

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN KATA	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
1. Bagi ilmu pengetahuan	4
2. Bagi masyarakat dan negara	4
E. Tinjauan Pustaka	4
1. Kurkumin	4
2. 2,5-dibenzilidensiklopentanon	8
3. Metabolisme	10
4. CYP2C19	12
5. CYP2C9	14
7. <i>In silico</i>	18
8. <i>Molecular Docking</i>	20
F. Landasan Teori	23
G. Hipotesis	26
BAB II	27

A. Desain Penelitian.....	27
B. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	27
C. Alat dan Bahan Penelitian.....	28
D. Prosedur Penelitian.....	31
BAB III.....	35
A. Validasi Pose.....	36
B. Validasi <i>Scoring Function</i>	43
C. <i>Docking</i> Kurkumin dan Analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon Terhadap Enzim CYP2C9 dan CYP2C19.....	50
BAB IV	68
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur senyawa kurkumin pada <i>Curcuma longa</i> L	5
Gambar 2.	Skema aktivitas biologis kurkumin.....	6
Gambar 3.	Struktur senyawa analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon	8
Gambar 4.	Fraksi obat yang digunakan secara klinis dimetabolisme oleh isoform P450 dan faktor yang mempengaruhi variabilitas	11
Gambar 5.	Visualisasi 2D <i>overlay complexes</i> dari CYP2C9 dan CYP2C19	16
Gambar 6.	Visualisasi 3D <i>superpose</i> CYP2C9 dan CYP2C19	17
Gambar 7.	Struktur analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon	29
Gambar 8.	Struktur senyawa analog omeprazole	30
Gambar 9.	Skema penelitian.....	34
Gambar 10.	Histogram Nilai RMSD Terbaik untuk Memilih Kode PDB Terbaik Pada CYP2C9 dan CYP2C19	37
Gambar 11.	Profil identitas 5A5J sebagai PDB CYP2C9 dan interaksi <i>native ligand</i> 5A5J (6YF) dengan residu kunci	38
Gambar 12.	Profil identitas 4GQS sebagai PDB CYP2C19 dan interaksi <i>native ligand</i> 4GQS (0XV) dengan residu kunci.....	39
Gambar 13.	Visualisasi <i>best pose</i> (pose terbaik) 3D <i>redocking</i> pengaturan PA-PTM pada CYP2C9 dan CYP2C19	42
Gambar 14.	Posisi <i>native ligand</i> terhadap HEME.....	42
Gambar 15.	Grafik plot toleransi CYP2C9 antara pIC50 dengan nilai <i>score docking</i> menggunakan Alpha-HB tanpa <i>outlier</i>	45
Gambar 16.	Grafik plot korelasi <i>score docking</i> vs pIC50 CYP2C9 seluruh <i>known ligand</i>	46
Gambar 17.	Grafik plot toleransi CYP2C19 antara pIC50 dengan nilai <i>score docking</i> menggunakan GBVI/WSA tanpa <i>outlier</i>	47
Gambar 18.	Grafik plot korelasi <i>score docking</i> vs pIC50 CYP2C19 seluruh <i>known ligand</i>	48
Gambar 19.	Bentuk Visualisasi 3D pose logis senyawa uji B1 (PGV-0), kurkumin, dan <i>native ligand</i> 6YF pada CYP2C9.....	52
Gambar 20.	Bentuk Visualisasi 3D pose logis senyawa uji B1 (PGV-0), kurkumin, dan <i>native ligand</i> 0XV pada CYP2C19	53
Gambar 21.	Visualisasi 3D pose logis <i>native ligand</i> 6YF dan kurkumin terhadap HEME pada CYP2C9	54
Gambar 22.	Visualisasi 3D pose logis <i>native ligand</i> 6YF dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B0-B5 terhadap HEME pada CYP2C9	55
Gambar 23.	Visualisasi 3D pose logis <i>native ligand</i> 6YF dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B6-B11 terhadap HEME pada CYP2C9	56

Gambar 24.	Visualisasi 3D pose logis native ligand 6YF dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B12-B16 terhadap HEME pada CYP2C9	57
Gambar 25.	Visualisasi 3D pose logis native ligand 0XV dan kurkumin terhadap HEME pada CYP2C19	58
Gambar 26.	Visualisasi 3D pose logis native ligand 0XV dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B0-B5 terhadap HEME pada CYP2C19	59
Gambar 27.	Visualisasi 3D pose logis <i>native ligand</i> 0XV dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B6-B11 terhadap HEME pada CYP2C19	60
Gambar 28.	Visualisasi 3D pose logis native ligand 0XV dan senyawa uji analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon kode B12-B16 terhadap HEME pada CYP2C19	63
Gambar 29.	Topologi pIC50 prediktif kurkumin dan analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon terhadap CYP2C9 dan CYP2C19	63
Gambar 30.	Probabilitas potensi inhibisi CYP2C9 melalui ADME virtual screening	64
Gambar 31.	Probabilitas potensi inhibisi CYP2C19 melalui ADME <i>virtual screening</i>	67
Gambar 32.	Variasi substituen senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan nilai pIC50 tertinggi pada CYP2C9	67
Gambar 33.	Variasi substituen senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan nilai pIC50 tertinggi pada CYP2C19	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Daftar variasi substituen senyawa kimia dan turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon	8
Tabel 2.	Daftar variasi substituen senyawa analog 2,5-dibenzilidensiklopentaon ...	29
Tabel 3.	Daftar variasi substituen senyawa analog omeprazole	30
Tabel 4.	Hasil skor RMSD kode PDB 5A5J dan 4GQS pada <i>placement</i> dan <i>site</i> berbeda.....	41
Tabel 5.	Hasil validasi <i>scoring function</i> CYP2C9 kode PDB 5A5J.....	44
Tabel 6.	Hasil validasi <i>scoring function</i> CYP2C19 Kode PDB 4GQS	46
Tabel 7.	Nilai IC50 prediktif hasil <i>docking</i> kurkumin dan analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon pada CYP2C9 dan CYP2C19.....	51
Tabel 8.	Interaksi residu asam amino CYP2C9 dan CYP2C19 dengan kurkumin dan analog 2,5-dibenzilidensiklopentanon	61
Tabel 9.	Hasil docking <i>known ligand</i> dengan CYP2C9 tanpa <i>outlier</i>	64
Tabel 10.	Hasil docking <i>known ligand</i> dengan CYP2C19 tanpa <i>outlier</i>	64
Tabel 11.	Probabilitas potensi inhibisi CYP2C9 dan CYP2C19 melalui ADME virtual screening.....	65