

FARMAKOLOGI MOLEKULER

Oleh
Fifteen Aprila Fajrin
Ika Puspita Dewi

UPT PERCETAKAN & PENERBITAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019

FARMAKOLOGI MOLEKULER

Penulis:

Fifteen Aprila Fajrin
Ika Puspita Dewi

Desain Sampul dan Tata Letak

Antonius Nugraha Widhi
Risky Fahriza
M. Arifin
M. Hosim

ISBN: 978-623-7226-52-9

Penerbit:

UPT Percetakan & Penerbitan Universitas Jember

Redaksi:

Jl. Kalimantan 37
Jember 68121
Telp. 0331-330224, Voip. 00319
e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Distributor Tunggal:

UNEJ Press
Jl. Kalimantan 37
Jember 68121
Telp. 0331-330224, Voip. 0319
e-mail: upt-penerbitan@unej.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak tanpa ijin tertulis dari penerbit, sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, *photoprint*, maupun *microfilm*.

KATA PENGANTAR

Saat ini, penelitian mengenai mekanisme kerja obat terkait pengembangan obat baru telah menjurus ke arah molekuler. Hal ini bertujuan supaya terapi obat yang dihasilkan menjadi lebih spesifik dan selektif pada target, sehingga efek samping yang tidak diharapkan terkait penggunaan obat menjadi minimum. Oleh sebab itu studi mengenai farmakologi molekuler saat ini mulai berkembang.

Terbitnya buku mengenai Farmakologi Molekuler ini tentunya akan memperkaya khasanah ilmu pengetahuan kita di Indonesia sehingga tidak lagi tertinggal oleh negara lain di dunia. Buku ini berisi tentang mekanisme molekuler dari beberapa target obat sebagai pengobatan penyakit. Meskipun Farmakologi Molekuler umumnya diidentikkan dengan sulit dan kompleks, namun pada buku ini berusaha ditulis dengan lebih ringan tanpa mengurangi esensi di dalamnya. Buku ini juga memperlihatkan betapa pentingnya penemuan obat baru berbasis farmakologi molekuler. Bahwa pada akhirnya, kita harus kembali untuk mempelajari bagian terkecil dari tubuh kita, untuk mengobati diri kita.

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt

PRAKATA

Alhamdulillahirobbil 'alamin banyak nikmat yang Allah berikan, tetapi sedikit sekali yang kami ingat. Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan kami kekuatan dan petunjuk untuk menyelesaikan buku ajar dengan judul "Farmakologi Molekuler Dasar untuk Farmasi" dengan baik.

Buku ajar ini disusun berdasarkan kebutuhan akan pentingnya farmakologi molekuler bagi mahasiswa farmasi, terutama untuk memahami konsep mekanisme penyakit dan terapi obat. Namun, tentu saja tidak terbatas bagi mahasiswa Farmasi namun juga bagi mahasiswa Ilmu Kesehatan lainnya. Dengan adanya buku ini, diharapkan mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan mekanisme molekuler target aksi obat di dalam tubuh dan aplikasinya dalam pengobatan suatu penyakit. Pemahaman ini diharapkan menjadi pembelajaran bagi pengembangan terapi baru di dunia kesehatan.

Kami menyadari bahwa dalam penulisan buku ajar ini tidak lepas dari peran serta berbagai pihak yang dengan tulus memberikan bantuan baik pikiran maupun tenaga sehingga buku ajar ini terselesaikan. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Pengembangan Pembelajaran dan Penjaminan Mutu (LP3M) Universitas Jember yang telah memberikan Hibah Buku Ajar Tahun Anggaran 2019.

Kami juga menyadari sepenuhnya, bahwa buku ajar ini masih jauh dari sempurna. Oleh sebab itu, adanya kritik dan saran yang membangun kami harapkan demi perbaikan buku ajar ini ke depannya. Pada akhirnya, kami mengharap buku ajar ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan tentu saja bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Jember, November 2019
Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xiii
TINJAUAN MATA KULIAH	1
BAB 1 Tinjauan Umum tentang Farmakologi Molekuler	3
1.1 Pendahuluan	3
1.2 Farmakologi Molekular dan Penemuan Obat	3
1.3 Target Obat	5
1.4 Transporter Neurotransmitter.....	5
1.5 Protein Kinase	7
1.6 Rangkuman	8
1.7 Bahan Diskusi	8
1.8 Rujukan	9
1.9 Latihan soal	9
BAB 2 Pendahuluan Target Aksi Obat	11
2.1 Pendahuluan	11
2.2 Protein Pembawa	11
2.3 Kanal Ion.....	12
2.4 Enzim	15
2.5 Reseptor	16
2.6 Reseptor dan Mekanisme Transduksi Sinyal.....	16
2.7 Rangkuman	20
2.8 Bahan Diskusi	20
2.9 Rujukan	20
2.10 Latihan Soal	20
BAB 3 Reseptor Kanal Ion sebagai Target Aksi Obat	21
3.1 Pendahuluan	21
3.2 Mengetahui Potensial Membran	21
3.3 Kanal Natrium Teraktivasi Voltase sebagai Target Penemuan Obat	23
3.4 Kanal Kalium Teraktivasi Voltase sebagai Target Kerja Obat	30

3.5	Kanal Kalsium Teraktivasi Voltase sebagai Target Kerja Obat.....	32
3.6	Kanal Klorida Teraktivasi Voltase sebagai Target Kerja Obat.....	33
3.7	Rangkuman	34
3.8	Bahan Diskusi	35
3.9	Rujukan.....	35
3.10	Latihan Soal	35
BAB 4 Reseptor Terikat Protein G sebagai Target Aksi Obat..		37
4.1	Pendahuluan.....	37
4.2	Struktur Molekul GPCR	38
4.3	Klasifikasi GPCR.....	39
4.4	Pengaktifan GPCR.....	41
4.5	Protein G Heterotrimerik	41
4.6	Keluarga Protein G Heterotrimerik	42
4.7	Pengaktifan Protein G Heterotrimerik	42
4.8	Jalur Transduksi Sinyal.....	43
4.9	Rangkuman	44
4.10	Bahan Diskusi.....	45
4.11	Rujukan.....	45
4.12	Latihan soal.....	45
Bab 5 Reseptor Tirosin Kinase sebagai Target Aksi Obat.....		47
5.1	Pendahuluan.....	47
5.2	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).....	48
5.3	Insulin dan Insulin like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R).....	49
5.4	Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR).....	49
5.5	Fibroblast growth factor receptor (FGFR).....	50
5.6	Reseptor Insulin	50
5.7	Reseptor Tirosin Kinase pada Kanker	50
5.8	Rangkuman	51
5.9	Bahan Diskusi.....	51
5.10	Rujukan.....	51
5.11	Latihan soal.....	52
Bab 6 Reseptor Inti sebagai Target Aksi Obat.....		53
6.1	Pendahuluan.....	53
6.2	Reseptor Inti.....	53
6.3	Modulator dan Modulator Selektif pada Reseptor Inti ..	55

6.4	Reseptor Glukokortikoid.....	56
6.5	Reseptor Progesteron	56
6.6	Reseptor Estrogen	57
6.7	Penemuan terkait Reseptor Inti.....	57
6.8	Reseptor Inti pada Penyakit Metabolik.....	58
6.9	Rangkuman	60
6.10	Bahan Diskusi	60
6.11	Rujukan	61
6.12	Latihan soal.....	61
Bab 7 Mekanisme Molekular pada Resistensi Antibiotika		63
7.1	Pendahuluan.....	63
7.2	Mekanisme Resistensi Antibiotika	63
7.3	Pembagian Kelas Antibiotika dan Mekanisme Resistensi.	69
7.4	Alternatif untuk Mengatasi Resistensi Antibiotika.....	70
7.5	Rangkuman	72
7.6	Bahan Diskusi	72
7.8	Latihan soal.....	73
Bab 8 Mekanisme Molekular Terapi Obat pada Nyeri Kronik.....		75
8.1	Pendahuluan.....	75
8.2	Penggolongan Nyeri Kronik	76
8.3	Proses Penghantaran Nyeri	77
8.4	Mekanisme Molekular pada Nyeri Kronik	79
8.5	Target Molekuler Obat pada Nyeri Kronik.....	85
8.6	Penelitian yang Berkaitan dengan Penemuan Obat untuk Nyeri Kronik	90
8.7	Rangkuman	91
8.8	Bahan Diskusi	91
8.9	Rujukan	91
8.10	Latihan soal.....	94
Bab 9 Mekanisme Molekular Terapi Obat Pada Nyeri Neuropati Diabetes.....		95
9.1	Pendahuluan.....	95
9.2	Patogenesis Diabetes Neuropati.....	96
9.3	Mekanisme Molekular pada Nyeri Neuropati Diabetes.....	100
9.4	Peranan TRPV1 pada Nyeri Neuropati Diabetes.....	104
9.5	Rangkuman	108

9.6	Bahan Diskusi.....	109
9.7	Rujukan.....	109
9.8	Latihan soal.....	111
Bab 10 Mekanisme Molekular 6-Shogaol pada Nyeri Kronik.		113
10.1	Pendahuluan.....	113
10.2	Penelitian Jahe yang Berkaitan dengan Fungsi Saraf..	114
10.3	Senyawa 6-Shogaol sebagai Agonis TRPV1.....	115
10.4	Rangkuman	116
10.5	Bahan Diskusi.....	116
10.6	Rujukan.....	116
10.7	Latihan soal.....	118
DAFTAR PUSTAKA		119
GLOSARIUM.....		127
INDEKS		133
RINGKASAN BUKU.....		135
BIOGRAFI PENULIS		137

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1	Metode Berbasis Farmakologi Molekuler yang Digunakan Untuk Investigasi Target Obat (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	4
Gambar 1. 2	Skema Proses Penemuan Obat Baru (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	5
Gambar 1. 3	Klasifikasi Transporter Neurotransmitter (disadur dari Gether dkk., 2006)	6
Gambar 2. 1	Protein transmembran pada lipid bilayer membran sel (disadur dari Campbell dan Cohall, 2017)	11
Gambar 2. 2	Perbedaan sistem protein pembawa symport dan antiport (disadur dari Campbell dan Cohall, 2017)	12
Gambar 2. 3	Klasifikasi Kanal Ion. (a) merupakan kanal ion teraktivasi ligan yang terdiri dari satu keluarga multi-subunit transmembran. Kanal ion ini dapat diaktifkan oleh asam amino (glisin, glutamat, GABA), 5-hidroksitriptamin (5-HT), asetilkolin (ACh) dan ATP. (B) merupakan kanal yang teraktivasi voltase yang juga merupakan muti-subunit protein yang terbuka karena adanya perubahan potensial membran (disadur dari Dickenson dkk, 2013)	14
Gambar 2. 4	Ikatan Antara Enzim dengan Obat (disadur dari Campbell dan Cohall, 2017).	15
Gambar 3. 1	Mekanisme Terjadinya Potensial Aksi (disadur dari https://courses.lumenlearning.com)	21
Gambar 3. 2	Struktur dari Kanal Natrium Teraktivasi Voltase (disadur dari Waszkielewicz dkk., 2013).	25
Gambar 3. 3	Arsitektur Kanal Natrium (disadur dari Ruiz dan Kraus, 2015)	25
Gambar 3. 4	Mekanisme Pengaktifan dan Penginaktifan Kanal Natrium (disadur dari Bagal dkk., 2015)	26
Gambar 3. 5	Distribusi Kanal Natrium dan Efek Disfungsi pada Tubuh Manusia (disadur dari Ruiz dan Kraus, 2015)	27
Gambar 3. 6	Obat Modulator Kanal Natrium Generasi Pertama (disadur dari Bagal dkk., 2015).	28

Gambar 3. 7	Obat Modulator Kanal Natrium Generasi Kedua (disadur dari Bagal dkk., 2015)	29
Gambar 3. 8	Perbedaan Struktur Kanal Subkeluarga Kv1 dan Kv4 (disadur dari Waszkielewicz dkk., 2013).	32
Gambar 3. 9	Struktur Kanal Kalsium (disadur dari Waszkielewicz dkk., 2013)	33
Gambar 3. 10	Struktur dan Mekanisme Pengaturan Kanal Klorida (disadur dari Verkman dan Galietta, 2009)	34
Gambar 4. 1	Struktur GPCR (disadur dari Dickenson dkk., 2013). (a) model GPCR yang terdiri dari 7 transmembran (1-7) dan heliks 8; tiga simpul ekstraseluler (e1-e3); dan 3 simpul intraseluler (i1-i3). (b) Tujuh transmembran disusun sedemikian rupa sehingga membentuk tempat ikatan untuk ligan.	39
Gambar 4. 2	Perbedaan Struktur GPCR Kelas A, B dan C (disadur dari Diskenson dkk., 2013)	40
Gambar 4. 3	GPCR dan Pengaktifan Protein G Heterotrimerik (disadur dari Dickenson dkk., 2013). (a) Protein G yang terdiri dari 3 subunit (α , β , γ) mengikat GDP pada keadaan basal atau inaktif. (b) Adanya agonis akan menyebabkan pergeseran ikatan GDP pada subunit alfa dan digantikan oleh GTP. (c) α -GTP dan subunit $\beta\gamma$ terdisosiasi dari satu sama lain dan dari reseptor yang diaktifkan. (d) α -GTP dan subunit $\beta\gamma$ berinteraksi dengan protein efektor (fosfolipase C, adenilat siklase dan kanal ion). (e) aktivitas GTPase meningkat dan menyebabkan hidrolisis GTP menjadi GDP dengan melepaskan fosfat.	41
Gambar 4. 4	GPCR Memediasi Pengaktifan PLC dan AC. (a) GPCR mengikat protein Gq/11 menstimulasi pengaktifan fosfolipase (PLC β) melalui G α_q -GTP. Subunit G $\beta\gamma$ yang dilepaskan dari Gi/o-PCR juga dapat menstimulasi PLC β . (b) GPCR yang mengikat Gs menstimulasi AC melalui G α_s -GTP. Subunit $\beta\gamma$ juga dapat menstimulasi AC. GPCR yang mengikat protein G $_{i/o}$ menghambat AC melalui G $_{ai/o}$ (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	44
Gambar 5. 1	Mekanisme Pengaktifan Reseptor Tirosin Kinase (disadur dari Du dan Lovly., 2018). (A) Pada keadaan normal, RTK diaktifkan melalui dimerisasi inter-molekul karena adanya ligan, menyebabkan pengaktifan kinase dan fosfosilasi	

	pada bagian akhir -C reseptor; (B) terjadinya mutasi yang menyebabkan pengaktifan RTK; (C) Ekspresi yang berlebihan dari RTK sebagai hasil amplifikasi gen RTK yang menyebabkan peningkatan jumlah reseptor	48
Gambar 6. 1	Sinyal Reseptor Inti (disadur dari Sever dan Glass, 2013)	55
Gambar 6. 2	Struktur dan Mekanisme Aksi Reseptor Inti (Burriss dkk., 2013)	56
Gambar 6. 3	Perkembangan Obat SERM (disadur dari Burriss dkk., 2013)	58
Gambar 6. 4	Aktivitas LXR pada Hati (disadur dari Schulman, 2010). Pengaktifan LXR menyebabkan peningkatan pengaturan ABCG5, ABCG8 dan Cyp7A1 yang menyebabkan ekskresi dan katabolisme kolesterol. Peningkatan Idol menyebabkan peningkatan degradasi reseptor LDL dan menurunkan ambilan kolestrol ke hati	59
Gambar 6. 5	Aktivitas LXR pada Makrofag (disadur dari Schulman, 2010). Pengaktifan LXR akan menyebabkan hambatan transpor kolesterol melalui indksi ABCA1 dan ABCG1, menghambat stres retikulum endoplasma melalui pengaktifan SREBP1 dan SCD1 serta menghambat inflamasi melalui represi NFKB	60
Gambar 7. 1	Mekanisme Intrinsik dari Resistensi pada Antibiotika Beta-laktam (disadur dari Blair dkk., 2015). Antibiotika beta-laktam menarget penicillin-binding protein (PBP). Antibiotika A masuk melalui celah porin dan mencapai target PBP. Antibiotika B juga mampu masuk melalui celah porin, namun berbeda dengan antibiotika A, antibiotika B dengan mudah dapat diefluks ke luar sel. Antibiotika C tidak mampu menembus membran terluar sehingga tidak mampu mencapai target PBP.	64
Gambar 7. 2	Jalur Regulasi Efluks Multi obat (disadur dari Blair dkk., 2015). (a) Ekspresi pompa efluks resistance nodulation division (RND); (b) Mutasi pada gen aktivator AraC, jika ekspresinya meningkat akan meningkatkan aktivitas RND; (c) Mutasi pada gen represor keluarga Tet, jika ekspresinya meningkat akan meningkatkan aktivitas RND; (d) antibiotika berikatan dengan represor MarR dan	

	menyebabkan perubahan konformasi sehingga meningkatkan aktivitas RND.	66
Gambar 7. 3	Perubahan Target (disadur dari Blair dkk., 2015). (a) Antibiotika mampu berikatan dengan bakteri target. (b) Mutasi pada sisi target akan menyebabkan menurunnya afinitas ikatan antara antibiotika dan target sehingga menurunkan efek. (c) Modifikasi target dengan penambahan gugus kimia mencegah antibiotika berikatan dengan target.	67
Gambar 7. 4	Interaksi Langsung dengan Antibiotika (disadur dari Blair dkk., 2015). (a) Antibiotika mampu berikatan dengan bakteri target. (b) Produksi enzim dari bakteri untuk menghancurkan antibiotika (contohnya beta-laktamase) menyebabkan hambatan ikatan antara antibiotika dengan target. (c) Produksi enzim yang memodifikasi struktur antibiotika (contohnya aminoglycoside-modifying enzyme) mencegah ikatan antara antibiotika dengan target.	69
Gambar 7. 5	Pembagian Kelas Antibiotika dan Mekanisme Resistensi yang Berkaitan (disadur dari Pontes dkk., 2018)	70
Gambar 7. 6	Mekanisme Aksi dari Dua Kelas Antibiotika Adjuvan (disadur dari Pontes dkk., 2018)	71
Gambar 8. 1	Mekanisme Terjadinya Nosiseptif (disadur dari Keane dan O'Toole, 2003)	78
Gambar 8. 2	Mekanisme Terjadinya Nyeri Inflamasi (disadur dari Yudcovitch, 2011)	80
Gambar 8. 3	Konsep Terjadinya Nyeri Neuropati (disadur dari Vinik dkk, 2000; medscape.com)	82
Gambar 8. 4	Struktur Molekular dari Reseptor NMDA (disadur dari Snijdelaar, 2005)	88
Gambar 8. 5	Ilustrasi Skema Jalur Reseptor NMDA pada Sensitiasi Sentral (disadur dari Petrenko dkk., 2003)	89
Gambar 8. 6	Target Molekular pada Obat Nyeri (disadur dari Heinzmann dan McMahan, 2011)	90
Gambar 10. 1	Rumus struktur 6-shogaol (ChemDraw Ultra 12.0.3.1216)	113

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Target Obat pada Kanal Ion (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	13
Tabel 3. 1	Distribusi dan Klasifikasi Kanal Natrium (disadur dari Ruiz dan Kraus, 2015)	24
Tabel 3. 2	Klasifikasi Kanal Kalium (disadur dari Waskielewicz dkk., 2013)	31
Tabel 3. 3	Penggolongan Kanal Kalsium dan Antagonisnya (disadur dari Waszkielewicz dkk., 2013)	32
Tabel 4. 1	Anggota Keluarga GPCR yang Diketahui (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	38
Tabel 4. 2	Klasifikasi GPCR: Sistem GRAFS dan A-F (disadur dari Dickenson dkk., 2013)	40
Tabel 6. 1	Beberapa Contoh Reseptor Inti (disadur dari Sever dan Glass, 2013)	54
Tabel 7. 1	Contoh Peningkatan Ekspresi dari Pompa Efluks Bakteri dan Resistensinya (Pontes dkk., 2018)	65
Tabel 10. 1	Prediksi afinitas senyawa turunan gingerol dan shogaol terhadap TRPV1 (3J9J) menggunakan AutoDock Vina (Fajrin dkk., 2018)	115

TINJAUAN MATA KULIAH

Deskripsi singkat mata kuliah

Mata kuliah ini berisi tentang transduksi sinyal dan mekanisme aksi obat pada berbagai target aksi seperti kanal ion, enzim, transporter dan reseptor. Selain itu mata kuliah ini juga menjelaskan contoh mekanisme molekular suatu obat pada penyakit tertentu.

Capaian pembelajaran mata prodi

Sikap:

Mahasiswa mampu bekerjasama dan memiliki kepekaan sosial serta kepedulian terhadap masyarakat dan lingkungannya.

Pengetahuan:

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan mekanisme molekular target aksi obat di dalam tubuh dan aplikasinya dalam pengobatan suatu penyakit.

Keterampilan umum:

Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis sistematis, dan inovatif dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang kefarmasian.

Keterampilan khusus:

Mahasiswa mampu memahami prinsip penemuan obat baru dari bahan alam dan sintesis.

Capaian pembelajaran mata kuliah

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan mekanisme molekular target aksi obat di dalam tubuh dan aplikasinya dalam pengobatan suatu penyakit.

Bahan kajian

Buku ini berisi mengenai tinjauan umum mengenai farmakologi molekular, pendahuluan tentang target aksi obat, reseptor kanal ion sebagai target obat, reseptor terikat protein G sebagai target obat, reseptor tirosin kinase sebagai target aksi obat, reseptor inti sebagai target aksi obat, mekanisme molekular resistensi antibiotika, mekanisme molekular terapi obat pada nyeri kronik, mekanisme molekular terapi obat pada nyeri neuropati diabetes, mekanisme molekular senyawa 6-shogaol pada nyeri kronik

Pedoman umum penggunaan buku

Buku ini digunakan sebagai penunjang mata kuliah Farmakologi dan Toksikologi serta Farmakologi Molekuler bagi mahasiswa Fakultas Farmasi

DAFTAR PUSTAKA

1. Alleman, C.J.M., Westerhout, K.Y., Hensen, M., Chambers, C., Stoker, M., Long, S., van Nooten, F.E., 2015. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 109: 215–225.
2. Areti, A., Yerra, V.G., Naidu, V., Kumar, A., 2014. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*, 2: 289–295.
3. Bagal, SK., Marro, BE., Owen, RM., Storer, RI., Swain, NA., 2015. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets, *Channels*, 9(6): 360-366
4. Barret, K., Brooks, H., Boitano, S., Barman, S., 2010. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd Edition, New York : McGraw Hill Companies Inc, p. 167-172.
5. Baumann, T.J., Strickland, J., 2008. Pain Managemen, In Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. (Eds), *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*. 7th Edition, New York : Mc Graw Hill Companies Inc, p. 989-1003.
6. Bennet, MW., Larkman, PM., 2007. The Action Potential, *Practical Neurology*, 7: 192-197.
7. Bhattarai, S., Tran, V.H., Duke, C.C., 2007. Stability of [6]-gingerol and [6]- shogaol in simulated gastric and intestinal fluids. *J. Pharm. Biomed. Anal*, 45: 648–653.
8. Brenner, G. J., 2002. Neuronal Basis of Pain. In: Ballantyne, J., Fishman, S., dan Abdi, S. (Eds). *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. 2nd Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publisher, p. 7.
9. Burris, TP., Solt, LA., Wang, Y., Crumbley, C., Banerjee, S., Griffett, K., Lundasen, T., Hughes, T., Kojetin, DJ., *Nuclear Receptors and their selective pharmacologic modulators*, *Pharmacological Reviews*, 2013, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.
10. Campbell dan Cohall, 2017. *Pharmacodynamics-a pharmacognosy perspective*, *Pharmacognosy*, Elsevier.
11. Chen, H., Lv, L., Soroka, D., Warin, R.F., Parks, T.A., Hu, Y., Zhu, Y., Chen, X., Sang, S., 2012. Metabolism of 6-shogaol in mice and in cancer cels. *Drug.Metab. Dispos*, 40:742-753.
12. Choi, J.G., Kim, S.Y., Jeong, M., Oh, M.S., 2018.

- Pharmacotherapeutic potential of ginger and its compounds in age-related neurological disorders. *Pharmacol. Ther.*, 182: 56–69.
13. Dickenson, J., Freeman, F., Mills, CL., Sivasubramaniam, S., Thode, C., 2013. *Molecular Pharmacology: From DNA to Drug Discovery*, 1st Edition, New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, pp 1-12.
 14. Dickenson, J., Freeman, F., Mills, CL., Sivasubramaniam, S., Thode, C., 2013. *Molecular pharmacology: from DNA to drug discovery*, 1st Edition, Chapter 3, G protein-coupled receptor, New Jersey: John Wiley & Sons Ltd, pp 31-70.
 15. Du, Z., Lovly, CM., Mechanism of tyrosine kinase activation in cancer, *Molecular Cancer*, 17: 58.
 16. Dugasani, S., Pichika, M.R., Nadarajah, V.D., Balijepalli, M.K., Tandra, S., Korlakunta, J.N., 2010. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J. Ethnopharmacol.*, 127: 515–520.
 17. Farmer, K.L., Li, C., Dobrowsky, R.T., 2012. Diabetic Peripheral Neuropathy: Should a Chaperone Accompany Our Therapeutic Approach? *Pharmacol. Rev.*, 64: 880–900.
 18. Fajrin, FA., Nugroho, AE., Nurrochmad, A., Susilowati, R., 2018. Molecular docking analysis of ginger active compound on transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1).
 19. Fasick, V., Spengler, R.N., Samankan, S., Nader, N.D., Ignatowski, T.A., 2015. The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 53: 139–159.
 20. Feldman, E.L., Nave, K.A., Jensen, T.S., Bennett, L.H., 2017. *New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanism, Bioenergetics, and Pain.* *Neuron*, 93: 1296-1313.
 21. Fowler, M.J., 2008. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin. Diabetes*, 26: 77–82.
 22. Freeman, O.J., Unwin, R.D., Dowsey, A.W., Begley, P., Ali, S., Hollywood, K.A., Rustogi, N., Petersen, R.S., Dunn, W.B., Cooper, G.J.S., Gardiner, N.J., 2016. Metabolic dysfunction is restricted to the sciatic nerve in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 65(1): 228-238
 23. Gu, X., Wu, X., Liu, Y., Cui, S., Ma Z., 2009. Tyrosine Phosphorylation of the N- Methyl-D-Aspartate Receptor 2B Subunit in Spinal Cord Contributes to Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia : the Preventive Effect of Ketamine,

- Molecular Pain, 76(5): 1-9.
24. Gundogdu, B.M., 2006. Diabetic peripheral neuropathy: an update on pathogenesis and management. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 6: 1–4.
 25. Guo, W., Zou, S., Guan, Y., 2002. Tyrosine Phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA Receptor in Spinal Cord during the Development and Maintenance of Inflammatory Hyperalgesia, *The Journal of Neuroscience*, 22: 6208-6217.
 26. Guyton, A.C., Hall, J.E., 2006. *Textbook of Medical Physiology*, 11st Ed., Pennsylvania : Elsevier Inc., p. 598-609.
 27. Ha, S.K., Moon, E., Ju, M.S., Kim, D.H., Ryu, J.H., Oh, M.S., Kim, S.Y., 2012. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: A new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology*, 63: 211–223.
 28. Heinzmann, S., McMahon, SB., 2011. New molecules for the treatment of pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 5: 111-115.
 29. Ho, S.-C., Chang, K.-S., Lin, C.-C., 2013. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chem*, 141: 3183– 3191.
 30. Hu, J., Wang, Z., Guo, Y.Y., Zhang, X.N., Xu, Z.H., Liu, S.B., Guo, H.J., Yang, Q., Zhang, F.X., Sun, X.L., and Zhao M.G., 2009. A Role of Periaqueductal Grey NR2B-containing NMDA Receptor Mediating Persistent Inflammatory Pain, *Molecular Pain*, 71(5) : 1-10.
 31. Jara-Oseguera, A., Simon, S.A., Rosenbaum, T., 2008. TRPV1: on the road to pain relief. *Curr Mol Pharmacol*, 1(3): 255-269.
 32. Jeffry, J.A., Yu, S.-Q., Sikand, P., Parihar, A., Evans, M.S., Premkumar, L.S., 2009. Selective Targeting of TRPV1 Expressing Sensory Nerve Terminals in the Spinal Cord for Long Lasting Analgesia. *PLoS ONE*, 4(9): e7021 (1- 9).
 33. Julius, D., 2013. TRP Channels and Pain. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 29: 355–384.
 34. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013. *Situasi dan Analisis Diabetes*. Infodatin. Jakarta. p. 1-8.
 35. Kim, S.S., Won, J.C., Kwon, H.S., Kim, C.H., Lee, J.H., Park, T.S., Ko, K.S., Cha, B.Y., 2014. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: Results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 103: 522–529.

36. Lee, T.-Y., Lee, K.-C., Chen, S.-Y., Chang, H.-H., 2009. 6-Gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC- α and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 382: 134–139.
37. Lodish, H., Berk., A., Zipursky, S.L., 2000. *Molecular Cell Biology*, 4th Edition, New York: W.H. Freeman, section 21.2 (available <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21668/>).
38. Luevano-Contreras, C., Garay-Sevilla, M.E., Chapman-Novakofski, K., 2013. Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Diabetes Mellitus. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med.*, 18: 50–66.
39. Macintyre, P.E., Scott, D.A., Schug, S.A., Visser, E.J., and Walker, S.M., 2010. *Acute Pain Management : Scientific Evidence*, 3rd Ed, Melbourne : ANZCA & FPM, p. 1-98.
40. Marrone, M.C., Morabito, A., Giustizieri, M., Chiurchiù, V., Leuti, A., Mattioli, M., Marinelli, S., Riganti, L., Lombardi, M., Murana, E., Totaro, A., Piomelli, D., Ragozzino, D., Oddi, S., Maccarrone, M., Verderio, C., Marinelli, S., 2017. TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice. *Nat. Commun.*, 8: 15292 (1-18).
41. Medvedeva, Y.V., Kim, M.-S., Usachev, Y.M., 2008. Mechanisms of Prolonged Presynaptic Ca²⁺ Signaling and Glutamate Release Induced by TRPV1 Activation in Rat Sensory Neurons. *J. Neurosci.*, 28: 5295–5311.
42. Moldovan, M., Alvarez, S., Rosberg, M.R., Krarup, C., 2013. Axonal-voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain, *European Journal of Pharmacology*, 708(2013): 105-112.
43. Moon, M., Kim, H.G., Choi, J.G., Oh, H., Lee, P.K., Ha, S.K., Kim, S.Y., Park, Y., Huh, Y., Oh, M.S., 2014. 6-Shogaol, an active constituent of ginger, attenuates neuroinflammation and cognitive deficits in animal models of dementia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 449: 8–13.
44. Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., Peters, J.A., 2007. Transient Receptor Potential Cation Channels in Disease. *Physiol. Rev.*, 87: 165–217.
45. Oliveira, M.I.A., Souza, E.M. de, Pedrosa, F. de O., Réa, R.R., Alves, A. da S.C., Picheth, G., Rego, F.G. de M., 2013. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *J. Bras. Patol. E Med. Lab.*, 49: 97–108.
46. Ottow, E dan Weinmann, H., Nuclear Receptors as Drugs Targets: A Historical Perspective of Modern Drug Discovery, in *Nuclear*

Receptors as Drug Targets, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

47. Pabbidi, R.M., Cao, D.-S., Parihar, A., Pauza, M.E., Premkumar, L.S., 2007. Direct Role of Streptozotocin in Inducing Thermal Hyperalgesia by Enhanced Expression of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 in Sensory Neurons. *Mol. Pharmacol*, 73: 995–1004.
48. Park, G., Kim, H.G., Ju, M.S., Ha, S.K., Park, Y., Kim, S.Y., Oh, M.S., 2013. 6- Shogaol, an active compound of ginger, protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models via anti-neuroinflammation. *Acta Pharmacol. Sin*, 34: 1131–1139.
49. Pathi, N., Vismanath, S., Pathak, A., Rathore, A., Prukayastha, A., 2016. Receptor tyrosine kinase signaling pathways: a review, *Int J Adv Med* 3(4): 783-789.
50. Petrenko, A.B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K., 2003. The Role of N- Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesth. Analg*, 97: 1108–1116.
51. Premkumar, L.S., Sikand, P., 2008. TRPV1: a target for next generation analgesics. *Curr. Neuropharmacol*, 6: 151–163.
52. Radoi, V., Lixandru, D., Mohora, M., Virgolici, B., 2012. Advanced glycation end products in diabetes mellitus: mechanism of action and focused treatment. *Publ. House Romanian Acad*, 1: 9–19.
53. Riley, J., Boulis, N.M., 2006. Molecular Mechanism of Pain : A Basis for Chronic Pain and Therapeutic Approaches Based on The Cell and the Gene. *Clinical Neurosurgery*, 53(1) : 77-97.
54. Ruiz, ML., Kraus, RL., 2015. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology and clinical indications, *J Med Chem*, 2015(58): 7093-7118.
55. Sandireddy, R., Yerra, V.G., Areti, A., Komirishetty, P., Kumar, A., 2014. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets. *Int. J. Endocrinol*, 2014: 1–10.
56. Sandor, Z., Szallasi, A., 2005. Vanilloid receptor-mediated hyperalgesia and desensitization in Turning up the heat on pain: TRPV1 receptors in pain and inflammation. *Birkhauser Verlag Basel, Switzerland*, p. 95-115.
57. Schulman, IG., 2010. Nuclear receptor as drug targets for metabolic disease, *Adv Drug Deliv Rev*, 62(13): 1307-1315.
58. Semwal, R.B., Semwal, D.K., Combrinck, S., Viljoen, A.M., 2015. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles

- from ginger. *Phytochemistry*, 117, 554–568.
59. Sever R., Glass, CK., 2013, Signaling by nuclear receptors, *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 5:a016709
 60. Singh, R., Kishore, L., Kaur, N., 2014. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacol. Res*, 80: 21–35.
 61. Singh, V.P., Bali, A., Singh, N., Jaggi, A.S., 2014. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J. Physiol. Pharmacol*, 18: 1- 14.
 62. Smutzer, G., Devassy, R.K., 2016. Integrating TRPV1 Receptor Function with Capsaicin Psychophysics. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016: 1- 16
 63. Stoyanov, S.B., Lentz, S.L., Valdes-Herrera, J.P., Krastev, N.S., Krastev, D.S., 2014. Molecular Integrators of Neuropathy and Pain in Diabetes Mellitus. *Prog. Biochem. Biophys*, 41: 851–859.
 64. Stucky, C.L., Dubin, A.E., Jeske, N.A., Malin, S.A., McKemy, D.D., Story, G.M., 2009. Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res. Rev*, 60: 2–23.
 65. Surh, Y.J., Lee, S.S., 1992. Enzymatic reduction of shogaol: a novel biotransformation pathway for the alpha, beta-unsaturated ketone system. *Biochem Int*, 27:179–187.
 66. Tomlinson, D.R., Gardiner, N.J., 2008. Glucose neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurosci*, 9: 36–45.
 67. Tsuda, M., 2016. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain. *J. Diabetes Investig*, 7(1): 17-26.
 68. Verkman, AS., Galietta, LJV., 2009. Chloride channels as drug targets, *Nat Rev Drug Discov*, 8(2): 153-171.
 69. Voscopoulos, C., Lema, M., 2010. When does acute pain become chronic? *Br. J. Anaesth*, 105: i69–i85.
 70. Waszkielewicz, AM., Gunia, A., Szkaradek, N., Soczyska, K., Krupiska, S., Marona, H., 2013. Ion channel as drug target in central nervous system disorders, *Current Medical Chemistry*, 20: 1241-1285.
 71. Woolf, C. J., 2004. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism- Specific Pharmacologic Management. *Annals of Internal Medicine*, 140: 441-451.
 72. Wu Q, Chambliss K, Umetani M, Mineo C, Shaul PW. 2011. Non-nuclear estrogen receptor signaling in the endothelium. *J Biol Chem* 286: 14737–14743.
 73. Zick, S.M., Djuric, Z., Ruffin, M.T., Litzinger, A.J., Normolle, D.P., Feng, M.R., Brenner, D.E., 2008. Pharmacokinetics of 6-, 8-,

- 10-gingerols and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(8): 1930–1936.
74. Zhuo, M., 2009. Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and
75. Zhuo, M., 2013. Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex and chronic pain. *Philos. Trans. R. Soc. B*, 369: 20130146.
76. Zhuo, M., Wu, G., Wu, L.-J., 2011. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain*, 4: 1.

GLOSARIUM

5-HT 5-hidroksitriptamin, serotonin, hormon dan neurotransmitter, yang banyak ditemukan pada jaringan meliputi trombosit, darah, mukosa usus, korpus pineal dan susunan saraf pusat.

AC *adenylate cyclase*, enzim yang mengkatalisis konversi adenosin trifosfat (ATP) menjadi adenosin monofosfat siklik (cAMP) dan pirofosfat inorganik (PPi).

ACh asetilkolin, ester asam asetat dari kolin, sebagai neurotransmitter pada sinaps kolinergik di sistem saraf pusat, simpatis dan parasimpatis; digunakan dalam bentuk garam klorida sebagai miotik.

AGEs *advanced glycation and products*, protein atau lemak yang terglisosilasi sebagai hasil dari adanya glukosa.^[1]_[SEP]

AMPA *α-amino-hydroxy-5 methyl-4-isoxazolepropionic acid*, reseptor, reseptor transmembran ionotropik yang memediasi transmisi sinaptik pada susunan saraf pusat.

AR *aldose reductase*, aldehid reduktase, enzim yang mengkatalisis proses reduksi dari aldosa.

ATP *adenosine triphosphate*, nukleotida purin yang mengandung adenin dan ribosa; merupakan komponen RNA. 5'-trifosfat dari adenosin, terlibat dalam metabolisme energi dan diperlukan untuk sintesis RNA.

^[1]_[SEP]

cAMP *cyclic adenosine monophosphate*, nukleotida siklik, adenosin 3', 5'-monofosfat siklik yang bertindak sebagai penyampai pesan sekunder (*second messenger*) intraseluler, dan kadang ekstraseluler yang berperan sebagai perantara aksi sejumlah hormon peptida atau amin.

^[1]_[SEP]

CaM *calmodulin-modulated protein*, protein pembawa pesan yang terikat dengan kalsium intermediet multifungsi dan diekspresikan pada semua sel eukariotik.^[1]_[SEP]

CaMKII *calcium calmodulin-dependent protein kinase II*, protein kinase spesifik treonin/serin yang diregulasi oleh kalsium

CAT *catalase*, enzim yang mengkatalisis penguraian hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, melindungi sel.

CCL2 *chemokine (C-C motif) ligand 2*, sitokin berukuran kecil yang termasuk dalam keluarga kemokin CC. CCL2 menstimulasi monosit, sel T memori, dan sel dendritik ke tempat terjadinya inflamasi.

CETP *cholesterol ester transfer protein*, protein plasma yang memfasilitasi transpor ester kolesteril dan trigliserida diantara lipoprotein.

CGRP *calcitonin gene-related peptide*, anggota peptida dari keluarga kalsitonin.^[1]_{SEP}

COX *cyclooxygenase*, enzim yang bertanggungjawab atas pembentukan prostanooid meliputi tromboksan dan prostaglandin seperti prostasiklin dari asam arakidonat.

CREB *cAMP response element binding protein*, merupakan faktor transkripsi seluler yang berikatan dengan sekuen DNA.

CRF *corticotropin-releasing factor*, hormon peptida yang terlibat pada respon stress.

CYP *cytochrome P450*, keluarga enzim yang mengandung heme sebagai kofaktor yang berfungsi sebagai monooksigenase.^[1]_{SEP}

CXCL1 *chemokine (C-X-C motif) ligand 1*, sitokin berukuran kecil yang termasuk dalam keluarga kemokin CXC.

DAG diasilgliserol, gliserida yang terdiri dari dua asam lemak yang berikatan kovalen dengan molekul gliserol melalui jembatan ester.

DM diabetes Melitus, kelainan metabolik dimana ditemukan ketidakmampuan untuk mengoksidasi karbohidrat, akibat gangguan mekanisme insulin normal, menimbulkan hiperglikemia.

^[1]_{SEP}
EGFR *epidermal growth factor receptor*, protein transmembran, reseptor yang termasuk dalam keluarga EGF dari ligan protein ekstraseluler.

F-6-P *fructose-6-phosphate*, derivat dari fruktosa yang telah terfosforilasi

pada gugus 6-hidroksi.

FABP *fatty acid binding protein*, keluarga protein transpor untuk asam lemak dan senyawa lipofilik lainnya seperti eikosanoid dan retinoid.

[L]
[SEP]

FADH₂ *flavin adenine dinucleotide*, koenzim aktif yang terlibat dalam berbagai reaksi enzimatik pada proses metabolisme.

FGFR *fibroblast growth factor receptor*, reseptor yang berikatan dengan FGF, suatu protein sinyal sel yang terlibat pada berbagai proses fisiologis normal.

G-6-P *glucose-6-phosphate*, glukosa yang terfosforilasi pada gugus hidroksi di posisi karbon-6.

GABA *γ-amino butyric acid*, neurotransmitter inhibisi utama pada sistem saraf pusat mamalia.

[L]
[SEP]

GAPDH *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*, enzim yang mengkatalisis enam langkah dari glikolisis dan memecah glukosa menjadi energi dan molekul karbon.

[L]
[SEP]

GDP guanosin difosfat, suatu nukleosida difosfat, suatu ester dari asam fosforik pada nukleotida guanosin.

GEFs *guanine nucleotide exchange factors*, protein atau domain protein yang mengaktifkan monomerik GTPase melalui stimulasi pelepasan guanosin difosfat (GDP) untuk berikatan dengan guanosin trifosfat (GTP).

GF *growth factor*, substansi yang mampu menstimulasi pertumbuhan sel, proliferasi, penyembuhan dan diferensiasi sel.

GLUT *glucose transporter*, sekelompok protein membran yang memfasilitasi masuknya glukosa melalui membran plasma.

[L]
[SEP]

GPCRs *G-protein coupled receptors*, reseptor dengan domain tujuh transmembran.

[L]
[SEP]

GPx *glutathion peroxidase*, keluarga enzim dengan aktivitas peroksidase yang berperan penting untuk melindungi organisme dari

kerusakan oksidatif.

GR

glutathion reductase, enzim yang mengkatalisis reduksi *glutathion disulfide* (GSSG) menjadi bentuk sulfhidril (*glutathione* = GSH).

GSH *glutathione*

GSSG

glutathion disulfide

GTP guanosin trifosfat, purin nukleosida trifosfat, salah satu yang dibutuhkan sintesis RNA selama proses transkripsi.

HSP *heat shock protein*, keluarga protein yang diproduksi oleh sel sebagai respon dari kondisi stress.

IGF *insulin like growth factor*, protein yang mempunyai tingkat kesamaan tinggi dengan insulin.

IGFR *insulin like growth factor receptor*, reseptor yang mengikat IGF.

IL *interleukin*, kelompok sitokin yang pertama kali diekspresikan pada leukosit.

IP3 *inositol 1,4,5-triphosphate*, molekul sinyal dari inositol fosfat, merupakan hasil hidrolisis dari fosfatidilinositol 4,5 bifosfat (PIP₂) oleh fosfolipase C (PLC).

IR *insulin receptor*, reseptor yang berikatan dengan insulin.

JNK *jun N-terminal kinase*, kinase yang mengikat dan memfosforilasi c-Jun pada Ser-63 dan Ser-73 dalam domain transkripsinya.

Kanal lintasan pipa atau saluran yang relatif sempit.

LBD *ligand-binding domain*, domain tempat terikatnya ligan.

MAPK *mitogen activated protein kinase*, tipe protein kinase yang spesifik terhadap asam amino serin dan treonin yang mengatur fungsi sel seperti proliferasi, ekspresi gen, diferensiasi, mitosis, kelangsungan hidup sel dan apoptosis.

NMDA *N-methyl-D-aspartate*, derivat asam amino yang bekerja sebagai agonis pada reseptor NMDA dengan aktivitas menyerupai glutamat, neurotransmitter yang normalnya bekerja pada reseptor tersebut.

NOS ^{L L L L}_{S E P I S E P} *nitrite oxide synthase*, keluarga enzim yang mengkatalisis produksi dari nitrit oksida (NO) dari L-arginin.

PBP *penicillin binding protein*, protein tempat pengikatan penisilin.

PDE *phosphodiesterase*, enzim yang memecah ikatan fosfodiester.

PK protein kinase, enzim kinase yang memodifikasi molekul lain, umumnya protein dengan menambahkan gugus fosfat secara kimiawi.

PL *phospholipase*, enzim yang menghidrolisis fosfolipid menjadi asam lemak dan zat lipofilik lainnya,

PTH paratiroid hormon, hormon yang disekresikan oleh kelenjar paratiroid dan berfungsi mengatur kadar kalsium serum melalui efeknya pada tulang, ginjal dan intestinal.

SERMs *selective estrogen receptor modulators*, kelas obat yang bekerja pada reseptor estrogen.

SH-2 *Src homology 2*, domain protein yang dikonversi secara struktural yang terkandung di dalam Src onkoprotein dan banyak protein transduksi sinyal intraseluler lainnya.

TGF- α *transforming growth factor*, sitokin multifungsi yang termasuk ke dalam superfamili faktor pertumbuhan transformasi, mencakup tiga isoform mamalia yang berbeda dan banyak protein pemberi sinyal lainnya.

VIP *vasoactive intestinal peptide*, hormon peptida yang vasoaktif di usus.

INDEKS

5

5-HT · 5, 6, 38, 127

A

ACh · 13, 127
adenilat siklase · 18, 42, 43
AGEs · 96, 97, 98, 108, 127
aldehid reduktase · 127
aldose reductase · 127
AMPA · 84, 87, 88, 103, 127
antiport · 12
ATP · ix, 7, 13, 14, 43, 101, 127

C

CaM · 89, 103, 127
CaMKII · 89, 103, 104, 105, 106,
107, 127
cAMP · 18, 34, 41, 43, 44, 45, 87,
96, 103, 107, 109, 127, 128, 135
CAT · 128
CCL2 · 102, 128
CETP · 58, 128
CGRP · 82, 83, 105, 128
COX · 128
CREB · 50, 103, 128
CRF · 40, 128
CXCL1 · 102, 128
CYP · 114, 128

D

DAG · 18, 43, 45, 107, 128, 135
dopamin · 5, 6, 7, 37

E

EGFR · vi, 48, 49, 51, 128
Enzim · 7, 15, 69, 97, 99

F

F-6-P · 99, 128
FABP · 101, 129
FADH₂ · 101, 129
farmakologi · iii, iv, 1, 3
FGFR · vi, 50, 51, 129

G

G-6-P · 97, 129
GABA · 5, 6, 7, 15, 17, 29, 34, 38,
39, 40, 79, 92, 129
GAPDH · 129
GDP · 17, 41, 42, 51, 129
GEFs · 42, 129
GF · 48, 50, 129
glisin · 5, 6, 34, 87, 89
GLUT · 129
GPCR · 3, 5, 18, 37, 38, 39, 40, 41,
42, 43, 44, 45
GPx · 97, 129
GR · 54, 97, 130
GSH · 97, 101, 130
GSSG · 97, 130
GTP · x, 17, 41, 42, 44, 51, 129,
130

H

HSP · 19, 130

I

IGF · 130
IGFR · 130
IP₃ · 18, 43, 45, 87, 107, 130, 135

J

JNK · 102, 130

K

kanal · ix, x, 1, 3, 5, 8, 12, 13, 14,
16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25,
26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35,
41, 42, 43, 64, 71, 82, 85, 86, 87,
88, 90, 94, 102, 103, 104, 105,
106, 107, 108, 135
kanal ion · 1, 3, 5, 8, 12, 13, 16, 17,
20, 21, 23, 33, 35, 41, 42, 43, 85,
87, 102, 135
Kanal natrium · 14, 23, 25, 26, 85

L

LBD · 55, 130

M

MAPK · 49, 89, 96, 102, 103, 104,
109, 130

N

neurotransmitter · 5, 6, 13, 16, 17,
22, 29, 32, 33, 35, 79, 86, 102,
103, 105
NMDA · xii, 28, 79, 84, 85, 86, 87,
88, 89, 91, 93, 103, 121, 123,
125, 131

NOS · 84, 89, 103, 104, 113, 116,
131

P

PBP · xi, 64, 131
PDE · 44, 131
PIP₂ · 18, 31, 43, 105, 106, 107
PK · 131
potensial aksi · 21, 22, 26, 29, 30,
35, 78, 86, 88, 102
Protein kinase · 7
Protein pembawa · 11, 12
PTH · 40, 131

R

Reseptor inti · 19, 54, 55

S

SERMs · 57, 61, 131
SH-2 · 51, 131
SLC · 5, 6
symport · 12

T

TGF- α · 131
transduksi · 1, 16, 17, 20, 37, 45, 51,
54, 61, 77, 79, 81, 88, 90, 93,
102, 135
transkripsi gen · 19, 84
transporter · 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 18,
101, 129, 135

V

VIP · 40, 131

RINGKASAN BUKU

Obat merupakan senyawa kimia unik yang akan beraktivitas jika mampu berikatan dengan target seperti kanal ion, reseptor, enzim, transporter dan protein kinase. Mekanisme transduksi sinyal pada target reseptor berbeda-beda, diantaranya reseptor terikat kanal ion, reseptor terikat protein G, reseptor protein kinase dan reseptor inti. Kanal ion teraktivasi voltase merupakan protein transmembran yang memainkan peran penting dalam sinyal listrik di dalam sel. Kanal ion terikat voltase terbagi menjadi kanal natrium, kalium, kalsium dan klorida yang terikat voltase. Reseptor terikat protein G merupakan kelompok terbesar dari reseptor yang memediasi respon seluler melalui pengaktifan pembawa pesan kedua (*second messenger*), seperti cAMP, DAG, IP₃, dan Ca²⁺. Reseptor tirosin kinase banyak berperan dalam pertumbuhan, kemampuan bertahan hidup dan memberikan fungsi fenotip dari sel. Reseptor nuklear atau yang dikenal dengan reseptor inti merupakan keluarga besar dari faktor transkripsi yang melibatkan fungsi fisiologi penting sebagai kontrol pengembangan embrio, fisiologi organ, diferensiasi sel dan homeostasis.

Farmakologi molekuler berperan penting pada pemahaman mekanisme molekuler keadaan infeksi dimana terjadi peningkatan resistensi antibiotika. Farmakologi molekuler juga penting untuk memahami bagaimana proses patologi suatu penyakit terjadi, misalnya pada nyeri kronik dan nyeri neuropati diabetes sehingga memberikan peluang bagi penemuan obat baru yang bertarget lebih spesifik dengan meminimalkan efek samping.

BIOGRAFI PENULIS



Fifteen Aprila Fajrin, penulis buku Farmakologi Molekuler Dasar Untuk Farmasi dilahirkan di Jember pada tanggal 15 April 1982. Penulis meraih gelar Sarjana Farmasi pada tahun 2004 dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang dilanjutkan dengan Program Apoteker di almamater yang sama. Pendidikan Apoteker berhasil diselesaikan pada tahun 2005. Pada tahun 2012, penulis menyelesaikan Pendidikan Magister di bidang Biomedik Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga sebagai lulusan terbaik dengan predikat *cumlaude*. Pada tahun 2018, penulis menyelesaikan Pendidikan Doktor di bidang Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta sebagai lulusan terbaik dengan predikat *cumlaude*. Ketika menjalani program doctoral, penulis mendapatkan beasiswa *sandwich-like* dari Ristekdikti ke Hoshi University, Tokyo selama tiga bulan.

Saat ini penulis merupakan dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Jember sejak tahun 2006 dan aktif dalam kelompok riset *preclinical pharmacology*. Penulis juga merupakan anggota Ikatan Ahli Faal Indonesia (IAFI) sejak tahun 2019. Beberapa matakuliah yang pernah diampu antara lain: Farmakologi dan Toksikologi, Farmakoterapi, Farmakokinetika, Immunologi dan Farmakologi Molekuler. Penulis juga aktif sebagai pengurus Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) cabang Jember sebagai anggota Tim Resertifikasi Apoteker.



Ika Puspita Dewi, penulis buku *Farmakologi Molekuler Dasar Untuk Farmasi* dilahirkan di Sragen pada tanggal 13 Juni 1984. Penulis meraih gelar Sarjana Farmasi pada tahun 2007 dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (UGM) yang dilanjutkan dengan Program Apoteker di almamater yang sama dan lulus pada tahun 2008. Penulis menyelesaikan Pendidikan Magister Ilmu Biomedik kekhususan Imunologi di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2015. Penulis memiliki pengalaman penelitian pada Lembaga Pusat Riset Virologi dan Kanker Patobiologi (PRVKP) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan *Cancer and Chemoprevention and Research Center (CCRC) UGM* Yogyakarta.

Saat ini penulis merupakan dosen tetap di Fakultas Farmasi Universitas Jember dan aktif dalam kelompok riset *Preclinical Pharmacology and Drug Utilisation and Discovery Research Group (DUDRG)*. Beberapa matakuliah yang pernah diampu antara lain: Imunologi, Biokimia, Farmakologi dan Toksikologi, Farmakokinetika, dan Farmakologi Molekuler.