

INTISARI

Senyawa Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan analog kurkumin yang memiliki berbagai aktivitas biologis, Pengembangan analog kurkumin dilakukan untuk memperbaiki sifat fisikokimia dari senyawa kurkumin. Penelitian mengenai analog kurkumin untuk memperbaiki aktivitas senyawa sudah dikembangkan. Namun, penelitian mengenai profil metabolisme analog kurkumin masih sedikit dipelajari. Penelitian ini merupakan kajian studi *molecular docking* yang dilakukan terhadap senyawa PGV-0. Tujuan penelitian ini adalah memprediksikan jalur metabolisme PGV-0 yang melibatkan jalur metabolisme reduksi dengan enzim *curcumin reductase* (curA) dan konjugasi dengan enzim UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) dengan pendekatan *molecular docking*.

Protokol validasi PDB dilakukan dengan online server Swissmodel pada protein VvCurA dan UGT1A1 yang dipilih dari *server* RCSB. Protokol dinyatakan valid bila asam amino di lokasi *binding site* berada pada salah satu area yang diinginkan dalam plot Ramachandran. *Molecular docking* dilakukan dengan aplikasi MOE. *Molecular docking* akan digunakan untuk memodelkan interaksi pada analog senyawa PGV-0 terhadap enzim target VvCurA dan UGT1A1. Melalui analisis perbandingan pose antara kurkumin dengan PGV-0 dapat menjadi acuan untuk memprediksikan jalur metabolisme PGV-0 yang memiliki kemiripan struktur dengan kurkumin pada jalur reduksi serta konjugasi glukuronidasi.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa PGV-0 memiliki pose prediktif pembentukan senyawa metabolit reduksi pada *binding site* protein VvCurA yang ditandai pembentukan interaksi dengan kofaktor NADPH dan asam amino Tyr 62. Pada Protein UGT1A1 menunjukkan pose prediktif membentuk senyawa metabolitnya dengan penambahan gugus glukuronat yang ditunjukkan dengan adanya interaksi dengan koenzim UDPGA dan asam amino His 372. Melalui pose prediktif tersebut, dibentuk jalur metabolisme berupa kemungkinan senyawa metabolit berupa DHPGV-0 dan THPGV-0 pada jalur reduksi dan senyawa PGV-0-oksigen-glukuronat pada jalur konjugasi glukuronidasi.

Kata kunci: 2,5-dibenzilidinsiklopentanon, QSAR, *molecular docking*, UDP-glucuronosyl transferase (UGT), *curcumin reductase* (CurA), metabolisme

ABSTRACT

Pentagamavunon-0 (PGV-0) is a curcumin analog with various biological activities. The development of curcumin analogs aims to improve the physicochemical properties of curcumin compounds. Research on curcumin analogs to enhance compound activity has been ongoing. However, studies on the metabolic profile of curcumin analogs are still limited. This study is a molecular docking investigation conducted on the PGV-0 compound. The objective is to predict the metabolic pathways of PGV-0 involving the reduction metabolism pathway with the enzyme curcumin reductase (curA) and conjugation with the enzyme UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) using a molecular docking approach.

The PDB validation protocol was carried out using the online Swissmodel server for the selected VvCurA and UGT1A1 proteins from the RCSB server. The protocol is deemed valid if the amino acids at the binding site locations are within the desired areas in the Ramachandran plot. Molecular docking was performed using the MOE application to model interactions between the PGV-0 compound and the target enzymes VvCurA and UGT1A1. Comparative pose analysis between curcumin and PGV-0 serves as a reference to predict PGV-0 metabolic pathways with structural similarities to curcumin in both reduction and glucuronidation conjugation pathways.

The docking results indicate that PGV-0 has a predictive pose for the formation of a reduction metabolite at the VvCurA protein binding site, marked by interactions with the cofactor NADPH and amino acid Tyr 62. In the UGT1A1 protein, a predictive pose suggests the formation of its metabolite with the addition of a glucuronate group, indicated by interactions with the coenzyme UDPGA and amino acid His 372. Through these predictive poses, metabolic pathways are formed, including potential metabolites such as DHPGV-0 and THPGV-0 in the reduction pathway and PGV-0-oxygen-glucuronate in the glucuronidation conjugation pathway.

Key words : Benzylidene-cyclopentanone, QSAR, molecular docking, UDP-glucuronosyl transferase (UGT), curcumin reductase (curA), metabolism