

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Alzheimer	4
2.2 Penghambat Kolinesterase.....	7
2.3 Donepezil.....	7
2.4 <i>Ginkgo biloba</i> L.....	8
2.5 <i>In-Silico</i>	11
2.6 Penambatan Molekuler.....	11
2.7 SwissADME.....	12
2.8 Aturan Lima Lipinski	12
2.9 AutoDock Vina.....	14
2.10 ProTox-II	14
2.11 Dosis Toksik dan Kelas Toksisitas.....	15
2.12 BIOVIA Discovery Studio Visualizer.....	15
2.13 MarvinSketch	16
2.14 PubChem	16
2.15 Protein Data Bank (PDB)	16
2.16 <i>Root Mean Squared Deviation</i> (RMSD)	17
2.17 <i>Intermolecular Force</i>	17
2.17.1 Gaya Dispersi atau Gaya London	18
2.17.2 Gaya Dipol-Dipol.....	19

2.17.3	Gaya Ion Dipol.....	20
2.17.4	Gaya Dipol yang Diinduksi Dipol.....	21
2.17.5	Ikatan Hidrogen.....	22
2.18	Kerangka Teori.....	23
2.19	Kerangka Konsep.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....		27
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.1.1	Jenis Penelitian.....	27
3.1.2	Rancangan Penelitian.....	27
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.3	Variabel Penelitian.....	27
3.4	Alat dan Bahan.....	28
3.4.1	Alat.....	28
3.4.2	Bahan.....	28
3.5	Langkah Penelitian.....	28
3.5.1	Prosedur Penelitian.....	28
3.5.2	Pengolahan Data.....	31
3.6	Skema Penelitian.....	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		34
4.1	Hasil.....	34
4.1.1	Preparasi Struktur.....	34
4.1.2	Penentuan Parameter <i>Grid Box</i> (Koordinat dan Ukuran <i>Grid Box</i>) dari Ligan Asli – Protein dengan Menggunakan AutoDockTools 1.5.6.....	35
4.1.3	Validasi Metode Penambatan Molekuler (<i>Re-docking</i>).....	36
4.1.4	Penambatan Protein dengan Ligan Uji Menggunakan AutoDock Vina v1.2.3.....	36
4.1.5	Visualisasi Interaksi Molekuler.....	37
4.1.6	Analisis Sifat Mirip Obat dan Profil Farmakokinetik.....	41
4.1.7	Prediksi Toksisitas.....	42
4.2	Pembahasan.....	43
4.2.1	Preparasi Struktur.....	44
4.2.2	Penentuan Parameter <i>Grid Box</i> (Koordinat dan Ukuran <i>Grid Box</i>) dari Ligan Asli – Protein dengan Menggunakan AutoDockTools 1.5.6.....	45
4.2.3	Validasi Metode Penambatan Molekuler (<i>Re-docking</i>).....	45
4.2.4	Penambatan Protein dengan Ligan Uji Menggunakan AutoDock Vina v1.2.3.....	45
4.2.5	Visualisasi Interaksi Molekuler.....	46
4.2.6	Analisis Sifat Mirip Obat dan Profil Farmakokinetik.....	49

4.2.7	Prediksi Toksisitas	51
BAB V PENUTUP	54
5.1	Kesimpulan.....	54
5.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Ukuran <i>grid box</i> dengan nilai energi afinitas dan RMSD.....	35
Tabel 4.2 Hasil RMSD posisi ligan asli sebelum dan sesudah penambatan.....	36
Tabel 4.3 Nilai energi afinitas dari ligan asli dan ligan uji	36
Tabel 4.4 Kesamaan residu asam amino antara ligan asli dengan 10 ligan uji.....	37
Tabel 4.5 Tipe interaksi hidrogen yang terjadi pada ligan asli dan 10 ligan uji dengan protein.....	38
Tabel 4.6 Residu asam amino dari interaksi ligan asli dan 10 ligan uji dengan protein	39
Tabel 4.7 Sifat mirip obat (Aturan Lipinski) dari ligan asli dan 10 ligan uji.....	41
Tabel 4.8 Profil farmakokinetik ligan asli dan 10 ligan uji	42
Tabel 4.9 Prediksi toksisitas ligan asli dan 10 ligan uji	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Diagram skematik yang menunjukkan lima target terapi terpenting pada penyakit Alzheimer	5
Gambar 2.2 Transmisi asetilkolin (ACh) melalui sinaps (transmisi kolinergik) dan aksi asetilkolinesterase (AChE) pada asetilkolin. ACh: asetilkolin; AChE: asetilkolinesterase; PAS: situs anionik perifer; CAS: situs aktif katalitik; TRY: triptofan; SER: serin; HIS: histidin; GLU: glutamat	6
Gambar 2.3 Gambaran umum penyakit Alzheimer. Asetilkolinesterase (AChE) adalah enzim kunci dalam hidrolisis <i>neurotransmitter</i> asetilkolin menjadi asetat dan kolin dan merupakan target potensial untuk sebagian besar obat klinis yang digunakan untuk mengobati penyakit Alzheimer	7
Gambar 2.4 Struktur dari donepezil	8
Gambar 2.5 Daun <i>Ginkgo biloba</i> L.	9
Gambar 2.6 Struktur kimia dari senyawa aktif utama dalam daun <i>G. biloba</i> L. dan komponen utama dalam ekstrak daun <i>G. biloba</i> L. (A) bilobalida, (B) ginkgolida A, (C) ginkgolida B, (D) ginkgolida C, (E) isorhamnetin, (F) kaempferol, (G) kuersetin, (H) asam ginkgolik, (I) rutin, (J) mirisetin. Ginkgolida yang terkandung dalam <i>G. biloba</i> L. termasuk ke dalam kelompok diterpen, sedangkan bilobalida termasuk seskuiterpen. Flavonol utama daun <i>G. biloba</i> L. adalah kaempferol, kuersetin dan isorhamnetin	10
Gambar 2.7 Aturan 5 Lipinski	13
Gambar 2.8 Distribusi simetris awan muatan elektronik	18
Gambar 2.9 Atom A dengan dipol sesaat, kerapatan elektron lebih banyak di sebelah kanan. Atom B dengan dipol induksi	19
Gambar 2.10 Atom A kerapatan elektronnya lebih banyak di sisi kiri. Atom B dengan dipol induksi	19
Gambar 2.11 Distribusi awan elektron dalam HCl – molekul polar	20
Gambar 2.12 Interaksi dipol-dipol antara dua molekul HCl	20
Gambar 2.13 Representasi simbolis dari gaya ion dipol yang menggambarkan ion Na ⁺	20
Gambar 2.14 Interaksi dipol terinduksi dipol antara dipol permanen dan dipol terinduksi	21
Gambar 2.15 Contoh pembentukan ikatan hidrogen	22

Gambar 4.1 Hasil pengunduhan senyawa kompleks dari <i>website</i> Protein Data Bank (rcsb.org); PDB ID: 4EY7	34
Gambar 4.2 Hasil preparasi protein (a) dan ligan asli (b; donepezil: E20604) dari senyawa kompleks	34
Gambar 4.3 Hasil pengunduhan dan preparasi ligan uji; (A) bilobalida, (B) ginkgolida A, (C) ginkgolida B, (D) ginkgolida C, (E) isorhamnetin, (F) kaempferol, (G) kuersetin, (H) asam ginkgolik, (I) rutin, (J) mirisetin	35
Gambar 4.4 Hasil RMSD dari posisi ligan asli (nilai RMSD = 0,3504 Å; posisi ligan asli sebelum penambatan berwarna kuning dan posisi ligan asli sesudah penambatan berwarna abu-abu)	36

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Grid box</i> ligan asli	62
Lampiran 2. Energi afinitas ligan asli dari <i>command prompt</i> dengan tiap pengaturan ukuran <i>grid box</i> yang dinaikan 1 poin.....	63
Lampiran 3. Energi afinitas ligan asli dan ligan uji dari <i>command prompt</i>	64
Lampiran 4. Visualisasi interaksi molekuler dan residu asam amino untuk ligan asli dan ligan uji dalam bentuk 3D dan 2D	67
Lampiran 5. Ikatan ligan asli dan ligan uji.....	72
Lampiran 6. Kode SMILES dari ligan asli dan ligan uji.....	74
Lampiran 7. SwissADME pada ligan asli dan ligan uji	76
Lampiran 8. Prediksi toksisitas pada ligan asli dan ligan uji	82