

INTISARI

Riset mengenai penemuan dan pengembangan obat merupakan salah satu hal yang paling penting dalam ilmu sains kefarmasian. Dalam hal ini, adanya kajian *molecular docking* tertarget reseptor memiliki peran penting dalam efisiensi dan pengerucutan penelitian dan uji praklinik kandidat senyawa obat. Pada kompleks sitokrom P450, CYP2C9 dan CYP2C19 memetabolisme sekitar seperlima dari seluruh proses oksidasi obat pada sistem metabolisme fase I. Adanya penghambatan terhadap kedua jenis enzim pemetabolisme ini umumnya menimbulkan masalah yang sering dikaitkan dengan adanya interaksi obat, gangguan hormonal serta masalah terkait metabolisme lainnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Sardjiman pada 2000 menghasilkan senyawa-senyawa analog 2,5-dibenzilidensiklopentanone dengan variasi substituen pada atom karbon nomor 4, 5, dan 6 pada yang simetris di kedua struktur benzilidin. Senyawa-senyawa ini didesain dan disintesis dengan harapan mendapatkan efek terapi yang lebih poten tetapi dengan sifat farmakokinetik yang lebih baik dari kurkumin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penghambatan senyawa analog terhadap CYP2C19 dan CYP2C9 dengan metode *molecular docking*.

Rangkaian *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak MOE dengan dilakukan validasi untuk mendapatkan protokol *docking* yang valid. Pada validasi pose, protokol terpilih yaitu *site Pocket*, *placement Triangle Matcher*, *refinement Induced Fit*. Validasi pose dinyatakan valid dengan nilai RMSD < 2. Pada validasi *scoring*, daftar senyawa beserta IC₅₀ digunakan sebagai dataset *known ligand* untuk pembentukan persamaan regresi *score docking*-pIC₅₀ dan hasil *docking* mendapatkan *scoring* terpilih untuk CYP2C9 yaitu Alpha-HB dan untuk CYP2C19 yaitu GBVI/WSA. Validasi *scoring* dinyatakan valid dengan nilai R *square* lebih dari 0.6. Pada tahapan *molecular docking* ligan uji yang digunakan yaitu kurkumin dan analog 2,5-dibenzilidensiklopentanone. Senyawa dengan pIC₅₀ tertinggi pada CYP2C9 yaitu B11 dengan alkil metil dan pada CYP2C19 pIC₅₀ tertinggi setelah kurkumin yaitu B15 dengan alkil metoksi.

Kata kunci: *in silico*, *molecular docking*, CYP450, CYP2C9, CYP2C19, kurkumin,

2,5-dibenzilidensiklopentanone

ABSTRACT

Research on the discovery and development of drugs is one of the most important aspects of pharmaceutical science. In this context, the study of targeted receptor molecular docking plays a crucial role in the efficiency and focus of research and preclinical testing of drug candidates. In the cytochrome P450 complex, CYP2C9 and CYP2C19 metabolize about one-fifth of the entire drug oxidation process in phase I metabolism. Inhibition of both types of these metabolism enzymes generally leads to issues often associated with drug interactions, hormonal disturbances, and other metabolism-related problems.

A study conducted by Sardjiman in 2000 resulted in analog compounds of 2,5-dibenzylidenecyclopentanone with variations in substituents at carbon atoms 4, 5, and 6 on the symmetric structures of both benzylidene. These compounds were designed and synthesized with the hope of obtaining more potent therapeutic effects but with better pharmacokinetic properties than curcumin. This research aims to determine the inhibitory activity of analog compounds against CYP2C19 and CYP2C9 using the molecular docking method.

A series of molecular docking procedures were performed using the MOE software, with validation carried out to obtain a valid docking protocol. In the pose validation, the selected protocol included the Pocket site, Triangle Matcher placement, and Induced Fit refinement. Pose validation was declared valid with an RMSD value of < 2 . In scoring validation, a list of compounds along with IC₅₀ was used as the known ligand dataset to form the regression equation for the docking score-pIC₅₀, and the selected scoring for CYP2C9 was Alpha-HB, while for CYP2C19, it was GBVI/WSA. Scoring validation was declared valid with an R-square value greater than 0.6. In the molecular docking stage, the test ligands used were curcumin and the analog 2,5-dibenzylidene cyclopentanone. The compound with the highest pIC₅₀ on CYP2C9 was B11 with alkyl methyl, and on CYP2C19, the compound with the highest pIC₅₀ after curcumin was B15 with alkyl methoxy.

Keywords: *in silico*, molecular docking, CYP450, CYP2C9, CYP2C19, kurkumin, 2,5-dibenzilidensiklopentanon