UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i
HALAMAN JUDUL ii
HALAMAN PENGESAHAN iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI iv
HALAMAN PERSEMBAHAN v
KATA PENGANTAR vi
DAFTAR ISI viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR LAMPIRAN xii
DAFTAR SINGKATAN xiii
INTISARI xv
ABSTRACT xvi
BAB I 17
A. Latar Belakang 17
B. Rumusan Masalah 21
C. Tujuan Penelitian 21
D. Manfaat Penelitian 22
E. Tinjauan Pustaka 22
F. Landasan Teori 41
G. Hipotesis 43
BAB II 45
A. Alat dan Bahan Penelitian 45
B. Definisi Operasional Variabel 48
C. Prosedur Pelaksanaan 48
D. Skema Penelitian 51
BAB III 53
A. Validasi Metode 55
B. Analisis *Molecular Docking* 70
C. Rangkuman 101
BAB IV 106
DAFTAR PUSTAKA 107
LAMPIRAN 115

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Kemukus (*Piper cubeba* L.f.) 23
Gambar 2. Struktur Fenilpropanoid (Kiri) dan Lignan (Kanan) 25
Gambar 3. Jenis-Jenis Senyawa Lignan 26
Gambar 4. Struktur Platelet 28
Gambar 5. Proses Penutupan Luka melalui Agregasi Platelet 29
Gambar 6. Struktur GPCR 32
Gambar 7. Contoh Jalur Aktivasi GPCR pada Agregasi Platelet 34
Gambar 8. Ligan Uji (Senyawa Lignan dari Buah Kemukus) 47
Gambar 9. Ligan Natif (Senyawa Tertambat pada Reseptor di PDB) 48
Gambar 10. Skema Jalannya Penelitian 52
Gambar 11. Letak *Binding Site* Ligan Endogen dari tiap Kelas GPCR 54
Gambar 12. Hasil Evaluasi Pada Model *Inactive* 56
Gambar 13. Hasil Evaluasi Pada Model *Active* 57
Gambar 14. Hasil Evaluasi Pada Model *Intermediate* 57
Gambar 15. Grafik Rangkuman Nilai RMSD pada Berbagai Setting 61
Gambar 16. Pose Ligan Natif pada Validasi Pose 61
Gambar 17. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor $P2Y_1$ 64
Gambar 18. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor $P2Y_{12}$ ... 65
Gambar 19. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor PAR1 ... 66
Gambar 20. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor PAR4 ... 67
Gambar 21. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor PAFR ... 68
Gambar 22. Grafik Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Reseptor TP 69
Gambar 23. Grafik Rangkuman Nilai Koefisien Korelasi %Potensi vs pKi pada Seluruh Reseptor 70
Gambar 24. Peran $P2Y_1$ dan $P2Y_{12}$ ada Proses Agregasi Platelet 71
Gambar 25. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor $P2Y_1$ 73
Gambar 26. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor $P2Y_{12}$ 76
Gambar 27. Mekanisme Aktivasi PAR1 oleh Trombin 77
Gambar 28. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor PAR1 79

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Gambar 29. Persinyalan PAR4 dalam proses Agregasi Platelet 80
Gambar 30. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor PAR4 83
Gambar 31. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor PAFR 85
Gambar 32. Persinyalan reseptor TP dalam proses Agregasi Platelet 86
Gambar 33. Grafik Rangkuman Hasil %Potensi pada Reseptor TP 88
Gambar 34. *Binding Site* AZD1283 dan Interaksinya terhadap $P2Y_{12}$ 90
Gambar 35. Interaksi Senyawa Lignan dengan %Potensi Tertinggi (L8) pada 2D dan 3D 92
Gambar 36. *Binding Site* SR27417 dan Interaksinya terhadap PAFR 94
Gambar 37. Interaksi Senyawa Lignan dengan %Potensi Tertinggi (L14) pada 2D dan 3D 96
Gambar 38. *Binding Site* Daltroban dan Interaksinya terhadap reseptor TP 98
Gambar 39. Interaksi Senyawa Lignan dengan %Potensi Tertinggi (L14) pada 2D dan 3D 100
Gambar 40. Visualisasi Bagian Esensial dari Senyawa Lignan Buah Kemukus sebagai Antiplatelet, yakni Cincin aromatis A (A), Cincin aromatis B (B), Cincin Etoksi (C) dan Gugus metoksi (D) 103
Gambar 41. Visualisasi Mekanisme Kerja Senyawa Lignan Buah Kemukus 105

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ligan Uji (Senyawa Lignan dari Buah Kemukus) 46
Tabel 2. Reseptor, Ligan Natif dan Antagonis Aktivasi Platelet 47
Tabel 3. Rangkuman Z-Score 59
Tabel 4. Hasil Validasi Pose 60
Tabel 5. Hasil *Docking* Ligan Agonis sebagai Pembanding dalam Perhitungan %Potensi 63
Tabel 6. Hasil Validasi *Scoring* $P2Y_1$ 64
Tabel 7. Hasil Validasi *Scoring* $P2Y_{12}$ 65
Tabel 8. Hasil Validasi *Scoring* PAR1 66
Tabel 9. Hasil Validasi *Scoring* PAR4 67
Tabel 10. Hasil Validasi *Scoring* PAFR 68
Tabel 11. Hasil Validasi *Scoring* TP 69
Tabel 12. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor $P2Y_1$ 73
Tabel 13. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor $P2Y_{12}$ 75
Tabel 14. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor PAR1 78
Tabel 15. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor PAR4 82
Tabel 16. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor PAFR 84
Tabel 17. Hasil Skor *Docking* pada Reseptor TP 87
Tabel 18. Pola Interaksi terhadap Residu Asam Amino pada $P2Y_{12}$ 90
Tabel 19. Bagian Esensial dari Struktur Lignan pada reseptor $P2Y_{12}$ 93
Tabel 20. Pola Interaksi terhadap Residu Asam Amino pada PAFR 94
Tabel 21. Bagian Esensial dari Struktur Lignan pada reseptor PAFR 97
Tabel 22. Pola Interaksi terhadap Residu Asam Amino pada reseptor TP 98
Tabel 23. Bagian Esensial dari Struktur Lignan pada reseptor TP 101
Tabel 24. Senyawa Potensial pada Tiap Reseptor 101
Tabel 25. Rangkuman Bagian Esensial dari Struktur Lignan 103

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Evaluasi Model Reseptor PAR4 *inactive* 115
Lampiran 2. Hasil Evaluasi Model Reseptor PAR4 *active* 116
Lampiran 3. Hasil Evaluasi Model Reseptor PAR4 *intermediate* 117
Lampiran 4. Rangkuman %Potensi pada Tiap Reseptor 118
Lampiran 5. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor $P2Y_1$ 120
Lampiran 6. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor $P2Y_{12}$ 121
Lampiran 7. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor PAR1 122
Lampiran 8. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor PAR4 123
Lampiran 9. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor PAFR 124
Lampiran 10. Visualisasi 2D dan 3D pada Reseptor TP 125
Lampiran 11. Interaksi Polar dan Non-Polar Residu Asam Amino $P2Y_{12}$ 126
Lampiran 12. Interaksi Polar dan Non-Polar Residu Asam Amino PAFR 128
Lampiran 13. Interaksi Polar dan Non-Polar Residu Asam Amino TP 130
Lampiran 14. Ligan Referensi pada Validasi Scoring 132

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DAFTAR SINGKATAN

2D : 2 Dimensi
3D ; 3 Dimensi
Å : Angstrom
ADP : *Adenosine diphosphate*
Ala : Alanin
Arg : Arginin
Asn : Asparagin
Asp : Asam aspartat
cAMP : *cyclic Adenosine monophosphate*
Cys : Sistein
DAG : Diasilgliserol
DMTM : Di-O-methyl thujaplicatin Methylether
FDA : *Food and Drug Administration*
Gln : Glutamin
Glu : Asam Glutamat
Gly : Glisin
His : Histidin
IC_{50} : *Inhibitory Concentration 50%*
Ile : Ileusin
IP3 : Inositol 1,4,5-trisfosfat
GP : *Glycoprotein*
GPCR : G *Protein-Coupled Receptor*
Leu : Leusin
Lys : Lisin
MDBR : 2-(30,40-Methylene dioxybenzyl)-3-(30,40-dimethoxybenzyl) butyrolactone
NMR : *Nuclear magnetic resonance*
Met : Metionin
PAF : *Platelet-Activating Factor*
PAFR : *Platelet-Activating Factor Receptor*
PAR : *Protease-activated Receptor*
PDB : *Protein data bank*
Phe : Fenilalanin
Pro : Prolin
RMSD : *Root-Mean-Square Deviation*
SBDD : *Structure-Based Drug Design*
Ser : Serin
Thr : Treonin
TM : Transmembran
TP : *Thromboxane Receptor*
Trp : Triptofan
TXA_2 : *Thromboxane* A2

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Studi In Silico Target-Fishing Senyawa Lignan dari Buah Kemukus (Piper cubeba L.f.) sebagai Agen Antiplatelet terhadap Reseptor yang Terhubung Protein G
MUHAMMAD SULHAN HADI, Dr. B. S. Ari Sudarmanto, M.Si.; Dr.rer.nat. apt. Nanang Fakhrudin, M.Si.
Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tyr : Tirosin
Val : Valin
vWF : *von Willebrand Factor*
WHO : *World Health Organization*