

INTISARI

Kejadian abnormalitas trombosis pada penyakit kardiovaskuler disebabkan oleh adanya proses agregasi platelet. Reseptor yang terhubung protein-G (GPCR) merupakan salah satu jalur aktivasi platelet serta paling banyak digunakan sebagai target pengobatan bagi penyakit kardiovaskuler. Namun, beberapa agen antiplatelet yang bekerja pada jalur tersebut dilaporkan mengalami variabilitas respon serta keterbatasan penggunaan akibat efek samping. Penelitian sebelumnya berhasil mengidentifikasi potensi ekstrak etanolik buah kemukus (*Piper cubeba* L.f.) sebagai salah satu agen antiplatelet. Lignan yang merupakan salah satu kandungan dalam ekstrak tersebut merupakan komponen yang bertanggung jawab dalam aktivitas antiplatelet pada banyak spesies tumbuhan *Piperaceae*. Namun, penelitian tersebut belum menyebutkan senyawa lignan spesifik yang berefek antiplatelet serta mekanisme aksinya. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menentukan senyawa-senyawa lignan potensial pada buah kemukus serta mekanisme kerjanya sebagai antiplatelet.

Pendekatan *in silico target-fishing* dengan metode *molecular docking* dapat menjadi salah satu cara mengidentifikasi senyawa serta mekanismenya sebagai agen antiplatelet. Pendekatan ini akan mensimulasikan interaksi antara senyawa-senyawa lignan dari buah kemukus terhadap reseptor GPCR terkait agregasi platelet (P2Y₁₂, P2Y₁, TP, PAR1, PAR4 dan PAFR). *Molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi iGEMDOCK dengan menggunakan pembandingan berupa ligan agonis dan ligan referensi (antagonis).

Hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa lignan dalam buah kemukus memiliki skor yang lebih rendah dibandingkan ligan agonis. Senyawa lignan dalam buah kemukus diprediksi bekerja melalui penghambatan terhadap reseptor P2Y₁₂ (5-Methoxyhinokinin dan Cubebinone), reseptor TP ((-)-Clusin, Cubebin, Cubebinone, DMTM), dan reseptor PAFR ((+)-Aschantin, (-)-Clusin, 5-Methoxyhinokinin, Cubebin, Cubebinolide, Cubebinone DMTM dan Dihydrocubebin). Senyawa-senyawa tersebut memiliki nilai %Potensi >100% yang merepresentasikan afinitas ikatan yang lebih kuat dibandingkan agonis reseptornya. Adanya afinitas ikatan yang lebih tinggi merepresentasikan kemampuan bersaing senyawa lignan terhadap ligan agonis reseptor. Mode ikat senyawa-senyawa tersebut juga memiliki kesamaan dengan residu-residu kunci GPCR terkait penghambatan agregasi platelet.

Kata kunci: Agregasi Platelet, Buah Kemukus, GPCR, *Molecular docking*

ABSTRACT

Thrombotic abnormalities in cardiovascular disease caused by platelet aggregation. The G-protein coupled receptor (GPCR) is one of the platelet activation pathways and the most widely used as the target for cardiovascular disease treatment. However, some antiplatelet drugs used in this pathway have response variability and limited use due to side effects. Previous studies have identified the potential of the ethanolic extract from cubeb fruit (*Piper cubeba* L.f.) as antiplatelet. Lignan (a compound found in the extract) is the compound that has antiplatelet activity in many Piperaceae plant species. However, these studies have not mentioned the specific lignan compounds that have antiplatelet effects and their mechanism. Therefore, this study aims to determine the potential lignan compounds in cubeb fruit and their mechanism as antiplatelet.

In silico target-fishing with molecular docking can be used to identify compounds and their mechanism as antiplatelet. This approach will simulate the interaction between lignan compounds from cubeb fruit and GPCR receptors related to platelet aggregation (P2Y₁₂, P2Y₁, TP, PAR1, PAR4, and PAFR). Molecular docking was carried out using iGEMDOCK and compared with agonist ligand and reference ligand (antagonist).

The docking results showed that the lignan compounds in cubeb fruit had a lower score than the agonist ligands. Lignan compounds in cubeb fruit predicted to work through inhibition of P2Y₁₂ receptors (5-Methoxyhinokinin and Cubebinone), TP receptors ((-)-Clusin, Cubebin, Cubebinone, DMTM), and PAFR receptors ((+)-Aschantin, (-)-Clusin, 5-Methoxyhinokinin, Cubebin, Cubebinolide, Cubebinone, DMTM and Dihydrocubebin). These compounds have %Potency>100% that represents a stronger binding affinity than the receptor agonist. The presence of a higher binding affinity indicates the ability of lignans to compete against receptor agonists. The binding modes of these compounds also share similarities with amino acid residues related to inhibition of platelet aggregation.

Keywords: Platelet Aggregation, Cubeb Fruit, GPCR, Molecular docking