

**UJIAN PENYARINGAN ANTI GSK-3 β DAN ANTIBAKTERIA TERHADAP TUMBUHAN
UBATAN TERPILIH DARI SEKITAR SABAH**

TRACY PRECILLA JASTIN

**DISERTASI INI DIKEMUKAKAN UNTUK MEMENUHI
SEBAHAGIAN DARIPADA SYARAT MEMEPEROLEHI
IJAZAH SARJANA MUDA SAINS DAN KEPUJIAN**

**PERPUSTAKAAN
UNIVERSITI MALAYSIA SABAH
PROGRAM BIOTEKNOLOGI
SEKOLAH SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITI MALAYSIA SABAH**

2012



UMS
UNIVERSITI MALAYSIA SABAH

PENGAKUAN

Saya akui karya ini adalah hasil kerja saya sendiri kecuali nukilan dan ringkasan yang setiap satunya telah dijelaskan sumbernya.

20 JUN 2012



TRACY PRECILLA JASTIN

(BS09110155)


PERPUSTAKAAN
UNIVERSITI MALAYSIA SABAH

DIPERAKUKAN OLEH

TANDATANGAN

PENYELIA

(Prof. Madya. Dr. Jualang Azlan Gansau)



A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a surname, positioned above a horizontal line.

PENGHARGAAN

Dengan nasihat, bimbingan dan tunjuk ajar yang saya terima, saya amat bersyukur kerana mendapat Prof. Madya Dr. Jualang Azlan Gansau sebagai penyelia utama saya sepanjang saya menjalankan projek tahun akhir saya ini sehingga sempurna.

Ucapan terima kasih juga diberikan kepada semua kakak master yang telah memberi tunjuk ajar yang tidak terhingga kepada saya. Terutamanya Cik Noranizah Johansah yang memantau dan memberi komen-komen bemas tentang kajian yang saya lakukan.

Selain itu, saya sangat-sangat berterima kasih kepada ahli-ahli keluarga saya terutamanya nenek-nenek saya iaitu Puan Nuntias Mangunjil dan Puan Mongundiha Dagula yang telah banyak membantu saya dalam proses mencari sampel-sampel untuk kajian saya ini. Tanpa mereka saya tidak mampu untuk mendapatkan sampel-sampel kajian. Saya sangat bersyukur mereka banyak memberi dorongan dan semangat kepada saya agar tidak mudah putus asa di dalam melakukan kajian saya ini.

Kepada kawan-kawan saya Noorfarahiah Che Nor, Faesty Shafur Alisa, Sharon J. Spiridrin, Jeayres Jani, Sulina Lauda dan yang lain-lain terima kasih saya ucapkan kerana banyak membantu saya di dalam saya menyempurnakan kajian saya ini. Jasa baik kalian akan sentiasa dikenang.

ABSTRAK

Ujian anti GSK-3 β , antibakteria dan fitokimia telah dilakukan terhadap tiga belas spesies tumbuhan yang terpilih dari Kota Marudu, Kudat, Ranau, Pulau Mantanani dan Tawau dengan menggunakan ekstrak kasar air, etil asetat dan metanol pada kepekatan awal 100mg/ml. Perencat yang berpotensi untuk merencat GSK-3 β seterusnya disisihkan dengan menggunakan kaedah pengekstrakan cecair-cecair untuk memisahkan sebatian mengikut polariti bioaktif iaitu ekstrak etil asetat, heksana, klorofom, klorofom-metanol, butanol dan akues. Yis strain H10075 digunakan untuk penyaringan perencat GSK-3 β . Ujian antibakteria telah dilakukan ke atas *B. cereus*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumonia* dan *S. typhi* dengan menggunakan kaedah penyebaran cakera. Ujian fitokimia telah dilakukan dengan menggunakan lima jenis ujian iaitu tanin, saponin, alkaloid (reagen Dragendroff dan Wagner), flavonoid dan terpenoid. Hasil kajian mendapati bahawa ekstrak air sampel S1M2 menunjukkan perencatan positif (10.7 ± 1.15 mm), manakala ekstrak metanol (16.3 ± 0.58 mm) dan etil asetat (17.7 ± 0.58 mm) menunjukkan perencatan yang separa terhadap GSK-3 β . Bagi ujian antibakteria, sampel ekstrak metanol dan etil asetat menunjukkan keputusan yang efektif untuk merencat bakteria. Bagi ekstrak metanol, KM01 merencat *E.coli*, *B. cereus* dan *S.aureus* dengan diameter yang besar dan diikuti dengan KDT04 merencat *P. aeruginosa*, KDT06 merencat *S. pneumonia* dan KM02 merencat *S. typhi*. Bagi ekstrak etil asetat, KM01 merencat *E. coli* dengan diameter yang besar diikuti dengan KDT05 merencat *B. cereus*, KDT02 merencat *S. aureus* dan KM02 merencat *P. aeruginosa*, *S. pneumonia* dan *S. typhi*. Ekstrak air TW01 menunjukkan perencatan yang besar bagi *E. coli*, manakala KM02 merencat *B. cereus*, KDT07 merencat *S. aureus*, KDT05 merencat *P. aeruginosa* dan *S. pneumonia*. Namun, ekstrak air tidak menunjukkan perencatan terhadap *S. typhi*. KM01 merupakan sampel yang terbaik untuk merencat kesemua bakteria yang diuji. Bagi ujian fitokimia, sampel ekstrak air, etil asetat dan metanol S1M2 tidak menunjukkan kehadiran sebatian yang diuji kerana berlakunya penguraian sebatian dalam ekstrak tersebut. Manakala, ujian fitokimia KM01 menunjukkan kehadiran tanin dalam ekstrak metanol tetapi ekstrak air dan etil asetat tidak menunjukkan kehadiran sebatian yang diuji kerana berlakunya penguraian sebatian dalam ekstrak tersebut. Kesimpulannya, sampel S1M2 menunjukkan potensi untuk merencat GSK-3 β . Ujian antibakteria bagi ekstrak metanol dan etil asetat menunjukkan keputusan yang efektif berbanding ekstrak air. Ekstrak metanol KM01 menunjukkan perencatan bakteria yang baik berbanding dengan sampel yang lain dan ujian fitokimia membuktikan bahawa ekstrak metanol bagi sampel ini mengandungi sebatian tanin.

SCREENING FOR ANTI GSK-3 β AND ANTIBACTERIAL FROM SELECTED MEDICINAL PLANTS IN SABAH

ABSTRACT

*Studies on anti GSK-3 β , antibacterial and phytochemicals have been carried out on thirteen plant species from Kota Marudu, Kudat, Ranau, Pulau Mantanani and Tawau using water, ethyl acetate and methanol crude extracts at the initial concentration of 100mg/ml. Potential inhibitor were further partitioned according to the polarity of the bioactives namely as ethyl acetate, hexane, chloroform, chloroform-methanol, butanol and aqueous extracts. Yeast strain H10075 was used for screening GSK-3 β inhibitor. Antibacterial tests was performed on *B. cereus*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumonia*, and *S. typhi* by using disk diffusion assay. Phytochemical tests was performed using five types tests which were tannins, saponins, alkaloids (reagent Dragendroff's and Wagner's), flavonoids and terpenoids. The results showed that water extracts of S1M2 showed positive inhibition (7.10 ± 1.15 mm), while methanol ($16.3 \pm 0:58$ mm) and ethyl acetate ($17.7 \pm 0:58$ mm) extracts show a partial inhibition on GSK-3 β . For antibacterial tests, methanol and ethyl acetate extracts show more effective result to inhibit bacteria. For methanol extract, KM01 inhibit *E. coli*, *B. cereus* and *S.aureus* with larger diameter then followed by KDT04 inhibit *P. aeruginosa*, KDT06 inhibit *S. pneumonia* and KM02 inhibit *S. typhi*. For ethyl acetate extract, KM01 inhibits *E. coli* with larger diameter then followed by KDT05 inhibit *B. cereus*, KDT02 inhibit *S. aureus* and KM02 inhibit *P. aeruginosa*, *S. pneumonia*, and *S. typhi*. Water extracts of TW01 show larger diameter to inhibit *E. coli*, while KM02 inhibit *B. cereus*, KDT07 inhibit *S. aureus*, KDT05 inhibit *P. aeruginosa* and *S. pneumonia*, respectively. However, water extracts did not show inhibition for *S. typhi*. KM01 were the best sample to inhibits all types of bacteria tested. For phytochemical tests, sample of water, ethyl acetate and methanol extracts of S1M2 show no presence of tested compound because of degradation of compound that occur inside the extract. Meanwhile, phytochemical tests for KM01 show presence of tannins in methanol extract but water and ethyl acetate extracts did not show presence of the tested compounds because of the degradation of compounds inside the extract. In conclusion, sample S1M2 show potential to inhibit GSK-3 β . Antibacterial tests for methanol extract and ethyl acetate show effective result compare water extracts. Methanol extract of KM01 show better inhibition of bacteria compare others sample and phytochemical reveal that methanol extract for this sample contain tannin.*

SENARAI KANDUNGAN

	Muka surat
TAJUK	i
PENGAKUAN	ii
PENGESAHAN	iii
PENGHARGAAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
SENARAI KANDUNGAN	vii
SENARAI JADUAL	xii
SENARAI RAJAH	xiv
SENARAI FOTO	xvi
SENARAI SIMBOL DAN SINGKATAN	xix
BAB 1 PENGENALAN	1
BAB 2 ULASAN PERPUSTAKAAN	5
2.1 Sampel Tumbuhan	5
2.1.1 <i>Bridelia stipularis</i> (KDT01)	6
2.1.2 <i>Glochidion rubrum</i> (KDT02)	7
2.1.3 <i>Justicia gendarussa</i> (KDT03)	8
2.1.4 <i>Glycyrrhiza echinata</i> (KDT04)	9
2.1.5 <i>Tetracera scandens</i> (KM01)	10
2.1.6 <i>Cratoxylum formosum</i> (KDT05)	11
2.1.7 <i>Lepisanthes rubiginosa</i> (KDT06)	12
2.1.8 Layir-layir (KM02)	13
2.1.9 <i>Alphitonia excelsa</i> (KDT07)	14
2.1.10 <i>Psychotria viridis</i> (KDT08)	15

2.13.6	<i>Salmonella typhi</i>	49
2.14	Antibakteria	49
2.14.1	Sebatian fenolik dan polifenol dan antibakteria	50
2.13.2	Sebatian alkaloid dan antibakteria	53
BAB 3	BAHAN DAN KAEDAH	55
3.1	Ringkasan Kaedah Secara Keseluruhan	55
3.2	Pengumpulan sampel	56
3.3	Penyediaan Sampel	58
3.4	Penyediaan Ekstrak Kasar	59
3.4.1	Pengekstrakan metanol (MeOH)	60
3.4.2	Pengekstrakan etil asetat (EtoAc)	61
3.4.3	Pengekstrakan air (H ₂ O)	62
3.5	Penyediaan Stok Larutan	65
3.5.1	Penyediaan stok asid-asid amino dan adenina	65
3.5.2	Penyediaan kawalan positif dan kawalan negatif	66
3.5.3	Penyediaan stok gliserol	66
3.6	Sistem Penyaringan Perencat Ke Atas GSK-3 β	67
3.6.1	Penyediaan media Sc-Ura agar (piring pertumbuhan yis)	67
3.6.2	Pengkulturan dan subkultur strain yis	69
3.6.3	Fermentasi strain yis	70
3.6.4	Kaedah penyaringan perencat ke atas GSK-3 β	70
3.7	Cerapan Data	72
3.8	Pengekstrakan Cecair-Cecair (LLE)	74
3.8.1	Pengekstrakan dengan etil asetat	74
3.8.2	Pengekstrakan dengan Heksana	76
3.8.3	Pengekstrakan dengan klorofom	76
3.8.4	Pengekstrakan CHCl ₃ -MeOH	77
3.9.5	Pengekstrakan dengan Butanol	77

3.9	Ujian Antibakteria	78
3.9.1	Penyediaan kultur bakteria	78
3.9.2	Penyediaan nutrien agar (NA) dan nutrien Larutan (NB)	78
3.9.3	Penyediaan suspensi bakteria	79
3.9.4	Ujian aktiviti antibakteria dengan kaedah <i>diffusion</i> (kualitatif)	79
3.10	Ujian Fitokimia	81
3.10.1	Ujian tanin	81
3.10.2	Ujian saponin	81
3.10.3	Ujian alkaloid	82
3.10.4	Ujian flavonoid	82
3.10.5	Ujian terpenoid	83
3.10	Analisis Data	83
BAB 4	KEPUTUSAN	84
4.1	Pengekstrakan Sampel	84
4.2	Data Penyaringan GSK-3 β	87
4.2.1	Sampel ekstrak air	88
4.2.2	Sampel ekstrak etil asetat	90
4.2.3	Sampel ekstrak metanol	92
4.3	Sampel yang Positif Sebagai Perencat	95
4.4	Ujian Penyaringan Untuk Ekstrak Hasil Daripada Pengekstrakan Cecair-cecair (LLE) Sampel S1M2 (<i>Turera ulmifolia</i>)	96
4.5	Ujian Penyaringan Antibakteria	97
4.6	Ujian Fitokimia	114
4.6.1	Ujian tannin	114
4.6.2	Ujian saponin	117
4.6.3	Ujian alkaloid	120

4.6.4	Ujian flavonoid	123
4.6.5	Ujian terpenoid	125
BAB 5	PERBINCANGAN	128
5.1	Pemilihan Sampel Dan Kaedah Pengekstrakan	128
5.2	Pengekstrakan Cecair-Cecair	130
5.3	Ujian Penyaringan GSK-3 β	133
5.4	Ujian Antibakteria	136
5.4.1	Antibakteria bagi sampel <i>Turnera sp.</i>	140
5.4.2	Ampisilin	141
5.5	Ujian Fitokimia	142
BAB 6	KESIMPULAN	145
RUJUKAN		149
LAMPIRAN		167

SENARAI JADUAL

No. Jadual		Muka Surat
2.1	Senarai perencat GSK-3 β yang ada buat masa kini	39
3.1	Senarai spesies tumbuhan ubatan terpilih	56
3.2	Sampel tumbuhan ubatan dengan kegunaannya	57
3.3	Bahan-bahan yang diperlukan dalam penyediaan 100mL media Sc-Ura	68
3.4	Strain yis yang digunakan untuk tujuan penyaringan GSK-3 β mengandungi pKT10-GSK3 β	69
3.5	Parameter-parameter yang perlu diambil ketika mengambil data penyaringan	74
3.6	Bahan-bahan untuk menyediakan media penyaringan antibakteria	79
4.1	Data sampel ekstrak yang diperolehi	86
4.2	Data ujian antibakteria (Diameter zon perencatan dalam unit mm)	101
4.3	Sampel S1M2 yang diekstrak dengan kaedah pengekstrakan cecair-cecair (Diameter zon perencatan dalam unit mm)	102
4.4	Analisis awal fitokimia bagi 13 spesies tumbuhan bagi ujian tanin	116
4.5	Analisis awal fitokimia bagi 13 spesies tumbuhan bagi ujian saponin	118
4.6	Analisis awal fitokimia bagi 13 spesies tumbuhan bagi ujian alkaloid	120
4.7	Analisis awal fitokimia bagi 13 spesies tumbuhan bagi ujian flavonoid	123

4.8	Analisis awal fitokimia bagi 13 spesies tumbuhan bagi ujian terpenoid	125
-----	---	-----

SENARAI RAJAH

No. Rajah		Muka surat
2.1	Perwakilan skematik mamalia GSK-3 α dan GSK-3 β	20
2.2	Struktur GSK-3 β	22
2.3	Laluan isyarat Canonical Wnt	25
2.4	Laluan isyarat transduksi membawa kepada pengaktifan glikogen sintase sebagai tindak balas terhadap Insulin	27
2.5	Enam isoform Tau yang dihasilkan daripada gen tunggal melalui alternative pemisahan RNA	28
2.6	Kestabilan mikrotubul oleh protein tau dan kesan hyperfosforilasi, seperti dalam penyakit Alzheimer	29
2.7	Laluan penyahaktifan GSK-3 β oleh insulin	33
2.8	Interaksi antara litium dan GSK-3	38
2.9	Substrat yang dicadangkan daripada GSK-3	40
2.10	Sebatian fenilpropana yang mempunyai tahap oksidasi yang paling tinggi	51
2.11	Flavone, Chrysin and Catechin	52
2.12	Menthol, camphor, famesol, artemisin dan capsaicin	53
2.13	Berberine dan Harmane	54
3.1	Carta aliran kaedah kajian	55
3.2	Carta aliran ringkasan kaedah pengekstrakan metanol	63
3.3	Carta aliran ringkasan kaedah pengekstrakan air	64
3.4	Susunan kertas cakera pada media Sc-Ura agar	72
3.5	Ukuran saiz zon perencatan dalam milimeter (mm)	73
3.6	Jangkaan keputusan proses penyaringan ke atas GSK-3 β	73

3.7	Pemerhatian yang dijangkakan untuk sistem penyaringan antibakteria	80
3.8	Susunan kertas cakera pada nutrien agar untuk ujian antibakteria	80
5.1	Pelbagai mekanisme untuk bakteria melawan agen antibakteria	137
5.2	Gambar Gram positif bakteria dan Gram negatif bakteria	140

SENARAI FOTO

No. Foto		Muka surat
2.1	Bahagian pokok <i>Bridelia stipularis</i>	6
2.2	Bahagian pokok <i>Glochidion rubrum</i>	8
2.3	Bahagian pokok <i>Justicia gendarussa</i>	9
2.4	Bahagian pokok <i>Glycyrrhiza echinata</i>	10
2.5	Bahagian pokok <i>Tetracera scandens</i>	11
2.6	Bahagian pokok <i>Cratoxylum formosum</i>	12
2.7	Bahagian pokok <i>Lepisanthes rubiginosa</i>	13
2.8	Bahagian pokok layir-layir	14
2.9	Bahagian pokok <i>Alphitonia excelsa</i>	15
2.10	Bahagian pokok <i>Psychotria viridis</i>	16
2.11	Pokok <i>Turera subulata</i> (White Alder)	17
2.12	Pokok <i>Turera ulmifolia</i>	19
3.1	Sampel-sampel dikeringkan dalam rak pengeringan sampel	58
3.2	Sampel a) dihancurkan dengan menggunakan mesin pengisar b) dimasukkan ke dalam beg plastik	59
3.3	Ekstrak sampel dikeringkan dengan menggunakan penyejat vakum pemutar	60
3.4	Pengekstrakan dengan Heksana	75
3.5	Pengekstrakan dengan klorofom	76
3.6	Pengekstrakan dengan klorofom-metanol	77
3.7	Pengekstrakan dengan Butanol	77
4.1	Ujian penyaringan GSK-3 β terhadap kawalan positif dan kawalan negatif	88

4.2 (a)	Keputusan ujian penyaringan GSK-3 β bagi sampel ekstrak air	89
4.2 (b)	Keputusan ujian penyaringan GSK-3 β bagi sampel ekstrak etil asetat	91
4.2 (c)	Keputusan ujian penyaringan GSK-3 β bagi sampel ekstrak metanol	93
4.3	Keputusan ujian penyaringan GSK-3 β bagi ekstrak pengekstrakan cecair-cecair sampel S1M2	97
4.4	Ujian antibakteria bagi sampel kawalan negatif diuji pada bakteria, a) <i>E.coli</i> , b) <i>B.cereus</i> , c) <i>S.aureus</i> , d) <i>P. aeruginosa</i> , e) <i>Streptococcus pneumonia</i> , f) <i>S.typhi</i>	101
4.5	Ujian antibakteria bagi sampel ekstrak air	104
4.6	Ujian antibakteria bagi sampel ekstrak etil asetat	107
4.7	Ujian antibakteria bagi sampel ekstrak metanol	110
4.8	Ujian antibakteria bagi sampel S1M2 yang diekstrak dengan kaedah pengekstrakan cecair-cecair	112
4.9	Keputusan ujian tanin bagi semua sampel tumbuhan yang diuji	116
4.10	Keputusan ujian saponin bagi semua sampel tumbuhan yang diuji	119
4.11	Keputusan ujian alkaloid bagi semua sampel tumbuhan yang diuji (Reagen Dragendroff)	121
4.12	Keputusan ujian alkaloid bagi semua sampel tumbuhan yang diuji (Reagen Wagner)	122
4.13	Keputusan ujian flavonoid bagi semua sampel tumbuhan yang diuji	124
4.14	Keputusan ujian terpenoid bagi semua sampel tumbuhan yang diuji	126
4.15	Sampel disonikasikan dengan menggunakan mesin sonikasi	167
4.16	Proses pengekstrakan sampel (a) penurasan (b) hasil turasan (c) ekstrak yang telah disejat menggunakan penyejat vakum pemutar (d) ekstrak yang telah dipekatkan pada kepekatan 100mg/ml	167

4.17	Ekstrak pengekstrakan cecair-cecair bagi sampel S1M2 (a) ekstrak heksana (b) ekstrak klorofom (c) ekstrak klorofom-metanol (d) ekstrak butanol	168
4.18	Gambar ampisilin Brand Sigma Prod. No. A6140	168

SENARAI SIMBOL DAN SINGKATAN

α	Alfa
β	Beta
ACE	Enzim penukaran-angiotensin
Frzb1	<i>Frizzled B1</i>
Frat1	<i>Frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas</i>
Wnt	<i>Wingless-type MMTV integration site family</i>
MMTV	<i>Mouse mammary tumor virus</i>
p53	<i>Protein 53 or tumor protein 53</i>
Myc	<i>Myelocytomatosis</i>
NF-Kb	<i>Nuclear Factor-KappaB</i>
CREB	<i>cAMP response element-binding</i>
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
Bax	<i>BCL2-associated X protein</i>
BCL2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
FRAT	<i>Frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas</i>
TCF2	<i>Transcription factor 2 gene</i>
CKIa	<i>Casein kinase Ia</i>
APC	<i>Activated protein C</i>
TCF/LEF potein	<i>T-cell factor/lymphoid enhancer factor protein</i>
IRS protein	<i>Insulin receptor substrate protein</i>
CDK5	<i>Cyclin-dependent kinase 5</i>
PI3-K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
Bmi1	<i>B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog</i>
Ca ²⁺	Ion kalsium

SENARAI SIMBOL DAN SINGKATAN

α	Alfa
β	Beta
ACE	Enzim penukaran-angiotensin
Frzb1	<i>Frizzled B1</i>
Frat1	<i>Frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas</i>
Wnt	<i>Wingless-type MMTV integration site family</i>
MMTV	<i>Mouse mammary tumor virus</i>
p53	<i>Protein 53 or tumor protein 53</i>
Myc	<i>Myelocytomatosis</i>
NF-Kb	<i>Nuclear Factor-KappaB</i>
CREB	<i>cAMP response element-binding</i>
AP-1	<i>Activator protein 1</i>
Bax	<i>BCL2-associated X protein</i>
BCL2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
FRAT	<i>Frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas</i>
TCF2	<i>Transcription factor 2 gene</i>
CKI α	<i>Casein kinase Ia</i>
APC	<i>Activated protein C</i>
TCF/LEF protein	<i>T-cell factor/lymphoid enhancer factor protein</i>
IRS protein	<i>Insulin receptor substrate protein</i>
CDK5	<i>Cyclin-dependent kinase 5</i>
PI3-K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
Bmi1	<i>B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog</i>
Ca ²⁺	Ion kalsium

BAB 1

PENGENALAN

Hutan merupakan pembekal sumber bahan pembinaan dan perhiasan yang penting pada zaman dahulu sehingga sekarang. Tumbuh-tumbuhan bukan sahaja boleh digunakan sebagai bahan makanan dan tempat perlindungan kepada manusia dan haiwan namun ianya telah digunakan oleh manusia sebagai bahan untuk merawat pelbagai jenis penyakit sejak dari dahulu lagi. Tumbuh-tumbuhan perubatan yang telah digunakan secara tradisional cenderung untuk menghasilkan pelbagai sebatian dengan sifat-sifat terapeutik yang dikenali (Sengul *et al.*, 2011) dan ini boleh digunakan untuk mengubati sesuatu penyakit. Sistem perubatan tradisional masih terus diamalkan secara meluas kerana terdapatnya pertambahan penduduk, kekurangan bekalan ubat, kos rawatan yang tinggi, dan kesan sampingan beberapa dadah allopathik telah membawa kepada penekanan terhadap penggunaan bahan tumbuh-tumbuhan sebagai sumber ubat untuk pelbagai jenis penyakit manusia (Joy *et al.*, 1998). Bagi tujuan pemilihan dan penentuan tumbuh-tumbuhan untuk mengubati sesuatu jenis penyakit rupa bentuk, warna atau bau sesuatu tumbuhan harus dipertimbangkan terlebih dahulu. Cara ini amat penting di dalam bidang perubatan.



Lebih daripada 35,000 spesies tumbuhan yang telah dilaporkan digunakan dalam pelbagai kultur manusia di seluruh dunia untuk tujuan perubatan (Jantan, 2004). Malaysia kaya dengan sumber asli, lebih daripada 20,000 spesies daripada angiosperma dan 600 spesies paku-pakis di Malaysia, 1082 spesies (15%) dan 76 spesies (13%), masing-masing dilaporkan mempunyai ciri-ciri perubatan (Noor Rain *et al.*, 2007). Sumber ubatan yang diperolehi dari hutan-hutan selalunya digunakan secara tradisional dari generasi ke generasi dan proses pemilihan ubat-ubatan adalah melibatkan proses cuba dan ralat.

Pada abad ke-19 terdapat perhubungan yang rapat antara penggunaan tumbuh-tumbuhan ubatan tradisional dengan teknologi perubatan moden apabila ubat mofin berjaya disisihkan daripada pokok candu (*Papaver somniferum*). Penemuan ini telah mendorong lebih banyak penemuan ubat lain yang berasal dari tumbuhan ubatan tradisional. Selain mofin, ubat-ubat lain seperti kokain, kodeina, digitoksin dan kuinin yang juga disisihkan daripada tumbuhan masih digunakan sehingga sekarang (Loh, 2007). Selain menyenaraikan tumbuh-tumbuhan yang digunakan sebagai ubat-ubatan, aspek-aspek lain (kimia dan farmakologi dan lain-lain) tumbuh-tumbuhan ini juga dilihat (Shinwari, 2010). Gilani *et al.* (2004; 2005) dan Shinwari *et al.* (2009) mempunyai beberapa kejayaan dalam melaporkan kehadiran bahan-bahan perencat ACE dalam tumbuh-tumbuhan perubatan dan telah menjelaskan secara saintifik untuk beberapa kegunaan tradisional tumbuhan ubat-ubatan.

Dengan terbuktinya secara saintifik bahawa tumbuh-tumbuhan mengandungi pelbagai bahan kimia dan bioaktif yang sangat berpotensi dalam bidang perubatan maka ianya sangat diaplikasikan di dalam mencari antibakteria dan perencat GSK-3 β (Glikogen Sintase Kinase-3 Beta). Dengan menggunakan kaedah penyaringan aktiviti GSK-3 β boleh direncatkan dan antibakteria dapat dikenal pasti dengan mengenalpasti jenis bioaktif di dalam sesuatu tumbuhan. Kajian ini sangat penting kerana GSK-3 β banyak terlibat di

dalam banyak laluan isyarat di dalam badan manusia dan ini membawa kepada implikasi terhadap kesihatan manusia manakala antibakteria sangat diperlukan untuk bertindak sebagai antibiotik.

GSK-3 β merupakan 47-kD kinase serina-treonina yang pertama kali diperhatikan mengfosforilasikan dan menyahaktifkan glikogen sintase, iaitu sejenis enzim di dalam laluan sintesis glikogen (Wang *et al.*, 2010). GSK-3 β merupakan punca utama dalam banyak laluan isyarat intraselular dan boleh direncatkan dengan menggunakan litium. Banyak penyiasat telah menunjukkan bahawa litium merupakan sejenis dadah yang menstabilkan mood boleh merencatkan aktiviti GSK-3 β dan kesan litium pada neurotrofik dan faedahnya mungkin berkaitan dengan kesannya terhadap GSK-3 β (Pandey *et al.*, 2009). Aktiviti GSK-3 β yang tidak terkawal di dalam organ seperti paru-paru, buah pinggang dan otak boleh membawa kepada penyakit seperti kencing manis, penyakit Alzheimer, stroke dan kanser. Bentuk aktif GSK-3 β adalah dengan pemfosforilasi pada residu tirosina-216, manakala GSK-3 β tidak diaktifkan dengan pemfosforilan sama ada pada serina-9 atau di-pemfosforilan di tirosina-216 (Beasley *et al.*, 2001). Mekanisme yang paling penting bagi mengawal selia aktiviti GSK-3 β adalah perencatan pemfosforilan serin-9 oleh kinase protein A (PKA), protein kinase B (PKB)/Akt dan protein kinase C (PKC) (Koistinaho *et al.*, 2011).

Baru-baru ini, perencatan GSK-3 β secara langsung telah muncul sebagai pilihan dalam farmakoterapi untuk gangguan beberapa neurofikiatrik. Walau bagaimanapun, terdapat beberapa isu-isu yang perlu dipertimbangkan mengenai utiliti terapeutik perencat GSK-3 β (Koros *et al.*, 2007). Selain itu, GSK-3 telah muncul, dalam bidang kimia perubatan penyelidikan sebagai salah satu sasaran terapeutik yang paling menarik untuk pembangunan perencat yang terpilih sebagai ubat baru yang menjanjikan untuk

banyak penyakit yang serius termasuk Jenis II diabetes, penyakit Alzheimer, strok, kemurungan manik, proses radang kronik dan kanser (Dorransoro *et al.*, 2002). Disamping itu, penerimaan perubatan tradisional sebagai bentuk alternatif bagi penjagaan kesihatan dan perkembangan rintangan mikrob terhadap antibiotik yang ada telah membawa kepada penyiasatan terhadap aktiviti antibakteria dalam tumbuhan perubatan (Das *et al.*, 2010).

Sistem pengubahsuaian genetik yis digunakan untuk tujuan ujian penyaringan perencat untuk GSK-3 β yang terlibat dalam signal transduksi eukaryotik. Strain yis H10075 yang di ambil dari manusia dimasukkan ke dalam yis dan diguna untuk tujuan kajian ini. Dengan menggunakan kaedah ini, ujian dilakukan secara terus ke atas yis yang ditumbuhkan di dalam media SC-Ura. Zon perencatan akan diperhatikan pada kedua-dua suhu iaitu 37 $^{\circ}$ C dan 25 $^{\circ}$ C. Manakala, bagi ujian antibakteria 3 jenis Gram positif bacteria dan 3 jenis Gram negative bakteria telah digunakan dan kaedah yang digunakan adalah assei resapan cakera agar (*agar disk diffusion assay*). Zon perencatan akan menentukan jika sesuatu sampel itu merupakan perencat GSK-3 β dan antibakteria.

Objektif utama kajian:

- 1) Menguji kehadiran perencat GSK-3 β dalam ekstrak metanol, etil asetat dan air bagi tumbuhan ubatan terpilih di Sabah.
- 2) Menguji kehadiran antibakteria dalam ekstrak metanol, etil asetat dan air bagi tumbuhan ubatan terpilih di Sabah.
- 3) Menguji kehadiran fitokimia yang terdapat dalam spesies tumbuhan yang diekstrak dengan menggunakan metanol, etil asetat dan air.
- 4) Memisahkan bahan bioaktif berdasarkan kepolaran berbeza melalui pengekstrakan cecair-cecair untuk ujian antibakteria bagi sampel yang berpotensi merencat GSK-3 β .

RUJUKAN

- Al-Mulla, F., Bitar, M. S., Al-Maghrebi, M., Behbehani, A. I., Al-Ali, W., Rath, O., Doyle, B., Tan, K. Y., Pitt, A. dan Kolch, W. 2011. Raf kinase inhibitor protein RKIP enhances signaling by glycogen synthase kinase-3 β . *Cancer Research*, **71** (4): 1334– 43.
- Abascal, K., Ganora, L. dan Yarnell, E. 2005. The effect of freeze-drying and its implications for botanical medicine: a review. *Phytotherapy Research*, **19**: 655–660.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1997. *Toxicological Profile for Hexane*. Draft for Public Comment. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.
- Albu, S., Joyce, E., Paniwnyk, L., Lorimer, J. P. dan Mason, T. J. 2004. Potential for the use of ultrasound in the extraction of antioxidants from *Rosmarinus officinalis* for the food and pharmaceutical industry. *Ultrasonics Sonochemistry*, **11**: 261-265.
- Andoh, T., Hirata, Y. dan Kikuchi, A. 2000. Yeast glycogen synthase kinase 3 is involved in protein degradation in cooperation with Bul1, Bul2, and Rsp5. *Molecular and Cellular Biology*, **20** (18): 6712–6720.
- Atta-ur-Rahman dan Choudhary, M. I. 1995. Diterpenoid and steroidal alkaloids. *Journal of Natural Product Reports*, **12**: 361-379.
- Asami, D. K., Hong, Y. J., Barrett, D. M. dan Mitchell, A. E. 2003. Comparison of the total phenolic and ascorbic acid content of freeze-dried and air-dried marionberry, strawberry, and corn grown using conventional, organic, and sustainable agricultural practices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51**: 1237–1241.
- AHFS drug information. 2006. American Society of Health-System Pharmacists.
- Australian National Botanic Gardens. 16 Desember 2003. *Alphitonia excels*. Dirujuk pada 8 Mei 2012 atas talian <http://www.anbg.gov.au/gnp/gnp6/alph-exc.html>.
- Balandrin, M. F. dan Kjocke, A. J. 1985. Natural plant chemicals sources of industrial and medicinal materials. *Science*, **228**: 1154-1160.

- Baguley, B. C. dan Kerr, D. J. 2002. *Anti Cancer Drug Development*. Academic Press. United States of America. Ms 180.
- Barberis, A., Gunde, T., Berset, C., Audetat, S., & Lu"thi, U. 2005. Yeast as a screening tool. *Drug Discovery Today Technologies*, **2** (2): 187-192.
- Barnard, D. L., Huffman, J. H., Meyerson, L. R. dan Sidwell, R. W. 1993. Mode of inhibition of respiratory syncytial virus by a plant flavonoid. *Journal of Chemotherapy*, **39**:212-217.
- Barry, F. A., Graham, G. J., Fry, M. J. dan Gibbins, J. M. 2003. Regulation of glycogen synthase kinase 3 in human platelets: a possible role in platelet function? *Federation of Biochemical Societies*, **553** (1-2):173-178.
- Batista, O., Duarte, A., Nascimento, J. dan Simoes, M. F. 1994. Structure and antimicrobial activity of diterpenes from the roots of *Plectranthus hereroensis*. *Journal of Natural Product*, **57**: 858-861.
- Beasley, C., Cotter, D., Khan, N., Pollard, C., Sheppard, P., Vardell, I., Lovestone, S., Anderton, B. dan Everall, I. 2001. Glycogen synthase kinase-3 β immunoreactivity is reduced in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, **2-3** (302): 117-120.
- Bennett, R. N dan Wallsgrave, R. M. 1994. Secondary metabolites in plant defense mechanisms. *Phytotherapy Research*, **127**: 617-633.
- Bikkavilli, R. K., Feigin, M. E. dan Malbon, C. C. 2008. p38 mitogen activate protein kinase regulates canonical Wnt- β -catenin signaling by inactivation of GSK-3 β . *Journal of Cell Science*, **121**: 3598-3607.
- Brantner, A., Males, Z., Pepeljnjak, S. dan Antolic, A. 1996. Antimicrobial activity of *Paliurus spina-christi* mill. *Journal of Ethnopharmacology*, **52**:119-122.
- Brusch, J. L. 2011, September 21. Typhoid fever. Dirujuk pada 30 April 2012 atas talian <http://emedicine.medscape.com/article/231135-overview>.
- Byers, J. A. 2003. Solvent Polarity and Miscibility. *Chemical-ecology Net*. Dirujuk pada 1 May 2012 atas talian <http://www.chemical-ecology.net/java/solvents.htm>.

- Çakmak, Y. S., Aktumsek, A. dan Duran, A. 2012. Studies on antioxidant activity, volatile compound and fatty acid composition of different parts of *Glycyrrhiza echinata* L. *Experimental and Clinical Sciences Journal*, **11**: 178-187.
- Caspi, M., Zilberberg, A., Eldar-Finkelman, H. dan Rosin-Arbesfeld, R. 2008. Nuclear GSK-3 β inhibits the canonical Wnt signalling pathway in a β -catenin phosphorylation independent manner. *Oncogene*, **27**: 3546-3555.
- Chaurasia, S. C. dan Vyas, K. K. 1977. *In vitro* effect of some volatile oil against *Phytophthora parasitica* var. *piperina*. *The Journal of Research and Education in Indian Medicine*: 24-26.
- Cheenpracha, S., Park, E. J., Rostama, B., Pezzuto, J. M. dan Chang, L. C. 2010. Inhibition of nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-activated murine macrophage RAW 264.7 cells by the Norsesiterpene Peroxide, Epimuqubilin. *Marine Drugs*, **8**: 429-437.
- Chen, G., Bower, K. A., Ma, C., Fang, S., Thiele, C. J. dan Lu, J. 2004. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) mediates 6-hydroxydopamine-induced neuronal death. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, **18**: 1162-1164.
- Chung, S. H. 2009. Aberrant phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry and Molecular Biology Reports*, **42** (8): 467-74.
- Dixon, R. A., Dey, P. M. dan Lamb, C. J. 1983. Phytoalexins: Enzymology and molecular biology. *Journal of Advance in Enzymology*, **55**:1-69.
- Col, J. D. dan Dolcetti, R. 2008. GSK-3 β inhibition: At the crossroad between Akt and mTOR constitutive activation to enhance cyclin D1 protein stability in mantle cell lymphoma. *Cell Cycle*, **7** (18): 2813 – 2816.
- Collino, M., Thiemermann, C., Mastrocola, R., Gallicchio, M., Benetti, E., Miglio, G., Castiglia, S., Danni, O., Murch, O., Dianzani, C., Aragno, M. dan Fantozzi, R. 2008. Treatment with the glycogen synthase kinase-3 β inhibitor, TDZD-8, affects transient cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat hippocampus. *Shock*, **30** (3): 299-307.
- Conde, S., Perez, D. I., Martinez, A., Perez, C. dan Moreno, F. J. 2003. Thienyl and phenyl alpha-halomethyl ketones: New inhibitors of glycogen synthase kinase (GSK-3 β) from a library of compound searching. *Journal of Medicinal Chemistry*, **46**: 4631- 4633.

- Coutinho, H. D. M., Costa, J. G. M., Edeltrudes O Lima, E. O., Falcão-Silva, V. S. dan Jo Júnior, J. P. S. 2009. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **9**: 13.
- Cowan, M. M., 1999. Plants products as antimicrobial agent, clinical microbiology reviews. *Journal of American Society for Microbiology*, **12**: 564-582.
- Deming, D., Geiger, P., Chen, H., Kunnimalaiyaan, M. dan Holen, K. 2010. ZM336372 induces apoptosis associated with phosphorylation of GSK-3 β in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Journal of Surgical Research*, **161**: 28-32.
- Dixon, R. A., Dey, P. M. dan Lamb, C. J. 1983. Phytoalexins: enzymology and molecular biology. *Advances in Enzymology*, **55**: 1-69.
- Doble, B. W. dan Woodgett, J. R. 2003. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *Journal of Cell Science*, **116** (7): 1175-1186.
- Dorronsoro, I., Castro, A. dan Martinez, A. 2002. Inhibitors of glycogen synthase kinase 3: Future therapy for unmet medical needs?. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **12** (10): 1527-1536.
- Drug Addiction. 2 Mei 2012. Drugs for the Future. Dirujuk pada 8 Mei 2012 atas talian <http://www.shannonspell.com/future/glochidion-rubrum-bl.html>.
- Duka, T., Duka, V., Joyce, J. N. dan Sidhu, A. 2009. α -Synuclein contributes to GSK-3 β -catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models. *The Federation of American Societies for Experimental Biology*, **23** (9): 2820-2830.
- Eisenmann, D. M. 2005. Wnt signaling WormBook, ed. The *C. Elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.7.1.
- Escribano-Bailon, M. T. dan Santos-Buelga, C. 2003. Polyphenol extraction from foods. Academic Press. United States of America. Ms 1-16.
- Geissman, T. A. 1963. Flavonoid Compounds, Tannins, Lignins and Related Compounds. Elsevier, Inc, New York. Ms 9.
- Flörke, R. R., Schnaith, K., Passlack, W., Wichert, M., Kuehn, L., Fabry, M., Federwisch, M. dan Reinauer, H. 2001. Hormone-triggered conformational changes within the insulin-receptor ectodomain: requirement for transmembrane anchors. *Biochemical Journal*, **360**: 189-198.

- Foo., S. H. 2006. Developed yeast-based screening systems targeting at Akt/GSK-3 β pathway. Masters Thesis. Universiti Malaysia Sabah.
- Frame, S. dan Cohen, P. 2001. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochemical Journal*, **359**: 1-16.
- Freeman, S. 2006. *Properties of Water*. Biological Science, Second Edition. Pearson Prentice Hall, Inc. Ms 124.
- Freiburghaus, F., Kaminsky, R., Nkunya, M.H.H. dan Brun, R. 1996. Evaluation of African medicinal plants for their *in vitro* trypanocidal activity. *Journal of Ethnopharmacology*, **55**: 1-11.
- Fritsche, L., Weigert, C., Häring, H. U. dan Lehmann, R. 2008. How Insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver--Implications for health and disease. *Current Medicinal Chemistry*, **15** (13): 1316-29.
- Georgi, S. 2005. Nicotinic Acetylcholine Receptors and Alzheimer's Disease Therapeutics: A Review of Current Literature, *The Journal of Young Investigators*, **12** (2) dirujuk pada 25 October 2011 from <http://www.jyi.org/research/re.php?id=88>.
- Ghoshal, S., Krishna, B. N. dan Lakshmi, V. 1996. Antiamoebic activity of *Piper longum* fruits against *Entamoeba histolytica* *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Ethnopharmacology*, **50**: 167-170.
- Gilani, A. H. dan Cobbin, L. B. 1986. Cardio-selectivity of himbacine: a muscarine receptor antagonist. *Journal of Pharmacology*, **332**: 16-20.
- Gilani, A. H., Ghayur, M. N., Ahmed, A. P., Choudhary, M. I. dan Khalid, A. 2004. Presence of cholinomimetic and acetylcholinesterase inhibitory constituents in Betel nut. *Life Sciences*, **75**: 2377-2389.
- Gilani, A. H., Ghayur, M. N., Khalid, A., Zaheer-ul-Haq, Choudhary, M. I. dan AttarRahman. 2005. Presence of antispasmodic, anti-diarrhoeal, antisecretory, calcium antagonist and acetylcholinesterase inhibitory steroidal alkaloids in *Sarcococca saligna*. *Planta Medica*, **71**: 120-125.
- Glochidion rubrum*. Dirujuk pada 8 Mei 2012 atas talian http://www.warintek.ristek.go.id/pangan_kesehatan/tanaman_obat/depkes/3039.pdf.

- Gong, L., Hirschfeld, D., Tan, Y. C., J. Hogg, H., Peltz, G., Avnur, Z. dan Dunten, P. 2010. Discovery of potent and bioavailable GSK-3 β inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **5** (20): 1693-1696.
- Grimes, C. A. dan Jope. R. S. 2001. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Progress in Neurobiology*, **65**: 391-426.
- Gurib-Fakim, A. 2006. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspect of Medicine*, **27**:1-93.
- Guyot, S., Marnet, N. dan Drilleau, J. 2001. Thiolytic-HPLC characterization of apple procyanidins covering a large range of polymerization states. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**: 14-20.
- Guzman, M. L., Li, X., Corbett, C. A., Rossi, R. M., Bushnell, T., Liesveld, J. L., Hébert, J., Young, F. dan Jordan, C. T. 2007. Rapid and selective death of leukemia stem and progenitor cells induced by the compound 4-benzyl, 2-methyl, 1,2,4-thiadiazolidine, 3,5 dione (TDZD-8). *Blood*, **110** (13): 4436-4444.
- Haar, E. T., Coll, J. T., Austen, D. A., Hsiao, H. M., Swenson, L. dan Jain, J. 2001. Structure of GSK3 reveals a primed phosphorylation mechanism. *Nature Structural Biology*, **8**: 593 – 596.
- Hammer, K. A., Carson C. F. dan Riley, T. V. 1999. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, **86** (6): 985.
- Handa, S. S., Khanuja, S. P. S., Longo, G. dan Rakesh, D. D., (eds). 2008. Extraction technologies for medicinal and aromatic plants. International Centre for Science and High Technology, Trieste.
- Haq, S., Michael, A., Andreucci, M., Bhattacharya, K., Dotto, P., Walters, B., Woodgett, J., Kilter, H. dan Force, T. 2003. Stabilization of β -catenin by a Wnt-independent mechanism regulates cardiomyocyte growth. *Proceedings of National Academy of Sciences*, **8** (100): 4610-4615.
- Harborne, J. B. 1998. *Phytochemical Method: A Guide To Modern of Plants Analysis*. Third edition. Chapman & Hall, London. Ms 156.
- Harwood, A. J. 2010. Regulation of GSK-3: Minireview a cellular multiprocessor. *Cell*, **105**: 821-824.

- Healthline. 7 Mei 2012. Damiana (*Turnera diffusa*). Dirujuk pada 8 Mei 2012 atas tallian <http://www.healthline.com/natstandardcontent/damiana>.
- Hetman, M., Cavanaugh, J. E., Kimelman, D. dan Xia, Z. 2000. Role of glycogen synthase kinase-3 β in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal. *The Journal of Neuroscience*, **20** (7): 2567-74.
- Heymann, D. L. 2004. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th edition. Washington, DC: American Public Health Association.
- Herrera, M. C. dan Luque de Castro, M. D. 2004. Ultrasound-assisted extraction for the analysis of phenolic compounds in strawberries. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **379**: 1106-1112.
- Hirata, Y., Andoh, T., Asahara, T. dan Kikuchi, A. 2003. Yeast glycogen synthase kinase 3 activates Msn2p-dependent transcription of stress responsive genes. *Molecular Biology of the Cell*, **14** (1):302-12.
- Hoorman, J. J. 2011. *The Role of Soil Bacteria*. Agriculture and Natural Resources. Ohio State University Extension. Ms 1-4.
- Hosamani, K. M. 1993. Fatty acids in seed oil from *Turnera ulmifolia*. *Phytochemistry*, **34** (5):1363-1365.
- Hostettmann, K. dan Wolfender, J. 1997. The search for biological active secondary metabolites. *Pesticides Science*, **51**: 471-482.
- Hromadkova, Z., Kost'alova, Z. dan Ebringerova, A. 2008. Comparison of conventional and ultrasoundassisted extraction of phenolics-rich heteroxylans from wheat bran. *Ultrasonics Sonochemistry*, **15**: 1062-1068.
- Hufford, C. D., Jia, Y., Croom, E. M., Muhammed, I., Okunade, A. L., Clark, A. M. dan Rogers, R. D. 1993. Antimicrobial compounds from *Petalostemum purpureum*. *Journal of Natural Product*, **56**: 1878-1889.
- Hughes, I. 2002. *Isoprenoid Compounds and Phenolic Plant Constituents*. Elsevier. New York. Ms 56.
- Hur, E. M. dan Zhou, F. Q. 2010. GSK3 signalling in neural development. *Nature Reviews Neuroscience*, **11**: 539-551.
- Iyengar, P., Combs, T. P., Shah, S. J., Gouon-Evans, V., Pollard, J. W., Albanese, C., Flanagan, L., Tenniswood, M. P., Guha, C., Lisanti, M. P., Pestell, R. G. dan

- Scherer, P. E. 2003. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. *Oncogene*, **22**: 6408–6423.
- Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F. dan Beecher, C. W. W. 2007. Cancer Chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, **275**:218–220.
- Jantan, I. 2004. Medicinal plant research in malaysia: Scientific Interests and advances. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia*, **2** (2): 27-46.
- Jenkins, S. G., Brown, S. D. dan Farrell, D. J. 2008. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **7**: 1.
- Johnston, J. R. 1994. *Molecular Genetics of Yeast*. Oxford University Press, New York. Ms 50.
- Jope, R. S. 2003. Lithium and GSK-3: One inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends in Pharmacological Sciences*, **24** (9): 441-443.
- Jope, R. S., Yuskaitis, C. J. dan Beurel, E. 2007. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochemical Research*, **32** (4-5): 577–595.
- Juhaszova, M., Zorov, D. B., Yaniv, Y., Nuss, H. B., Wang, S. dan Sollott, S. J. 2009. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection. *Circulation Research*, **104**: 1240-1252.
- Joy, P. P., Thomas J., Mathew, S. dan Skaria, B. P. 1998. Medicinal Plants. Kerala Agricultural University, Kerala (Sedang diterbitkan).
- Koechling, T., Lim, F., Hernandez, F. dan Avila, J. 2010. Neuronal Models for Studying Tau Pathology. *International Journal of Alzheimer's disease*. 528474.
- Kaul, T. N., Middletown, E., Jr. dan Ogra, P. L. 1985. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *Journal of Medical Virology*, **15**: 71-79.
- Klejdus, B dan Kuban, V. 2000. High performance liquid chromatographic determination of phenolic compounds in seed exudates of *Festuca arundinacea* and *F. pratense*. *Phytochemical Analysis*, **11**: 375-379.

- Koistinaho, J., Malm, T. dan Goldsteins, G. 2011. Glycogen Synthase Kinase-3 β : A mediator of inflammation in Alzheimer's disease?. *International Journal of Alzheimer's Disease*: 129753.
- Koros, E. dan Dornier-Ciossek, C. 2007. The role of glycogen synthase kinase-3 β in schizophrenia. *Drug News Perspect*, **20** (7): 437.
- Kozikowski, A. P., Gaisina, I. N., Petukhov, P. A., Sridhar, J., King, L. T., Blond, S. Y., Duka, T., Rusnak, M. dan Sidhu, A. 2006. Highly potent and specific GSK-3 β inhibitors that block tau phosphorylation and decrease alpha-synuclein protein expression in a cellular model of Parkinson's disease. *ChemMedChem*, **1** (2): 256-66.
- Krasteva, I., Nikolova, I., Danchev, N dan Nikolov. 2004. Phytochemical analysis of ethyl acetate extract from *Astragalus corniculatus* Bieb. and brain antihypoxic activity. *Acta Pharmaceutica*, **54**: 151-156.
- Labarbe, B., Cheynier, V., Brossaud, F., Souquet, J. M. dan Moutounet, M. 1999. Quantitative fractionation of grape proanthocyanidins according to their degree of polymerization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **47**: 2719-2723.
- Laborde, J. L., Bouyer, C., Caltagirone, J. P. dan Gkard, A. 1998. Acoustic bubble cavitation at low frequencies. *Ultrasonics*, **36**: 589-594.
- Lau, L. F. dan Brodney, M. A. 2008. Therapeutic approaches for the treatment of Alzheimer's disease: An overview. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2**: 1-24.
- Leclerc, S., Garnier, M., Hoessel, R., Marko, D., Bibb, J. A., Synder, G. L., Greengard, P., Biernat, J., Wu, Y. Z., Mandelkow, E. A., Eisenbrand, G. dan Meijer, L. 2001. Indirubins inhibit glycogen synthase kinase-3 β and CDK5/p25, two kinases involved in abnormal tau phosphorylation in Alzheimer's disease-A property common to most CDK inhibitors?. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**: 251-260.
- Lee, F. 1 Mar 2011. The tau protein. Dirujuk pada 22 Desember 2011 atas talian http://www.web-books.com/eLibrary/Medicine/Neurological/Alzheimer_Tau.htm.
- Lei, G., Yan Xia, Y. dan Johnson, K. M. 2008. The role of Akt-GSK-3 β signaling and synaptic strength in phencyclidine-induced neurodegeneration. *Neuropsychopharmacology*, **33**: 1343-1353.
- Leng, S., Zhang, W., Zheng, Y., Liberman, Z., Rhodes, C. J., Eldar-Finkelman, H. dan Sun, X. J. 2010. Glycogen synthase kinase 3 β mediates high glucose-induced

ubiquitination and proteasome degradation of insulin receptor substrate 1. *Journal of Endocrinology*, **206**: 171–181.

- Leost, M., Schultz, C., Link, A., Wu, Y. Z., Biernat, J., Mandelkow, E. M., Bibb, J. A., Snyder, G. L., Greengard, P., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Senderowicz, A. M., Sausville, E. A., Kunick, C. dan Meijer, L. 2000. Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β and cyclin-dependent kinase 5/p25. *European Journal of Biochemistry*, **267** (19): 5983–5994.
- Lessnau, K. D. 11 Januari 2012. *Pseudomonas aeruginosa* infections. *MedScape References*. Dirujuk pada 26 April 2012 atas talian <http://emedicine.medscape.com/article/226748-overview#showall>.
- Li, X. dan Jope, R. S. 2010. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation?. *Neuropsychopharmacology*, **35**: 2143–2154.
- Li, Y. C., Xi, D., Roman, J., Huang, Y. Q. dan Gao, W. J. 2009. Activation of glycogen synthase kinase-3 β is required for hyperdopamine and D2 receptor mediated inhibition of synaptic NMDA receptor function in the rat prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, **29** (49): 15551-15563.
- Liu, J. R., Dong-Woog Choi, D. W., Chungz, H. J. dan Sung-Sick Woo, S. S. 2002. Production of useful secondary metabolites in plants: Functional genomics approaches. *Journal of Plant Biology*, **45** (1): 1-6.
- Loh, S. I. 2007. Penilaian hepatoprotektif ekstrak kloroform phyllanthus pulcher wall. ex müll. arg. dan penyisihan flavonoid daripada ekstrak metanolnya berdasarkan aktiviti penyingkiran radikal bebas. Masters Thesis. Universiti Sains Malaysia.
- Luo, J. 2009. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) in tumorigenesis and cancer chemotherapy. *Cancer Letters*, **273**: 194–200.
- Ma, C., Wang, J., Gao, Y., Gao, T. W., Chen, G., Bower, K. A., Odetallah, M., Ding, M., Ke, Z. dan Jia Luo, J. 2007. The role of glycogen synthase kinase 3 β in the transformation of epidermal cells. *Cancer Research*, **67** (16): 7756-7764.
- Mariani. S. M. 2004. Amyloid, Tau, and cell death in Alzheimer's disease: Tau and tauopathies. *Medscape General Medicine*, **6** (3): 46.
- Martin, G. J. 1995. *Ethnobotany: A methods manual*. Chapman & Hall. New York, N.Y.

- Martinez, A., Castro, A., Dorronsoro, I. dan Alonso, M. 2002. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation. *Medicinal Research Reviews*, **4** (22): 373-384.
- Mason, T. J., Paniwnyk, L. dan Lorimer, J. P. 1996. The uses of ultrasound in food technology. *Ultrasonics Sonochemistry*, **3**: S253-S260.
- Mason, T. L. dan Wasserman, B. P. 1987. Inactivation of red beet betaglucan synthase by native and oxidized phenolic compounds. *Journal of Phytochemistry*, **26**: 2197-2202.
- Mayer, G. 2010. Bacteriology: chapter six. Antibiotics - protein synthesis, nucleic acid synthesis and metabolism. *Microbiology and Immunology On-line*. Dirujuk pada 2 May 2012 atas talian <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/antibiot.htm>.
- Medina, M. dan Wandosell, F. 2011. Deconstructing GSK-3: The fine regulation of its activity. *International Journal of Alzheimer's Disease*: 479249.
- Metivier, R. P., Francis, F. J. dan Clydesdale, F. M. 1980. Solvent extraction of anthocyanins from wine pomace. *Journal of Food Sciences*, **45**: 1099-1100.
- Mishra, R. 2010. Glycogen synthase kinase 3 beta: can it be a target for oral cancer. *Molecular Cancer*, **9**: 144.
- Monte, S. M. dan Wands, J. R. 2005. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **7**: 45-61.
- Mines, M. A., Beurel, E. dan Jope, R. S. 2011. Regulation of cell survival mechanisms in Alzheimer's disease by glycogen synthase kinase-3. *International Journal of Alzheimer's Disease*: 861072.
- Montano, H. G., Contaldo, N., Pimentel, J. P., Junior, J. O. C., Paltrinieri, S. dan Bertaccini, A. 2011. *Turnera ulmifolia* a new phytoplasma host species. *Bulletin of Insectology*, **64**: S99-S100.
- Murugan, T. dan Rajendran, P. 2011. Screening for antibacterial activity of *Turnera Subulata* extracts against human pathogens. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, **2** (5): 1456-1459.
- Myers, P. Z. 8 Mei 2006. A complex regulatory network in a diploblast. Pharyngula. Dirujuk pada 7 November 2011 atas talian http://scienceblogs.com/pharyngula/2006/05/a_complex_regulatory_network_1.hp.

- Nagarajan, V. dan Elasri, M. O. 2007. SAMMD: *Staphylococcus aureus* microarray meta database. *BMC Genomics*, **8**: 35.
- Nang, H. L. L., May, C. Y., Ngan, M. A. dan Hock, C. C. 2007. Extraction and identification of water soluble compounds in Palm Pressed Fiber by SC-CO₂ and GC-MS. *American Journal of Environmental Sciences*, **3** (2): 54-59.
- Ncube, N., Afolayan, S. A. J. dan Okoh, A. I. 2008. Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. *African Journal of Biotechnology*, **7** (12): 1797-1806.
- Neu, H. C. 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science*, **257**: 1064 –1073.
- News Medical. 30 April 2012. What is *Streptococcus pneumoniae*? Dirujuk pada 30 April 2012 atas talian <http://www.news-medical.net/health/What-is-Streptococcus-pneumoniae.aspx>.
- Noor Rain, A., Khozirah, S., Mohd Ridzuan, M.A.R., Ong, B.K., Rohaya, C., Rosilawati, M., Hamdino, I., Badrul Amin dan Zakiah, I. 2007. Antiplasmodial properties of some Malaysian medicinal plants. *Tropical Biomedicine*, **24** (1): 29–35.
- Nordqvist, C. 2011, Jun 8. "What Is *E. Coli*? (*Escherichia Coli*)."
Dirujuk pada 24 April 2012 atas talian
<http://www.medicalnewstoday.com/articles/68511.php>.
- Nostro, A., Germano, M. P., D'Angelo, V., Marino, A. dan Cannatelli, M. A. 2000. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*, **30** (1): 379-384.
- Oguyemei, A. O. 1979. In Sofowora A. ed. Proceedings of a Conference on African Medicinal Plants. Ife-ife: Univ Ife. Ms 20-22.
- Olefsky, J. M. 2004. *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text 3rd edition*. Lippincott Williams and Wilkins. USA. Ms 324.
- Omulokoli, E., Khan, B. dan Chhabra, S. C. 1997. Antiplasmodial activity of four Kenyan medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, **56**: 133-137.
- Osheroff, N. dan Bjornsti, M. A. (eds). 2001. *DNA Topoisomerase Protocols; Enzymology and Drugs*. Volume 95. Humana Press, New Jersey. Ms 67.
- Paiva, P.M.G., Gomes, F. S., Napoleão, T. H., Sá, R. A., Correia, M.T. S. dan Coelho, L. C. B. B. 2010. Antimicrobial activity of secondary metabolites and lectins from plants. *Current Research*, **1**: 396-406.

- Panda, D., Dash, D. K dan Dash, G. K. 2010. Qualitative phytochemical analysis & investigation of anthelmintic and wound healing potentials of various extracts of *Chromolaena odorata linn.* Collected from the locality of Mohuda village, Berhampur (South Orissa). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **1** (2): 122-126.
- Pandey, G. N., Ren, X., Rizavi, H. S. dan Dwivedi, Y. 2010. Glycogen synthase kinase-3b in the platelets of patients with mood disorders: Effect of treatment. *Journal of Psychiatric Research*, **44** (3): 143-148.
- Parekh, J. dan Chanda, S. V. 2007. In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turkish Journal of Biology*, **31**: 53-58.
- Parekh, J., Jadeja, D. dan Chanda, S. 2005. Efficacy of aqueous and methanol extracts of some medicinal plants for potential antibacterial activity. *Turkish Journal Of Biology*, **29**: 203-210.
- Paz, K., Liu, Y. F., Shorer, H., Hemi, R., LeRoith, D., Quan, M., Kanety, H., Seger, R. dan Zick, Y. 1999. Phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) by protein kinase B positively regulates IRS-1 function. *The Journal of Biological Chemistry*, **40** (274): 28816-28822.
- Perrett, S., Whitfield, P. J., Sanderson, L. dan Bartlett, A. 1995. The plant molluscicide *Millettia thonningii* (Leguminosae) as a topical antischistosomal agent. *Journal of Ethnopharmacology*. 4749-4754.
- Phiel, C. J. dan Klein, P. S. 2001. Molecular Targets of Lithium Action. *Pharmacology and Toxicology*, **41**: 789-813.
- Prior, R. L., Lazarus, S. A., Cao, G., Muccitelli, H. dan Hammerstone, J. F. 2001. Identification of procyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries (*Vaccinium* spp.) using highperformance liquid chromatography/mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49**: 1270-1276.
- Rabe, T. dan Van Staden, J. 1997. Antibacterial activity of South African plants used for medicinal purposes. *Journal of Ethnopharmacology*, **56**: 81-87.
- Ramirez-Coronel, M. A., Marnet, N., Kolli, V. S., Roussos, S., Guyot, S. dan Augur, C. 2004. Characterization and estimation of proanthocyanidins and other phenolics in coffee pulp (*Coffea arabica*) by thiolysis-high-performance liquid chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**: 1344-1349.
- Rao, R., Zhang, M. Z., Zhao, M., Cai, H., Harris, R. C., Breyer, M. D. dan Hao, C. M. 2005. Lithium treatment inhibits renal GSK-3 activity and promotes

- cyclooxygenase 2-dependent polyuria. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, **288** (4): 642-649.
- Rodzi, M. R. i. 2007. Effect of plant growth regulators on callus induction of *Justicia gendarussa*. Disertasi Ijazah Sarjana Muda Sains. Universiti Teknologi Malaysia.
- Rota, M. C., Herrera, A., Martinez, R. M., Sotomayor, J. A. dan Jordan, M. J. 2007. Antimicrobial activity and chemical composition of *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* and *Thymus hyemalis* essential oils. *Journal of Food Control*, **19**: 681-687.
- Sato, M. S., Fujiwana, H., Tsuchiya, T., Fujii, M., Linuma, H. Tosa dan Ohkawa. Y. 1996. Flavones with antibacterial activity against cariogenic bacteria. *Journal of Ethnopharmacology*, **54**: 171-176.
- Sayas, C. L., Ariaens, A., Ponsioen, B. dan Moolenaar, W. H. 2006. GSK-3 is activated by the tyrosine kinase Pyk2 during LPA1-mediated neurite retraction. *Molecular Biology of the Cell*, **17** (4): 1834–1844.
- Scalbert, A. 1991. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, **30**: 3875-3883.
- Schaffer, B. A. J., Bertram, L., Miller, B. L., Mullin, K., Weintraub, S., Johnson, N., Bigio, E. H., Mesulam, M., Wiedau-Pazos, M., Jackson, G. R., Cummings, J. L., Cantor, R. M., Levey, A. I., Tanzi, R. E. dan Geschwind, D. H. 2008. Association of GSK 3 β with Alzheimer Disease and Frontotemporal *Dementia*. *Archives of Neurology*, **65** (10): 1368–1374.
- Schueler, S. J., Beckett, J. H. dan Gettings, D. S. 2010, Februari 11. *Is it pneumonia?*. Streptococcus Pneumonia Overview. Dirujuk pada 30 April 2012 atas talian <http://www.freemd.com/streptococcus-pneumonia/overview.htm>.
- Sengul, M., Ercisli, S., Yildiz, H., Gungor, N., Kavaz, A. dan Çetin, B. 2011. Antioxidant, Antimicrobial activity and total phenolic content within the aerial parts of *Artemisia absinthum*, *Artemisia santonicum* and *Saponaria officinalis*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **10** (1): 49-56.
- Shabbir, G. S., Bahadur dan Choudhry, M. R. 2003. Botanical descriptih. *Hamdard Medicus*, **VXLVI** (1): 23-26.
- Shahat, A. A., El-Barouty, G., Hassan, R. A., Hammouda, F. M., Abdel-Rahman, F. H. dan Saleh, M. A. 2008. Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oil from the seeds of *Enterolobium contortisiliquum* (leguminosae). *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, **43**: 519-25.
- Shinwari, Z. K. 2010. Medicinal plants research in Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*, **4** (3): 161-176.

- Shinwari, Z. K., Khan, I., Naz, S. dan Hussain, A. 2009. Screening of medicinal plants of Pakistan for their antibacterial activity. *African Journal of Biotechnology*, **8** (24): 7082-7086.
- Siddiqui, S., Verma, A., Rather, A. A., Jabeen, F. dan Meghvansi, M. K. 2009. Preliminary phytochemicals analysis of some important medicinal and aromatic plants. *Advances in Biological Research*, **3** (5-6): 188-195.
- Sivaraj, R., Balakrishnan, A., Thenmozhi, M. dan Venckatesh, R. 2011. Preliminary phytochemical analysis of *Aegle Marmelos*, *Ruta Graveolens*, *Opuntia Dellini*, *Euphorbia Royleana* and *Euphorbia Antiquorum*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2** (1): 132-136.
- Stainer, R. Y., Ingraham, J. L. dan Wheelis, M. L. 1986. *General Microbiology*. 5th ed. The MacMillan Press Ltd. London. Ms 163-181.
- Stambolic, V., Ruel, L. dan Woodgett, J. R. 1996. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics Wingless signalling in intact cells. *Current Biology*, **6** (12):1664–1668.
- Stöppler, M. C. 2012, April 25. Shiga Toxin-Producing *E.coli* Infection Facts. *Medicinenet.com*. Dirujuk pada 26 April 2012 atas tallan <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=46554>
- Stuenæs, J. T., Bolling, A., Ingvaldsen, A., Rommundstad, C., Sudar, E., Lin, F. C., Lai, Y. C. dan Jensen, J. 2010. β -Adrenoceptor stimulation potentiates insulin-stimulated PKB phosphorylation in rat cardiomyocytes via cAMP and PKA. *British Journal of Pharmacology*, **160** (1): 116–129.
- Sutherland, C. 2011. What Are the bona fide GSK3 substrates?. *International Journal of Alzheimer's Disease*, **2011**: 505607.
- Teng, T. M. 1767. *Bridelia stipularis* (Linnaeus) Blume. *Flora of China*, **11**: 175-177.
- Tenover, F. C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, **119** (6A): S3–S10.
- Thornton, T. M., Pedraza-Alva, G., Deng, B., Wood, C. D., Aronshtam, A., Clements, J. L., Sabio, G., Davis, R. J., Matthews, D. E., Doble, B. dan Rincon, M. 2008. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3 β inactivation. *Science*, **5876** (320): 667-670.
- Thorstensen, L. dan Lothe R. A. April 2003. The WNT signaling pathway and its role in human solid tumors. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. Dirujuk pada 22

Disember 2011 atas talian
<http://AtlasGeneticsOncology.org/Deep/WNTSignPathID20042.html>.

- Thotala D. K. dan Yazlovitskaya E. M. April 2010. GSK3B (glycogen synthase kinase 3 beta). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. Dirujuk pada 22 Disember atas talian <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/GSK3BID40761ch3q13.html>.
- Tiwari, R. K. S., Chandravanshi, S. S. dan Ojha, B. M. 2005. Efficacy of extracts of medicinal plant species on growth of *Sclerotium rolfsii* root rot in tomato. *Journal of Mycology and Plant Pathology*, **34** (2): 461-464.
- Todar, K. 2008. *Bacillus cereus* Food Poisoning. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Dirujuk pada 24 April 2012 atas talian http://textbookofbacteriology.net/ken_todar.html.
- Tolle, N. dan Kunick, C. 2011. Paullones as inhibitors of protein kinases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **11** (11): 1320-32.
- Tsuchiya, H., Sato, M., Miyazaki, T., Fujiwara, S., Tanigaki, S., Ohyama, M., Tanaka, T. dan Iinuma, M. 1996. Comparative study on the antibacterial activity of phytochemical flavanones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Ethnopharmacology*, **50**: 27-34.
- Tzotzos, G. T. dan Skryabin, K. G. 2000. Book review: Biotechnology in the developing world and countries in economic transition. Elsevier Science Ltd. *Trends in Biotechnology*, **18**: 321-322.
- Urs N. V. R. R. dan Dunleavy, J. M. 1975. Enhancement of the bactericidal activity of a peroxidase system by phenolic compounds (*Xanthomonas phaseoli* var. *sojensis*, soybeans). *Phytopathology*, **65**: 686-690.
- Venè, R. dan Tosetti, F. 2010. The role of glycogen synthase kinase-3 in the decision between cell survival and cell death. *Emerging Signaling Pathways in Tumor Biology*. 95-116.
- Vlietinck, A. J., van Hoof, L. dan Totte, J. 1995. Screening of hundred Rwandese medicinal plants for antimicrobial and antiviral properties. *Journal of Ethnopharmacology*, **46**: 31-47.
- Vinatoru, M., Toma, M., Radu, O., Filip, P. I., Lazurca, D. dan Mason, T. J. 1997. The use of ultrasound for the extraction of bioactive principles from plant materials. *Ultrasonics Sonochemistry*, **4**: 135-139.
- Vinatoru, M. 2001. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. *Ultrasonics Sonochemistry*, **8**: 303-313.

- Vos, A. D., Anandhakumar, J., Brande, J. V., Verduyckt, M., Franssens, V., Winderickx, J. dan Swinnen, E. 2011. Yeast as a model system to study Tau Biology. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 428970.
- Wang, M. J., Huang, H. Y., Chen, W. F., Chang, H. F. dan Kuo, J. S. 2010. Glycogen synthase kinase-3 β inactivation inhibits tumor necrosis factor- α production in microglia by modulating nuclear factor κ B and MLK3/JNK signaling cascades. *Journal of Neuroinflammation*, **7**: 99.
- Wang, Z., Havasi, A., Gall, J., Bonegio, R., Li, Z., Mao, H., Schwartz, J. H. dan Borkan, S. C. 2010. GSK3 β promotes apoptosis after renal ischemic injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21** (2): 284-294.
- Watanabe, Y., Irie, K. dan Matsumoto, K. 1995. Yeast RLM1 encodes a serum response factor-like protein that may function downstream of the Mpk1 (Slf2) mitogen-activated protein kinase pathway. *Molecular and Cellular Biology*, **15**: 5740-5749.
- Whaldman, A. S. (eds), 2004. *Genetic Recombination; Review and Protocols*. Volume 262. Humana Press, New Jersey. Ms 35.
- Winderickx, J., Delay, C., Vos, A. D., Klinger, H., Pellens, K., Vanhelmont, T, Leuven, F. V. dan Zabrocki, P. 2008. Protein folding diseases and neurodegeneration: Lessons learned from yeast. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1783**: 1381–1395.
- Xu, B. J. dan Chang, S. K. 2007. A comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents. *Journal of Food Sciences*, **72**: S159-166.
- Xu, C. M., Wang, J., Wu, P., Xue, Y. X., Zhu, W. L., Li, Q. Q., Zhai, H. F., Shi J. dan Lu, L. 2011. Glycogen synthase kinase 3 β in the nucleus accumbens core is critical for methamphetamine-induced behavioral sensitization. *Journal of Neurochemistry*, **1** (118): 126–139.
- Yang, Y. dan Zhang, F. 2008. Ultrasound-assisted extraction of rutin and quercetin. *Ultrasonics Sonochemistry*, **15**: 308-313.
- Yavropoulou, M. P. dan Yovos. J. G. 2007. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones Athens Greece*, **6** (4): 279-294.
- Zhang, Y., Seeram, N. P., Lee, R., Feng, L. dan Heber, D.2008. Isolation and identification of strawberry phenolics with antioxidant and human cancer cell antiproliferative properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **56**: 670-675.

- Yuan, J., Zhang, J., Wong, B. W., Si, X., Wong, J., Yang, D. dan Luo, H 2005. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 suppresses coxsackievirus-induced cytopathic effect and apoptosis via stabilization of β -catenin. *Cell Death and Differentiation*, **12**:1097–1106.
- Zhao, R., Zhanga, Z., Songc, Y., Wanga, D., Qib, J. dan Wena, S. 2011. Implication of phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathway in ginsenoside Rb1's attenuation of beta-amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation. *Journal of Ethnopharmacology*, **133** (3): 1109-1116.