

***Molecular Docking* Senyawa *Eskueltin* Sebagai Kandidat Obat Antiangiogenesis Hemangioma**

Jonathan Cavin Ezra Sinaga*

Progam Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

*Corresponding author: jonathansinaga1569@gmail.com

Abstrak. Peningkatan faktor angiogenesis seperti *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) diduga menjadi penyebab proses angiogenesis pada penyakit hemangioma. Senyawa eskueltin berpotensi dalam pencarian obat baru karena telah terbukti sebagai antioksidan anti inflamasi, dan anti kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa eskueltin dan interaksi pengikatan senyawa eskueltin pada reseptor VEGF serta menerapkan *Lipinski's rule of five* secara *in silico*. Metode penambatan molekul menggunakan beberapa program *software*, yaitu *Biovia Discovery Studio*, PyRx, dan PyMol, serta menambatkan 2 ligan yaitu ligan uji senyawa eskueltin dan *native ligand* dengan 2 protein target VEGFR-2 (Kode protein 3VHE dan 1Y6A). Senyawa eskueltin memenuhi aturan Lipinski serta dapat menghambat protein VEGFR-2 dengan nilai *binding affinity* sebesar -7.6 kkal/mol (3VHE) dan -5.9 kkal/mol yang nilainya mendekati nilai *binding affinity* dari *native ligand*. Dengan demikian, senyawa eskueltin dapat dijadikan sebagai kandidat obat antiangiogenesis hemangioma.

Kata kunci: *Angiogenesis; Eskueltin; Molecular Docking; VEGFR-2*

Abstract. Increased angiogenesis factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) are thought to be the cause of the angiogenesis process in hemangiomas. The esquelitin compound has potential in the search for new drugs because it has been proven to be an anti-inflammatory and anti-cancer antioxidant. This research aims to evaluate the potential of the esquelitin compound and the binding interaction of the esquelitin compound on the VEGF receptor and apply Lipinski's rule of five in silico. The molecular docking method uses several software programs, namely Biovia Discovery Studio, PyRx, and PyMol, and docks 2 ligands, namely the esquelitin compound test ligand and native ligand with 2 target proteins VEGFR-2 (Protein codes 3VHE and 1Y6A). The esquelitin compound meets Lipinski's rules and can inhibit the VEGFR-2 protein with a binding affinity value of -7.6 kcal/mol (3VHE) and -5.9 kcal/mol, which is a value close to the binding affinity value of the native ligand. Thus, the esquelitin compound can be used as a candidate for antiangiogenesis hemangioma drugs.

Keywords: *Angiogenesis; Eskueltin; Molecular Docking; VEGFR-2*

PENDAHULUAN

Berdasarkan riset oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2007 tumor termasuk golongan penyakit tidak menular yang berbahaya, dan menjadi salah satu penyakit yang menyumbang angka kematian tertinggi di Indonesia (Masriany *et al.*, 2022). *World Health Organization* memperkirakan dalam kurun waktu 10 tahun, jumlah kematian tumor mencapai rata-rata 8,4 juta/tahun. Pada tahun 2015 tercatat ada 9 juta jiwa yang meninggal akibat tumor.

Tumor adalah jaringan baru atau neoplasma yang tumbuh dalam tubuh akibat berbagai faktor eksternal dan internal. Mutasi gen, kelainan vaskuler, dan kelainan hormon merupakan faktor internal yang dapat menyebabkan tumor. Sedangkan pengaruh obat-obatan, radikal bebas, dan pola hidup sehat merupakan faktor eksternal yang menyebabkan tumor. Tumor dibagi menjadi tumor ganas dan tumor jinak. Poliferasi tumor jinak relatif terbatas dibandingkan dengan tumor ganas yang tumbuh pesat. Tumor ganas inilah yang biasa disebut dengan kanker (Desen, 2008). Hemangioma merupakan salah satu kelainan vaskuler berupa tumor jinak, yang ditandai dengan meningkatnya pertumbuhan yang disebabkan karena hiperplasia sel-sel endotel, maka hemangioma diklasifikasikan sebagai tumor vaskuler (Nafianti, 2010). Proses angiogenesis berperan sangat penting pada terbentuknya hemangioma. Angiogenesis adalah suatu proses pembentukan pembuluh darah baru dalam tubuh. Perkembangan sel yang abnormal memungkinkan sel tersebut mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen dalam proses proliferasi (Giavazzi *et al.*, 2012). *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) telah terbukti berkaitan erat dengan proses angiogenesis (Boot *et al.*, 2011).

Eskueltin merupakan senyawa turunan kumarin yang dapat ditemukan pada kulit kayu *Fraxinus chinensis Roxb.* Berdasarkan hasil penelitian oleh Ju *et al.* (2024), senyawa eskueltin dapat bertindak sebagai

antioksidan dan antiinflamasi. Oleh karena itu, dilakukan penelitian pendahuluan secara *molecular docking* senyawa eskueltin dengan reseptor VEGFR. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kemampuan interaksi dari senyawa eskueltin dalam menghambat kerja dari *Vascular endothelial growth factor-2* (VEGF-2) angiogenesis hemangioma serta melakukan pengujian kandidat obat secara *in silico* dengan menerapkan *Lipinski's rule of five*.

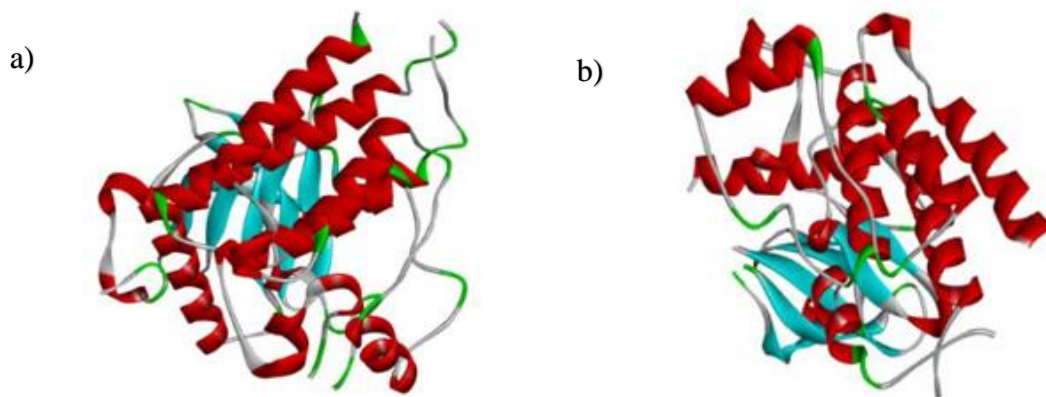
METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 2 protein VEGFR-2 (Kode PDB: 3VHE dan 1Y6A), ligan uji yaitu senyawa eskueltin yang diperoleh dari situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Alat yang digunakan dalam penelitian ini Laptop ASUS dengan spesifikasi RAM 4 GB dengan prosesor Intel® core™, system operasi Microsoft Windows 11, koneksi internet, software *Biovia Discovery Studio*, PyRx, dan PyMol.

B. Preparasi Reseptor VEGFR-2

Protein VEGFR yang telah diunduh, pada umumnya masih berikatan dengan air dan *native ligand*. Oleh karena itu, dilakukan preparasi untuk menghilangkan ikatan air dan *native ligand* menggunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio*. Dilakukan penghilangan agar menghindari senyawa uji berikatan dengan molekul air dan *native ligand*.



Gambar 1. a) Protein VEGFR-2 (Kode 3VHE); b) Protein VEGFR-2 (Kode 1Y6A)

- Pengamatan Kandidat Obat

Pengamatan kandidat obat dilakukan dengan memperhatikan aturan obat dari *Lipinski's Rule of Five* diantaranya berat molekul, donor ikatan hidrogen, *refractory* molar, akseptor ikatan hidrogen. Uji *Lipinski's Rule of Five* menggunakan website http://www.scfbio-iitd.res.in/perangkat_lunak/drugdesign/lipinski.jsp.

- Penambatan Senyawa Uji pada Reseptor Target

Penambatan molekul antara ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan PyRx berbasis Autodock Vina. Reseptor yang telah dipreparasi ditambahkan dengan cara *Add Macromolecule* → File Reseptor. Ligan kemudian ditambahkan dengan cara *Open Babel* → *Insert New Item* → file ligan → *Minimize selected* → *Convert selected to autodock ligand (pdbqt)*. Memulai proses penambatan molekul (*molecular docking*) dengan memilih "Run Vina" kemudian ligan dan reseptor akan berinteraksi.

- Visualisasi Hasil Penambatan Molekul

Hasil penambatan molekul divisualisasi menggunakan perangkat lunak PyMol untuk visualisasi 3 dimensi. Untuk melihat ikatan antara ligan dan residu asam amino pada reseptor digunakan perangkat lunak *Biovia Discovery Studio*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pengamatan Kandidat Obat

Penelitian ini dilakukan pengujian sifat obat berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five*. Persyaratan Lipinski terdiri dari berat molekul atau BM yang tidak boleh di atas 500 gram/mol, tidak memiliki nilai koefisien partisi (Log P) yang lebih dari 5, jumlah ikatan donor hidrogen kurang dari 5, dan jumlah ikatan akseptor hidrogen yang kurang dari 10.

Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski

Ligand	Berat molekul (<500 g/mol)	Log P (<5)	H-bond donor (<5)	H-bond acceptor (<10)	Molar <i>refractivity</i> (40-130)
Eskueltin (C ₉ H ₆ O ₄)	178	1,03	2	4	44,44

Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat dilihat bahwa senyawa eskueltin memenuhi semua aturan Lipinski yang menunjukkan senyawa eskueltin dapat dikembangkan sebagai kandidat obat. Berat molekul senyawa berhubungan dengan proses melewati membran biologis. Semakin besar berat molekul, maka semakin sulit senyawa untuk melewati membran biologis dan membutuhkan waktu penyerapan yang lama. Sebaliknya semakin kecil berat molekul, maka akan lebih mudah senyawa untuk melewati membran biologis dan tidak membutuhkan waktu penyerapan yang lama. Donor dan akseptor adalah besaran kapasitas dari ikatan hidrogen. Jika, kapasitas ikatan hidrogen tinggi, maka energi penyerapan semakin tinggi. Aturan lipinski digunakan untuk menjadi bahan pertimbangan senyawa yang dapat diadministrasikan secara oral (Lipinski *et al.*, 2012).

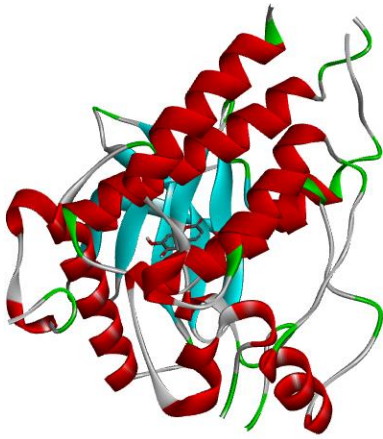
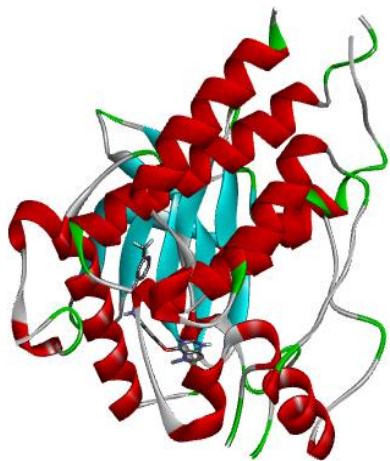
Nilai log P berhubungan dengan sifat lipofilisitas atau hidrofobisitas dari senyawa aktif. Log P yang rendah atau negatif membuat senyawa kesulitan dalam menembus lapisan lipid bilayer, sehingga mempermudah pengikatan senyawa dengan molekul air (Mardianingrum *et al.*, 2021). Dari Tabel 1 nilai Log P dari senyawa eskueltin kurang dari 5. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa eskueltin dapat menembus lapisan lipid bilayer.

Refractory molar menunjukkan tingkat polaritas dari senyawa aktif (Amin *et al.*, 2024), dimana suatu senyawa yang non polar dapat menghasilkan momentum sehingga tidak terjadi ikatan dengan reseptor target, sementara sifat polar senyawa membantu proses ekskresi sisa metabolisme senyawa di dalam tubuh (Mardianingrum *et al.*, 2021).

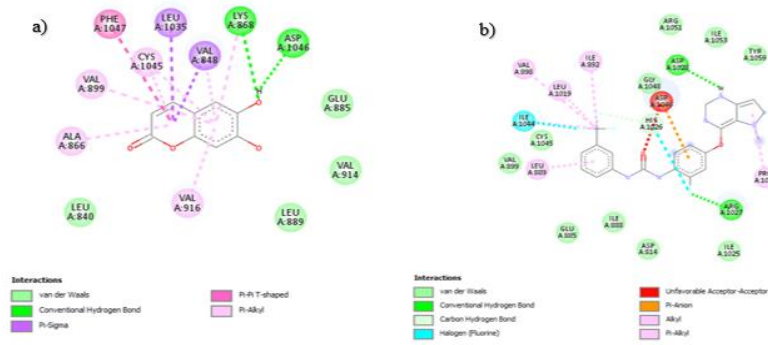
B. Hasil Penambatan Molekul

Kestabilan konformasi ikatan antara ligan dan reseptor target dilihat dari energi ikatan yang dihasilkan dari proses penambatan molekul. Kestabilan pengikatan akan menghasilkan energi ikatan yang rendah (negatif). Dalam penelitian ini, hasil energi ikatan *molecular docking* senyawa eskueltin dibandingkan dengan energi ikatan *native ligand*.

Tabel 2. Hasil Penambatan Molekul Pada Reseptor 3VHE

Ligan	<i>Binding affinity</i>	Hasil Penambatan Molekul
<i>Native ligand</i>	-9.5	
Eskueltin	-7.6	

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Tabel 2, dapat dilihat nilai *binding affinity* dari dua ligan yang digunakan dalam proses penambatan molekul pada reseptor 3VHE. *Binding affinity* dari *native ligand* yang diperoleh yaitu -9.5 kkal/mol. Senyawa eskuletin mendapatkan nilai *binding affinity* sebesar -7.6 kkal/mol. Berdasarkan hasil yang diperoleh, menunjukkan bahwa *binding affinity* dari *native ligand* lebih unggul dibandingkan dengan senyawa eskuletin. Hal ini menunjukkan bahwa pengikatan *native ligand* lebih stabil dibandingkan senyawa eskuletin.



Gambar 2. a) Residu asam amino eskueltin; b) Residu asam aminol *native ligand*

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Gambar 2, dapat dilihat ikatan residu asam amino eskueltin dan *native ligand* memiliki kemiripan. Residu asam amino dari senyawa eskueltin yaitu Phe-A:1047, Cys-A:1045, Leu-A:1035, Val-A:848, Lys-A:868, Asp-A:1046, Glu-A:885, Val-A:889, Val-A:916, Val-A:914, Lue-A:840, Ala-A:866, Val-A:899. Sedangkan residu asam amino dari *native ligand* yaitu Val-A:898, Leu-A:1019, Ile-A:892, Gly-A:1048, Asp-A:1046, His-A:1026, Asp-A:1028, Arg-A:1051, Ile-A:1053, Tyr-A:1059, Pro-A:1068, Arg-A:1027, Ile-A:1025, Asp-A:814, Ile-A:888, Glu-A:885, Lue-A:889, Val-A:899, Cys-A:1045, Ile-A:1044.

Tabel 3. Kemiripan Residu Asam Amino

Ligan	Jumlah Residu Asam Amino Terikat	Residu Asam Amino yang Sama
<i>Native ligand</i>	20	Cys-A:1045, Glu-A:885
Eskueltin	13	

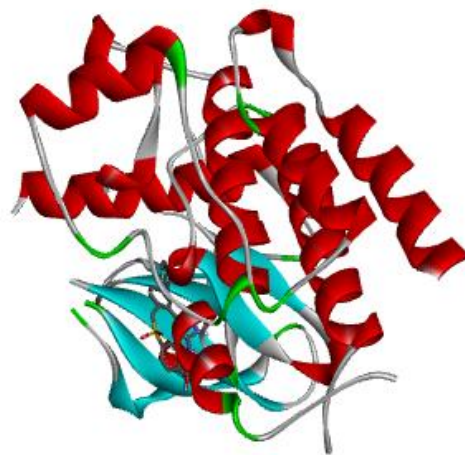
Berdasarkan Tabel 3, senyawa eskueltin memiliki kemiripan residu asam amino dengan *native ligand* yaitu Cys-A:1045 dan Glu-A:885. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa eskueltin memiliki sisi pengikatan yang sama dengan *native ligand* pada reseptor 3VHE.

Tabel 4. Hasil Penambatan Molekul Pada Reseptor 1Y6A

Ligan	<i>Binding affinity</i>	Hasil Penambatan Molekul
-------	-------------------------	--------------------------

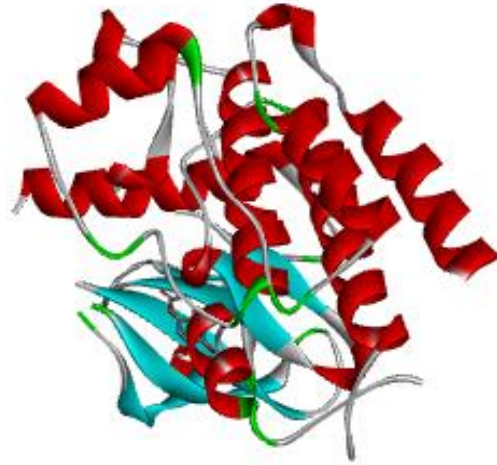
Native ligand

-8.9

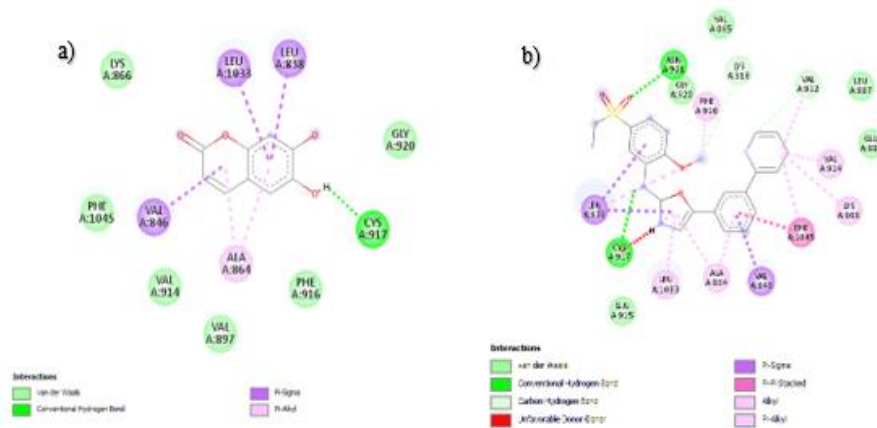


Eskueltin

-5.9



Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Tabel 4, diperoleh nilai *binding affinity* dari dua ligan yang digunakan dalam proses penambatan molekul pada reseptor 1Y6A. *Binding affinity* dari *native ligand* yang diperoleh yaitu -8.9 kkal/mol. Senyawa eskueltin mendapatkan nilai *binding affinity* sebesar -5.9 kkal/mol. Berdasarkan hasil yang diperoleh, menunjukkan bahwa *binding affinity* dari *native ligand* lebih unggul dibandingkan dengan senyawa eskueltin. Hal ini berarti bahwa pengikatan *native ligand* lebih stabil dibandingkan senyawa eskueltin.



Gambar 3. a) Residu asam amino eskueltin; b) Residu asam aminol *native ligand*

Berdasarkan hasil penambatan molekul pada Gambar 3, dapat dilihat ikatan residu asam amino eskueltin dan *native ligand* memiliki kemiripan. Residu asam amino dari senyawa eskueltin yaitu Lys-A:866, Leu-A:1033, Leu-A:838, Cys-A:917, Phe-A:916, Ala-A:864, Val-A:897, Val-A:914, Val-A:846, Phe-A:1045, Gly-A:920. Sedangkan residu asam amino pada *native ligand* yaitu Asn-A:921, Gly-A:920, Val-A:865, Lys-A:918, Phe-A:920, Val-A:912, Leu-A:887, Glu-A:883, Val-A:914, Lys-A:866, Phe-A:1045, Val-A:846, Ala-A:864, Leu-A:1033, Glu-A:915, Cys-A:917, Leu-A:838.

Tabel 5. Kemiripan Residu Asam Amino

Ligan	Jumlah Residu Asam Amino Terikat	Residu Asam Amino yang Sama
<i>Native ligand</i>	17	Lys-A:866, Leu-A:1033, Leu-A:838, Cys-A:917, Ala-A:864, Val-A:914, Val-A:846, Phe-A:1045, Gly-A:920
Eskueltin	11	Lys-A:866, Leu-A:1033, Leu-A:838, Cys-A:917, Ala-A:864, Val-A:914, Val-A:846, Phe-A:1045, Gly-A:920

Berdasarkan Tabel 5, senyawa eskueltin memiliki kemiripan residu asam amino dengan *native ligand* yaitu Lys-A:866, Leu-A:1033, Leu-A:838, Cys-A:917, Ala-A:864, Val-A:914, Val-A:846, Phe-A:1045, Gly-A:920. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa eskueltin memiliki sisi pengikatan yang sama dengan *native ligand* pada reseptor 1Y6A.

KESIMPULAN

Senyawa Eskultin dapat menghambat kerja atau menjadi inhibitor pada reseptor target *vascular endothelial growth factor-2*, sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi kandidat obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Rianty, A. D., & Hidayat, T. (2024). STUDI IN SILICO SENYAWA YANG TERKANDUNG DALAM TANAMAN ARTEMISIN (*Artemisia annua* L.) SEBAGAI ANTI SARS -COV2. 1(1): 1-24.
- Boon, L. M., Ballieux, F., Vikkula, M. (2011). Pathogenesis of Vascular Anomalies. *Clinic in Plastic Surgery*. 38(1):7-19.
- Desen. (2008). Buku Ajar Onkologi Medik. Edisi 2. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Giavazzi, R., Albin, A., Bussolino, F. Debraud, F., Presta, M., Ziche, M., & Costa, A. (2012). The Biological Basis for Antiangiogenic therapy. *European Journal of Cancer*. 36(15):1913-1918.
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A., & Ruswanto, R. (2021). *Studi In Silico* Senyawa *1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy* sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 17(1): 83-95.
- Masriany, M., Rifaldi, R., & Sukmawaty, E. (2022). Studi *In Silico* Senyawa Cendawan Endofit Sebagai kandidat Obat Antiangiogenesis Hemangioma. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia (JIPI)*. 27(1):62-69.
- Nafianti, S. (2010). Hemangioma pada Anak. *Sari Pediatri*. 12(3):204-210.