

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Tujuan Penelitian	4
I.3 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS	5
II.1 Tinjauan Pustaka	5
II.1.1 Pengobatan kanker	5
II.1.2 Epidermal growth factor receptor (EGFR)	6
II.1.3 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)	9
II.1.4 Kalkon	11
II.1.5 Optimasi geometri	13
II.1.6 Penambatan molekul	15
II.2 Perumusan Hipotesis dan Rancangan Penelitian	16
II.2.1 Perumusan hipotesis I	16
II.2.2 Perumusan hipotesis II	17
II.2.3 Rancangan Penelitian	17
BAB III METODE PENELITIAN	19
III.1 Alat Penelitian	19
III.2 Bahan Penelitian	19
III.3 Prosedur Penelitian	22
III.3.1 Pemilihan himpunan basis metode optimasi ligan usulan	22
III.3.2 Preparasi molekul ligan	23
III.3.3 Penambatan molekul ulang (Re-docking) terhadap ligan standar	23
III.3.4 Penambatan molekul ligan usulan (Molecular Docking)	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
IV.1 Pemilihan Himpunan Basis Metode Optimasi Ligan Usulan	25
IV.2 Preparasi Molekul Ligan	26
IV.3 Penambatan Molekul Ulang (Re-docking) Terhadap Ligan Standar	28
IV.3.1 Penambatan molekul ulang (re-docking) protein EGFR	29
IV.3.2 Penambatan molekul ulang (re-docking) protein HER2	30
IV.4 Penambatan Molekul Ligan Usulan (Molecular Docking)	32
IV.4.1 Penambatan molekul senyawa kalkon A terhadap protein EGFR	32
IV.4.2 Penambatan molekul senyawa kalkon B terhadap protein EGFR	34
IV.4.3 Penambatan molekul senyawa kalkon C terhadap protein EGFR	35
IV.4.4 Penambatan molekul senyawa kalkon D terhadap protein EGFR	36
IV.4.5 Penambatan molekul senyawa kalkon E terhadap protein EGFR	38

IV.4.6 Perbandingan hasil penambatan molekul terhadap protein EGFR	39
IV.4.7 Penambatan molekul senyawa kalkon A terhadap protein HER2	41
IV.4.8 Penambatan molekul senyawa kalkon B terhadap protein HER2	43
IV.4.9 Penambatan molekul senyawa kalkon C terhadap protein HER2	44
IV.4.10 Penambatan molekul senyawa kalkon D terhadap protein HER2	46
IV.4.11 Penambatan molekul senyawa kalkon E terhadap protein HER2	48
IV.4.12 Perbandingan hasil penambatan molekul terhadap protein HER2	49
IV.5 Analisis Retrosintesis	51
IV.5.1 Analisis retrosintesis kalkon C	51
IV.5.2 Analisis retrosintesis kalkon B	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	55
V.1 Kesimpulan	55
V.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1	Jalur sinyal EGFR (Baselga, 2002)	7
Gambar II.2	Strategi penghambatan aktivasi EGFR (Baselga, 2002)	8
Gambar II.3	Struktur erlotinib dengan nama IUPAC N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kuinazolin-4-amina	9
Gambar II.4	Jalur sinyal utama pengativasian pada reseptor homodimerisasi dan heterodimerisasi (Iqbal dan Iqbal, 2014)	10
Gambar II.5	Struktur senyawa TAK-285 dengan nama IUPAC 2-(4-((3-kloro-4-(3-(trifluorometil)fenoksi)fenil)amino)-5H-pirololo[3,2-d]pirimidin-5-il)-N-(2-hidroksipropan-2-il)asetamida	11
Gambar II.6	Struktur senyawa kalkon	12
Gambar III.1	Struktur molekul senyawa kalkon berbasis furan, (E)-3-(furan-2-il)-1-fenilprop-2-en-1-on hasil penelitian Vázquez-Vuelvas dkk. (2015)	19
Gambar III.2	Struktur a) Model protein <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR) (1M17.pdb), b) Ligan standar erlotinib 3D, dan (c) Ligan standar erlotinib 2D	21
Gambar III.3	Struktur a) Model protein <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (HER2) (3RCD.pdb), b) Ligan standar TAK-285 3D, dan (c) Ligan standar TAK-285 2D	21
Gambar IV.1	Struktur kalkon berbasis furan hasil eksperimen Vázquez-Vuelvas dkk. (2015) beserta variasi gugusnya sebagai senyawa usulan	27
Gambar IV.2	Pose ligan erlotinib awal dan setelah <i>re-docking</i>	29
Gambar IV.3	Interaksi erlotinib dengan sisi aktif EGFR hasil <i>re-docking</i>	30
Gambar IV.4	Pose ligan TAK-285 awal dan setelah <i>re-docking</i>	31
Gambar IV.5	Interaksi TAK-285 dengan sisi aktif HER2 hasil <i>re-docking</i>	31
Gambar IV.6	Interaksi senyawa usulan kalkon A dengan sisi aktif EGFR	33
Gambar IV.7	Interaksi senyawa usulan kalkon B dengan sisi aktif EGFR	34
Gambar IV.8	Interaksi senyawa usulan kalkon C dengan sisi aktif EGFR	35
Gambar IV.9	Interaksi senyawa usulan kalkon D dengan sisi aktif EGFR	37
Gambar IV.10	Interaksi senyawa usulan kalkon E dengan sisi aktif EGFR	38
Gambar IV.11	Interaksi senyawa usulan kalkon A dengan sisi aktif HER2	42
Gambar IV.12	Interaksi senyawa usulan kalkon B dengan sisi aktif HER2	43
Gambar IV.13	Interaksi senyawa usulan kalkon C dengan sisi aktif HER2	45
Gambar IV.14	Interaksi senyawa usulan kalkon D dengan sisi aktif HER2	46
Gambar IV.15	Interaksi senyawa usulan kalkon E dengan sisi aktif HER2	48
Gambar IV.16	Diskoneksi senyawa kalkon C	51
Gambar IV.17	Sintesis senyawa kalkon C	52
Gambar IV.18	Diskoneksi senyawa kalkon B	53
Gambar IV.19	Sintesis senyawa kalkon B	54

DAFTAR TABEL

Tabel III.1	Data parameter geometris (Å) senyawa kalkon berbasis furan dari hasil penelitian Vázquez-Vuelvas dkk. (2015)	20
Tabel III.2	Senyawa kalkon berbasis furan sebagai ligan usulan	22
Tabel IV.1	Perbandingan hasil perhitungan panjang ikatan (Å) kalkon eksperimen Vázquez-Vuelvas dkk. (2015) dengan perhitungan metode komputasi pada variasi himpunan basis DFT/B3LYP	26
Tabel IV.2	Visualisasi ESP (<i>electrostatic potential</i>) dengan kisaran pewarnaan <i>surface point</i> -6.000×10^{-2} sampai 6.000×10^{-2} dari hasil optimasi	28
Tabel IV.3	Hasil penambatan molekul ulang dan penambatan molekul terhadap protein EGFR	40
Tabel IV.4	Hasil penambatan molekul ulang dan penambatan molekul terhadap protein HER2	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Grafik korelasi nilai panjang ikatan eksperimen dengan perhitungan metode komputasi pada variasi himpunan basis DFT/B3LYP	62
Lampiran 2	Hasil perhitungan <i>molecular property</i> dan <i>drug-likeness</i> dengan molsoft pada senyawa turunan kalkon	64
Lampiran 3	Visualisasi sisi aktif EGFR secara 3D	69
Lampiran 4	Visualisasi sisi aktif HER2 secara 3D	69
Lampiran 5	<i>File output</i> hasil <i>re-docking</i> dengan EGFR	70
Lampiran 6	<i>File output</i> hasil <i>re-docking</i> dengan HER2	71
Lampiran 7	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon A dengan EGFR	72
Lampiran 8	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon B dengan EGFR	73
Lampiran 9	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon C dengan EGFR	74
Lampiran 10	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon D dengan EGFR	75
Lampiran 11	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon E dengan EGFR	76
Lampiran 12	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon A dengan HER2	77
Lampiran 13	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon B dengan HER2	78
Lampiran 14	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon C dengan HER2	79
Lampiran 15	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon D dengan HER2	80
Lampiran 16	<i>File output</i> hasil penambatan kalkon E dengan HER2	81

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

2D	: 2 Dimensi
3D	: 3 Dimensi
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
DFT	: <i>Density Function Theory</i>
B3LYP	: Becke-3-Parameter Lee-Yang-Parr
PRESS	: <i>Predicted Residual Sum of Square</i>
r	: Koefisien Korelasi
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
Ala	: Alanin
Arg	: Arginin
Asp	: Asam Aspartat
Cys	: Sistein
Gln	: Glutamin
Glu	: Asam Glutamat
Gly	: Glisina
Ile	: Isoleusin
Leu	: Leusin
Lys	: Lisin
Met	: Metionin
Phe	: Fenilalanin
Pro	: Prolin
Ser	: Serin
Thr	: Threonin
Val	: Valin