
Lampiran 8. Nilai pIC <sub>50</sub> Prediksi dan Aktual Senyawa Known Ligand ... ..	80
Lampiran 9. Nilai pIC <sub>50</sub> Prediksi Senyawa Desain.....	81

## DAFTAR SINGKATAN KATA

AI	: <i>Aromatase Inhibitor</i>
CAMD	: <i>Computer-Assisted Molecular Design</i>
EDG	: <i>Electron Donating Group</i>
ER <sub>+</sub>	: <i>Esterogen Reseptor Positif</i>
EWG	: <i>Electron Withdrawing Group</i>
GVT-0	: <i>Gamavuton-0</i>
IC	: <i>Incremental Construction</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>Inhibition concentration 50%</i>
LBDD	: <i>Ligand-Based Drug Design</i>
LBVS	: <i>Ligand-Based Virtual Screening</i>
MD	: <i>Molecular Dynamic</i>
MLR	: <i>Multilinier Regresion</i>
MOE	: <i>Molecular Operating Environment</i>
PCA	: <i>Principal Component Analysis</i>
PLS	: <i>Partial Least Square</i>
QSAR	: <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RMSE	: <i>Root Mean Square Error</i>
SBDD	: <i>Structure-Based Drug Design</i>
SBVS	: <i>Structure-Based Virtual Screening</i>