



## Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat

Arwansyah<sup>1</sup>, Laksmi Ambarsari<sup>1\*</sup>, Tony I. Sumaryada<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Biokimia, Institut Pertanian Bogor, Bogor 16680, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Fisika, Institut Pertanian Bogor, Bogor, 16680, Indonesia

Received: 30 January 2014; Accepted: 11 March 2014

---

Corresponding author: Dr. Laksmi Ambarsari, MS; Departemen Biokimia, Jl. Agatis Gd. Fapet Lt. 5, Wing 5, Bogor 16680; Telp/Fax. +62251-8423267; Email: [ami\\_icha@yahoo.com](mailto:ami_icha@yahoo.com)

---

### ABSTRACT

*Curcumin, the major compound of curcuma longa L, has been proven to have the toxicity effect on prostate cancer cell. This research was aimed to study the affinity and interaction of curcumin and its analogs as competitive inhibitor to androgen hormone before working in vitro/in vivo research. Curcumin and its analogs were transformed into 3D structure, then docked to androgen receptor (3B67). The data of Gibbs energy ( $\Delta G$ ) value showed stability interaction between ligand and androgen receptor residues. The docking results showed that curcumin and its analogs have potential as inhibitor on androgen receptor. Based on results  $\Delta G$  score, analog 4 (1,7-bis-(3,4-dihydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) has highest potential as the inhibitor for androgen receptor.*

**Keywords:** Curcumin and its analogs, docking, androgen receptor 3B67

### ABSTRAK

*Kurkumin merupakan suatu kandungan dari Curcuma longa L. yang telah dibuktikan efek sitotoksiknya secara in vitro terhadap sel kanker prostat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas dan interaksi dari senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor kompetitif pada hormon androgen sebelum dilakukan uji secara in vitro/in vivo. Struktur kurkumin dan analognya yang telah ditransformasikan dalam struktur 3D, kemudian dilakukan proses docking senyawa uji dengan residu pada reseptor androgen (3B67). Data hasil simulasi berupa nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) menunjukkan kestabilan interaksi ligand senyawa uji terhadap residu pada reseptor androgen. Hasil docking menunjukkan senyawa kurkumin dan analognya memiliki potensi sebagai kandidat obat pada kanker prostat. Dari data  $\Delta G$ , analog 4 (1,7-Bis-(3,4-dihydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) memiliki potensi terbesar sebagai inhibitor reseptor androgen.*

**Kata kunci:** Kurkumin dan analognya, docking, reseptor androgen 3B67

### 1. PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis yang lain (Gaurisankar & Tanya 2008; Liu *et al.* 2008). Ilmu biologi dan kedokteran saat ini sudah mengakui peran berbagai senyawa

toksik di lingkungan dalam kemunculan sel kanker pertama pada tubuh makhluk hidup dan perubahan sel-sel tersebut menjadi tumor yang lebih ganas, proses itu disebut karsinogenesis (Donaldson 2004).

Kanker yang berkembang di prostat dalam sistem reproduksi laki-laki merupakan kanker prostat, hal ini terjadi ketika sel prostat mengalami

mutasi dan mulai berkembang di luar kendali (Aggarwal 2008). Pengobatan kanker prostat secara umum dilakukan dengan cara operasi, radioterapi, dan kemoterapi (Gan *et al.* 2009; Pchejetski *et al.* 2010). Namun pengobatan tersebut memiliki resiko efek samping yang cukup tinggi bagi pasien sehingga perlu suatu terobosan cara pengobatan kanker prostat dengan efektifitas tinggi dan efek samping yang minimal. Salah satu upaya pengobatan kanker prostat adalah dengan menghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen. Reseptor androgen memiliki peran pada regulasi proliferasi sel kanker prostat (Lavery & Bevan 2010). Efek proliferasi ini dapat dihambat dengan pemblokkan reseptor tersebut oleh senyawa yang mampu berkompetisi dengan hormon androgen (Nakamura *et al.* 2002). Kurkumin secara *in vitro* terbukti menghambat pertumbuhan sel kanker prostat karena memiliki sifat antiandrogenik (Ohtsu *et al.* 2002; Deeb *et al.* 2004).

Kurkumin merupakan polifenol hidrofobik yang berasal dari rimpang tanaman kunyit (*Curcuma Longa*) (Gryniewicz & Slifirski 2012). Kurkumin memiliki aktivitas farmakologi yang luas dan secara tradisional telah dimanfaatkan dalam penyembuhan berbagai penyakit. Kurkumin menunjukkan aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi dan hepatoprotektif (Ravindran *et al.* 2009; Shahani *et al.* 2010). Kurkumin telah banyak mengalami modifikasi agar didapatkan senyawa yang lebih stabil dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik terhadap protein target (Fitriasari 2008). Kurkumin yang telah dimodifikasi (analog kurkumin) diperkirakan memiliki aktivitas yang sama dengan kurkumin dalam menginhibisi interaksi hormon androgen terhadap reseptornya..

Studi interaksi molekular pada kurkumin terhadap protein target telah banyak dilakukan dengan metode *molecular docking*, di antaranya penelitian yang dilakukan oleh Pebriana *et al* (2008) menunjukkan bahwa kurkumin berpotensi sebagai kandidat obat pada pengobatan kanker payudara dengan menghambat aktifitas hormon progesteron. Selain itu kurkumin berpotensi dalam pengobatan penyakit parkinson dengan menghambat *monoamine oxidase* (Singh *et al.* 2012). Penelitian ini dirancang untuk mengetahui potensi kurkumin dan analognya sebagai inhibitor pada reseptor androgen dengan memperhatikan afinitas dan interaksi ligan ketika

terikat pada reseptor androgen (3B67) melalui proses *molecular docking*.

## 2. BAHAN DAN METODE

### Bahan dan Alat

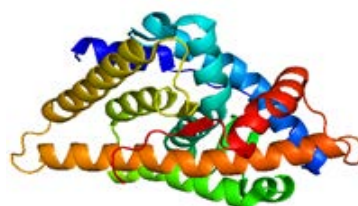
Bahan yang digunakan dalam simulasi *docking* ini berupa struktur dua dimensi dari ligan pembanding berupa bikalutamida dan ligan uji kurkumin dan analognya yang dapat di unduh di *Pubmed database* (PMID: 18775680) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Sedangkan makromolekul yang dipilih adalah reseptor androgen dengan kode Pdb 3B67, dapat diunduh di *Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Alat-alat yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras terdiri atas komputer dengan spesifikasi RAM (*Random Access Memory*) delapan *gigabyte*, Quad Core Processor (Intel CoreI7, Amerika), Graphic Card NVIDIA Ge Force GTS 9400 (Taiwan), dan sistem operasi Microsoft Windows 8 (Amerika). Perangkat lunak berupa LigPlot+ 1.5.4 (Wallace *et al.* 1995), PyMOL 1.3 (Delano Scientific LLC, Italia), AutoDock Vina berbantu AutoDock Tools 5.6 (Trott & Olson 2010)

### Preparasi struktur ligan

Preparasi struktur ligan senyawa uji dan ligan senyawa pembanding merupakan langkah pertama yang harus dilakukan. Bikalutamida, senyawa kurkumin, dan analognya (PMID: 18775680) dibuat dalam struktur dua dimensi (*2D*) kemudian ditransformasikan menjadi struktur tiga dimensi (*3D*) dengan paket program MarvinSketch 6.0.

### Preparasi struktur makromolekul

Makromolekul yang digunakan adalah reseptor androgen (kode Pdb 3B67) yang diperoleh dari *database* PDB pada situs <http://www.pdbbeta.rcsb.org/pdb>



Gambar 1. Reseptor androgen (3B67) (Bohl *et al.* 2008)

Tabel 1. Struktur 2D dari bikalutamida, kurkumin dan analognya (Anand *et al.* 2008)

No.	Struktur	Nama IUPAC
1.		Kurkumin 1,7-Bis-(4 hydroxy-3methoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione
2.		Analog 1 1,7-Bis-(3,4-dimethoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5dione
3.		Analog 2 1,7-Bis-(4-methoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione
4.		Analog 3 1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-heptane-3,5-dione
5.		Analog 4 1,7-Bis-(3,4-dihydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione
6.		Analog 5 1,7-Bis-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione
7.		Bikalutamida

### Simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding

Struktur reseptor androgen (*3B67*) dan ligan uji berupa kurkumin dan analognya, dan ligan pembanding berupa bikalutamida dalam format \*.pdb diubah ke dalam format \*.pdbqt melalui program AutoDock Tools 1.5.6. Metode docking dilakukan dengan menambatkan setiap ligan pada reseptor androgen dengan koordinat penambatan (*Grid Center*)  $x = 20$ ,  $y = 5$ ,  $z = 10$  Å dan ukuran *Grid Box*  $x = 42$ ,  $y = 38$ ,  $z = 46$  Å. Masing-masing ligan berada pada kondisi fleksibel yang akan berinteraksi dengan biomakromolekul pada kondisi rigid. *AutoDock Vina* digunakan pada simulasi docking ligan uji dan ligan pembanding terhadap reseptor androgen, docking dilakukan tiga kali pengulangan. Hasil docking diberi skor dan diperoleh nilai terbaik ( $\Delta G$  paling negatif) diamati pada area penambatan ligan terhadap reseptor androgen. Area penambatan

masing-masing ligan terhadap reseptor androgen dalam format \*.pdbqt diubah ke dalam format \*.pdb melalui program AutoDock Tools 1.5.6. Interaksi berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan jarak ikatan dapat divisualisasikan dengan menggunakan LigPLot<sup>+</sup> 1.5.4 (2D) dan PyMOL 3.1 (3D) dengan radius interaksi  $<5$  Å dari posisi ligan tertambat.

### 3. HASIL

#### Skrining ligan uji

Pada penelitian ini digunakan analog kurkumin yang diperoleh dari NCBI *Pubmed database* (PMID: 18775680). Hasil skrining ligan uji menggunakan Mcule database diperoleh lima analog terbaik yang selanjutnya akan digunakan sebagai inhibitor bagi reseptor androgen (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik *molecular* kurkumin dan analognya

Karakteristik	Kurkumin	Analog 1	Analog 2	Analog 3	Analog 4	Analog 5
Koefisien Log P	3.36	3,97	3.95	2.79	2.76	3.63
Berat Molekul (BM)	368.37	396	336.37	376.44	340.32	344.30
Jumlah akseptor ikatan hidrogen	6	6	6	6	6	4
Jumlah donor ikatan hidrogen	2	0	0	4	4	2

### Simulasi docking ligan uji dan pembandingan

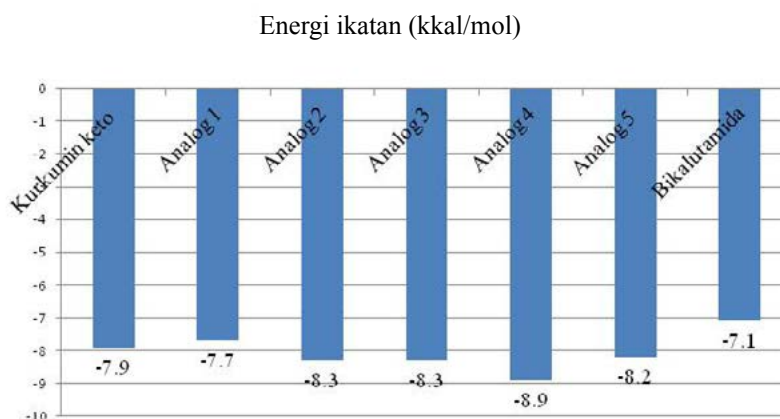
Hasil simulasi docking ligan uji dan ligan pembandingan diperoleh nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) dari interaksi ligan-reseptor androgen yang paling stabil (Gambar 2). Visualisasi interaksi ligan-reseptor menunjukkan residu-residu dari reseptor androgen yang berperan penting pada area binding site (Gambar 3 dan Gambar 4). Secara keseluruhan interaksi yang terjadi pada masing-masing ligan uji dan ligan pembandingan pada area  $<5\text{\AA}$  dapat dilihat pada Tabel 2.

## 4. PEMBAHASAN

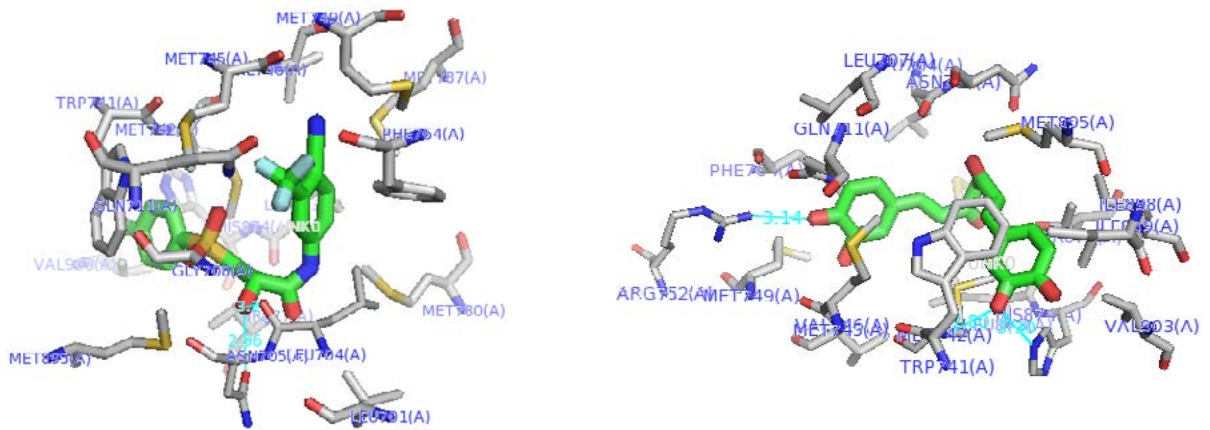
Reseptor androgen merupakan protein dari jenis reseptor inti (*nuclear receptor*) yang aktivitasnya dapat diaktifkan oleh terbentuknya interaksi ikatan dengan hormon androgen. Reseptor androgen dikenal sebagai NR<sub>3</sub>C<sub>4</sub> (*nuclear receptor subfamily 3, group C, member 4*) yang berfungsi sebagai faktor transkripsi pada regulasi ekspresi gen khususnya perkembangan fenotip seksual pria (Culig *et al.* 2002). Struktur tiga dimensi protein pada reseptor

androgen dapat ditentukan dengan metode kristalografi sinar-X (*X-ray crystallography*) dan juga dengan metode *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR). Kedua metode tersebut dapat merepresentasikan aktivitas, stabilitas, fungsi, serta dapat memberikan informasi struktural tingkat atom dari protein pada keadaan *unfolded* yang penting dalam karakterisasi proses pelipatan protein. Pada penelitian ini digunakan reseptor androgen dengan kode Pdb 3B67 namun masih terdapat banyak kode Pdb yang dapat digunakan dalam pemilihan reseptor androgen. Wilayah pengikatan ligan (ligand-binding region) reseptor androgen terdapat pada urutan sekuens residu 690-919 (*unitprot.org*). Kristalografi sinar-X (*X-ray crystallography*) pada reseptor androgen dengan kode Pdb 3B67 mencakup residu pada wilayah pengikatan ligan (ligand-binding region) tersebut yang selanjutnya akan digunakan sebagai simulasi docking ligan terhadap reseptor androgen.

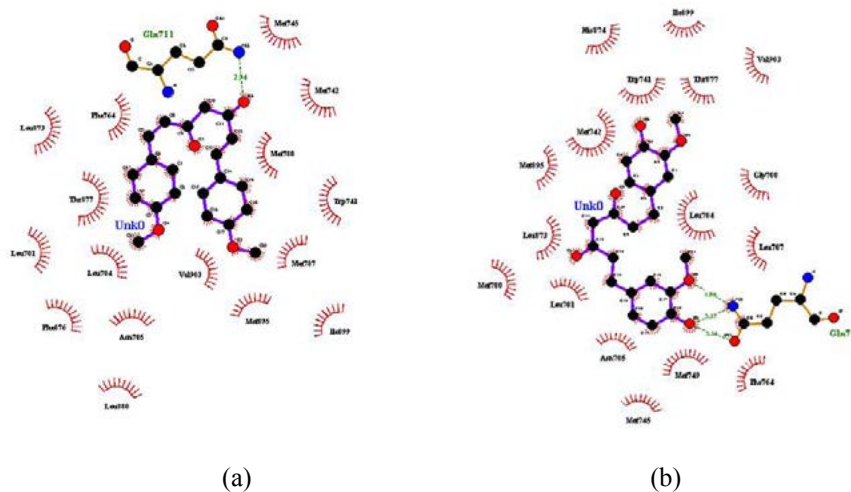
Selain reseptor androgen yang akan digunakan dalam metode *docking* juga diperlukan suatu ligan yang akan berinteraksi dengan reseptor andro-

Gambar 2. Nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) ligan uji dan ligan pembandingan





Gambar 3. Visualisasi *molecular docking* reseptor androgen terhadap ligan (a) bicalutamida; (b) analog 4



Gambar 4. Visualisasi *molecular docking* dari interaksi (A) analog 2; (B) analog 3 terhadap reseptor androgen

gen. Pemilihan ligan yang digunakan dalam penambatan terhadap protein target dilakukan dengan skrining awal berdasarkan kriteria dari aturan Lipinski. Ligan dianggap memiliki potensi dapat masuk ke dalam membran sel dan diserap oleh tubuh jika memenuhi aturan Lipinski dengan kriteria: (1) berat molekul <500 gram/mol, (2) jumlah grup donor proton ikatan hidrogen <5, (3) jumlah grup akseptor proton ikatan hidrogen <10, (4) nilai logaritma koefisien partisi dalam air dan 1-oktanol <5 (Lipinski *et al.* 2001). Struktur dari analog kurkumin yang telah melalui proses skrining awal dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan kriteria Lipinski maka diprediksikan analog kurkumin yang digunakan memiliki potensi bioavailabilitas yang tinggi bagi tubuh. Bioavailabilitas merujuk pada kemampuan suatu obat dapat diserap dan beredar dalam tubuh (Veber *et al.* 2002). Hasil skrining ligan kurkumin dan analognya dapat dilihat pada Tabel 2.

*Docking* merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.* 2010). Dari proses *docking* akan diperoleh energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor androgen. ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga  $\Delta G$  interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekul pada Ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatis, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen yang berkontribusi pada harga energi ikatan ( $\Delta G$ ) dari ligan-reseptor. Ligan uji yang digunakan berupa kurkumin dan analognya sedangkan yang menjadi ligan pembanding merupakan bicalutamida. Bicalutamida merupakan obat komersil

Tabel 3. Hasil *docking* ligan uji dan ligan pembanding pada reseptor androgen (3B67)

Senyawa	Jarak ikatan hidrogen (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus fungsi yang berikatan	Residu terdekat (<5Å)
Kurkumin	3,30	Lys <sup>808</sup>	-OH	Pro <sup>682</sup> , Asn <sup>705</sup> , Val <sup>715</sup> , Leu <sup>704</sup> , Leu <sup>707</sup> , Gly <sup>708</sup> , Gln <sup>711</sup> , Leu <sup>744</sup> , Met <sup>745</sup> , Ala <sup>748</sup> , Arg <sup>752</sup> , Phe <sup>764</sup> , Met <sup>780</sup> , Thr <sup>877</sup>
Analog 1	3,35	Met <sup>742</sup>	-OCH <sub>3</sub>	Met <sup>787</sup> , Phe <sup>764</sup> , Met <sup>749</sup> , Met <sup>745</sup> , Leu <sup>704</sup> , Val <sup>746</sup> , Gln <sup>711</sup> , Leu <sup>707</sup> , Arg <sup>752</sup> , Met <sup>780</sup> , Phe <sup>876</sup> , Leu <sup>701</sup> , Asn <sup>705</sup> , Phe <sup>891</sup> , Thr <sup>877</sup> , Gln <sup>738</sup> , His <sup>874</sup> , Ile <sup>899</sup> , Met <sup>895</sup> , Val <sup>903</sup>
Analog 2	2,94	Gln <sup>711</sup>	-CO	Met <sup>745</sup> , Met <sup>742</sup> , Leu <sup>873</sup> , Phe <sup>764</sup> , Met <sup>780</sup> , Thr <sup>877</sup> , Trp <sup>741</sup> , Leu <sup>701</sup> , Leu <sup>704</sup> , Val <sup>903</sup> , Met <sup>787</sup> , Phe <sup>876</sup> , Asn <sup>705</sup> , Met <sup>895</sup> , Ile <sup>899</sup> , Leu <sup>880</sup>
Analog 3	2,80	Gln <sup>711</sup>	-OCH <sub>3</sub>	His <sup>874</sup> , Ile <sup>899</sup> , Val <sup>903</sup> , Trp <sup>741</sup> , Thr <sup>877</sup> , Met <sup>742</sup> , Met <sup>895</sup> , Gly <sup>708</sup> , Leu <sup>873</sup> , Leu <sup>704</sup> , Met <sup>780</sup> , Leu <sup>701</sup> , Asn <sup>705</sup> , Met <sup>749</sup> , Phe <sup>764</sup> , Met <sup>745</sup>
	3,27	Gln <sup>711</sup>	-OH	
	3,24	Gln <sup>711</sup>	-OH	
Analog 4	3,30	His <sup>874</sup>	-OH	Ile <sup>898</sup> , Trp <sup>741</sup> , Met <sup>895</sup> , Ile <sup>899</sup> , Val <sup>903</sup> , Asn <sup>705</sup> , Leu <sup>873</sup> , Leu <sup>707</sup> , Leu <sup>704</sup> , Thr <sup>877</sup> , Met <sup>780</sup> , Met <sup>745</sup> , Phe <sup>764</sup> , Met <sup>749</sup> , Gln <sup>711</sup> , Val <sup>746</sup>
	2,80	Met <sup>742</sup>	-OH	
	3,14	Arg <sup>752</sup>	-OH	
Analog 5	2,75	Phe <sup>764</sup>	-OH	Ala <sup>764</sup> , Leu <sup>707</sup> , Val <sup>684</sup> , Gly <sup>683</sup> , Pro <sup>766</sup> , Glu <sup>681</sup> , Lys <sup>808</sup> , Ala <sup>748</sup> , Pro <sup>682</sup> , Val <sup>715</sup>
	2,86	Gln <sup>711</sup>	-OH	
	2,72	Val <sup>685</sup>	-OH	
bikalutamida	3,23	Leu <sup>704</sup>	-OH	Met <sup>749</sup> , Met <sup>745</sup> , Val <sup>746</sup> , Gln <sup>711</sup> , Met <sup>780</sup> , Gly <sup>708</sup> , Met <sup>742</sup> , Leu <sup>873</sup> , Trp <sup>741</sup> , His <sup>874</sup> , Val <sup>903</sup> , Met <sup>895</sup> , Thr <sup>877</sup> , Leu <sup>701</sup>
	2,96	Asn <sup>705</sup>	-OH	

yang digunakan dalam pengobatan kanker prostat karena kemampuannya dalam menghambat aktivitas reseptor androgen (Scher *et al.* 1997). Selain itu, jika diperhatikan pada Tabel 1, kurkumin dan analognya memiliki kemiripan struktur dengan bikalutamida karena terdapat gugus fenil (aromatik) pada kedua ligan sehingga struktur ligan akan berpengaruh pada geometri ligan-reseptor setelah berinteraksi dengan reseptor androgen dalam penentuan keadaan stabil dari masing-masing ligan-reseptor.

Berdasarkan hasil *molecular docking* kurkumin dan analognya terhadap reseptor androgen menunjukkan bahwa nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) terbaik dimiliki oleh analog 4 (1,7-Bis-(3,4-dihydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) sebesar -8,9 kkal/mol, disusul oleh analog 2 (1,7-Bis-(4-methoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) dan analog 3 (1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-heptane-3,5-dione) sebesar -8,3 kkal/mol, analog 5 (1,7-Bis-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) -8,2 kkal/mol, kurkumin -7,9 kkal/

mol, dan analog 1 (1,7-Bis-(3,4-dimethoxy-phenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione) sebesar -7,7 kkal/mol. Hasil tersebut menunjukkan kurkumin dan analognya memiliki nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang lebih rendah jika dibandingkan dengan bikalutamida sebesar -7,1 kkal/mol (gambar 2), sehingga ligan uji berupa kurkumin dan analognya berpotensi sebagai inhibitor bagi aktivitas reseptor androgen dalam pengobatan kanker prostat.

Hasil *molecular docking* divisualisasikan dengan program LigPlot<sup>+</sup> 1.5.4 (2D) dan PyMOL 3.1 (3D). Interaksi yang terjadi berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik pada area penambatan <5Å. Ikatan hidrogen melibatkan interaksi atom hidrogen yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif seperti flour (F), nitrogen (N), oksigen (O) (Glowacki *et al.* 2013). Ikatan hidrogen pada bikalutamida terhadap reseptor androgen terjadi pada residu Leu<sup>704</sup>, Asn<sup>705</sup>. Jika dibandingkan dengan kandidat obat yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang paling rendah yaitu analog

4 menunjukkan bahwa ikatan hidrogen terbentuk pada residu His<sup>874</sup>, Arg<sup>752</sup> dan Met<sup>742</sup> (Gambar 3). Penelitian yang dilakukan oleh Perpina *et al* (2007) menunjukkan bahwa ikatan hidrogen pada ligan asli berupa androgen terhadap reseptor androgen terjadi pada residu Arg<sup>752</sup>, Asn<sup>702</sup>, dan Thr<sup>877</sup>. Masing-masing ligan terikat oleh satu residu yang sama dengan hasil eksperimen yaitu pada ligan uji terdapat pada residu Arg<sup>752</sup> sedangkan pada ligan pembanding terdapat pada residu Asn<sup>705</sup> sehingga kedua ligan dapat menghambat aktivitas reseptor androgen. Perbedaan nilai  $\Delta G$  diprediksikan karena terdapat perbedaan pengikatan ligan terhadap asam amino pada reseptor androgen sehingga konformasi tersebut dapat menentukan keadaan geometri molekul yang paling stabil. Arginin merupakan residu yang memiliki sifat hidrofilik yang tinggi jika dibandingkan dengan residu Asparagin. Sifat hidrofilik pada residu tersebut menyebabkan tingkat kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor sehingga analog 4 memiliki nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah yaitu sebesar -8.2 kkal/mol jika dibandingkan dengan bikalutamida sebesar -7,1 kkal/mol. Sedangkan residu Leu<sup>704</sup> dan Met<sup>742</sup> merupakan asam amino yang bersifat nonpolar yang cenderung membentuk interaksi hidrofobik pada wilayah interior protein. Gugus fungsi pada analog 4 juga berperan penting dalam pengikatan terhadap residu reseptor androgen sehingga modifikasi terhadap gugus fungsi pada kurkumin (analog kurkumin) dapat menentukan stabilitas ligan berinteraksi dengan reseptor androgen. Ikatan hidrogen terbentuk pada gugus hidroksil (-OH) dari analog 4 terhadap gugus amina pada residu His<sup>874</sup>, Arg<sup>752</sup> dan Met<sup>742</sup>.

Interaksi hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor androgen. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein (Lins & Brasseur 1995). Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air. Pada bikalutamida interaksi hidrobik terhadap ligan terjadi pada residu Met<sup>749</sup>, Met<sup>745</sup>, Val<sup>746</sup>, Met<sup>780</sup>, Gly<sup>708</sup>, Met<sup>742</sup>, Leu<sup>873</sup>, Trp<sup>741</sup>, Val<sup>903</sup>, Met<sup>895</sup>, sedangkan analog 4 melibatkan residu Ile<sup>898</sup>, Trp<sup>741</sup>, Met<sup>895</sup>, Ile<sup>899</sup>, Val<sup>903</sup>, Asn<sup>705</sup>, Leu<sup>873</sup>, Leu<sup>707</sup>, Leu<sup>704</sup>, Thr<sup>877</sup>, Met<sup>780</sup>, Met<sup>745</sup>, Peh<sup>764</sup>, Met<sup>749</sup>, Gln<sup>711</sup>, Val<sup>746</sup>. Residu yang terlibat pada interaksi

hidrofobik merupakan residu dari asam amino yang bersifat nonpolar. Residu asam amino yang bersifat nonpolar (hidrofobik) cenderung membentuk kelompok pada bagian interior protein.

Hasil visualisasi dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) pada area penambatan ligan dan reseptor hanya dapat menunjukkan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik sedangkan interaksi elektrostatis belum dapat divisualisasikan dengan *software* yang digunakan. Interaksi elektrostatis juga berperan dalam stabilitas ligan terhadap reseptor. Interaksi elektrostatis merupakan interaksi antara atom yang disebabkan perbedaan kepolarnya (Sharp & Honig 1990). Interaksi ini termasuk interaksi yang lemah dan bersifat non kovalen sehingga mudah lepas, tetapi karena jumlahnya yang banyak interaksi elektrostatis memiliki kontribusi yang besar dalam pembentukan konformasi protein. Interaksi elektrostatis berupa jembatan garam (*salt bridge*) dan gaya van der Waals. Jembatan garam merupakan ikatan garam antara gugus yang bermuatan berlawanan pada rantai samping asam amino maupun gugus ligan (Bosshard *et al.* 2004). Jembatan garam yang terjadi pada analog 4 melibatkan residu-residu yang bermuatan seperti His<sup>874</sup>, Arg<sup>752</sup>, dan gugus hidroksi pada ligan. Sedangkan gaya van der Waals merupakan gaya tarik menarik listrik yang relatif lemah akibat kepolaran molekul yang permanen atau terinduksi (Buckingham *et al.* 1988). Gaya Van Der Walls dapat terjadi pada residu bermuatan maupun residu yang tidak bermuatan.

Selain terjadi pada analog 4, interaksi juga terjadi pada keempat ligan lainnya. Jika kita perhatikan pada Tabel 2, analog 2 dan analog 3 memiliki energi ikatan yang sama yaitu sebesar -8,3 kkal/mol lebih rendah jika dibandingkan dengan bikalutamida. Ikatan hidrogen pada kedua ligan uji tersebut terjadi pada gugus hidroksil (-OH), dan gugus keton (-CO) pada ligan terhadap gugus amina (-NH<sub>2</sub>) pada residu Gln<sup>711</sup>. Meskipun glutamin berbeda dengan data eksperimen yang menunjukkan bahwa residu Asn<sup>702</sup> merupakan salah satu residu yang penting pada pengikatan ligan-reseptor androgen, namun asam amino asparagin (Asn) merupakan asam amino yang memiliki karakteristik yang sama dengan glutamin (Gln) karena memiliki gugus rantai samping yang bersifat polar, tidak

bermuatan, dan memiliki sifat hidrofilik yang tinggi jika dibandingkan dengan asam amino yang bersifat nonpolar, sehingga analog 2 dan analog 3 diprediksikan memiliki potensi dalam menghambat aktivitas reseptor androgen.

Interaksi yang terjadi pada setiap ligan dan residu asam amino melibatkan beberapa residu yang penting pada interaksi ligan dan makromolekul. Pada Tabel 4 dapat kita lihat bahwa residu Arg<sup>752</sup>, Asn<sup>705</sup>, Gln<sup>711</sup> selalu muncul disetiap interaksi ligan-reseptor berupa ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik, sehingga residu-residu tersebut diprediksikan berperan penting pada area *binding site* pada reseptor androgen. Hal ini sesuai dengan data eksperimen menunjukkan bahwa ikatan hidrogen pada hormon androgen terjadi pada kedua residu tersebut yakni residu Arg<sup>752</sup> dan Asn<sup>705</sup>. Meskipun Gln<sup>711</sup> tidak terdapat pada ikatan hidrogen dari interaksi androgen-reseptor namun hasil simulasi menunjukkan bahwa Gln<sup>711</sup> diprediksikan berperan penting pada area *binding site* protein reseptor. *Binding site* protein merupakan area dari pengikatan protein terhadap molekul-molekul dan ion-ion (ligan) yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. Area bindingsite melibatkan residu-residu asam amino yang berperan penting pada pengikatan dengan ligan. Interaksi yang terjadi antara ligan dan residu-residu asam amino makromolekul terbentuk sebagai ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik. Berdasarkan hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa ligan kurkumin dan analognya memiliki afinitas lebih baik dibandingkan dengan bikalutamida pada reseptor androgen dengan kode Pdb 3B67. Hasil yang diperoleh merupakan prediksi dengan metode komputasi, untuk itu diperlukan penelitian secara *in vitro/in vivo* untuk mengkaji potensi senyawa kurkumin dan analognya sebagai kandidat obat pada pengobatan kanker prostat.

## 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia c.q. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian BOPTN 2013 dengan SK no 237/IT3.41.2/L2/SPK/2013 kode 2013.089.521219.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal BB. 2008. Prostate cancer and curcumin. *Cancer Biology & Therapy*. 7(9): 1436-1440.
- Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C. 2008. Review bioavailability of curcumin : problem and promises. *Molecular pharmaceuticals*, 4(6): 807-818.
- Bohl CE, Wu Z, Dalton JT. 2008. Effect of B-ring substitution pattern on binding mode of propionamide selective androgen receptor modulators. *Bioorg Med Chem Lett*. 18: 5567-5570.
- Bosshard HR, Marti DN, Jelesarov I. 2004. Protein stabilization by salt bridges: concepts, experimental approaches and clarification of some misunderstandings. *J. Mol. Recogn.* 17(1): 1-16.
- Buckingham AD, Fowler PW, Hutson JM. 1988. Theoretical studies of van der Waals molecules and intermolecular forces. *Chem. Rev.* 88(6): 963-988.
- Culig Z, Klocker H, Bartsch G, Hobisch A. 2002. Androgen receptors in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 9: 155-170.
- Deeb D, Jiang H, Gao X, Hafner MS. 2004. Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B through suppression of IKBA phosphorylation. *Mol Cancer Ther.* 3(7): 803-812.
- Donaldson MS. 2004. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal*. 3:1-19.
- Fitriasari A, Wijayanti NK, Ismiyati N, Dewi D, Kundarto W, Sudarmanto BA, Meiyanto E. 2008. Studi potensi kurkumin dan analognya sebagai Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs): Docking pada reseptor estrogen  $\beta$ . *Pharmacol.* 9(1): 27-32.
- Gan L, Chen S, Wang Y. 2009. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res.* 69: 8386-8394.
- Gaurisankar S & Tanya D. 2008. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division* 2008. 3:1-14.
- Girija CR, Karunakar P, Poojari CS, Begum NS, Syed AA. 2010. Molecular docking studies of curcumin derivative with multiple protein targets for procarcinogen activating enzyme inhibition. *J Proteomics Bioinform.* 3(6): 200-203.



- Glowacki ED, Vladu MI, Bauer S. 2013. Hydrogen-bonds in molecular solids-from biological systems to organic electronics. *J. Mater. Chem. B. 1*: 3742-3753.
- Gryniewicz & Slifirski 2012. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochim. Pol.* 59(2): 201-212.
- Lavery DN & Bevan CL. 2010. Androgen receptor signalling in prostate cancer: the functional consequences of acetylation. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 20(11):1-7.
- Lins L & Brasseur R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. *Faseb J.* 9: 535-540.
- Lipinski CA, Lombardo F, Segawa T, Ko D. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Adv Drug Deliv Rev.* 46: 3-26.
- Liu Z, Chen K, Dai H. 2008. Treatment drug delivery with carbon nanotubes for *in vivo* cancer. *Cancer Res.* 68(16): 6652-6660.
- Nakamura K, Yasunaga Y, Segawa T, Ko D. 2002. Curcumin down-regulates ar gene expression and activation in prostate cancer cell lines. *Int. J. Oncol.* 21: 825-830.
- Ohtsu H, Xiao Z, Ishida J, Nagai M. 2002. Antitumor Agents 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. *J. Med. Chem.* 45: 5037-5042.
- Pchejetski D, Bohler T, Brizuela L. 2010. Fty720 (fingolimod) sensitizes prostate cancer cells to radiotherapy by inhibition of sphingosine kinase-1. *Cancer Res.* 70: 8651-8661.
- Pebriana RB, Romadhan AF, Yuniarto A, Rokhman MR. 2008. Docking kurkumin dan senyawa analognya pada reseptor progesteron: studi interaksinya sebagai selective progesterone receptor modulators (SPRMs) *Pharmacol.* 9(1): 14-20.
- Perpina EE, Arnold AA, Baxter D, Webb P. 2007. A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104: 16074-16079.
- Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. 2009. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively. *AAPS J.* 11(3): 495-510.
- Scher H, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M. 1997. Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: The Natural Versus Treated History of Disease. *Journal of Clinical Oncology.* 15(8): 2928-2938.
- Shahani K, Swaminathan SK, Freeman D. 2010. injectable sustained release microparticles of curcumin: a new concept for cancer chemoprevention. *cancer res.* 70: 4443-4452.
- Sharp KA & Honig B. 1990. Electrostatic interactions in macromolecules: theory and applications. *Annu Rev Biophys Biophys Chem.* 19: 301-322.
- Singh R, Chaturvedi N, Singh VK. 2012. In silico study of herbal compounds as novel MAO inhibitors for parkinsons disease treatment. *Life Science Phar Res.* 2: 81-98.
- Trott O & Olson A. 2010. AutoDock vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.* 31: 455-461.
- Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug Candidates. *J. Med. Chem.* 45: 2615-2623.
- Wallace AC, Laskowski RA, Thornton JM. 1995. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interaction. *Protein Eng.* 8 (2): 127-34.