

DAFTAR ISI

BAB I. Pendahuluan.....	1
I.I Latar Belakang.....	1
I.2 Identifikasi Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	5
I.5 Waktu dan Tempat.....	5
BAB II. Tinjauan Pustaka.....	6
II.1. Kanker.....	6
1. Pembedahan.....	7
2. Strategi <i>Antigen agent</i> dan <i>triplex agent</i>	7
3. Imunterapi Kanker.....	7
4. Terapi Gen untuk Kanker.....	7
5. Terapi Radiasi.....	8
6. Kemoterapi.....	8
II.2 Ovarium.....	9
II.3 Kanker Ovarium.....	9
1. Tumor Epithelial.....	10
2. Tumor Germinal.....	11
3. Tumor Stromal.....	11
a. Hipotesis <i>incessant ovulation</i>	11
b. Hipotesis Androgen.....	12
II.4 Klasifikasi Obat Kanker.....	12
II.5 Klasifikasi Tanaman.....	13
II.6 Mekanisme Senyawa Timokuinon.....	14
II.7 Timokuinon turunan dari <i>Nigella sativa</i> L.....	15
II.8 Metode Komputasi.....	15

II.9 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas.....	16
II.10 Optimasi Geometri.....	17
II.11 Model Pendekatan Free-Wilson.....	18
II.12 Model Pendekatan HKSA Hansch.....	19
II.12.1 Parameter Sifat Fisikokimia.....	20
1. Parameter Hidrofobik (π).....	20
2. Parameter Elektronik (δ).....	21
3. Parameter Sterik.....	22
II.12.2 Analisis Statistika dalam HKSA Model Hansch...	23
a. Regresi linear.....	23
b. Regresi non linear.....	24
c. Kriteria statistika.....	24
II.12.3 Modifikasi Struktur Model Pendekatan Topliss....	26
II.13 <i>Molecular Docking</i>.....	30
II.13.1 Ligan dan Reseptor.....	32
II.14 Prediksi Toksisitas.....	33
BAB III. Metodologi Penelitian.....	33
BAB IV. Alat dan Bahan.....	35
IV.1 Piranti keras dan lunak.....	35
IV.2 Senyawa model.....	35
BAB V. Prosedur Penelitian.....	36
V.1 Studi Literatur Data Set.....	36
V.2 Pemodelan Struktur 2D dan 3D.....	36
V.3 Optimasi Geometri Senyawa Timokuinon.....	36
V.4 Perhitungan Deskriptor.....	36
V.5 Analisis Statistika dan Penentuan Persamaan HKSA...	37
V.6 Validasi Model HKSA.....	37
V.7 Desain Senyawa Baru.....	38

V.8 Studi Interaksi dengan <i>Molecular Docking</i>	38
V.8.1 Preparasi Ligan dan Protein.....	38
V.8.2 Validasi <i>Redocking</i>	39
V.8.3 Docking Ligan Uji.....	39
V.9 Prediksi Toksisitas.....	39
BAB. VI Hasil dan Pembahasan.....	40
VI.1 Data Set Senyawa.....	40
VI.2 Optimasi Geometri.....	41
VI.3 Perhitungan Deskriptor.....	42
A. Parameter Hidrofobik.....	43
B. Parameter Elektronik.....	44
C. Parameter Sterik.....	46
D. Parameter Termodinamika.....	48
VI.4 Permodelan Persamaan HKSA dengan (MLR).....	50
VI.5 Validasi Persamaan HKSA.....	55
VI.6 Desain Senyawa Baru.....	56
VI.7 Simulasi <i>Docking</i>	58
VI.7.1 Validasi <i>docking</i>	60
VI.7.2 <i>Docking</i> Senyawa Uji.....	65
VI.7.3 Interaksi Ikatan Senyawa Uji.....	67
a. Interaksi Hidrogen.....	67
b. Interaksi Hidrofobik.....	69
VI.8 Prediksi Toksisitas.....	70
a. Uji Mutagenitas.....	70
b. Uji Karsinogenitas.....	72
c. Toksisitas pada Jantung (Kardiotoksisitas).....	72
BAB VII. Kesimpulan dan Saran.....	74
VII.1 Kesimpulan.....	74

VII.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. Kanker Ovarium.....	10
Gambar II.2. Struktur Timokuinon pada <i>Nigella sativa</i> L.....	14
Gambar II.3. Skema Model Pendekatan Topliss.....	27
Gambar VI.1. Hubungan antara Log IC ₅₀ prediksi dan Log IC ₅₀ eksperimen sebelum penghilangan data yang menyimpang.....	53
Gambar VI.2. Hubungan antara Log IC ₅₀ prediksi dan Log IC ₅₀ eksperimen setelah penghilangan data yang menyimpang.....	54
Gambar VI.3. Struktur Senyawa induk dan posisi substitusi.....	57
Gambar VI.4 Overlay posisi ligan hasil <i>re-docking</i> dengan hasil kristalografi.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel II.1. Nilai Tetapan Substituen yang digunakan Substituen Aromatik menurut Model Pendekatan Topliss.....	29
Tabel VI.1. Data Set Senyawa Timokuinon.....	40
Tabel VI.2. Nilai Deskriptor Hidrofobik dari Senyawa Turunan Timokuinon.....	43
Tabel VI.3. Nilai Deskriptor Elektronik dari Senyawa Turunan Timokuinon.....	46
Tabel VI.4. Nilai Deskriptor Sterik dari Senyawa Turunan Timokuinon.....	47
Tabel VI.5. Nilai Deskriptor Termodinamika dari Senyawa Turunan Timokuinon.....	49
Tabel VI.6. Model <i>Summary</i> SPSS.....	51
Tabel VI.7. Validasi Persamaan HKSA.....	55
Tabel VI.8. Karakteristik Target Docking.....	59
Tabel VI.9. Interaksi Asam Amino dengan Ligan Alami.....	64
Tabel VI.10. Nilai Energi Bebas Ikatan (ΔG) dan Konstanta Inhibisi (K_i).....	66
Tabel VI.11. Prediksi Toksisitas (Prediksi Mutagenitas dengan ASMES Tes).....	71
Tabel VI.12. Prediksi Toksisitas (Prediksi Karsinogenitas dan resiko inhibisi pada HeRG).....	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Perhitungan Deskriptor.....	83
Lampiran 2. Koefisien validasi LOO (q^2).....	84
Lampiran 3. Data Perhitungan 10 Substitusi untuk Senyawa Baru.....	85
Lampiran 4. Senyawa dan Protein <i>docking</i> 6IAR.....	86
Lampiran 5. Perbandingan Interaksi Ikatan Hidrogen pada ligan alami dengan ligan uji.....	95