

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR PUBLIKASI	xx
INTISARI	xxi
ABSTRACT	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
A.1. Perumusan Masalah	7
A.2. Keaslian Penelitian	8
A.3. Urgensi (Kepentingan) Penelitian	9
B. Tujuan Penelitian	10
B.1. Tujuan Umum	10
B.2. Tujuan Khusus	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Pemodelan Molekul	11
A.1. Homology Modeling	13
A.2. Pharmacophore Mapping	14
A.3. Docking	15
A.4. QSAR	17
A.5. Virtual Screening versus Target Fishing	17
B. Steroidogenesis	19
B.1. Hormon Sex Steroid	19
B.2. Gonadal Steroidogenesis	21
<i>B.2.1. Ovarian steroidogenesis</i>	21
<i>B.2.2. Testicular steroidogenesis</i>	24
B.3. Enzim-enzim Gonadal Steroidogenik	25
<i>B.3.1. Kelas Cytochrome P450</i>	25
<u>B.3.1.1. Cytochrome P450_{scc} (Cholesterol Side-Chain Cleavage, CYP11A1)</u>	28
<u>B.3.1.2. Cytochrome P450_{c17} (17α-Hydroxylase dan 17,20- Lyase, CYP17A1)</u>	29
<u>B.3.1.3. Cytochrome P450_{arom} (Aromatase, CYP19A1)</u>	32
<i>B.3.2. Kelas Steroid Oxidoreductase (Hydroxysteroid Dehydrogenase dan 5α-Reductase)</i>	34
<u>B.3.2.1. 3β-hydroxysteroid dehydrogenase tipe 2</u>	34

	halaman
B.3.2.2. <u>17β-hydroxysteroid dehydrogenase tipe 1 dan 3</u>	37
B.3.2.3. <u>Steroid 5α-Reductase tipe 2</u>	39
C. Pyrethroid	41
C.1. Sejarah Perkembangan Pyrethroid	41
C.2. Struktur Kimia Pyrethroid	48
C.3. Sifat Fisikokimia Pyrethroid	50
C.4. Toksisitas Pyrethroid	52
C.4.1. Toksisitas pyrethroid pada organisme target (serangga)	52
C.4.2. Toksisitas pyrethroid pada organisme non-target	55
C.5. Mode Aksi Insektisida Pyrethroid	61
C.5.1. Interaksi pyrethroid pada kanal sodium	62
C.5.2. Interaksi pyrethroid pada kanal kalsium	68
C.6. Metabolisme Pyrethroid	70
C.6.1. Hidrolisis Pyrethroid oleh Enzim Carboxylesterase	71
C.6.2. Metabolisme Pyrethroid oleh Enzim Cytochrome P450	73
D. Landasan Teori dan Hipotesis	76
HIPOTESIS 1	77
HIPOTESIS 2	78
HIPOTESIS 3	80
BAB III METODE PENELITIAN	81
A. Bahan Penelitian	81
A.1. Struktur Protein	81
A.2. Dataset ligan	81
B. Peralatan Penelitian	82
B.1. Perangkat Keras (<i>Hardware</i>)	82
B.2. Piranti Lunak (<i>Software</i>)	82
C. Jalannya Penelitian	83
C.1. Pemodelan Struktur 3D Protein 3 β -HSD2, 17 β -HSD3, dan 5 α R2 ..	83
C.1.1. Homology modeling	83
C.1.2. Refinement dan evaluasi kualitas model protein	84
C.2. Pembuatan Protokol <i>Virtual Screening</i> (VS)	84
C.2.1. Preparasi struktur protein	84
C.2.2. Preparasi dataset ligan (molekul kecil)	85
C.2.3. Docking molekuler	85
C.2.4. Pharmacophore mapping	86
C.2.5. Analisis docking-based QSAR	86
C.2.6. Validasi model VST menggunakan dataset inhibitor eksternal	87
C.3. Prediksi Aktivitas Pyrethroid	87
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	89
A. Pemodelan Struktur 3D Protein Secara Homology Modeling	89
A.1. Homology modeling enzim 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase tipe 2 (3 β -HSD2)	89
A.1.1. Hasil analisis sekuens protein 3 β -HSD2	89
A.1.2. Hasil pemodelan protein 3 β -HSD2	90

	halaman
A.1.3. <i>Evaluasi kualitas model protein 3β-HSD2</i>	93
A.2. <i>Homology modeling enzim 17β-hydroxysteroid dehydrogenase tipe 3 (17β-HSD3)</i>	95
A.2.1. <i>Hasil analisis sekuens protein 17β-HSD3</i>	95
A.2.2. <i>Hasil pemodelan protein 17β-HSD3</i>	96
A.2.3. <i>Evaluasi kualitas model protein 17β-HSD3</i>	98
A.3. <i>Homology modeling enzim 5α-reductase tipe 2 (5αR2)</i>	99
A.3.1. <i>Hasil analisis sekuens protein 5αR2</i>	99
A.3.2. <i>Hasil pemodelan protein 5αR2</i>	99
A.3.3. <i>Evaluasi kualitas model protein 5αR2</i>	101
B. Konstruksi Virtual Screening Tools (VST)	102
B.1. <i>Perbandingan struktur protein enzim gonadal steroidogenik</i>	102
B.1.1. <i>Perbandingan struktur protein kelas hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD2, 17β-HSD3 dan 17β-HSD1)</i>	102
B.1.1.1. <i>NADP[H]-binding site 17β-HSD1 dan 17β-HSD3</i> ...	104
B.1.1.2. <i>NAD⁺-binding site 3β-HSD2</i>	107
B.1.2. <i>Perbandingan struktur protein kelas Cytochrome P450 (P450_{scc}, P450_{c17}, P450_{arom})</i>	108
B.2. <i>Validasi protokol docking</i>	112
B.3. <i>Model VST pada enzim gonadal steroidogenik</i>	114
B.3.1. <i>Model VST 3β-HSD2</i>	117
B.3.1.1. <i>Docking substrat: 3β-HSD2/PREG</i>	117
B.3.1.2. <i>Docking inhibitor: dataset A</i>	119
B.3.1.3. <i>Model pharmacophore inhibitor 3β-HSD2</i>	119
B.3.1.4. <i>Docking-based QSAR: dataset A</i>	120
B.3.2. <i>Model VST 17β-HSD3</i>	122
B.3.2.1. <i>Docking substrat: 17β-HSD3/androstenedione</i>	122
B.3.2.2. <i>Docking inhibitor: dataset B</i>	124
B.3.2.3. <i>Model pharmacophore inhibitor 17β-HSD3</i>	124
B.3.2.4. <i>Docking-based QSAR: dataset B</i>	124
B.3.3. <i>Model VST 17β-HSD1</i>	126
B.3.3.1. <i>Docking substrat: 17β-HSD3/androstenedione</i>	126
B.3.3.2. <i>Docking inhibitor: dataset C</i>	128
B.3.3.3. <i>Model pharmacophore inhibitor 17β-HSD1</i>	128
B.3.3.4. <i>Docking-based QSAR: dataset C</i>	129
B.3.4. <i>Model VST P450_{scc}</i>	131
B.3.4.1. <i>Docking substrat: P450_{scc}/cholesterol</i>	131
B.3.4.2. <i>Docking inhibitor: dataset D</i>	133
B.3.4.3. <i>Model pharmacophore inhibitor P450_{scc}</i>	133
B.3.4.4. <i>Docking-based QSAR: dataset D</i>	133
B.3.5. <i>Model VST P450_{c17}</i>	135
B.3.5.1. <i>Docking substrat: P450_{c17}/pregnenolone</i>	135
B.3.5.2. <i>Docking inhibitor: dataset E</i>	135
B.3.5.3. <i>Model pharmacophore inhibitor P450_{c17}</i>	136
B.3.5.4. <i>Docking-based QSAR: dataset E</i>	137

	halaman
<i>B.3.6. Model VST P450arom</i>	139
<u>B.3.6.1. Docking substrat: P450c17/androstenedione</u>	139
<u>B.3.6.2. Docking inhibitor: dataset F</u>	140
<u>B.3.6.3. Model pharmacophore inhibitor P450arom</u>	142
<u>B.3.6.4. Docking-based QSAR: dataset F</u>	142
<i>B.3.7. Model VST 5αR2</i>	143
<u>B.3.7.1. Docking substrat: 5αR2/testosterone</u>	143
<u>B.3.7.2. Docking inhibitor: dataset G</u>	144
<u>B.3.7.3. Model pharmacophore inhibitor 5αR2</u>	144
<u>B.3.7.4. Docking-based QSAR: dataset G</u>	144
B.4. Validasi model VST menggunakan dataset eksternal	148
<i>B.4.1. Validasi dengan substrat</i>	148
<i>B.4.2. Validasi dengan dataset inhibitor non-steroidal</i>	149
B.4.2.1. Validasi untuk 17 β -HSD3	150
B.4.2.2. Validasi untuk P450c17	151
B.4.2.3. Validasi untuk 5 α R2	152
C. Prediksi Potensi Inhibisi Pyrethroid pada Enzim Gonadal Steroidogenik	155
C.1. Hasil prediksi aktivitas pyrethroid	155
C.2. Mode Ikat Pyrethroid pada SBS Enzim Gonadal Steroidogenik	157
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	161
A. Kesimpulan	161
A. Saran	161
DAFTAR PUSTAKA	162
LAMPIRAN	177
RINGKASAN DISERTASI	204
DISSERTATION SUMMARY	213
PUBLIKASI ILMIAH	221

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 2.1. Enzim-enzim gonadal steroidogenik yang dipelajari dalam penelitian ini beserta kode akses ke databasenya	25
Tabel 2.2. Rasio stereoisomer pyrethroid yang ditemukan dalam produk formulasinya	42
Tabel 2.3. Sifat fisikokimia pyrethrin dan pyrethroid	51
Tabel 2.4. Waktu paro (DT ₅₀) hidrolisis, fotolisis, dan biodegradasi pyrethroid (dalam hari)	51
Tabel 2.5. Efikasi pyrethroid terhadap nyamuk, lalat, dan kecoa	52
Tabel 2.6. Klasifikasi pyrethroid berdasar respon biologisnya	57
Tabel 2.7. Toksisitas akut pyrethroid pada mamalia, hewan terestrial, dan hewan perairan	59
Tabel 2.8. Konstanta kinetika hidrolisis cypermethrin oleh enzim Carboxylesterase (Huang <i>et al.</i> , 2005)	73
Tabel 2.9. Persentase metabolisme pyrethroid oleh isoform cytochrome P450 tikus dan manusia (Scollon <i>et al.</i> , 2009)	73
Tabel 4.1. <i>Template</i> terbaik yang berhasil dideteksi oleh Phyre2 dalam pemodelan 3 β -HSD2 dengan tingkat kepastian 100%	91
Tabel 4.2. <i>Template</i> terbaik yang berhasil dideteksi oleh Phyre2 dalam pemodelan 17 β -HSD3 dengan tingkat kepastian 100%	96
Tabel 4.3. Perbandingan motif struktur sekunder 17 β -HSD1, 17 β -HSD3, dan 3 β -HSD2	104
Tabel 4.4. Interaksi ikatan hidrogen NAD[P][H] dengan residu-residu asam amino di <i>cofactor-binding site</i> dari enzim 3 β -HSD2, 17 β -HSD3 dan 17 β -HSD1	105
Tabel 4.5. Perbandingan motif struktur sekunder P450 _{scc} , P450c17, dan P450 _{arom}	110
Tabel 4.6. Perbandingan distribusi residu asam amino dalam area Ramachandran plot dari enzim P450 _{scc} , P450c17, dan P450 _{arom}	111
Tabel 4.7. Nilai RMSD ligan hasil <i>re-docking</i> (<i>cognate-</i> dan <i>cross-docking</i>) enzim kelas HSD (17 β -HSD1) dan kelas CYP (P450 _{scc} , P450c17, dan P450 _{arom})	113
Tabel 4.8. Koefisien korelasi (r) antara aktivitas biologis eksperimental inhibitor terdocking pada enzim 3 β -HSD2 (A), 17 β -HSD3 (B), 17 β -HSD1 (C), P450 _{scc} (D), P450c17 (E), dan P450 _{arom} (F) versus <i>scoring function</i>	115
Tabel 4.9. Dataset inhibitor 3 β -HSD2 beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	121

	halaman
Tabel 4.10. Dataset inhibitor 17 β -HSD3 beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	125
Tabel 4.11. Dataset inhibitor 17 β -HSD1 beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	130
Tabel 4.12. Dataset inhibitor P450scc beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	134
Tabel 4.13. Dataset inhibitor P450c17 beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya (α -hydroxylase dan 17,20-lyase)	138
Tabel 4.14. Dataset inhibitor P450arom beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	141
Tabel 4.15. Dataset inhibitor 5 α R2 beserta nilai deskriptor dan aktivitas biologisnya	147
Tabel 4.16. Prediksi aktivitas inhibisi substrat pada enzim steroidogenik ...	149
Tabel 4.17. Dataset eksternal senyawa derivat oxazolidinedione dan thiazolidinedione sebagai inhibitor 17 β -HSD3	151
Tabel 4.18. Dataset eksternal senyawa derivat biphenyl sebagai inhibitor P450c17	152
Tabel 4.19. Dataset eksternal senyawa non-steroidal sebagai inhibitor 5 α R2	153
Tabel 4.20. Aktivitas inhibisi terprediksi enzim gonadal steroidogenik oleh pyrethroid	156

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 2.1. Steroidogenesis dan enzim-enzim steroidogenik yang terlibat dalam konversi hormon-hormon steroid (ditandai dengan kotak berwarna). Area berwarna menunjukkan golongan steroid, progestagen (kuning), androgen (biru), estrogen (ungu)	20
Gambar 2.2. Ovarian steroidogenesis pada sel <i>Theca</i> dan <i>Granulosa</i> (Craig <i>et al.</i> , 2011)	23
Gambar 2.3. Testicular steroidogenesis. (A) Signaling pada sel <i>Leydig</i> dan <i>Sertoli</i> . (B) Jalur Δ^5 dan Δ^4 biosintesis androgen di manusia dan tikus (Scott <i>et al.</i> , 2009)	23
Gambar 2.4. Representasi pita dari Cytochrome P450 yang terikat membran. Molekul HEME berwarna abu-abu, substrat (biru muda). Pewarnaan pelangi struktur sekunder dari N-terminal (biru) hingga C-terminal (merah). Tanda panah (putih) merupakan <i>substrate access channel</i> (SAC) (Ghosh <i>et al.</i> , 2009)	26
Gambar 2.5. Transfer elektron yang terjadi pada Cytochrome P450 mitokondrial (A) dan mikrosomal (B). (Wang <i>et al.</i> , 1997) ...	31
Gambar 2.6. Struktur pyrethroid tipe I dan II yang terkandung dalam produk insektisida yang beredar di Indonesia. Tanda <i>asterisk</i> (*) menunjukkan posisi atom C kiral	43
Gambar 2.7. Struktur pyrethrins. (A) Struktur pyrethroid secara umum terbagi dalam 3 bagian, bagian asam, dan bagian alkohol yang dihubungkan oleh ikatan ester. Konfigurasi absolut struktur 6 senyawa pyrethrin alamiah yang terkandung dalam <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> (B) Konfigurasi cincin siklopropan di bagian asam (Soderlund <i>et al.</i> , 2002)	45
Tabel 2.8. Skema pembagian segmen pada molekul pyrethrin I, yang diberi notasi A – G (Khambay dan Jewess, 2010)	53
Tabel 2.9. <i>Voltage-gated sodium channel</i> (VGSC) subunit α . (A) Skema VGSC subunit α menunjukkan 4 domain (I-IV) dan 6 segmen transmembran (TM)-nya (1-6). Segmen transmembran dan <i>loop</i> ekstraselulernya yang membentuk pori (hijau). Segmen TM ke-4 (ungu) berfungsi sebagai sensor tegangan. (B) Empat keadaan VGSC: istirahat, teraktivasi, inaktivasi dan non-aktif. (C) VGSC sebagai target utama dari insektisida pyrethroid. (D) Pyrethroid terikat pada gerbang inaktivasi sehingga menghalangi penutupan kanal. (Dong, 2007; Wakeling <i>et al.</i> , 2012)	63

halaman

Gambar 2.10. Mode ikat dari bagian asam, bagian alkohol, dan gugus ester dari pyrethroid, fenvalerate (A), bifenthrin (B), permethrin (C), dan deltamethrin (D) pada situs ikat VGSC (linker IIS4-S5, <i>helix</i> -IIS5, dan <i>helix</i> -IIS-6). Fenvalerate dan bifenthrin (abu-abu) dan residu-residu asam amino yang berinteraksi (hijau). (E) Penjajaran sekuens dari situs ikat pyrethroid VGSC yang menunjukkan bahwa residu hidrofobik yang tidak homolog antara spesies anthropoda dan non-anthropoda (cetak tebal) (O'Reilly <i>et al.</i> , 2006; Usherwood <i>et al.</i> , 2007) .	66
Gambar 2.11. Skema struktur VSCC dan subunit-subunitnya (Catterall <i>et al.</i> , 2005 ^b)	68
Gambar 2.12. Tempat serangan reaksi hidrolisis dan oksidasi (hidroksilasi) pada pyrethroid. Tanda panah berwarna hitam menunjukkan reaksi hidroksilasi, tanda panah berwarna putih menunjukkan reaksi hidrolisis. Ketebalan panah menunjukkan probabilitas .	72
Gambar 2.13. Interaksi pyrethroid pada struktur human carboxylesterase (hCE1). (A) Domain struktur human carboxylesterase (hCE1) dan mekanisme pengikatan pyrethroid. Struktur cypermethrin dan fenvalerate digambarkan sebagai model <i>stick</i> dengan <i>surface</i> CPK transparan. Panah menunjukkan tahap mekanistik yang menghasilkan fluorescent aldehyde yang terukur secara spektrofotometri. Domain hCE1 yang diberi warna merah (<i>catalytic domain</i>), biru (<i>αβ domain</i>), dan kuning emas (<i>regulatory domain</i>). (B) Perbandingan mode ikat pyrethroid (cypermethrin dan fenvalerate) dalam situs ikat hCE1. <i>Loop</i> 140-144 merupakan <i>oxyanion hole</i> , sedangkan <i>loop</i> 219-225 merupakan <i>loop</i> situs aktif serine (<i>loop</i> diwarnai abu-abu). Atas: Cypermethrin (isomer 1 <i>S</i> - <i>cis</i> , <i>αR</i> biru; 1 <i>S</i> - <i>trans</i> , <i>αR</i> hijau). Bawah: Fenvalerate (isomer 2 <i>R</i> , <i>αS</i> kuning; 2 <i>S</i> , <i>αR</i> biru) (Huang <i>et al.</i> , 2005)	72
Gambar 2.14. Struktur 3D Cytochrome P450. (A) <i>Substrate recognition site</i> (SRS) pada model CYP6AA3, ditandai dengan warna. (B) Situs aktif CYP6AA3. (C) Situs aktif CYP6P7 (Lertkiatmongkol <i>et al.</i> , 2011)	74
Gambar 2.15. Mode ikat deltamethrin di CYP6AA3 (A-D) dan CYP6P7 (E). (Lertkiatmongkol <i>et al.</i> , 2011)	74
Gambar 2.16. Hirarki struktur protein: struktur primer, sekunder, tersier dan kuarterner	77
Gambar 2.17. Superimposisi deltametrin (salah satu pyrethroid), bisphenol A, diethylstilbene, dan DDT terhadap kerangka steroid	79
Gambar 3.1. Diagram alir kerja penelitian	88

halaman

- Gambar 4.1. *Multiple sequence alignment* beserta penandaan struktur sekunder (α -helix: merah, 3_{10} -helix: pink, strand: biru muda) dan domain (A) serta superimposisi (B) model human 3β -HSD2 (merah) terhadap 5 *template* terpilih: 1Z45 (hijau), 2HUN (biru), 1N7H (kuning), 1OC2 (magenta), dan 1R6D (biru muda). Lingkaran berwarna menunjukkan domain CBD (ungu) dan SBD (oranye). (C) Struktur 3D model final 3β -HSD2 berdasarkan *template* 1Z45. (D) topologi 2D model final 3β -HSD2 92
- Gambar 4.2. (A) Ramachandran plot (PROCHECK) model 3β -HSD2 (*template* 1z45). Area berwarna menunjukkan kualitas stereokimia dari residu asam amino, *most favored region* (merah), *additional allowed region* (kuning), *generously region* (kuning pucat), dan *dissallowed region* (putih). (B) Nilai Z-score hasil analisis ProSA-web dari model 3β -HSD2 (*template* 1z45). Titik hitam menunjukkan posisi nilai Z-score di antara semua struktur eksperimental PDB (atas), energi *folding* residu (bawah) 94
- Gambar 4.3. *Multiple sequence alignment* (A) dan superimposisi (B) 17β -HSD3 (merah) terhadap *template* terbaik: 1XSE (hijau), 1XU9 (biru muda), 1Y5M (kuning). (C) Struktur 3D model final 17β -HSD3 berdasarkan *template* 1XU9. (D) topologi 2D model final 17β -HSD3 97
- Gambar 4.4. (A) Ramachandran plot (PROCHECK) model 17β -HSD3 (*template* 1xu9). Area berwarna menunjukkan kualitas stereokimia dari residu asam amino, *most favored region* (merah), *additional allowed region* (kuning), *generously region* (kuning pucat), dan *dissallowed region* (putih). (B) Nilai Z-score hasil analisis ProSA-web dari model 17β -HSD3 (*template* 1xu9). Titik hitam menunjukkan posisi nilai Z-score di antara semua struktur eksperimental PDB (atas), energi *folding* residu (bawah) 98
- Gambar 4.5. Superimposisi (A), representasi pita (B), skematik (C) dan *multiple sequence alignment* (D) model 5α R2 (merah) terhadap *template* 4QUV (hijau) dan 4A2N (kuning) 100
- Gambar 4.6. (A) Ramachandran plot (PROCHECK) model 5α R2 (*template* 4quv). Area berwarna menunjukkan kualitas stereokimia dari residu asam amino, *most favored region* (merah), *additional allowed region* (kuning), *generously region* (kuning pucat), dan *dissallowed region* (putih). (B) Nilai Z-score hasil analisis ProSA-web dari model 5α R2 (*template* 4quv). Titik hitam menunjukkan posisi nilai Z-score di antara semua struktur eksperimental PDB (atas), 101

	energi <i>folding</i> residu (bawah)	
		halaman
Gambar 4.7.	Perbandingan Struktur 3D, <i>binding site</i> , dan topologi enzim HSD: 17 β -HSD1 (A), 17 β -HSD3 (B), dan 3 β -HSD2 (C)	103
Gambar 4.8.	Struktur 2D kofaktor NAD[P][H] dan bagian-bagiannya	103
Gambar 4.9.	Interaksi spesifik antara NADP ⁺ dan 17 β -HSD1 (A), NADPH dan 17 β -HSD3 (B), serta NAD ⁺ dan 3 β -HSD2 (C), secara 3D (kiri) dan 2D (kanan)	106
Gambar 4.10.	Perbandingan struktur enzim gonadal steroidogenik kelas cytochrome P450. Superimposisi dalam representasi kartun (kiri) dari P450 _{scc} (PDB ID 2N9Y; kuning), P450 _{c17} (PDB ID 3RUK; biru muda), dan P450 _{arom} (PDB ID 3EQM; merah). Superimposisi dalam representasi pita (kanan) menunjukkan letak dari 6 buah <i>substrate recognition site</i> (SRS), dimana SRS-1 (merah), SRS-2 (hijau), SRS-3 (biru tua), SRS-4 (kuning), SRS-5 (biru muda), dan SRS-6 (ungu). Alignment dari ketiga enzim tersebut (bawah) dilengkapi dengan struktur sekunder (batang merah adalah α - <i>helix</i> ; panah kuning adalah β - <i>strand</i>), SRS (kotak hitam), dan residu-residu yang identik (sorotan warna pink dan hijau muda)	109
Gambar 4.11.	Ramachandran plot P450 _{scc} (PDB ID 3N9Y) (A), P450 _{c17} (PDB ID 3RUK) (B), dan P450 _{arom} (PDB ID 3EQM) (C), diperoleh dari PROCHECK. Area berwarna menunjukkan kualitas stereokimia dari residu asam amino, <i>most favored region</i> (merah), <i>additional allowed region</i> (coklat), <i>generously region</i> (kuning), dan <i>dissallowed region</i> (kuning pucat)	111
Gambar 4.12.	<i>Ligand-binding site</i> dan <i>Substrate-recognition site</i> dari enzim gonadal steroidogenik kelas cytochrome P450	112
Gambar 4.13.	Pose docking substrat PREG (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim 3 β -HSD2. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 7 inhibitor aktif meliputi inhibitor A06, A21, A36, A47, A48, dan A56	118
Gambar 4.14.	Plot antara pK _i eksperimental <i>versus</i> pK _i prediksi dari 60 senyawa dalam dataset A, berdasarkan Persamaan 1	122
Gambar 4.15.	Pose docking substrat ASD (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim 17 β -HSD3. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 5 inhibitor aktif meliputi inhibitor B03, B09, B11, B17 dan B25	123

	halaman
Gambar 4.16. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 25 senyawa dalam dataset B, berdasarkan Persamaan 2	126
Gambar 4.17. Pose docking substrat E1 (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim 17β-HSD1. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 13 inhibitor aktif meliputi inhibitor C05, C10, C11, C18, C19, C21, C22, C23, C24, C50, C51, C54, dan C56	127
Gambar 4.18. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 64 senyawa dalam dataset C, berdasarkan Persamaan 3	131
Gambar 4.19. Pose docking substrat CHOL (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim P450scc. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 7 inhibitor aktif meliputi inhibitor D06, D07, D10, D11, D12, D13 dan D17	132
Gambar 4.20. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 18 senyawa dalam dataset D, berdasarkan Persamaan 4	134
Gambar 4.21. Pose docking substrat PREG (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim P450c17. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 10 inhibitor aktif meliputi inhibitor E01, E02, E03, E06, E07, E08, E09, E10, E11 dan E26	136
Gambar 4.22. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 39 senyawa dalam dataset D, berdasarkan Persamaan 5A dan 5B	137
Gambar 4.23. Pose docking substrat ASD (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim P450arom. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 7 inhibitor aktif meliputi inhibitor F13, F21, F22, F25, F59, F63 dan F64	140
Gambar 4.24. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 66 senyawa dalam dataset F, berdasarkan Persamaan 6	143
Gambar 4.25. Pose docking substrat TES (A) dan dataset inhibitor (B) pada <i>substrate-binding site</i> enzim 5αR2. Model <i>pharmacophore</i> beserta matriks jarak antar fiturnya (C) dibangun dari 26 inhibitor aktif meliputi inhibitor G09, G10, G12, G14, G15, G16, G17, G18, G19, G20, G21, G22, G24, G25, G33, G37, G41, G44, G45, G50, G65, G66, G67, G70, G71 dan G72	145
Gambar 4.26. Plot antara pIC ₅₀ eksperimental versus pIC ₅₀ prediksi dari 74 senyawa dalam dataset G, berdasarkan Persamaan 7	146

	halaman
Gambar 4.27. Atas: Pose terbaik hasil docking dataset inhibitor non-steroidal pada enzim 17 β -HSD3 (A), P450c17 (B), dan 5 α -R2 (C). Bawah: Plot aktivitas inhibisi enzim eksperimental versus prediksi dari dataset inhibitor non-steroidal 17 β -HSD3 (A), P450c17 (B), dan 5 α R2 (C)	154
Gambar 4.28. Potensi inhibisi pyrethroid pada enzim gonadal steroidogenik	157
Gambar 4.28. Mode ikat deltamethrin dalam SBS enzim 3 β -HSD2 (A), 17 β -HSD3 (B), P450c17 (C), dan P450arom (D). Deltamethrin berwarna hijau, substrat untuk setiap enzim berwarna kuning	158

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Daftar pyrethroid yang beredar di Indonesia dalam berbagai merk dagang	177
Lampiran 2. Output analisis sekuensial enzim 3β -HSD2	191
Lampiran 3. Output analisis sekuensial enzim 17β -HSD3	193
Lampiran 4. Output analisis sekuensial enzim 5α R2	195
Lampiran 5. Dataset inhibitor steroidal 3β -HSD2	197
Lampiran 6. Dataset inhibitor steroidal 17β -HSD3	198
Lampiran 7. Dataset inhibitor steroidal 17β -HSD1	199
Lampiran 8. Dataset inhibitor steroidal P450scc	200
Lampiran 9. Dataset inhibitor steroidal P450c17	201
Lampiran 10. Dataset inhibitor steroidal P450arom	202
Lampiran 11. Dataset inhibitor steroidal 5α R2	203