

STUDI POTENSI KURKUMIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI *SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS* (SERMs): DOCKING PADA RESEPTOR ESTROGEN β

***SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS* (SERMs) POTENCY OF CURCUMIN AND ITS ANALOGUES: A DOCKING ON ESTROGEN β RECEPTORS**

Aditya Fitriasari*, Natasya Kana Wijayanti*, Nur Ismiyati*, Dyaningtyas Dewi*, Wisnu Kundarto*, BS Ari Sudarmanto* dan Edy Meiyanto**

*Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

**Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC) Farmasi UGM

ABSTRAK

Pembentukan kompleks estrogen dengan reseptornya dapat memacu perkembangan kanker payudara dan ovarium karena terinduksinya ekspresi gen yang memacu cell cycle. Untuk mengetahui aksi antiestrogen kurkumin dan analognya (PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1) pada reseptor estrogen β dan potensinya sebagai SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), dilakukan docking dengan program ArgusLab dan untuk mendapatkan struktur stabil digunakan program Hyperchem. Senyawa uji di-docking-kan ke ligand binding site reseptor estrogen β dalam keadaan ada dan tanpa air. Data berupa ΔG (kcal/mol) menunjukkan kestabilan interaksi ligan-reseptor estrogen β dan ikatan hidrogen ligan-asam amino reseptor. Afinitas kurkumin tautomer enol lebih besar dari tautomer keto pada keadaan ada dan tanpa air. Afinitas terbesar analog kurkumin ditunjukkan oleh PGV-0 pada keadaan ada dan tanpa. Kurkumin dan analognya lebih berperan sebagai antagonis reseptor estrogen β karena mempunyai ikatan dengan asam amino reseptor yang lebih menyerupai ICI 164384 dibanding genistein.

Kata kunci: kurkumin dan analognya, SERM, docking, reseptor estrogen β , antagonis.

ABSTRACT

The complex formation of estrogen and its receptor is associated with the development of breast and ovarium cancer because the induction of gene which initiates a cell cycle. A docking with ArgusLab program was performed to observe anti estrogen action of curcumin and its analogues (PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1) on estrogen β as well as its potential action as a SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*). Hyperchem program was utilized to search for the most stable structure. Curcumin and its analogues were docked into ligand binding sites of a particular estrogen receptor beta in aqueous and non aqueous conditions. ΔG (kcal/mol) showed that estrogen β ligand-receptor interaction and hydrogen ligand-amino acid receptor bound is stable. The enol tautomer curcumin's affinity was bigger than that of keto tautomer in aqueous and non aqueous conditions. PGV-0 in aqueous and non aqueous conditions showed the biggest affinity. Curcumin and its analogues has a potency as an antagonist of estrogen β receptor because its amino acid-receptor binding characteristics were more similar with ICI 164384 compared to genistein.

Key words: curcumin and its analogues, SERM, docking, estrogen β reseptor, antagonist

PENDAHULUAN

Estrogen menstimulasi proliferasi sel payudara normal sehingga estrogen juga memacu proliferasi sel kanker yang memiliki reseptor estrogen (Chen *et al.*, 2000). Reseptor estrogen mempunyai dua sub tipe, yaitu reseptor estrogen α (ER α) dan reseptor estrogen β (ER β) yang diekspresikan pada jaringan yang berbeda. Sebagian besar ER β diekspresi pada sel-sel epitel payudara, sementara sebagian besar ER α diekspresi pada sel-sel epitel endometrial uterus. Efek proliferasi sel payudara dapat dihambat oleh

senyawa yang mampu berkompetisi dengan estrogen yaitu SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), sehingga sel kanker tidak berkembang dan akhirnya mengalami apoptosis (Anonim², 2006). Suatu SERMs mungkin menghambat ER α pada payudara tetapi mengaktifasi ER β pada sel endometrial uterus (Ikawati, 2004). Oleh karena itu, pencarian senyawa yang memiliki selektivitas tinggi penting agar didapatkan aktivitas spesifik pada salah satu jenis reseptor estrogen.

Kurkumin secara eksperimental terbukti menghambat pertumbuhan sel kanker payu-

daras ER-positif (T47D dan MCF7) yang diduga karena sifat antiestrogeniknya (Verma *et al.*, 1998). Kemungkinan aksinya pada reseptor estrogen menyerupai SERMs. Analog-analog kurkumin seperti PGV-1, PGV-0, HGV-1 dan HGV-0 diduga juga mempunyai aktivitas antiestrogenik.

Studi modifikasi dan afinitas kurkumin serta analognya sebagai antikanker golongan SERMs dapat dilakukan dengan metode komputasi menggunakan ArgusLab dan Hyperchem®. Struktur stabil kurkumin dan analognya diperoleh dengan menggunakan metode kimia komputasi semi empirik PM3 dan AM1. Untuk mengetahui afinitas analog kurkumin sebagai antiestrogen dilakukan *docking* menggunakan ArgusLab. Ligan pembanding yang digunakan adalah genistein yang merupakan senyawa agonis parsial Erβ, dan ICI 164384 yang merupakan senyawa antagonis murni ERβ. Tujuan penelitian ini untuk melihat afinitas kurkumin dan analognya sebagai SERMs pada ERβ dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Optimasi geometri

Optimasi geometri struktur dilakukan dengan program HyperChem® 7.0 for Windows Molecular Modeling System. Data struktural kurkumin dan analognya yaitu Pentagamavunon-0 (PGV-0), Pentagamavunon-1 (PGV-1), Heksagamavunon-1 (HGV-1), dan Heksagamavunon-0 (HGV-0) diperoleh dari literatur (Sardjiman, 2000). Pembuatan struktur meliputi pembuatan kerangka dasar, penomoran atom karbon, dan penambahan atom hidrogen. Optimasi stereokimia dilakukan dengan menyesuaikan sudut-sudut ikatannya. Struktur dioptimasi dengan metode MM hingga diperoleh struktur stabil.

Validasi metode *docking*

Program ArgusLab divalidasi untuk mendapat metode yang reliabel. Reseptor yang digunakan adalah ERβ 1HJ1 yang didapat dari Protein Data Bank (situs www.rcsb.org/pdb/).

Ligan pembanding di-copy, di-paste, dan ligan yang dihasilkan disebut ligan copy. Ligan copy di-docking-kan pada *ligand binding site* reseptor dengan metode GADock. Dilakukan perbandingan *scoring* ikatan antara ligan pembanding-*ligand binding site* reseptor dengan ikatan ligan copy-*ligand binding site* reseptor. Analisa data perbandingan *scoring* dinyatakan dengan RMSD (*Rate Mean Square Deviation*). Metode *docking* dikatakan baik jika nilai RMSD-nya lebih kecil sama dengan dua (≤ 2). Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari 2 (> 2), metode yang digunakan tidak reliabel.

Docking ligan pembanding dan ligan senyawa uji

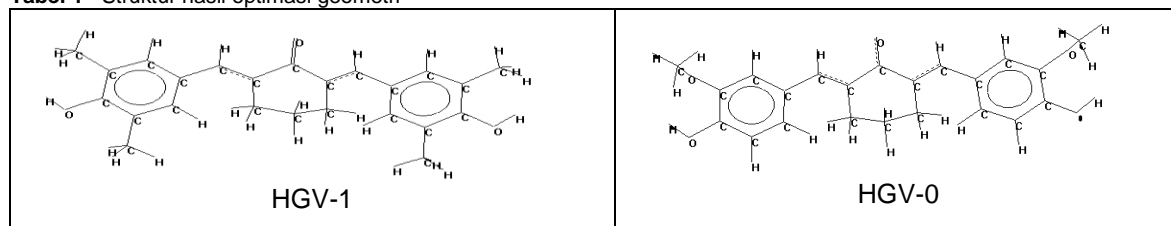
Untuk *docking* senyawa uji dengan ERβ digunakan program ArgusLab 4.0.1. Senyawa uji yang digunakan adalah kurkumin dan analognya, PGV-0, PGV-1, HGV-1, dan HGV-0. Ligan pembanding yang digunakan untuk membandingkan kekuatan ikatan ligan senyawa uji adalah genistein dan ICI 164384. *Ligand binding site* senyawa uji berupa *binding site* ligan pembanding pada ERβ. Ligan senyawa uji di-docking-kan pada *ligand binding site*. Hasil *docking* di-*scoring* dan diperoleh *output* berupa ΔG (energi Gibbs) yang menyatakan kekuatan interaksi ligan-reseptor.

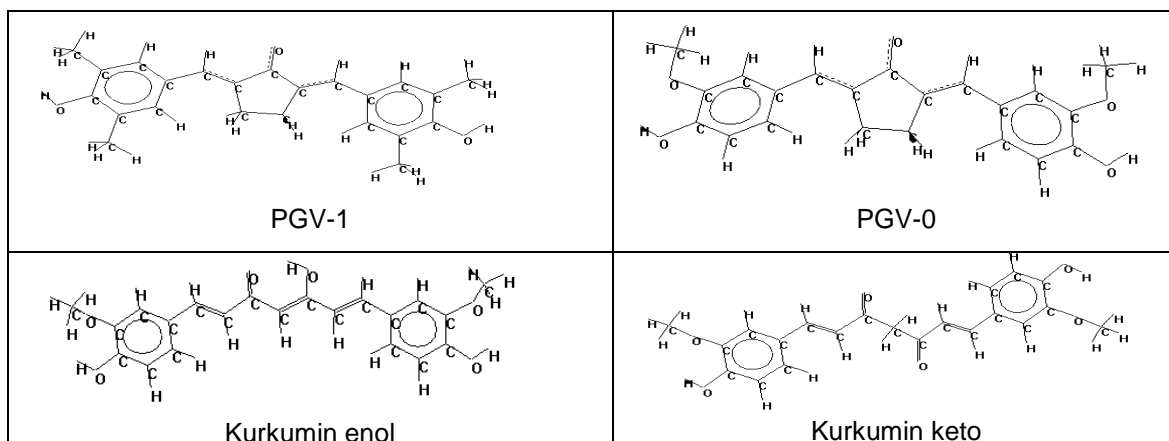
HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi geometri

Senyawa uji dioptimasi geometri agar diperoleh struktur stabil. Optimasi geometri menggunakan metode AM1 dan PM3 dengan algoritma Polak-Ribiere dan batas konvergensi 0,01 kkal/mol. Kemudian dibandingkan panas pembentukan (ΔH_f) senyawa hasil optimasi dengan AM1 dan PM3. Didapatkan bahwa kurkumin (tautomeri keto dan enol), HGV-0, dan HGV-1 paling stabil menggunakan metode semi empirik PM3. Sedangkan senyawa PGV-0 dan PGV-1 paling stabil menggunakan metoda semi empirik AM1 (Tabel 1).

Tabel 1– Struktur hasil optimasi geometri





Tabel 2–Panas pembentukan (ΔH_f) kkal/mol

HGV-0	HGV-1	PGV-0	PGV-1	Kurkumin enol	Kurkumin keto
-129,5003970	-89,6540275	-123,4900670	-75,55731160	-155,1064397	-159,0398328

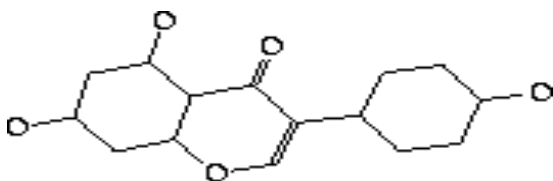
ΔH_f kurkumin keto < ΔH_f kurkumin enol < ΔH_f HGV-0 < ΔH_f PGV-0 < ΔH_f HGV-1 < ΔH_f PGV-1

Semakin kecil nilai panas pembentukan (ΔH_f), semakin stabil struktur yang dihasilkan. Sehingga antara kurkumin tautomer keto dan tautomer enol, tautomer keto lebih stabil. Sedangkan diantara analog kurkumin yang lain, HGV-0 yang paling stabil (Tabel 2).

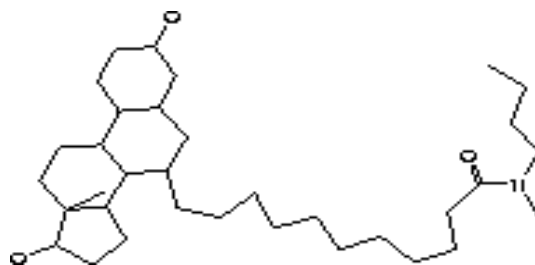
Validasi metode *docking*

ArgusLab digunakan untuk mengetahui interaksi dan ikatan protein (reseptor) dengan ligan. Validasi dilakukan dengan membandingkan 2 *docking engine* ArgusDock dan GADock. ArgusDock hanya memperhitungkan posisi tertentu/terarah dengan pendekatan strukturnya. Sedangkan GADock memperhitungkan berbagai kemungkinan posisi yang ada sehingga hasil yang didapatkan tidak tetap (*non reproducible*). Validasi dengan 2 *docking engine* ini dilakukan pada keadaan ada dan tanpa air pada reseptor karena keberadaan air dapat mempengaruhi interaksi ikatan ligan-reseptor. Validasi juga dilakukan dengan membandingkan ligan rigid dan ligan fleksibel.

Ligan pembanding genistein dan ICI 164384 mempunyai bagian struktur rigid dan fleksibel. Ligan ICI 164384 yang dipilih adalah ligan AOE karena mempunyai bagian struktur mirip struktur estrogen (Gambar 1 dan 2).



Gambar 1–Struktur ligan GEN – Genistein



Gambar 2–Struktur ligan AOE - N-butyl-11-[(7r,8r,9s,13s,14s,17s)-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17 decahydro-6h-cyclopenta[a]phenanthren-7-yl]-n methylundecanamide[(7alpha,17beta)-n-butyl-3,17-dihydroxy-n-methyl estra-1,3,5(10)-triene-7-undecanamide ici 164,384] dengan protein

Metode yang reliabel adalah ArgusDock dengan ligan fleksibel dan pada keadaan ada air. Tetapi, karena sebagian besar senyawa uji yang di-*docking*-kan memiliki struktur yang rigid maka pada penelitian ini digunakan GADock dengan pertimbangan bahwa pada ArgusDock dengan ligan rigid ditemukan ada dua atom yang tidak cocok sehingga tidak bisa digunakan untuk *docking* senyawa uji rigid. Selain itu, nilai RMSD GADock tidak terlalu jauh dari batas parameter validasi *software* (≤ 2) sehingga metode ini cukup reliabel.

Docking ligan pembanding dan ligan senyawa uji

Senyawa uji hasil optimasi di-*docking*-kan pada *binding site* reseptor estrogen β . *Docking* dengan mempertimbangkan tanpa dan adanya air pada reseptor estrogen β serta sifat

senyawa uji (rigid atau fleksibel), sehingga *docking* senyawa uji sesuai sifat struktur senyawa tersebut. Struktur yang fleksibel adalah kurkumin (tautomeri keto dan enol) dan struktur yang rigid adalah analog kurkumin (PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1). Karena menggunakan metode GADock yang tidak reproduksibel, dilakukan 10 kali *docking* tiap senyawa dan *score* dihitung rata-ratanya. Data *score* berupa ΔG yaitu energi bebas Gibbs (kkal/mol) menunjukkan kestabilan interaksi (ikatan) ligan dengan reseptor estrogen β pada *binding site*. Semakin kecil harga ΔG maka semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor. Harga ΔG *docking* ICI 164384 pada reseptor estrogen β dalam bentuk rigid, dalam kondisi ada air -18,18 kkal/mol, sedangkan tanpa air -18,81 kkal/mol (Tabel 3).

Dalam keadaan ada air, ΔG PGV-0 > PGV-1 > kurkumin keto > kurkumin enol > HGV-0 > HGV-1 > ICI 164384. Berarti afinitas senyawa uji kurkumin tautomer keto, kurkumin tautomer enol, PGV-0, PGV-1, HGV-0, dan HGV-1 pada reseptor estrogen β lebih kecil daripada afinitas ICI 164384. Afinitas PGV-0 paling kecil diantara kurkumin dan analog lainnya. Pada pen-*docking*-an tanpa air, afinitas senyawa uji terhadap reseptor estrogen β lebih kecil daripada afinitas ICI 164384. ΔG PGV-0 > HGV-0 > kurkumin keto > PGV-1 > kurkumin enol > HGV-1 > ICI 164384. Afinitas PGV-0 paling kecil diantara kurkumin dan analog lainnya. Hasil *docking* menunjukkan bahwa kurkumin dan analognya mempunyai afinitas terhadap reseptor estrogen β (Tabel 1, 4 dan 5).

Tabel 3—Validasi ligan pembanding ICI 164384-reseptor

	Dengan air				Tanpa air			
	AG Dock		GA Dock		AG Dock		GA Dock	
	Rigid	Fleksibel	Rigid	Fleksibel	Rigid	Fleksibel	Rigid	Fleksibel
RMSD	0.0000*	1.980470	2.354798	10.130337	2.816928	0.0000**	2.097090	9.968642

RMSD = 0.0000* artinya ada 2 atom yang tidak cocok yaitu 1586 O3 dan 1670 C8
 RMSD = 0.0000** artinya ada 2 atom yang tidak cocok yaitu 1586 O3 dan 1624 C7

Tabel 4.— ΔG hasil *docking* ligan senyawa uji dengan reseptor estrogen β (ada air) kkal/mol

No.	HGV-0	HGV-1	PGV-0	PGV-1	Kurkumin enol	Kurkumin keto
1	-9,87	-9,80	-8,49	-10,09	-8,09	-8,09
2	-8,96	-10,23	-8,78	-8,78	-7,17	-8,03
3	-8,15	-10,91	-6,77	-6,77	-9,92	-8,11
4	-8,42	-8,82	-7,81	-7,81	-8,32	-9,72
5	-9,51	-9,99	-6,62	-6,62	-9,38	-7,42
6	-9,65	-9,36	-8,79	-8,79	-9,02	-10,06
7	-9,02	-9,56	-8,73	-8,73	-8,73	-8,33
8	-9,99	-8,70	-8,83	-8,83	-6,99	-8,08
9	-8,34	-10,59	-8,47	-8,47	-8,01	-7,56
10	-7,36	-10,71	-8,52	-8,52	-9,93	-8,78
\bar{x}	-8,927	-9,867	-8,181	-8,341	-8,551	-8,418

Tabel 5— ΔG hasil *docking* ligan senyawa uji dengan reseptor estrogen β (tanpa air) kkal/mol

No.	HGV-0	HGV-1	PGV-0	PGV-1	Kurkumin enol	Kurkumin keto
1	-9,82	-10,54	-8,86	-7,02	-10,91	-8,40
2	-9,40	-9,43	-8,91	-9,16	-10,73	-8,41
3	-9,30	-8,30	-8,51	-8,95	-8,99	-7,63
4	-9,63	-8,25	-8,54	-10,42	-10,74	-9,65
5	-9,40	-9,45	-8,81	-10,53	-6,09	-8,47
6	-7,02	-10,43	-8,59	-10,03	-9,33	-7,50
7	-9,06	-10,92	-8,60	-10,44	-8,82	-10,98
8	-9,62	-8,52	-8,04	-10,40	-8,02	-10,81
9	-9,66	-8,48	-8,88	-9,35	-9,07	-10,29
10	-7,46	-8,90	-6,85	-6,02	-9,83	-10,03
\bar{x}	-9,037	-9,322	-7,659	-9,232	-9,253	-9,217

Reseptor estrogen β mempunyai *DNA-binding domain* yang terlibat dalam pengikatan reseptor dan dimerisasi, *ligand-binding domain* yang meliputi asam amino berbeda yang berikatan dengan ligan yang berbeda juga, *N-terminal domain* yang dapat berinteraksi langsung dengan faktor transkripsi, dan *C-terminal domain* yang berperan dalam kapasitas transaktivasi reseptor (Gruber, *et al.*, 2002). Tipe ikatan ligan dengan reseptor estrogen β akan mempengaruhi konformasi dan aktivitas reseptor estrogen β . Suatu agonis dan antagonis reseptor estrogen β akan mempunyai *ligand binding site* yang sama tetapi tipe ikatannya berbeda.

Genistein merupakan fitoestrogen yang bersifat agonis parsial pada reseptor estrogen β . Genistein berikatan dengan reseptor estrogen, mencegah estrogen berikatan dengan reseptornya. Genistein mempunyai afinitas tinggi terhadap ER β dibandingkan ER α . Asam amino yang merupakan *binding site* genistein adalah 346 ARG, 305 GLU, 472 GLY, 475 HIS, 373 ILE, 376 ILE, 294 LEU, 301 LEU, 339 LEU, 476 LEU, 295 MET, 340 MET, 356 PHE.

ICI 164384 merupakan antiestrogen murni pada reseptor estrogen β dan bersifat selektif menggeblok estrogen untuk berikatan dengan reseptor estrogen β (Barkhem *et al.*, 1998).

Kompleks ICI 164384-ER dapat berikatan ERE (*estrogen response element*) tapi unit transkripsi inaktif sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel kanker payudara (antagonis). Asam amino yang merupakan *binding site* ICI 164384 adalah 257 ALA, 301 ARG, 260 GLU, 420 GLU, 430 HIS, 265 ILE, 268 ILE, 331 ILE, 253 LEU, 261 LEU, 286 LEU, 294 LEU, 431 LEU, 250 MET, 291 MET, 295 MET, 311 PHE, 290 TRP.

Ligan memiliki *binding site* dengan asam amino tertentu pada reseptor. Interaksi ligan-reseptor terjadi karena ada ikatan hidrogen, ikatan *Van Der Waals* dan atau interaksi elektrostatis. Dengan menggunakan ArgusLab, hanya ikatan hidrogen antara ligan dan asam amino reseptor yang dapat diketahui. Jarak ikatan ligan dengan asam amino reseptor akan mempengaruhi kekuatan ikatan (afinitas) ligan-reseptor. Semakin kecil jarak ikatan maka semakin besar afinitas ligan-reseptor. Pada *docking* dengan ada air, interaksi kurkumin keto lebih besar daripada kurkumin enol. Sedangkan pada *docking* tanpa air, berdasarkan jarak dan jumlah ikatan hidrogen, afinitas kurkumin enol > kurkumin keto > HGV-0 > PGV-0 > HGV-1 > PGV-1 (Tabel 6 dan 7).

Tabel 6—Ikatan hidrogen ligan senyawa uji dengan asam amino reseptor (ada air)

Senyawa	Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Nomor atom senyawa uji	Gugus senyawa uji yang berikatan
Kurkumin Enol	3	2,966787	254 THR	1687 O	OCH ₃
		2,905858	254 THR	1687 O	OCH ₃
		2,891588	260 GLU	1692 O	OH
Kurkumin Keto	3	2,755304	328 ILE	1692 O	OH
		2,855400	430 HIS	1690 O	OCH ₃
		2,909381	254 THR	1693 O	OH
PGV-0	0	-	-	-	-
PGV-1	0	-	-	-	-
HGV-0	0	-	-	-	-
HGV-1	0	-	-	-	-

Tabel 7—Ikatan hidrogen ligan senyawa uji dengan asam amino reseptor (tanpa air)

Senyawa	Jumlah ikatan hidrogen	Jarak ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Nomor atom senyawa uji	Gugus senyawa uji yang berikatan
Kurkumin Enol	4	2,900689	254 THR	1644 O	OCH ₃
		2,898755	254 THR	1644 O	OCH ₃
		2,839305	430 HIS	1642 O	OCH ₃
		2,741705	430 HIS	1647 O	OH
Kurkumin Keto	3	2,933196	294 LEU	1640 O	C=O
		2,916228	254 THR	1646 O	OH
		2,990345	430 HIS	1642 O	OCH ₃
PGV-0	1	2,024581	301 ARG	1644 O	OCH ₃
PGV-1	1	2,933203	254 THR	1632 O	OH
HGV-0	2	2,385368	301 ARG	1642 O	OCH ₃
HGV-1	1	2,943120	311 PHE	1644 O	OH
		2,075487	301 ARG	1673 H	OH

Kurkumin dan analognya mengikat reseptor pada asam amino yang sama dengan ICI 164384 (antagonis reseptor estrogen β). Sedangkan kurkumin dan analognya tidak mempunyai persamaan ikatan asam amino dengan reseptor estrogen β seperti ikatan genistein (agonis reseptor estrogen β). Sehingga kurkumin dan analognya lebih berperan sebagai antagonis reseptor estrogen β . Dengan demikian kurkumin dan analognya berpotensi sebagai penghambat proliferasi sel kanker yang dipacu oleh reseptor estrogen β .

SERMs memblok aksi estrogen pada jaringan payudara dan jaringan lain dengan cara menempati reseptor estrogen di dalam sel sehingga SERMs memblok signal estrogen yang menuju reseptor estrogen yang menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan sel (Anonim³, 2006). SERMs bersifat selektif karena tidak mempengaruhi semua reseptor estrogen dengan cara yang sama. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin dan analognya dapat berperan sebagai SERMs karena selektif menghambat reseptor estrogen β . Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo* sehingga dapat dikembangkan untuk terapi kanker ovarium, baik dalam senyawa tunggal atau kombinasi.

DAFTAR ACUAN

Anonim¹, 2002, *Hyperchem Manual*, Hypercube, Inc

Anonim², 2006, SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), www.breastcancer.org/tre_sys_hrt_serms.html

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

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

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

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

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

KESIMPULAN

Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) hasil *pe-docking-an* menunjukkan bahwa kurkumin dan analognya mempunyai afinitas terhadap reseptor estrogen β namun afinitasnya berbeda-beda. Dalam keadaan ada air, afinitas PGV-0 < PGV-1 < kurkumin keto < kurkumin enol < HGV-0 < HGV-1 < ICI 164384. Dalam keadaan tanpa air, afinitas PGV-0 < HGV-0 < kurkumin keto < PGV-1 < kurkumin enol < HGV-1 < ICI 164384. Kurkumin dan analognya mempunyai ikatan dengan asam amino reseptor yang menyerupai ikatan ICI 164384 dengan asam amino reseptor, sehingga kurkumin dan analognya dapat berperan sebagai antagonis ER β dan sebagai SERMs. Penelitian ini juga memberikan harapan terhadap kurkumin dan analognya untuk dikembangkan sebagai agen kemoterapi terhadap kanker payudara yang dipacu oleh ER β .

UCAPAN TERIMA KASIH

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