

## **PREDIKSI KANDIDAT PROTEIN TARGET SENYAWA ALAMI ANTI-AGING SCOPOLETIN DARI *MORINDA CITRIFOLIA* SECARA IN SILICO**

**Reni Istiningrum<sup>1\*)</sup>, Mohamad Amin<sup>2)</sup>, Umie Lestari<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup>Mahasiswa Pascasarjana Prodi Biologi Universitas Negeri Malang

<sup>2)</sup>Dosen Jurusan Biologi, Pascasarjana, Universitas Negeri Malang

E-mail korespondensi: reni.istiningrum.1403415@students.um.ac.id

**Abstrak:** *Aging* terjadi akibat penurunan progresif kapasitas metabolisme seluler dan aktivitas proliferasi yang disertai dengan hilangnya potensi ekspresi gen, akumulasi mutasi somatik, serta struktur dan fungsi elastisitas kulit berkurang. Salah satu upaya yang sering dilakukan untuk menekan terjadinya *aging* adalah penggunaan kosmetik berbahan kimia yang tanpa disadari justru berdampak buruk bagi kesehatan misalnya dapat menimbulkan kanker. Untuk mengatasi masalah tersebut maka solusi yang dapat dilakukan adalah melalui penggunaan bahan alami yang lebih aman bagi tubuh. Berdasarkan laporan dari penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa tumbuhan *Morinda citrifolia* memiliki potensi sebagai *anti-aging* sebab memiliki senyawa alami yaitu berupa senyawa *scopoletin*. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi apakah senyawa *scopoletin* dapat menghambat *aging* pada manusia dengan menggunakan metode reverse docking. Penelitian ini diawali dengan pemodelan struktur 3D senyawa alami *scopoletin* menggunakan database PubChem. Struktur 3D tersebut digunakan untuk menentukan protein target pada manusia dengan *WebServer Swiss Target Prediction*, *PharmMapper*, dan *SuperPred*. Dari tahapan ini diperoleh *Carbonic Anhydrase 1* (CA1) dan *Carbonic Anhydrase 2* (CA2) sebagai protein target pada manusia. Setelah dilakukan Protein Targets Profiling dan Prediksi Protein-protein Network menggunakan *String-db* menunjukkan bahwa protein target pada manusia untuk Scopoletin adalah CA1 yang berperan pada proses skin *aging*.

**Kata Kunci:** *Morinda citrifolia*, Protein Target, *Scopoletin*

## PENDAHULUAN

*Aging* (penuaan) merupakan hal yang tidak dapat dihindari oleh setiap manusia seiring dengan bertambahnya umur. *Aging* terjadi akibat penurunan progresif kapasitas metabolisme seluler dan aktivitas proliferasi yang disertai dengan hilangnya potensi ekspresi gen, akumulasi mutasi somatik, serta struktur dan fungsi elastisitas kulit berkurang (Laimer, 2010). Salah satu upaya yang sering dilakukan untuk menekan terjadinya *aging* adalah penggunaan kosmetik berbahan kimia yang tanpa disadari justru berdampak buruk bagi kesehatan. Bahan kimia akan diserap oleh kulit sehingga berbahaya bagi sistem tubuh, sistem imun tubuh, sistem saraf, atau sistem respirasi (NIOSH, 2011).

Menurut Badan POM (2007) ditemukan 27 kosmetik yang mengandung bahan yang dilarang digunakan dalam kosmetik yakni Merkuri (Hg), Hidroquinon, Rhodamin B, Bahan Pewarna Merah K10 dan K3 (zat warna sintesis umumnya digunakan sebagai zat warna kertas, tekstil atau tinta). Efek negatif dari zat berbahaya tersebut adalah menyebabkan bintik-bintik hitam pada kulit, alergi, iritasi kulit, pemakaian dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan permanen otak, ginjal, gangguan perkembangan janin, kerusakan paru-paru, kanker dan lain-lain. Produk kosmetik berbahan kimia yang dinyatakan aman digunakan namun jika digunakan secara terus menerus dalam jangka panjang akan menimbulkan efek negatif bagi tubuh (Gattuso, 2011). Setelah mengetahui bahaya penggunaan kosmetik berbahan kimia, bukankah lebih baik untuk menghambat penuaan dengan menggunakan bahan alami yang berasal dari tumbuhan.

Peneliti memilih mengkudu sebagai bahan alami yang digunakan pada penelitian ini karena di daerah peneliti yaitu di Desa Tanjung, Kec. Pagu, Kab. Kediri jumlah tanaman mengkudu melimpah. Tumbuhan ini tumbuh liar dan subur hampir di seluruh kebun belakang rumah warga. Banyak tumbuhan mengkudu yang dibiarkan begitu saja dibelakang rumah tanpa dimanfaatkan secara maksimal. Tumbuhan mengkudu dapat tumbuh hampir diseluruh wilayah Indonesia, sehingga jumlahnya melimpah (Thomas, 2012). Hasil penelitian tentang aktivitas fitokimia dan biologis mengkudu menunjukkan efek antibakteri, antivirus, anti jamur, antitumor, obat cacing, analgesik, hipotensi, anti-inflamasi dan memperkuat kekebalan tubuh (Singh, 2012). Selain itu mengkudu juga mengandung antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas (Suhartono, 2005). Salah satu penyebab penuaan adalah radikal bebas (Fisher, 1997), sehingga dengan

penggunaan mengkudu diharapkan dapat menghambat penuaan. Untuk memprediksi protein target pada manusia untuk Scopoletin dengan cara *in silico* seperti yang pernah dilakukan oleh Pangastuti dkk (2016)

Berdasarkan latar belakang permasalahan tersebut, maka rumusan permasalahan yang diajukan adalah Bagaimana cara mengetahui protein target senyawa *anti-aging* dari *Morinda citrifolia*?. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui protein target senyawa *anti-aging* dari *Morinda citrifolia*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan sebuah Penelitian *in silico*, dengan menggunakan *database*, *webservice*, serta *software-software* yang dapat mendukung penelitian ini.

Tahapan-tahapan dalam penelitian ini adalah:

### a. Memilih Struktur 3D senyawa Scopoletin pada mengkudu dari Database PubChem

Struktur 3D senyawa Scopoletin yang digunakan pada penelitian ini diambil dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format Sybil Data Files (.sdf).

### b. Menentukan Target Protein untuk senyawa Scopoletin dengan menggunakan Web Server SwissTarget Prediction, PharmMapper, dan SuperPred

Dengan memasukkan struktur 3D dari senyawa Scopoletin dengan menggunakan *Web Server Swiss Target Prediction* (<http://www.swiss-target-prediction.ch/>), *PharmMapper* (<http://59.78.96.61/pharm-mapper/>), dan *SuperPred* (<http://prediction.charite.de/>) akan diketahui kandidat protein target untuk senyawa Scopoletin. Kemudian dilihat dari ketiga *webservice* tersebut nama target protein apa yang sama.

### c. Protein Targets Profiling

Setelah memperoleh kesamaan target protein dari hasil ketiga web server tersebut, hasil dari kandidat yang sama protein target tersebut divalidasi melalui *literature Goggle search engine* serta informasi yang tersaji pada database Uniprot (<http://www.uniprot.org/>).

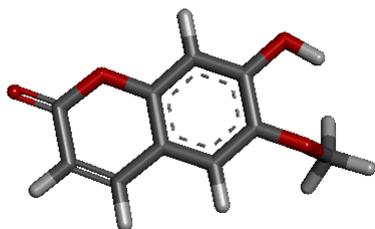
### d. Prediksi Protein-protein Network menggunakan String-db

Untuk memprediksi interaksi antara satu protein target dengan protein-protein target lainnya menggunakan *String-db* (<http://STRING-db.org/>) dengan memasukkan nama-nama gen pengkode protein-protein target scopoletin yang diperoleh dari

Uniprot. Kemudian dilakukan *enrichment data* terhadap protein-protein network yang dihasilkan menggunakan *KEGG Pathway enrichment*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahapan awal pada penelitian ini adalah dengan mendapatkan struktur 3D Scopoletin yang diperoleh dari *database PubChem* (Gambar 1), *PubChem* ID Scopoletin: 5280460 dan Canonical SMILES: COC1=C(C=C2C(=C1)C=CC(=O)O2)O.

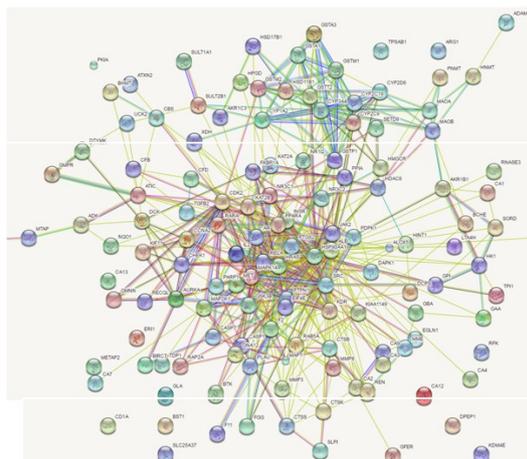


Gambar 1. Struktur 3D dari Scopoletin  
Sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Struktur 3D dari senyawa Scopoletin di *input* ke dalam *Web Server Swiss Target Prediction*, *PharmMapper*, dan *SuperPred* untuk memperoleh kandidat protein target untuk senyawa Scopoletin.

Pada *Websserver SuperPred* diperoleh 47 protein kandidat untuk protein target pada *Scopoletin*, *webservice PharmMapper* (Job ID: 16055175004) diperoleh 300 protein kandidat untuk protein target pada *Scopoletin*, dan *webservice Swiss Target Prediction* diperoleh 15 protein kandidat untuk protein target pada *Scopoletin*. Dengan menggunakan database *Uniprot* dicari apakah ada kesamaan nama pada protein-protein tersebut, kemudian hasil dari ketiga *webservice* tersebut dilihat apakah ada kesamaan nama. Setelah dicari kesamaan nama protein diperoleh 179 protein target untuk senyawa *Scopoletin*.

Dari ketiga *webservice* tersebut terdapat 2 nama protein target yang sama yaitu *Carbonic anhydrase 1* (CA1) dan *Carbonic anhydrase 2* (CA2). Setelah itu melalui *literature Goggle search engine* diketahui bahwa CA1 adalah salah satu protein yang bertanggungjawab untuk *Skin aging* (Laimer, 2010).



Gambar 2 Hasil dari String-db

Hasil *String-db* dari 179 protein target untuk *Scopoletin* diperoleh 111 protein target yang ada pada *Homo sapiens* (manusia) (Gambar 2). Salah satu protein tersebut adalah CA1. CA1 terdapat pada *pathway Nitrogen metabolism*.

Fungsi dari *Carbonic Anhydrase* pada manusia adalah mengubah kelebihan  $\text{CO}_2$  intraseluler diubah menjadi bikarbonat dan proton. Pembentukan karbon dioksida dihasilkan sebagai limbah dari penguraian gula dan lemak dalam respirasi, sehingga harus diangkut melalui tubuh ke paru-paru. Dalam proses respirasi energi biokimia diubah menjadi ATP,  $\text{CO}_2$  dihasilkan pada semua hewan. Proses ini disertai dengan produksi radikal bebas, yang merusak protein dan menyebabkan mutasi gen. Dalam keadaan kulit normal CA1 dan CA2 berperan penting dalam pengaturan jumlah bikarbonat didalam sitoplasma dan membrane basolateral, sel epitel spinosum dan lapisan basal. Data proteomik yang menghubungkan 2-D elektroforesis gel, spektrometri massa dan analisis western blot 2-D menghasilkan bahwa PEBP dan CA1 jumlahnya bertambah sejalan dengan pertambahan usia kulit. Hasil analisis data microarray dan RT-PCR dari jaringan manusia menunjukkan bahwa PEBP dan CA1 adalah salah satu protein yang bertanggungjawab dalam penuaan kulit (Laimer, 2010).

Menurut database *Uniprot* Scopoletin berfungsi sebagai inhibitor dari CA1. Dari uraian diatas CA1 diduga sebagai kandidat protein target dari Scopoletin

## SIMPULAN, SARAN, DAN REKOMENDASI

Kandidat protein target untuk *scopoletin* adalah CA1, protein ini terdapat pada manusia merupakan salah satu protein yang bertanggungjawab pada *skin aging*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Badan POM RI. 2007. *Kenalilah Kosmetika Anda, Sebelum Menggunakannya*. Jakarta: Info POM.
- Beh, Hooi-Kheng, Seow, Lay-Jing, Asmawi, Mohd Zaini, Shah Abdul Majid, Amin Malik, Murugaiyah, Vikneswaran, Ismail, Zhari dan Ismail, Norhayati. 2010. Antiangiogenic Activity Of Morinda Citrifolia Extracts And Its Chemical Constituents. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences, Supplement No. 1*.
- Gattuso, Dana Joel. 2011. *The True Story of Cosmetic*. Washington DC.: Competitive Enterprise Institute.
- Fisher, Garry J., Wang, Zeng Quan, Datta, Subhash C., Varani, James, Kang, Sewon, dan Voorhees, John J. 1997. Pathophysiology Of Premature Skin Aging Induced By Ultraviolet Light. *The New England Journal of Medicine Vol. 33, No.20, p. 1419-1428*
- Hornick, CA., Myers, A., Sadowska-Krowicka H., Anthony CT., Woltering EA . 2003. Inhibition of angiogenic initiation and disruption of newly established human vascular networks by juice from Morinda citrifolia (noni). *Angiogenesis 6(2):143-149*.
- Laimer, Martin, Kocher, Thomas, Chiocchetti, Andreas, Trost, Andrea, Lottspeich, Friedrich, Richer, Klaus, Hintner, Helmut, Bruner, Johan W, Onder, Kamil. 2010. Proteomic profiling reveals a catalogue of new candidate proteins for human skin aging. *Journal Experimental Dermatology Vol. 19, p. 912-918*.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2011. *Effects of Skin Contact with Chemicals*. Unites States America: Centers for Disease Control and Preventio.
- Pangastuti, Ardini, Amin, Ihya Fakhurizal, Amin, Ahya Zhilalikbar, dan Amin, Mohammad. 2016. Natural Bioactive Compound From *Moringa Oleifera* against Cancer Based On In Silico Screening. *Jurnal Teknologi (Sciences &Engineering)*, Vol 78:5, p. 315-318.
- Singh.D.R. 2012. Morinda citrifolia L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties. *Journal of Diabetes and Endocrinology Vol. 3 (6), pp 77-91*.
- Thomas A.N.S. 2012. *Tanaman Obat Tradisional 1*. Yogyakarta: Kanisius.
- Tisdall, J. 2001. *Beginning Perl for Bioinformatics*. Publisher: O'Reilly. First Edition.