

INTISARI

Agregasi platelet menjadi hal penting dalam pembentukan trombus yang berimplikasi pada penyakit kardiovaskuler. Proses tersebut diperantarai oleh reseptor terkopel protein-G (GPCR) yang diaktifkan oleh induktor ADP, tromboksan A₂ (TXA₂), trombin dan PAF berikatan dengan reseptornya masing-masing. Kontrol terhadap fungsi platelet perlu diberikan untuk mencegah agregasi platelet pada pasien yang berisiko. Namun, agen antiplatelet seperti aspirin memiliki efek samping dan dilaporkan adanya resistensi. Penelitian sebelumnya berhasil mengisolasi senyawa 2-Geraniil-2',3,4,4' tetrahidroksi dihidrokalkon (GTD) dari daun sukun dengan aktivitas penghambatan agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP dan trombin. Namun, penelitian tersebut belum menjelaskan mekanisme aksi secara molekuler pada reseptor yang terlibat dalam agregasi platelet. Hal tersebut dapat diatasi dengan pendekatan *in silico target fishing* dengan metode *molecular docking* yang bertujuan untuk mempelajari dan memprediksi interaksi molekuler dan afinitas dari GTD pada GPCR yang terlibat dalam agregasi platelet dengan analisis pose dan score yang dihasilkan. *Molecular docking* senyawa GTD dan ligan pembanding pada GPCR (P2Y₁₂, P2Y₁, TP, PAR1 dan PAFR) dilakukan dengan menggunakan aplikasi MOE dengan metode *placement* Alpha PMI atau Triangle matcher dan scoring function London DG. Ligan pembanding yang digunakan yaitu agonis dan ligan referensi yang memiliki aktivitas antagonis pada masing-masing GPCR.

Hasil *docking* menunjukkan *target fishing* GTD diprediksi memiliki aktivitas antiplatelet dengan mekanisme aksi paling stabil pada reseptor TP ditandai dengan afinitas paling tinggi dibandingkan pada GPCR lain dengan *score docking* = -16,0738 kcal/mol dan mampu bersaing dengan TXA₂ yang memiliki *score docking* pada *binding site* reseptor TP = -11,0652 kcal/mol. GTD juga mampu bersaing dengan ADP pada *binding site* reseptor P2Y₁₂ dengan *score docking* masing-masing sebesar = -11,9185 dan -11,3436. Mode ikat GTD setidaknya mampu berinteraksi dengan satu residu kunci pada GPCR yang terlibat dalam agregasi platelet yaitu Asn283 pada reseptor P2Y₁, Arg256 pada reseptor P2Y₁₂, dan Tyr77 pada reseptor PAF sedangkan pada reseptor TP mampu mengikat dua residu kunci yaitu Thr298 dan Gln301, tetapi pada PAR1 tidak mampu mengikat residu kunci.

Kata kunci: Agregasi platelet, 2-Geraniil-2',3,4,4' tetrahidroksi dihidrokalkon, GPCR, *Molecular docking*

ABSTRACT

Platelet aggregation becomes important role in thrombus formation which has implications for cardiovascular disease. The process is mediated by protein-G coupled receptors (GPCR) activated by inductors such as ADP, thromboxane A₂, thrombin and PAF bind to their respective receptors. Control over platelet function needs to be given to prevent platelet aggregation in patients at risk. However, antiplatelet agents like aspirin have side effects and resistance is reported. Previous studies have isolated 2-Geranyl-2',3,4,4' tetrahydroxy dihydroxy (GTD) compounds from breadfruit leaves that has inhibiting activity of platelet aggregation induced by ADP and thrombin. Nevertheless, these studies have not yet explained the molecular mechanism of action at the receptors involved in platelet aggregation. This can be dealt by using in silico target fishing approach with molecular docking method which aims to study and predict the molecular interactions and affinity of GTD on GPCR involved in platelet aggregation by analyzing the resulting poses and scores. Molecular docking of GTD compounds and comparative ligands on GPCR (P2Y₁₂, P2Y₁, TP, PAR1 and PAFR) is carried out using the MOE application with the Alpha PMI placement or Triangle matcher method and London DG scoring function. The comparative ligands used are agonists and reference ligands which have antagonistic activity on each GPCR.

The results show that GTD's fishing target is predicted to have antiplatelet activity with the most stable mechanism of action on TP receptors characterized by the highest affinity compared to other GPCR with docking score = -16.0738 kcal/mol and able to compete with TXA₂ which has a docking score on binding sites TP receptor = -11,0652 kcal/mol. GTD is also able to compete with ADP on P2Y₁₂ receptor binding sites with docking scores of = -11,9185 and -11,3436, respectively. The GTD binding mode is able to interact with one key residue at least in the GPCR that is involved in platelet aggregation, namely Asn283 on the P2Y₁ receptor, Arg256 on the P2Y₁₂ receptor, and Tyr77 on the PAF receptor while on the TP receptor is able to bind two key residues namely Thr298 and Gln301, but binding mode ligand-receptor at PAR1 unable to bind key residue.

Keywords: Platelet aggregation, 2-Geranyl-2',3,4,4' tetrahydroxy dihydrochalcone, GPCR, Molecular docking