

**KURKUMIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI *SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS* (SERMS): KAJIAN BERDASARKAN METODE *DOCKING* PADA RESEPTOR ESTROGEN ALFA**

**CURCUMIN AND ITS ANALOGUES AS *SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS* (SERMS): THE STUDY OF *DOCKING* METHOD ON ESTROGEN ALPHA RECEPTORS**

I G N Saskara Putra\*, Bekti Meilani Nurcahya\*, Berry Rachmattika\*, Wynanda\*, BS Ari Sudarmanto\* dan Edy Meiyanto\*\*

\*Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

\*\*Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC) Farmasi UGM

**ABSTRAK**

Salah satu titik tangkap pengobatan kanker khususnya kanker payudara adalah dengan menghambat aktivitas estrogen pada reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ). Senyawa-senyawa yang mampu menghambat aktivitas estrogen pada reseptornya disebut SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*). Kurkumin telah terbukti memiliki efek antiestrogen melalui kemampuannya menghambat kanker payudara MCF-7 yang diinduksi oleh E2 eksogen dan pada dosis tingginya menghambat ekspresi pS2 dan TGF- $\alpha$  yang merupakan downstream ER. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari lebih lanjut potensi kurkumin dan analognya (PGV-1, PGV-0, HGV-1, HGV-0) sebagai SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) terhadap reseptor estrogen alfa. Struktur senyawa kurkumin dan analognya dioptimasi geometri secara kimia kuantum menggunakan perangkat lunak HyperChem. Senyawa kurkumin tautomer keto dan enol serta PGV-0 dan PGV-1 dioptimasi dengan metode AM1. Sedangkan untuk struktur HGV-0 dan HGV-1 menggunakan metode PM3. Struktur stabil yang diperoleh kemudian di-docking-kan pada reseptor estrogen alfa pada binding site estrogen dan Raloksifen menggunakan program ArgusLab dengan docking engine berupa Argusdock. Data yang didapatkan berupa score atau  $\Delta G$  (kcal/mol) yang menunjukkan kestabilan interaksi (ikatan) ligan-reseptor estrogen alfa pada binding site estrogen atau Raloksifen. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa kurkumin dan analognya bersifat sebagai antagonis reseptor estrogen alfa. Struktur yang memiliki afinitas terbesar terhadap ER alfa adalah kurkumin enol pada kondisi berair dan struktur HGV-1 pada kondisi tanpa air

**Kata kunci:** kurkumin dan analognya, reseptor estrogen alfa, Raloksifen, docking

**ABSTRACT**

One of the targets of chemotherapeutic agent especially for curing breast cancer is the inhibition of estrogen activity on estrogen alpha receptors. SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) are the group of substances which inhibit the activity of estrogen on its receptor. Curcumin is proven to have antiestrogen activity by inhibiting MCF-7 breast cancer induced by exogenous E2. High dose of curcumin inhibits the expression pS2 and TGF- $\alpha$  which are included in the downstream of ER. The aim of this reserach is to evaluate the potency of curcumin and its analogues (PGV-1, PGV-0, HGV-1, HGV-0) as SERMs on estrogen receptor alpha. The chemical structure of curcumin and its analogues were geometrically optimised with quantum chemistry by using HyperChem software. The keto and enol tautomer curcumin as well as PGV-0 and PGV-1 were optimized with AM1method, while HGV-0 and HGV-1 were optimized with PM3 method. The most stable structure then was docked into estrogen alpha receptor on estrogen binding site as well as on to raloxifen by using ArgusLab program with ArgusDock as a docking engine. The result of the optimization was a score or a  $\Delta G$  (kcal/mol) which showed the stability of ligand-estrogen alpha receptor bound on estrogen binding site or raloxifen. The result of the docking showed that curcumin and its analogues have an antagonism activity on estrogen alpha receptor. The enol tautomer curcumin has the biggest affinity on ER alpha in aqueous condition while HGV-1 has the biggest affinity on ER alpha in non aqueous condition

**Key words:** curcumin and its analogues, estrogen alpha receptor, raloxifen, docking

## PENDAHULUAN

Kurkumin dan analognya (PGV-1, PGV-0, HGV-1, HGV-0) merupakan beberapa senyawa yang berhasil dikembangkan di Indonesia dan telah terbukti memiliki potensi sebagai obat anti kanker. Kurkumin (1,7-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion) adalah senyawa aktif rhizoma *Curcuma longa* L. yang secara signifikan dapat menurunkan resiko kanker payudara sebesar 28% (Laksitorini, *et al.*, 2005). Kurkumin juga mampu memacu apoptosis sel kanker payudara MCF-7 melalui peningkatan ekspresi p53 dan Bax (Chonduri, *et al.*, 2002) dan mempengaruhi produk gen penekan tumor dan onkogen (Meiyanto, 1998), selain juga memiliki aktivitas antiestrogen (Verma, *et al.*, 1998), antiangiogenesis (Gururaj, *et al.*, 2002), penghambat COX dan antioksidan

Salah satu titik tangkap pengobatan kanker khususnya kanker payudara adalah dengan menghambat aktivitas estrogen pada reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ). Senyawa-senyawa yang mampu menghambat aktivitas estrogen pada reseptornya disebut SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulator*). Kurkumin telah terbukti memiliki efek antiestrogen melalui kemampuannya menghambat kanker payudara MCF-7 yang diinduksi oleh E2 eksogen dan pada dosis tingginya menghambat ekspresi pS2 dan TGF- $\alpha$  yang merupakan *downstream* ER (Verma, *et al.*, 1998; Shao, *et al.*, 2002). Namun demikian potensi kurkumin dan analognya sebagai *selective estrogen receptor modulator* (SERMs) khususnya pada ER $\alpha$  belum pernah dibuktikan. Penelitian dengan metode molekuler *docking* secara komputasi (*insiliko*) ini dilakukan untuk memberikan gambaran bagaimana afinitas kurkumin dan turunannya terhadap ER $\alpha$  sekaligus mengetahui senyawa mana yang paling potensial sebagai SERMs sebelum dilakukan uji secara *in vitro/in vivo*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat teoritis eksploratif. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa data struktural dan data spektrum *nuclear mass resonance empiric* dari kurkumin dan analognya yang diperoleh dari Disertasi Sardjiman, 2000. Penelitian ini menggunakan pendekatan kimia komputasi untuk mengeksplorasi sifat fisikokimia dan berlangsung selama 1 bulan di Fakultas Farmasi UGM.

### Prosedur penelitian Optimasi geometri

Senyawa Kurkumin, PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1 dibuat struktur dua dimensi (2D) menggunakan paket program CS ChemDraw

*Ultra*. Kemudian ditransformasikan pada paket program *HyperChem Prover.7.5* untuk dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D). Kemudian dioptimasi sudut torsi substituen pada residu benzena dengan metode mekanika molekul MM+ menggunakan fasilitas *Potential* pada menu *Compute*. Struktur yang terbentuk dioptimasi geometri menggunakan tiga metode semi empirik yang disediakan oleh paket program *HyperChem* yaitu AM1, PM3, Zindo1 dengan algoritma *Polak-Ribiere*. Batas konvergensi ditentukan setelah tercapai gradien 0,0 1 kkal/Å.

### Pemilihan Metode

Struktur hasil optimasi dilakukan perhitungan *Single Point* setelah diset pada metode yang sesuai dengan metode yang digunakan saat optimasi geometri. Optimasi dilakukan tanpa *Configuration Interaction dengan spin pairing* RHF dan batas konvergensi 0,01 kkal/Å. Setelah perhitungan selesai, dilakukan *invoke* NMR terhadap proton. Metode semi empirik yang dipilih untuk eksplorasi sifat fisikokimia sekaligus mengoptimasi struktur sejenis adalah metode yang memiliki linieritas/kesesuaian paling besar data NMR empirik.

### Eksplorasi Sifat Fisikokimia

Metode semi empirik terbaik digunakan untuk menghitung *Single Point* dengan *Configuration Interaction* diset pada *None*. *Log file* perhitungan disimpan untuk mengetahui muatan bersih atom-atom gugus fungsi, momen dipol ( $\mu$ ), dan panas pembentukan ( $\Delta H_f$ ) molekul hasil optimasi. Struktur dengan nilai ( $\Delta H_f$ ) terendah selanjutnya digunakan untuk *docking* terhadap ER $\alpha$  dengan ligan Raloksifen dan 17- $\beta$  estradiol yang diperoleh dari *database* PDB di-*download* dari situs <http://www.pdbbeta.rcsb.org/pdb>.

### Pemilihan Metode Docking

Dilakukan untuk memilih *docking engine* yang akan digunakan dalam pen-*docking-an*. Program yang digunakan untuk *docking* senyawa kurkumin dan analognya pada ER $\alpha$  serta mengkalkulasi energi bebasnya adalah *ArgusLab* 4.0.1.

Estrogen dan Raloksifen sebagai ligan standard serta ligan *copy*-nya di-*docking*-kan pada ER yang dilakukan dengan memilih menu *dock a ligan* pada *calculation*. *Grid resolution* yang digunakan sebesar 0,40000 dengan parameter *set As score pm*. Sedangkan menu ligan dipilih sesuai dengan struktur molekul senyawa yang di-*docking*-kan yaitu rigid atau fleksibel. Pen-*docking-an* dilakukan dengan menggunakan area *binding site* minimum (*calculating site*). Selanjutnya dilakukan *scoring* dengan

memilih *score current config.* pada *calculation type.* *Scoring function* yang digunakan adalah *AScore.* Pemilihan metode ditentukan oleh harga RMSD (*Rate Mean Square Deviation*) ligan dengan ligan *copy.*

### Docking

Struktur kurkumin dan analognya yang telah dioptimasi di-*docking*-kan pada ER $\alpha$  dengan langkah yang sama seperti pada tahap validasi. *Scoring* dilakukan untuk memperoleh  $\Delta G$  atau energi bebas senyawa uji yang kemudian dibandingkan dengan  $\Delta G$  senyawa standard yaitu Raloksifen.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Optimasi Geometri

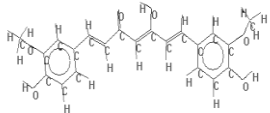
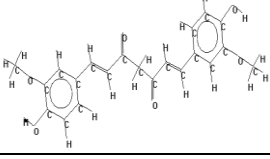
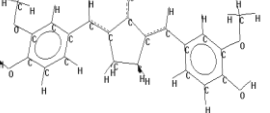
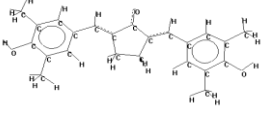
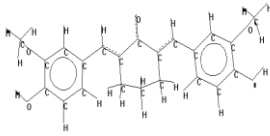
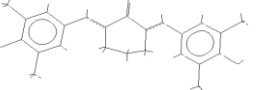
Struktur 3D Kurkumin, PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1 yang telah dilakukan optimasi sudut torsi substituen pada residu benzena dijadikan titik awal optimasi geometri menggunakan berbagai metode kimia kuantum semi empirik yang disediakan. Ada sepuluh metode kimia kuantum semi empirik, yaitu *Extended-Huckel*, CNDO, INDO, MINDO3, MNDO, MNDO/d, dan ZINDO/s dalam paket program *HyperChem.* Dari sepuluh metode tersebut, didapati tiga metode yang paling *reliable* digunakan untuk struktur kurkumin dan analognya yaitu AM1 (*Austin Model 1 parameterization of MNDO*), PM3 (*Parametric Method 3 parameterization of MNDO*) dan ZINDO/s (*Zerner's Spectroscopic parameterization of the Intermediate Neglect of Differential Overlap INDO1/s Hamiltonian*) karena ketiga metode ini memberikan fasilitas prediksi spektrum NMR dan mampu menghasilkan struktur molekul yang sesuai dengan kaidah kimia organik

**Tabel 1**—Hubungan linieritas (r) data spektra NMR proton perhitungan komputasi pada senyawa kurkumin dan analognya dengan data spektra NMR empirik

Metode	Kurkumin Enol	PGV-0	HGV-0
AM1	0,337614659	0,919625625	0,925201066
PM3	0,523111186	0,918129888	0,942685679
ZINDO/1	0,151581256	0,890525671	0,879484835

Perhitungan linieritas data spektra NMR proton digunakan untuk pemilihan metode optimasi struktur lainnya. Untuk mengoptimasi struktur kurkumin keto dan enol serta PGV-0 dan PGV-1 dari berbagai kemungkinan yang ada, digunakan metode AM1. sedangkan untuk struktur HGV-0 dan HGV-1 digunakan metode PM3 (Tabel 1; Tabel 2)

**Tabel 2**—Struktur hasil optimasi geometri dan energi bebasnya

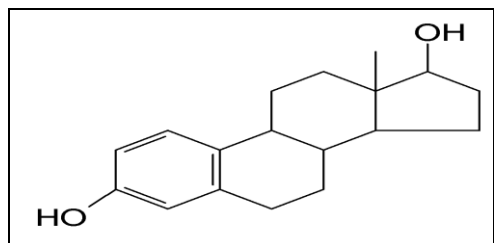
Struktur	Gambar	$\Delta H_f$ (kkal/mol)
Kurkumin tautomer enol		-155,1064397
Kurkumin tautomer keto		-159,0398328
PGV-0		-123,4900670
PGV-1		-75,55731160
HGV-0		-129,5003970
HGV-1		-89,6540275

### Validasi Metode Docking dan Docking

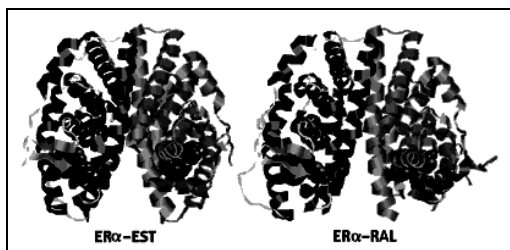
Untuk memprediksikan afinitas ikatan antara molekul kurkumin dan analognya pada ER $\alpha$ , dilakukan proses *docking.* *Docking* merupakan suatu teknik untuk memprediksikan apakah suatu molekul dapat berikatan dengan reseptor, protein, DNA, dan ligan *docking* yang diprediksikan dengan teknik penempatan pada area tertentu. Protein ligan dibuat secara *modeling* yang melibatkan interaksi biokimia antara protein dan ligan secara *in vitro* dan *in vivo* (Anonim<sup>3</sup>, 2004).

Dalam penelitian ini, digunakan ER $\alpha$  yang mengikat estrogen (17- $\beta$  estradiol) sebagai agonis dan Raloksifen (RAL600) sebagai antagonis. ER $\alpha$ , memiliki tiga tempat ikatan spesifik, yaitu terhadap ligan yang disebut *ligand binding domain* (AF-2), terhadap *growth factor* (AF-1) dan terhadap DNA (*DNA-binding domain*). Jika suatu ER berikatan dengan ligannya (estrogen), maka akan terjadi perubahan konformasi reseptor yang memungkinkan terjadinya ikatan dengan koaktivator dan akhirnya akan mengaktifkan faktor transkripsi. Aktivasi transkripsi gen tadi akan mengarahkan sintesis protein tertentu yang kemudian mempengaruhi berbagai fungsi sel tergantung macam dan targetnya (Ikawati, 2004).

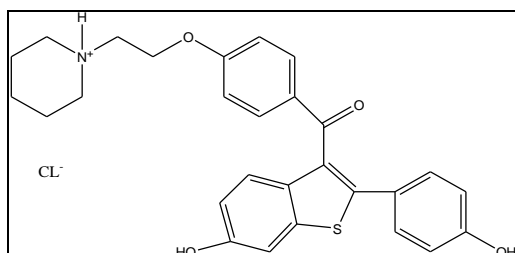
Ligan yang mengikat ER dan berkompetisi dengan estrogen disebut *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs). Senyawa SERMs dapat bertindak sebagai antagonis maupun agonis tergantung pada letak reseptor pada jaringan target. Hal ini disebabkan karena pada jaringan yang berbeda, ER $\alpha$  memiliki konformasi yang berbeda.



(a)



(b)



(c)

**Gambar 1**—(a) struktur senyawa estrogen (b) reseptor estrogen alfa yang mengikat ligan estrogen dan Raloksifen (c) struktur senyawa Raloksifen

Raloksifen termasuk senyawa golongan SERMs yang mengantagonis efek estrogen pada ER $\alpha$ . Walaupun dalam penggunaan klinik belum dimanfaatkan sebagai antikanker (baru

sebagai obat osteoporosis) telah terbukti bahwa Raloksifen mampu menghambat pertumbuhan kanker payudara tanpa menyebabkan peningkatan resiko kanker uterus. Selain itu Raloksifen memiliki selektivitas yang paling tinggi pada ER- $\alpha$  dibanding senyawa SERMs lainnya, dengan perbandingan afinitas pada ER- $\alpha$  : ER- $\beta$  yaitu 69 : 16 (Gruber, *et.al.*, 2002). Sehingga ada kemungkinan senyawa yang mampu berikatan pada ER sama seperti Raloksifen akan memiliki efek yang sama pula seperti yang diberikan oleh Raloksifen terhadap ER.

*Binding site* estrogen pada ER $\alpha$  melibatkan asam amino 641 ALA, 685 ARG, 644 GLU, 809 GLY, 812 HIS, 637 LEU, 640 LEU, 678 LEU, 813 LEU, 634 MET, 679 MET, dan 695 PHE. Sedangkan untuk *binding site* Raloksifen melibatkan asam amino 350 ALA, 394 ARG, 351 ASP, 353 GLU, 524 HIS, 424 ILE, 346 LEU, 354 LEU, 387 LEU, 391 LEU, 428 LEU, 525 LEU, 536 LEU, 539 LEU, 388 MET, 421 MET, 404 PHE, 347 THR, 383 TRP, dan 526 TYR.

Sebelum melakukan *docking*, dilakukan validasi untuk memilih metode *docking* yang paling *reliable*. Metode yang dibandingkan adalah *Argusdock* dan *GA (Genetic Algorithm) dock*. Pada metode *Argusdock*, ligan hanya *docking*-kan pada suatu posisi tertentu saja. Sedangkan pada metode *GAdock*, ligan *docking*-kan pada berbagai posisi yang memungkinkan, sehingga metode ini bersifat *non-reproducible*. Raloksifen dan estrogen *docking*-kan pada ER $\alpha$  dalam struktur rigid dan fleksibel. Ditinjau dari strukturnya, baik Raloksifen maupun estrogen merupakan senyawa yang *rigid*. Walaupun demikian, struktur fleksibel diperlukan sebagai pembanding dalam validasi ini. Selain itu *docking* juga dilakukan pada kondisi dengan dan tanpa air untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh air pada interaksi ligan-reseptor. Keberadaan air mencerminkan kondisi fisiologis tubuh. Secara teoritis, air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor.

**Tabel 3**—Hasil Validasi

HARGA RMSD	OArgus Dock		GA Dock	
	Rigid	Fleksibel	Rigid	Fleksibel
Raloksifen (dengan adanya air)	1,797980	8,872965	1,877596	9,880401
Raloksifen (tanpa air)	1,704190	8,909498	1,779165	8,962879
Estrogen (dengan adanya air)	2,034273	2,034273	4,861460	3,190809
Estrogen (tanpa air)	1,926103	1,926103	6,743467	3,253067

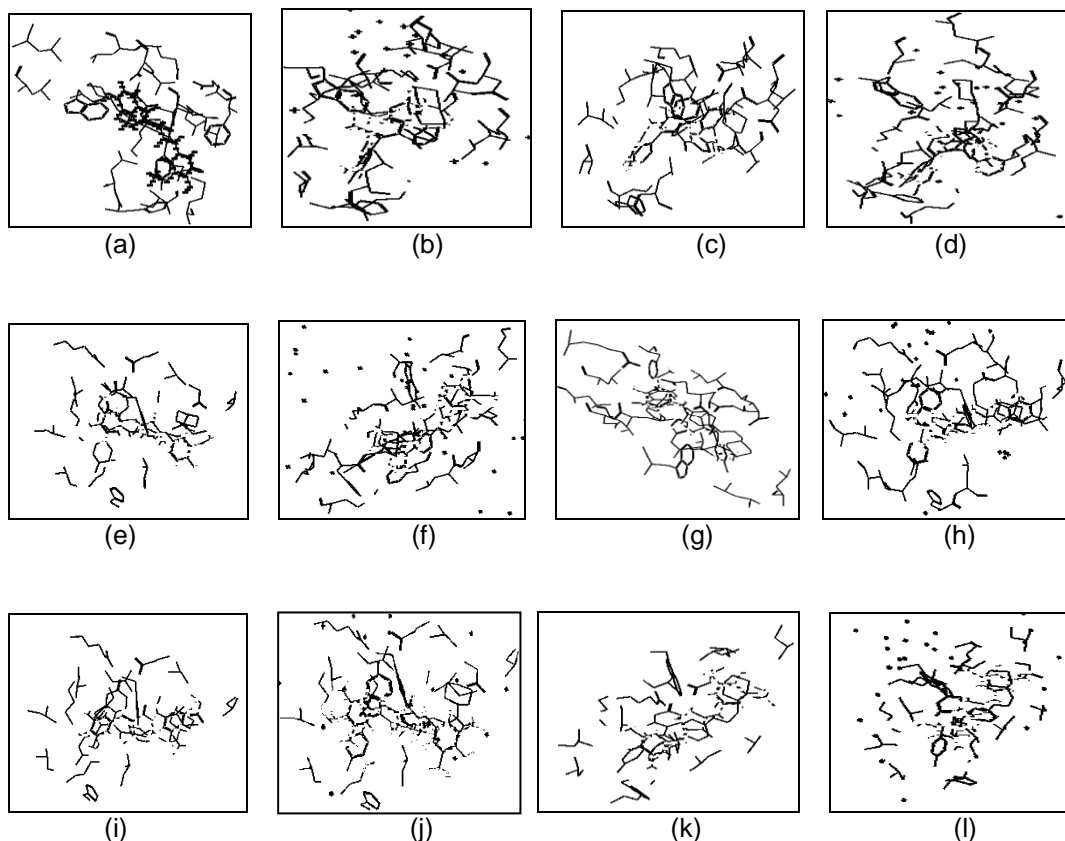
Dasar yang digunakan untuk memberikan penilaian adalah harga *rate mean square deviation* (RMSD). Metode yang digunakan dikatakan cukup *reliable* jika harga RMSD yang diperoleh  $\leq 2$ . Berdasarkan data tabel 3, semua senyawa dengan struktur fleksibel memberikan harga RMSD  $\geq 2$ , hanya senyawa dengan struktur *rigid* yang dapat diterima. Baik dengan air maupun tanpa air, metode *Argusdock* lebih baik dibandingkan metode *GAdock*. Oleh karena itu, *docking* dilakukan dengan metode *Argusdock* baik dalam kondisi tanpa air maupun dengan air (Tabel 3).

Struktur senyawa kurkumin dan analognya yang telah dioptimasi, di-*docking*-kan pada ER $\alpha$  untuk mengetahui interaksi antara keduanya sehingga dapat diprediksikan apakah senyawa kurkumin dan analognya bersifat sebagai agonis atau antagonis. Dari proses *docking* ini akan diperoleh *score* atau energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang merupakan parameter kestabilan interaksi (ikatan) antara ligan dengan ER $\alpha$ . Semakin kecil harga  $\Delta G$  (*score*), ikatan

ligan dengan reseptor semakin stabil. Parameter lain yang digunakan adalah ikatan hidrogen ligan-asam amino reseptor.

Berdasarkan sifat ikatan antar atom dalam molekul kurkumin dan analognya maka senyawa kurkumin di-*docking*-kan sebagai senyawa fleksibel sedangkan PGV-0, PGV-1, HGV-0, dan HGV-1 didockingkan sebagai struktur *rigid*. Harga  $\Delta G$  yang diperoleh dari *docking* senyawa kurkumin dan analognya akan dibandingkan dengan harga  $\Delta G$  Raloksifen dan estrogen *rigid*. Hal ini disebabkan karena baik estrogen dan raloksifen bersifat *rigid*.

Dari hasil *docking* diketahui bahwa senyawa kurkumin dan analognya tidak bisa berikatan pada *binding site* estrogen tetapi memiliki afinitas yang cukup tinggi pada *binding site* Raloksifen. Sehingga dapat diprediksikan bahwa senyawa kurkumin dan analognya bersifat sebagai antagonis ER $\alpha$ .



**Gambar 2**—Hasil *docking* pada *binding site* Raloksifen (a)*docking* kurkumin tautomer enol tanpa air (b)*docking* kurkumin tautomer enol dengan air (c)*docking* kurkumin tautomer keto tanpa air (d)*docking* kurkumin tautomer keto dengan air (e)*docking* HGV-0 tanpa air (f)*docking* HGV-0 dengan air (g)*docking* PGV-0 tanpa air (h)*docking* PGV-0 dengan air (i)*docking* HGV-1 tanpa air (j)*docking* HGV-1 dengan air (k)*docking* PGV-1 tanpa air (l)*docking* PGV-1 dengan air

**Tabel 4**—Hasil *Docking* senyawa kurkumin dan turunanya

Kondisi	Senyawa	Score/ $\Delta G$ (kcal/mo)
Tanpa air	Estrogen	-9,98399
	Raloksifen rigid	-13,285
	Raloksifen fleksibel	-11,77
	Kurkumin enol	-11,17
	Kurkumin keto	-11,08
	HGV-0	-9,4943
	PGV-0	-9,8668
	HGV-1	-12,7034
Dengan air	PGV-1	-10,2926
	Estrogen	-10,1117
	Raloksifen fleksibel	-11,79
	Raloksifen Rigid	-12,7461
	Kurkumin enol	-10,96
	Kurkumin keto	-10,56
	HGV-0	-7,89398
	PGV-0	-7,5418
HGV-1	-10,3509	
PGV-1	-10,5128	

Harga  $\Delta G$  senyawa uji yang diperoleh dibandingkan dengan harga  $\Delta G$  Raloksifen. Harga  $\Delta G$  Raloksifen diperoleh dari hasil validasi. Dalam kondisi tanpa air, Raloksifen sebagai struktur yang *rigid* memiliki *score* -13.285 kkal/mol, sedangkan sebagai struktur yang fleksibel memiliki *score* -11,77 kkal/mol. Sedangkan dengan adanya air,  $\Delta G$  Raloksifen sebagai struktur yang *rigid* memiliki *score* -12.7461 kkal/mol dan sebagai struktur yang fleksibel memiliki *score* -11,79 kkal/mol. Harga  $\Delta G$  estrogen, pada kondisi ada air adalah -10,1117 kkal/mol dan dengan kondisi tanpa air adalah -9,98399 kkal/mol.

Pada kondisi tanpa air harga  $\Delta G$  HGV-0 > PGV-0 > PGV-1 > kurkumin keto > kurkumin enol > HGV-1 > Raloksifen. Sedangkan *docking* dengan kondisi ada air menghasilkan *score* PGV-0 > HGV-0 > HGV-1 > PGV-1 > kurkumin keto > kurkumin enol > Raloksifen. Hal ini berarti bahwa afinitas senyawa uji PGV-0, HGV-0, PGV-1, HGV-1, kurkumin keto, kurkumin enol terhadap ER $\alpha$  lebih kecil jika dibandingkan dengan afinitas Raloksifen terhadap ER $\alpha$ .

Metode *Argusdock* yang dipilih dalam penelitian ini bersifat *reproducible*, oleh karena itu *pen-docking-an* senyawa tidak memerlukan replikasi. Hasil yang diperoleh berupa data tunggal sehingga untuk menentukan senyawa mana yang paling berpotensi sebagai SERMs hanya dilakukan dengan membandingkan selisih energi bebasnya dengan Raloksifen. Dari data energi bebas, senyawa yang memiliki kestabilan ikatan (afinitas) terbesar pada ER $\alpha$  atau yang paling berpotensi sebagai SERMs adalah HGV-1 pada kondisi tanpa air dan kurkumin enol pada kondisi ada air (Tabel 4).

Interaksi antara ligan dengan reseptor terjadi karena adanya ikatan hidrogen, *Van Der Waals* dan atau interaksi elektrostatik. Dengan metode *Arguslab*, hanya ikatan hidrogen yang dapat diketahui secara pasti.

**Tabel 5**—Ikatan hidrogen ligan senyawa uji dengan asam amino reseptor (dengan air)

Senyawa	$\Sigma$ ikatan H	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Nomor atom	Gugus yang berikatan
Kurkumin Enol	5	2,892825	351 ASP	O 3682	OH
		2,498994	387 LEU	O 3682	C=O
		2,498994	388 MET	O 3682	C=O
		2,984638	421 MET	O 3689	OH
		2,781298	425 PHE	O 3689	OH
Kurkumin Keto	7	2,999603	394 ARG	O 3683	C=O
		2,388865	424 ILE	O 3689	OH
		2,388865	425 PHE	O 3689	OH
		2,856497	387 LEU	O 3682	C=O
		2,856497	388 MET	O 3682	C=O
		2,764562	421 MET	O 3689	OH
		2,987505	347 THR	O 3684	OCH <sub>3</sub>
PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1	0	-	-	-	-
Estrogen	1	2,966589	685 ARG	O 3977	C=O
Raloksifen	1	2,971144	394 ARG	O 1762	OH

**Tabel 6**– Ikatan hidrogen ligan senyawa uji dengan asam amino reseptor (tanpa air)

Senyawa	$\Sigma$ ikatan H	Jarak ikatan ( $\text{A}^\circ$ )	Asam amino yang berikatan	Nomor Atom	Gugus yang berikatan
Kurkumin Enol	6	2,900542	351 ASP	O 3586	OH
		2,753972	424 ILE	O 3589	OH
		2,753972	425 PHE	O 3589	OH
		2,952051	391 LEU	O 3582	C=O
		2,952051	388 MET	O 3582	C=O
		2,761476	421 MET	O 3589	OH
Kurkumin keto	3	2,590615	351 ASP	O 3586	OH
		2,731648	424 ILE	O 3589	OH
		2,743131	421 MET	O 3589	OH
PGV-0	3	2,925922	394 ARG	O 3583	OCH <sub>3</sub>
		2,696060	387 LEU	O 3583	OH
		2,898415	526 TYR	O 3588	OH
PGV-1, HGV-0, HGV-1	0	-	-	-	-
Estrogen	2	2,898461	682 LEU	O 3932	C=O
		2,731652	685 ARG	O 3977	C=O
Raloksifen	1	2,971144	394 ARG	O 1762	OH

Estrogen berinteraksi pada *binding site*-nya melalui 1 ikatan hidrogen dalam kondisi dengan air, sedangkan dalam kondisi tanpa air estrogen membentuk 2 ikatan hidrogen. Pada kondisi adanya air, senyawa yang memiliki ikatan hidrogen yang sama dengan Raloksifen adalah kurkumin keto. Sedangkan pada kondisi tanpa adanya air, senyawa yang memiliki ikatan hidrogen sama dengan Raloksifen adalah PGV-0 (Tabel 5 ; Tabel 6). Hanya terdapat satu ikatan hidrogen antara Raloksifen dengan ER $\alpha$ , yaitu antara atom O dari gugus hidroksinya dengan residu ARG 394. Dari hasil analisa ikatan hidrogen dan harga  $\Delta G$ , terlihat tidak adanya korelasi antara jumlah ikatan hidrogen dengan kestabilan interaksi yang terjadi. Sehingga, interaksi utama yang terjadi antara keduanya bukanlah berasal dari ikatan hidrogen. Karena itu, dalam mengkaji potensi senyawa kurkumin dan analognya sebagai SERMs, digunakan data  $\Delta G$  sebagai parameternya.

#### DAFTAR ACUAN

Anonim<sup>1</sup>, 2001, *Pengembangan Metode Sintesis Senyawa PGV-0, PGV-1, dan HGV-1*, 1, 2, Laporan Penelitian Tim MOLNAS, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Anonim<sup>2</sup>, 2002, *Hyperchem Manual*, Hypercube, Inc

Anonim<sup>3</sup>, 2004, *ArgusLab4.0.1 Help*, Mark Thompson and Plannaria Software LLC Anonim<sup>4</sup>, 2006, Selective Estrogen Receptor Modulator, Wikipedia, the free encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/>

Anonim<sup>5</sup>, 2006, SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), [www.breastcancer.org/tre\\_sys\\_hrt\\_ser.html](http://www.breastcancer.org/tre_sys_hrt_ser.html)

Chen, X., Danes, C., Lowe, M., Thaddeus, W., Herliezek., and Keyomarsi, K., 2000, Activation of the Estrogen-Signaling Pathway by p21<sup>WAF1/CIP1</sup> in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer Cells, *J.Natl.Cancer Inst.*, 92, 17: 1403–1413

Gruber, *et al.*, 2002, Production and Action of Estrogen, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 346 No. 5, 340–352

#### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *docking*, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa kurkumin dan analognya (HGV-0, HGV-1, PGV-0, dan PGV-1) memiliki potensi sebagai SERMs. Senyawa-senyawa tersebut bekerja sebagai antagonis pada ER $\alpha$ . Dari data  $\Delta G$ , HGV-1 (kondisi *docking* dengan adanya air) dan kurkumin tautomer enol (kondisi *docking* tanpa adanya air) memiliki potensi terbesar sebagai antagonis ER $\alpha$ . Hasil yang diperoleh ini hanya merupakan prediksi dengan metode komputasi, untuk itu diperlukan penelitian eksperimental lebih lanjut untuk mengkaji potensi senyawa kurkumin dan analognya sebagai antagonis ER $\alpha$ .

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada sebagai pemberi dana pelaksanaan penelitian, dan segenap pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Ikawati, Zullies, 2004, *Pengantar Farmakologi Molekuler Target Aksi Obat dan Mekanismenya*, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Istiyastono, E.P., *et al.*, 2003, Tautomeri Keto-Enol Kurkumin dan Beberapa Turunan Kurkumin Tersubstitusi pada C-4 : Suatu Kajian Teoritis Berdasarkan Pendekatan Kimia Komputasi, *Majalah Farmasi Indonesia*, **14**(3), 107–113

Meiyanto, E., 1999, Kurkumin Sebagai Obat Anti Kanker: Menelusuri Mekanisme Aksinya, *Majalah Farmasi Indonesia*, **10** (4), 224–236

Nurrochmad, A., 1997, Penghambatan Biosintesis Prostaglandin Melalui Jalur Siklooksigenase Oleh Siklovalon dan Tiga Senyawa Turunannya, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Univeristas Gadjah Mada, Yogyakarta

Sardjiman, 1993, Sintesis 2,6-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi benzilidin)sikloheksanon; 2,5-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi benzilidin)siklopentanon; 1,5-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi fenil)-1,4-pentadien-3-on dan Daya Antioksidasinya, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Anangiogus, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative Structure Activity Relationship, *Disertation*, University Gadjah Mada, Yogyakarta

Thompson, M., 2004, Molecular Docking with ArgusLab: *An Efficient Shape-based search algoritma and tehe ascore scoring function*, Planaria Software, WA

Verma, S.P., Goldin, B.R., and Lin, P.S., 1998, The Inhibition of The Estrogen Effects of Pesticides and Enviromental Chemicals by Curcumin and Isoflavonoids, *Environ Health Perspect*, 106, 12: 807–812