

INTISARI

Riset penemuan dan pengembangan obat merupakan salah satu aspek terpenting dalam ilmu sains farmasi modern. Studi karakterisasi farmakokinetik dan penambatan molekuler terhadap reseptor memainkan peran signifikan dalam efisiensi dan fokus penelitian serta uji klinis untuk senyawa kandidat obat. Profil farmakokinetik suatu obat adalah salah satu parameter kunci yang menunjukkan efikasi dan keamanan obat terhadap ekosistem fisiologis tubuh. Parameter farmakokinetik suatu obat : absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME), menunjukkan kemampuan untuk mampu diserap hingga diekskresikan oleh tubuh. Di antara seluruh kompleks oksidoreduktase P450, CYP3A4 adalah isoform dengan aktivitas paling dominan sehingga secara signifikan memengaruhi karakteristik suatu senyawa yang memasuki metabolisme fase I. Studi sintesis untuk disertasi yang dilakukan oleh Sardjiman pada tahun 2000 menghasilkan 17 senyawa analog 2,5-Dibenzilidensiklopentanon (2,5-diBSP) atau lebih dikenal dengan nama trivia Seri Pentagamavunon (PGVs) sebagai senyawa-senyawa derivat kurkumin dalam versi keton tunggal siklik-5 (siklopentanon) dengan variasi substituen pada atom karbon nomor 4, 5, dan 6 secara simetris di kedua bagian aromatik.

Penelitian ini bertujuan untuk menyusun dan menganalisis profil farmakokinetik senyawa analog 2,5-diBSP secara *in silico* dengan metode *virtual screening* menggunakan server berbasis QSAR : SwissADME, ADMETLab 2.0, dan ADMETsar 2.0, serta menganalisis afinitas inhibisi terhadap CYP3A4 dengan teknik *molecular docking* menggunakan aplikasi MOE (*Molecular Operating Environment*) versi 2015. Analisis dilakukan untuk memprediksi efikasi dan improvisasi analog 2,5-diBSP dibanding kurkumin secara farmakokinetik.

Hasil *profiling* dengan *ADME virtual screening online server* secara umum menunjukkan peningkatan analog 2,5-diBSP dibanding kurkumin pada parameter karakteristik fisikokimia berdasarkan *Rules of Five*. Sementara deteriorasi secara dominan terlihat pada parameter ligan-reseptor farmakokinetik P-Glikoprotein dan P450. Validasi pose *redocking* menunjukkan bahwa PDB ID 3UA1 dapat digunakan sebagai reseptor simulatif CYP3A4. Melalui validasi *scoring*, diketahui bahwa metode *scoring* GBVI/WSA dG dan London dG dapat digunakan untuk membentuk plot *scoring function* skor *docking*-pIC50 prediktif dengan *predictive power* dalam bentuk koefisien korelasi *R square* sebesar 0,7392 dan 0,7506. Hasil analisis *Molecular Docking* tervalidasi menunjukkan bahwa seluruh senyawa-senyawa analog 2,5-diBSP memiliki potensi inhibisi CYP3A4 yang bervariasi dari rendah, moderat hingga kuat dalam bentuk IC50 prediktif dengan potensi inhibisi tertinggi berasal dari senyawa dengan substituen alkil aromatik berupa gugus alkana. Potensi ini terlihat dari *score docking* terkorelasi pIC50 prediktif, pose logis geometris, posisi terhadap kofaktor HEME dan interaksi kovalen dengan residu Thr 224 dan Arg 212 pada area *pocket binding site* CYP3A4. *Proposed mechanism* untuk menjelaskan potensi inhibisi kompetitif dari analog 2,5-diBSP adalah melalui mekanisme oksidoreduksi hidroksilasi aromatik dengan atau tanpa diawali pembentukan epoksida, hidroksilasi gugus alkil, dan N-dealkilasi terfasilitasi CYP3A4.

Kata kunci : 2,5-Dibenzilidensiklopentanon (2,5-diBSP), ADME, CYP3A4, Farmakokinetik, Kurkumin, *Molecular Docking*, QSAR

ABSTRACT

Drug discovery and development research represent crucial aspects of modern pharmaceutical science. Studies involving the pharmacokinetic characterization and molecular binding to receptors play a significant role in research efficiency, focus, and clinical trials for potential drug candidates. The pharmacokinetic profile of a drug is a key parameter indicating its efficacy and safety within the physiological ecosystem of the body. Pharmacokinetic parameters, including absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME), demonstrate the drug's ability to be absorbed and excreted by the body. Among all cytochrome P450 oxidoreductase complexes, CYP3A4 is the isoform with the most dominant activity, significantly influencing the characteristics of a compound entering phase I metabolism. The synthesis study conducted by Sardjiman in 2000 resulted in 17 analog compounds of 2,5-Dibenzylidene Cyclopentanone (2,5-diBSP), also known as the Pentagamavunon (PGVs) series. These compounds are derivatives of curcumin in a single cyclic-5 (cyclopentanone) ketone version with symmetric variations at carbon atoms 4, 5, and 6 in both aromatic parts.

This research aims to compile and analyze the pharmacokinetic profile of 2,5-diBSP analog compounds in silico using virtual screening methods on QSAR-based servers: SwissADME, ADMETLab 2.0, and ADMETsar 2.0. Additionally, the inhibitory affinity towards CYP3A4 is analyzed through molecular docking using the MOE (Molecular Operating Environment) application version 2015. The analysis is conducted to predict the pharmacokinetic efficacy and improvisation of 2,5-diBSP analogs compared to curcumin.

The results of profiling with ADME virtual screening online servers generally show an improvement of 2,5-diBSP analogs compared to curcumin in physicochemical characteristics based on the Rules of Five. However, a dominant deterioration is observed in ligand-receptor parameters of P-Glycoprotein and P450. Redocking pose validation indicates that PDB ID 3UA1 can be used as a simulated CYP3A4 receptor. Through scoring validation, it is known that the scoring methods GBVI/WSA dG and London dG can be used to form a scoring function plot of docking score-predictive pIC₅₀ with predictive power in the form of correlation coefficient R square of 0.7392 and 0.7506. Validated Molecular Docking analysis shows that all 2,5-diBSP analogs have varying potential for CYP3A4 inhibition, ranging from low to moderate and strong in the form of predictive IC₅₀ with the highest inhibitory potential comes from compounds with alkyl aromatic alkane substituents. This potential is evident from correlated predictive pIC₅₀ docking scores, logical geometric poses, positions concerning towards HEME cofactor, and covalent interactions with residues Thr 224 and Arg 212 in the CYP3A4 binding pocket area. The proposed mechanism to explain the competitive inhibition potential of 2,5-diBSP analogs involves oxi-reduction mechanisms such as aromatic hydroxylation with or without initiated by epoxide formation, alkyl group hydroxylation, and N-dealkylation facilitated by CYP3A4.

Keywords : 2,5-Dibenzylidene-cyclopentanone (2,5-diBSP), ADME, CYP3A4, Curcumin, Molecular Docking, Pharmacokinetics, QSAR