



Uji Aktivitas Senyawa Aktif Daun Sirsak sebagai Kandidat Antidepresan dengan Pendekatan *In silico*

Sutan Mulia Ananda, Gemah Nuripah*

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 3/9/2022
Revised : 19/12/2022
Published : 21/12/2022



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 2
No. : 2
Halaman : 135-172
Terbitan : **Desember 2022**

ABSTRAK

Selain dengan obat-obatan konvensional, depresi dapat diobati dengan pengobatan herbal seperti daun sirsak (*Annona muricata L.*). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan mekanisme senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai obat antidepresan dengan pendekatan *in silico*. Pada penelitian ini, metode *in silico* dilakukan dengan bantuan perangkat komputer dan *data base online* seperti *PubChem*, *SwissTargetPrediction*, dan *STRING* untuk menganalisis protein target. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret–Desember 2020. Hasil penelitian menunjukkan 13 senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat berikatan dengan delapan protein target yaitu ACHE (*acetylcholinesterase*), ADRA2C (*Alpha-2C adrenergic receptor*), DRD1 (*D1A dopamine receptor*), DRD2 (*D2 dopamine receptor*), HTR2A (*5-hydroxytryptamine receptor 2A*), HTR2C (*5-hydroxytryptamine receptor 2C*), MAOA (*Monoamine oxidase A*) dan SLC6A3 (*Sodium-dependent dopamine transporter*). Kesimpulan penelitian ini senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat memengaruhi reseptor dan proses metabolisme dopamin, *norepinefrin* dan *serotonin*.

Kata Kunci : Antidepresan; Daun Sirsak; *In silico*.

ABSTRACT

Apart from conventional medicines, depression can be treated with herbal remedies such as soursop (*Annona muricata L.*) leaves. The purpose of this study was to determine the effectiveness and mechanism of the active compound of soursop leaves (*Annona muricata L.*) as an antidepressant drug using the *in silico* approach. In this study, the *in silico* method was carried out with the help of computer devices and online data bases such as *PubChem*, *SwissTargetPrediction*, and *STRING* to analyze the target protein. This research was conducted in March-December 2020. The results showed 13 active compounds of soursop leaves (*Annona muricata L.*) can bind to eight target proteins, namely ACHE (*acetylcholinesterase*), ADRA2C (*Alpha-2C adrenergic receptor*), DRD1 (*D1A dopamine receptor*), DRD2 (*D2 dopamine receptor*), HTR2A (*5-hydroxytryptamine receptor 2A*), HTR2C (*5-hydroxytryptamine receptor 2C*), MAOA (*Monoamine oxidase A*) and SLC6A3 (*Sodium-dependent dopamine transporter*). The conclusion of this study that the active compounds contained in soursop leaves (*Annona muricata L.*) can affect the receptors and metabolic processes of dopamine, *norepinephrine*, and *serotonin*.

Keywords : Antidepressants; *In silico*; Soursop Leaves.

© 2022 Jurnal Riset Kedokteran Unisba Press. All rights reserved.

A. Pendahuluan

Depresi merupakan gangguan mental umum yang muncul dengan suasana hati yang tertekan, kehilangan minat atau kesenangan, perasaan bersalah atau harga diri rendah, gangguan tidur, gangguan nafsu makan, mudah lelah, berkurangnya aktivitas dan konsentrasi yang buruk. Selain itu, depresi sering kali disertai dengan gejala kecemasan. Gejala-gejala ini dapat menjadi kronis atau berulang dan menyebabkan gangguan substansial dalam kemampuan individu untuk mengurus tanggung jawabnya sehari-hari, bahkan dapat menyebabkan bunuh diri.[1]–[4]

World Health Organization (WHO) mengatakan antara tahun 2005 dan 2015 terjadi peningkatan jumlah penderita depresi sebesar 18,4%. Terdapat 322 juta orang penderita depresi di dunia pada tahun 2015. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan 17.491.047 orang penderita depresi atau 5,9% dari total populasi penduduk, sedangkan di Indonesia terdapat 9.162.886 penderita depresi yang merupakan 3,7% dari total populasi penduduk Indonesia pada tahun 2015.[2]

Secara umum depresi dipengaruhi faktor psikososial, seperti pada anak kembar, orang dengan riwayat penyakit kronis, status pernikahan (perceraian), pekerjaan (menganggur atau naik jabatan), hubungan dengan pasangan, tingkat percaya diri yang rendah, dukungan sosial yang buruk, kelas sosial rendah serta adanya komorbiditas dengan masalah kejiwaan lainnya seperti penyalahgunaan alkohol dan gangguan kecemasan dapat membuat perubahan *neurotransmitter*. [5]

Penurunan fungsi atau jumlah *neurotransmitter monoamin* dapat menjadi penyebab utama dari depresi. *Monoamin* merupakan *neurotransmitter* yang terdapat di dalam otak, sekitar tiga puluh *neurotransmitter* telah diketahui dan tiga di antaranya dapat memengaruhi terjadinya depresi, yaitu *serotonin*, *norepinefrin*, dan dopamin. Ketiga *neurotransmitter* tersebut berperan dalam mengatur emosi, reaksi terhadap stres, tidur, dan nafsu makan.[6], [7]

Obat-obatan antidepresan bekerja untuk menormalkan *neurotransmitter* dalam otak dengan memengaruhi suasana hati, terutama *serotonin*, *norepinefrin*, dan dopamin. Berdasar atas mekanismenya, obat antidepresan digolongkan menjadi *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), *Serotonine-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs), *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs), dan *Tricyclic Antidepressants* (TCAs). Obat antidepresan yang paling populer yaitu *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRIs). Obat-obatan ini dapat meningkatkan *serotonin* dengan menghambat ambilan kembali (*reuptake*) *serotonin*. *Serotonin and Norepinefrin Reuptake Inhibitor* (SNRI) mirip dengan SSRI, tetapi SNRI bekerja dengan menghentikan *reuptake norepinefrin* dan *serotonin*. *Monoamine Oxidase Inhibitors* bekerja dengan cara menghambat *monoamin oksidase* yang mengkatalisasi *norepinefrin*, *serotonin*. Sedangkan, *trisklik* bekerja dengan menghambat *reuptake* dari *norepinefrin*, *serotonin* dan dopamin.[8]–[10]

Masyarakat secara empirik mengenal pengobatan depresi dengan pengobatan herbal. Obat-obatan herbal bekerja melalui sensitisasi reseptor *serotonin* atau menghambat *monoamin oksidase*. Tanaman herbal yang secara empirik telah digunakan untuk mengatasi depresi adalah ginseng, *rhodiola rosea*, dan lemon balm. Ginseng telah sering digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan tradisional di Tiongkok untuk memperbaiki mood dengan cara meningkatkan kadar *norepinefrin* (NE) dan *serotonin* (5-HT) di otak, lalu ada *Rhodiola rosea* dapat meningkatkan level 5-HT di hipokampus dan lemon balm yang dapat meningkatkan neurotransmisi *norepinefrin*. [11], [12]

Proses penemuan obat memerlukan identifikasi target obat yang tepat seperti asam deoksiribonukleat (DNA), asam ribonukleat (RNA), dan protein yang meliputi reseptor, transporter, enzim, dan kanal ion. Validasi target diperlukan untuk menunjukkan tingkat integritas yang cukup dan untuk mengetahui relevansi farmakologis dengan penyakit yang sedang diselidiki, biasanya pada proses ini dilakukan pada pengujian seluler dan molekular pada hewan. Bila senyawa target sudah divalidasi memiliki efek seperti *inhibitor*, modulator ataupun agonis selanjutnya dilakukan lead identification untuk mendesain, mengembangkan, dan mengetahui efeknya. Selanjutnya, pengujian dilakukan pada model hewan di laboratorium. Meskipun sebagian besar proses tergantung pada penelitian eksperimental, namun pendekatan *in silico* dapat menjadi solusi pada etik dan biaya setiap penemuan tahapan obat. [13]

Penelitian *in silico* merupakan penelitian yang menggunakan simulasi dengan bantuan komputer yang dilengkapi dengan beberapa perangkat lunak (software) tertentu yang dapat digunakan untuk studi prediksi interaksi obat dalam tubuh dan atau patogen.[14]

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata L.*), efektivitas, dan mekanismenya sebagai obat antidepresan dengan pendekatan *in silico*.

B. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian studi analisis komputasi untuk menganalisis dan menginterpretasikan protein target senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirsak dengan protein yang berperan sebagai antidepresan dengan pendekatan *in silico*.

Bahan penelitian yang digunakan adalah struktur *Canonical SMILE* senyawa aktif daun sirsak dan obat antidepresan yang diperoleh dari *Pubchem*.

Perangkat keras yang digunakan berupa laptop Asus GL553VD dengan spesifikasi RAM (*Random Access Memory*) 8192 megabyte, prosesor (Intel Core i7-7700HQ CPU 2.8GHz, GPU (*Graphic Processing Unit*) NVIDIA *GeForce GTX 1050*, dan sistem operasi *Microsoft Windows 10 64-bit*. Selain perangkat keras, penelitian ini juga menggunakan *website PubChem, SwissTargetPrediction, dan STRING*.

Penelitian ini diawali dengan pencarian senyawa aktif daun sirsak yang diperoleh dari jurnal yang telah dipublikasi. Setelah menemukan senyawa aktif, tahap selanjutnya adalah mencari *Canonical SMILE* dari senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata L.*) dan obat antidepresan. *Canonical SMILE* tersebut diperoleh dari *data base PubChem* dengan menuliskan kata kunci senyawa aktif yang telah ditemukan.

Senyawa aktif daun sirsak dan obat-obatan antidepresan yang telah diketahui struktur *Canonical SMILE*-nya kemudian dapat diprediksikan protein targetnya dan probabilitas dari potensi senyawa aktif tersebut pada *website SwissTargetPrediction*. Selanjutnya dilakukan seleksi untuk mengetahui kesamaan protein target yang dimiliki senyawa aktif daun sirsak dengan protein target obat antidepresan untuk mempermudah pengolahan data.

Protein target senyawa aktif daun sirsak yang memiliki kesamaan dengan protein target obat antidepresan, di-input ke dalam *website STRING* untuk dilakukan prediksi interaksi antar protein target. Kemudian dianalisis protein-protein target yang terlibat melalui studi literatur terkait protein yang bertanggung jawab dalam mekanisme depresi.

C. Hasil dan Pembahasan

Pencarian Senyawa Aktif Daun Sirsak

Hasil penelusuran literatur terdapat 129 senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirsak. Senyawa aktif ini diperoleh dari hasil penelitian Moghadamtousi dan Coria-Téllez dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Aktif Daun Sirsak

No.	Senyawa Aktif
1.	(+)- <i>epiloliolide</i>
2.	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2-hydroxy-1,8-cineole β - <i>D</i> -glucopyranoside
3.	(2,4- <i>cis</i>)-10 <i>R</i> -annonacin- <i>A-one</i>
4.	(2,4- <i>cis</i>)- <i>isoannonacin</i>
5.	(2,4- <i>trans</i>)-10 <i>R</i> -annonacin- <i>A-one</i>
6.	(2,4- <i>trans</i>)- <i>isoannonacin</i>
7.	(<i>R</i>)-4'- <i>O</i> -methylcochlorine
8.	(<i>R</i>)- <i>O,O</i> -dimethylcochlorine

No.	Senyawa Aktif
9.	<i>(S)-norcorydine</i>
10.	<i>(Z)-3-hexenyl β-Dglucopyranoside</i>
11.	<i>Annocatacin B</i>
12.	<i>Annocatalin</i>
13.	<i>Annohexocin</i>
14.	<i>Annoionol A</i>
15.	<i>Annoionol B</i>
16.	<i>Annoionol C</i>
17.	<i>Annoionoside</i>
18.	<i>Annomontacin</i>
19.	<i>Annomuricin</i>
20.	<i>Annomuricin A</i>
21.	<i>Annomuricin B</i>
22.	<i>Annomuricin C</i>
23.	<i>Annomuricin E</i>
24.	<i>Annomutacin</i>
25.	<i>Annonacin</i>
26.	<i>Annonacin A</i>
27.	<i>Annonacin-10-one</i>
28.	<i>Annonacinone</i>
29.	<i>Annonamine</i>
30.	<i>Annopentocin A</i>
31.	<i>Annopentocin B</i>
32.	<i>Annopentocin C</i>
33.	<i>Anomuricine</i>
34.	<i>Anomurine</i>
35.	<i>Anonaine</i>
36.	<i>Apigenin-6-C-glucoside</i>
37.	<i>Argentinine</i>
38.	<i>Asimicinone-9-oxo</i>
39.	<i>Asimilobine</i>

No.	Senyawa Aktif
40.	<i>Atherosperminine</i>
41.	<i>blumenol C</i>
42.	<i>Catechin</i>
43.	<i>Chlorogenic acid</i>
44.	<i>Cinnamic acid</i>
45.	<i>Cis, trans, Annomuricin-D-one</i>
46.	<i>cis-annomuricin-D-one</i>
47.	<i>Cis-corossolone</i>
48.	<i>Cis-solamin</i>
49.	<i>Cis-solamin A</i>
50.	<i>Citroside A</i>
51.	<i>Coclaurine</i>
52.	<i>Coreximine</i>
53.	<i>Corossolin</i>
54.	<i>Coumarid acid</i>
55.	<i>Daidzein</i>
56.	<i>Dicaffeoylquinic acid</i>
57.	<i>DMDP (2,5-Dihydroxymethyl-3,4, dihydroxypyrrolidine)</i>
58.	<i>DMJ (Deoxymannojirimycin)</i>
59.	<i>DNJ (Deoxynojirmycin)</i>
60.	<i>Emodin</i>
61.	<i>Epicatechin</i>
62.	<i>Feruloylquinic acid</i>
63.	<i>Gallic acid</i>
64.	<i>Genistein</i>
65.	<i>Gentisic acid</i>
66.	<i>Gigantecin</i>
67.	<i>gigantetrocin A</i>
68.	<i>Gigantetronenin</i>
69.	<i>Glycitein</i>
70.	<i>Goniothalamicin</i>

No.	Senyawa Aktif
71.	<i>Homoorientin</i>
72.	<i>Isoannonacin</i>
73.	<i>Isoboldine</i>
74.	<i>Isoferulic acid</i>
75.	<i>Isolaureline</i>
76.	<i>Kaempferol</i>
77.	<i>Kaempferol 3-O-robinobioside</i>
78.	<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>
79.	<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>
80.	<i>Kaempferol 3-O-β-D-(2''-O-β-Dglucopyranosyl,6''-O-α-Lrhamnopyranosyl) glucopyranoside</i>
81.	<i>Liriodenine</i>
82.	<i>Loliolide</i>
83.	<i>Luteolin 3'7-di-O-glucoside</i>
84.	<i>Montanacin</i>
85.	<i>Montanacin D</i>
86.	<i>Montanacin E</i>
87.	<i>Montanacin H</i>
88.	<i>Muricapentocin</i>
89.	<i>Muricatalicin</i>
90.	<i>Muricatalin</i>
91.	<i>Muricatocin A</i>
92.	<i>Muricatocin B</i>
93.	<i>Muricatocin C</i>
94.	<i>Muricin H</i>
95.	<i>Muricin I</i>
96.	<i>Muricoreacin</i>
97.	<i>Muricoreacin A</i>
98.	<i>Muricoreacin B</i>
99.	<i>Murihexocin</i>
100.	<i>Murihexocin A</i>
101.	<i>Murihexocin B</i>

No.	Senyawa Aktif
102.	<i>Murihexocin C</i>
103.	<i>N-methylcoclaurine</i>
104.	<i>N-methylcoculaurine</i>
105.	<i>N-p-coumaroyl tyramine</i>
106.	<i>Quercetin</i>
107.	<i>Quercetin 3-O-a-rhamnosyl</i>
108.	<i>Quercetin 3-O-glucoside</i>
109.	<i>Quercetin 3-O-neohesperidoside</i>
110.	<i>Quercetin 3-O-robinoside</i>
111.	<i>Quercetin -O-rutinoside</i>
112.	<i>Remerine</i>
113.	<i>Reticuline</i>
114.	<i>Robinetin</i>
115.	<i>Roseoside</i>
116.	<i>Rutin</i>
117.	<i>Solamin</i>
118.	<i>Stepharine</i>
119.	<i>Swainsonine</i>
120.	<i>Tangeretin</i>
121.	<i>Taxifolin</i>
122.	<i>trans-annomuricin-D-one</i>
123.	<i>Turpinionoside A</i>
124.	<i>Vitamin A</i>
125.	<i>Vitamin C</i>
126.	<i>Vitamin E</i>
127.	<i>Vitexin</i>
128.	<i>Vomifoliol</i>
129.	<i>Xylopine</i>

Pencarian *Canonical SMILE* Senyawa Aktif dalam Daun Sirsak

Canonical SMILE (Simplified Molecular-Input Line-Entry System) adalah notasi kimia yang memungkinkan untuk merepresentasikan struktur kimia tanpa informasi isotop dan stereokimia dengan cara yang dapat digunakan oleh komputer. Pencarian ini dilakukan pada *data base Pubchem* dengan memasukan nama

senyawa aktif pada kolom pencarian. Berdasarkan hasil pencarian *Canonical SMILE*, dari 129 senyawa aktif daun sirsak 31 diantaranya tidak ditemukan *Canonical SMILE*-nya pada *PubChem* yang kemudian ditandai dengan simbol “-” pada Tabel 2.

Tabel 2. Struktur *Canonical SMILE* Senyawa Aktif Daun Sirsak

No.	Senyawa Aktif	<i>Canonical SMILE</i>
1.	(+)- <i>epiloliolide</i>	CC1(CC(CC2(C1=CC(=O)O2) C)O)C
2.	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>trans</i> -2- <i>hydroxy</i> -1,8- <i>cineole</i> β - <i>D</i> - <i>glucopyranosi</i> <i>de</i>	-
3.	(2,4- <i>cis</i>)-10 <i>R</i> - <i>annonacin</i> - <i>A</i> - <i>one</i>	-
4.	(2,4- <i>cis</i>)- <i>isoannonacin</i>	-
5.	(2,4- <i>trans</i>)- 10 <i>R</i> - <i>annonacin</i> - <i>A</i> - <i>one</i>	-
6.	(2,4- <i>trans</i>)- <i>isoannonacin</i>	-
7.	(<i>R</i>)-4'- <i>O</i> - <i>methylcoclaur</i> <i>ine</i>	-
8.	(<i>R</i>)- <i>O</i> , <i>O</i> - <i>dimethylcocla</i> <i>urine</i>	-
9.	(<i>S</i>)- <i>norcorydine</i>	-
10.	(<i>Z</i>)-3- <i>hexenyl</i> β - <i>Dglucopyrano</i> <i>side</i>	-
11.	<i>Annocatacin B</i>	-
12.	<i>Annocatalin</i>	CCCC(C(CCCCCCCCC(C1CC C(O1)CCCCCCCCCCCC(CC2= CC(OC2=O)C)O)O)O)O
13.	<i>Annohexocin</i>	CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(CC(CC(CCCC(CC 2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O) O
14.	<i>Annoionol A</i>	CC1C(C(CC(C1O)O)(C)C)CC C(C)O
15.	<i>Annoionol B</i>	CC1C(C(CC(C1(C=CC(C)O)O)C)C)O)O
16.	<i>Annoionol C</i>	-
17.	<i>Annoionoside</i>	CC1C(C(CC(C1(C=CC(C)O)O)C)C)O)OC2C(C(C(C(O2)CO O)O)O
18.	<i>Annomontacin</i>	CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCCC(CCCCCC(C C2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
19.	<i>Annomuricin</i>	-
20.	<i>Annomuricin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
21.	<i>Annomuricin B</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
22.	<i>Annomuricin C</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
23.	<i>Annomuricin E</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
24.	<i>Annomutacin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(C(CCCCC(C2=CC(OC2=O)C)O)O)O</chem>
25.	<i>Annonacin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O</chem>
26.	<i>Annonacin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(C(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O</chem>
27.	<i>Annonacin-10-one</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(=O)CCCC(C2=CC(OC2=O)C)O)O</chem>
28.	<i>Annonacinone</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(=O)CCCC(C2=CC(OC2=O)C)O)O</chem>
29.	<i>Annonamine</i>	<chem>C[N+](C)C(CCC2=CC(=C(C3=C2C1CC4=CC=CC=C43)OC)O)C</chem>
30.	<i>Annopentocin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CC(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
31.	<i>Annopentocin B</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CC(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
32.	<i>Annopentocin C</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CC(CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
33.	<i>Anomuricine</i>	-
34.	<i>Anomurine</i>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)CC2C3=C(C(=C(C(=C3CCN2)OC)OC)O</chem>
35.	<i>Anonaine</i>	<chem>C1CNC2CC3=CC=CC=C3C4=C2C1=CC5=C4OC5</chem>
36.	<i>Apigenin-6-C-glucoside</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
37.	<i>Argentinine</i>	<chem>CN(C)CCC1=CC(=C(C2=C1C=CC3=CC=CC=C32)OC)O</chem>
38.	<i>Asimicinone-9-oxo</i>	-
39.	<i>Asimilobine</i>	<chem>COC1=C(C=C2CCNC3C2=C1C4=CC=CC=C4C3)O</chem>
40.	<i>Atherosperminine</i>	<chem>CN(C)CCC1=CC(=C(C2=C1C=CC3=CC=CC=C32)OC)OC</chem>

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
41.	<i>Blumenol C</i>	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1CCC(C)O)(C)C</chem>
42.	<i>Catechin</i>	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
43.	<i>Chlorogenic acid</i>	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
44.	<i>Cinnamic acid</i>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C=CC(=O)O</chem>
45.	<i>cis, trans, Annomuricin-D-one</i>	-
46.	<i>cis-annomuricin-D-one</i>	-
47.	<i>cis-corossolone</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(=O)CCCCC2=CC(OC2=O)C)O)O</chem>
48.	<i>cis-solamin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCCCCCCCCC2=C(C(OC2=O)C)O)O</chem>
49.	<i>cis-solamin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCCCCCCCCC2=C(C(OC2=O)C)O)O</chem>
50.	<i>Citroside A</i>	<chem>CC(=O)C=C=C1C(CC(CC1(C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)(C)C</chem>
51.	<i>Coclaurine</i>	<chem>COC1=C(C=C2C(NCCC2=C1)CC3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
52.	<i>Coreximine</i>	<chem>COC1=C(C=C2C3CC4=CC(=C(C=C4CN3CCC2=C1)OC)O)O</chem>
53.	<i>Corossolin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(CCCCCCCC2=CC(OC2=O)C)O)O)O</chem>
54.	<i>Coumarid acid</i>	-
55.	<i>Daidzein</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C2=O)C=CC(=C3)O)O</chem>
56.	<i>Dicaffeoylquinic acid</i>	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)OC(=O)C=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
57.	<i>DMDP (2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyridine)</i>	<chem>C(C1C(C(C(N1)CO)O)O)O</chem>
58.	<i>DMJ (Deoxymannojirimycin)</i>	<chem>C1C(C(C(C(N1)CO)O)O)O</chem>
59.	<i>DNJ (Deoxynojirimycin)</i>	<chem>C1C(C(C(C(N1)CO)O)O)O</chem>
60.	<i>Emodin</i>	<chem>CC1=CC2=C(C(=C1)O)C(=O)C3=C(C2=O)C=C(C=C3O)O</chem>
61.	<i>Epicatechin</i>	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
62.	<i>Feruloylquinic acid</i>	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)OC2CC(CC(C2O)O)(C(=O)O)O)O</chem>
63.	<i>Gallic acid</i>	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>
64.	<i>Genistein</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>
65.	<i>Gentisic acid</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1O)C(=O)O)O</chem>
66.	<i>Gigantecin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(C2CCC(O2)CCCCC(CC3=CC(OC3=O)C)O)O)O)O</chem>
67.	<i>Gigantetrocin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
68.	<i>Gigantetronen in</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC=CCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CCCCC(C2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
69.	<i>Glycitein</i>	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C(=O)C(=CO2)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
70.	<i>Goniothalamycin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CC(C(O1)C(CCC(CCCCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O)O</chem>
71.	<i>Homoorientin</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
72.	<i>Isoannonacin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCCCC(CCCCC2CC(C(=O)O2)CC(=O)C)O)O)O</chem>
73.	<i>Isoboldine</i>	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C3=C2C1C4=CC(=C(C=C43)OC)O)O)O</chem>
74.	<i>Isoferulic acid</i>	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C=CC(=O)O)O</chem>
75.	<i>Isolaureline</i>	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=C4C=CC(=C5)OC)OCO3</chem>
76.	<i>Kaempferol</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
77.	<i>Kaempferol 3-O-robinobioside</i>	-
78.	<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>	-
79.	<i>Kaempferol 3-O-rutinoside</i>	-
80.	<i>Kaempferol 3-O-β-D-(2''-O-β-Dglucopyranosyl,6''-O-α-Lrhamnopyranosyl) glucopyranoside</i>	-
81.	<i>Liriodenine</i>	<chem>C1OC2=C(O1)C3=C4C(=C2)C=CN=C4C(=O)C5=CC=CC=C5</chem>

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
82.	<i>Loliolide</i>	<chem>CC1(CC(CC2(C1=CC(=O)O2)C)O)C</chem>
83.	<i>Luteolin 3'7-di-O-glucoside</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>
84.	<i>Montanacin</i>	-
85.	<i>Montanacin D</i>	-
86.	<i>Montanacin E</i>	-
87.	<i>Montanacin H</i>	-
88.	<i>Muricapentocin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(CCCC(CCCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
89.	<i>Muricatalicin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CC(CCCCC(CCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
90.	<i>Muricatalin</i>	-
91.	<i>Muricatocin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(CC(CCCCC(CCC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
92.	<i>Muricatocin B</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(CC(CCCCC(CCC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
93.	<i>Muricatocin C</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C1CCC(O1)C(CCC(CC(CCCCC(CCC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O</chem>
94.	<i>Muricin H</i>	<chem>CCCCCCCC(C(CCCCC(C1CC(C(O1)CCCCCCCCCCCC2=C(C(OC2=O)C)O)O)O</chem>
95.	<i>Muricin I</i>	<chem>CCCCCC=CCCC(C(CCCCC(C1CCC(O1)CCCCCCCCCCCCC2=CC(OC2=O)C)O)O)O</chem>
96.	<i>Muricoreacin</i>	-
97.	<i>Muricoreacin A</i>	-
98.	<i>Muricoreacin B</i>	-
99.	<i>Murihexocin</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CCCC(C(CCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O)O</chem>
100.	<i>Murihexocin A</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CCCC(C(CCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O)O</chem>
101.	<i>Murihexocin B</i>	-
102.	<i>Murihexocin C</i>	<chem>CCCCCCCCCCCC(C(CCC(C1CCC(O1)CCCC(C(CCC(CC2=CC(OC2=O)C)O)O)O)O)O</chem>

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
103.	<i>N-methylcoclaurine</i>	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1C3=CC=C(C=C3)O)O)OC</chem>
104.	<i>N-methylcoculaurine</i>	-
105.	<i>N-p-coumaroyl tyramine</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1CCNC(=O)C=CC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
106.	<i>Quercetin</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
107.	<i>Quercetin 3-O-a-rhamnosyl</i>	-
108.	<i>Quercetin 3-O-glucoside</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
109.	<i>Quercetin 3-O-neohesperidoside</i>	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O)O</chem>
110.	<i>Quercetin 3-O-robinoside</i>	-
111.	<i>Quercetin -O-rutinoside</i>	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O)O)O)O)O</chem>
112.	<i>Remerine</i>	<chem>CN1CCC2=CC3=C(C4=C2C1CC5=CC=CC=C54)OC3</chem>
113.	<i>Reticuline</i>	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1C3=CC=C(C=C3)OC)O)O)OC</chem>
114.	<i>Robinetin</i>	<chem>C1=CC2=C(C=C1O)OC(=C(C2=O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O</chem>
115.	<i>Roseoside</i>	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O)(C)C</chem>
116.	<i>Rutin</i>	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>
117.	<i>Solamin</i>	<chem>CC(C)(C)CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)OCCOCC[N+](C)(C)CC2=CC=CC=C2.[Cl-]</chem>
118.	<i>Stepharine</i>	<chem>COC1=C(C2=C3C(CC24C=CC(=O)C=C4)NCCC3=C1)OC</chem>
119.	<i>Swainsonine</i>	<chem>C1CC(C2C(C(CN2C1)O)O)O</chem>
120.	<i>Tangeretin</i>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3OC)OC)OC</chem>
121.	<i>Taxifolin</i>	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>

No.	Senyawa Aktif	Canonical SMILE
122.	<i>trans-annomuricin-D-one</i>	-
123.	<i>Turpinionoside A</i>	-
124.	<i>Vitamin A</i>	<chem>CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CCO)C)C</chem>
125.	<i>Vitamin C</i>	<chem>C(C(C1C(=C(C(=O)O1)O)O)O)O</chem>
126.	<i>Vitamin E</i>	<chem>CC1=C(C2=C(CCC(O2)(C)CC(C)CCCC(C)CCCC(C)C(=C1O)C)C</chem>
127.	<i>Vitexin</i>	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
128.	<i>Vomifoliol</i>	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(C)O)O)(C)C</chem>
129.	<i>Xylopin</i>	<chem>COC1=CC2=C(C=C1)C3=C4C(C2)NCCC4=CC5=C3OCOC5</chem>

Pencarian Canonical SMILE Obat Antidepresan

Selain pada senyawa aktif daun sirsak, pencarian *Canonical SMILE* dilakukan juga pada obat antidepresan. Hasil pencarian *Canonical SMILE* obat antidepresan dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Struktur *Canonical SMILE* Obat Antidepresan

Golongan Obat	Jenis Obat	Canonical SMILE
SSRI	<i>Citalopram</i>	<chem>CN(C)CCCC1(C2=C(CO1)C=C(C=C2)C#N)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
	<i>Fluvoxamine</i>	<chem>COCCCCC(=NOCCN)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>
	<i>Paroxetine</i>	<chem>C1CNCC(C1C2=CC=C(C=C2)F)COC3=CC4=C(C=C3)OCO4</chem>
	<i>Fluoxetine</i>	<chem>CNCCC(C1=CC=CC=C1)OC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
	<i>Sertraline</i>	<chem>CNC1CCC(C2=CC=CC=C12)C3=CC(=C(C=C3)Cl)Cl</chem>
SNRI	<i>Venlafaxine</i>	<chem>CN(C)CC(C1=CC=C(C=C1)OC)C2(CCCCC2)O</chem>
	<i>Duloxetine</i>	<chem>CNCCC(C1=CC=CS1)OC2=CC=CC3=CC=CC=C32</chem>
	<i>Desvenlafaxine</i>	<chem>CN(C)CC(C1=CC=C(C=C1)O)C2(CCCCC2)O</chem>
	<i>Milnacipran</i>	<chem>CCN(CC)C(=O)C1(CC1CN)C2=CC=CC=C2</chem>
MAOI	<i>Phenelzine</i>	<chem>CCN(CC)C(=O)C1(CC1CN)C2=CC=CC=C2</chem>
	<i>Tranlycypromine</i>	<chem>C1=CC=C(C=C1)CCNN</chem>
	<i>Selegiline</i>	<chem>C1C(C1N)C2=CC=CC=C2</chem>

TCA	<i>Imipramine</i>	<chem>CN(C)CCCN1C2=CC=CC=C2CCC3=CC=CC=C31</chem>
	<i>Amitriptyline</i>	<chem>CN(C)CCCN1C2=CC=CC=C2CCC3=CC=CC=C31</chem>
	<i>Clomipramine</i>	<chem>CN(C)CCC=C1C2=CC=C=C2CCC3=CC=CC=C31</chem>

Prediksi protein Target Senyawa Aktif Daun Sirsak

Prediksi protein target senyawa aktif daun sirsak yang didapatkan dari *Canonical SMILE* dilakukan pada mesin pengolahan data *SwissTargetPrediction*. Pada *website* ini dilakukan pemilihan protein target yang memiliki protein target yang nilai probabilitas (P_a) lebih dari 0,7. Nilai probabilitas ini menunjukkan keakuratan uji komputasi dengan hasil uji laboratorium tidak jauh berbeda. Pada Tabel 4 dapat dilihat dari 98 senyawa aktif yang dilakukan prediksi protein target, hanya 30 senyawa aktif yang memiliki protein target dengan nilai probabilitas $>0,7$.

Tabel 4. Prediksi Protein Target Senyawa Aktif Daun Sirsak

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas $>0,7$
1.	<i>(+)-epiloliolide</i>	-
2.	<i>Annocatalin</i>	-
3.	<i>Annohexocin</i>	-
4.	<i>Annoionol A</i>	-
5.	<i>Annoionol B</i>	-
6.	<i>Annoionoside</i>	-
7.	<i>Annomontacin</i>	-
8.	<i>Annomuricin A</i>	-
9.	<i>Annomuricin B</i>	-
10.	<i>Annomuricin C</i>	-
11.	<i>Annomuricin E</i>	-
12.	<i>Annomutacin</i>	-
13.	<i>Annonacin</i>	-
14.	<i>Annonacin A</i>	-
15.	<i>Annonacin-10-one</i>	-
16.	<i>Annonacinone</i>	-
17.	<i>Annonamine</i>	-
18.	<i>Annopentocin A</i>	-
19.	<i>Annopentocin B</i>	-
20.	<i>Annopentocin C</i>	-

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
21.	<i>Anomuricine</i>	-
22.	<i>Anomurine</i>	-
23.	<i>Anonaine</i>	DRD2 SLC6A3
24.	<i>Apigenin-6-C-glucoside</i>	AKR1B1
25.	<i>Argentinine</i>	-
26.	<i>Asimicinone-9-oxo</i>	-
27.	<i>Asimilobine</i>	-
28.	<i>Atherosperminine</i>	DRD2
29.	<i>Blumenol C</i>	-
30.	<i>Catechin</i>	-
31.	<i>Chlorogenic acid</i>	AKR1B1 AKR1B10
32.	<i>Cinnamic acid</i>	HCAR2
33.	<i>cis-corosolone</i>	-
34.	<i>cis-solamin</i>	-
35.	<i>cis-solamin A</i>	-
36.	<i>Citroside A</i>	-
37.	<i>Coclaurine</i>	DRD2
38.	<i>Coreximine</i>	DRD1 DRD2
39.	<i>Corosolin</i>	-
40.	<i>Daidzein</i>	ALDH2 CA12 CA4 CA7 ESR1 ESR2
41.	<i>Dicaffeoylquinic acid</i>	-
42.	<i>DMDP</i> (2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine)	AGL FUCA1 GBA GBA2 GLA GLB1
43.	<i>DMJ</i> (Deoxymannojirimycin)	FUCA1 GAA GANAB GBA GLA MGAM

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
44.	<i>DNJ (Deoxynojirmycin)</i>	SI UGCG FUCA1 GAA GANAB GBA GLA MGAM SI
45.	<i>Emodin</i>	UGCG CSNK2A1 ESR1 ESR2 PIM1 PTP4A3
46.	<i>Epicatechin</i>	-
47.	<i>Feruloylquinic acid</i>	-
48.	<i>Gallic acid</i>	CA1 CA12 CA13 CA14 CA2 CA3 CA4 CA5A CA5B CA6 CA7 CA9
49.	<i>Genistein</i>	FUT7 ABCG2 ADORA1 ADORA2A EGFR ESR1 ESR2 ESRRA ESRRB HSD17B1 HTR2A HTR2C MAOA MGAM TBXAS1
50.	<i>Gentisic acid</i>	CA2 CA1 CA12 CA9
51.	<i>Gigantecin</i>	-
52.	<i>Gigantetrocin A</i>	-
53.	<i>Gigantetronenin</i>	-

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
54.	<i>Glycitein</i>	-
55.	<i>Goniothalamycin</i>	-
56.	<i>Homoorientin</i>	AKR1B1
57.	<i>Isoannonacin</i>	-
58.	<i>Isoboldine</i>	HTR7
59.	<i>Isoferulic acid</i>	-
60.	<i>Isolaureline</i>	SLC6A3
61.	<i>Kaempferol</i>	ABCB1 ABCC1 ABCG2 ACHE ADORA1 AHR AKR1B1 ALOX5 CA12 CA2 CA4 CA7 CYP1B1 ESRRA FLT3 HSD17B1 HSD17B2 NOX4 TYR XDH
62.	<i>Liriodenine</i>	-
63.	<i>Loliolide</i>	-
64.	<i>Luteolin 3'-di-O-glucoside</i>	-
65.	<i>Muricapentocin</i>	-
66.	<i>Muricatalicin</i>	-
67.	<i>Muricatalin</i>	-
68.	<i>Muricatocin A</i>	-
69.	<i>Muricatocin B</i>	-
70.	<i>Muricatocin C</i>	-
71.	<i>Muricin H</i>	-
72.	<i>Muricin I</i>	-
73.	<i>Murihexocin</i>	-

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
74.	<i>Murihexocin A</i>	-
75.	<i>Murihexocin B</i>	
76.	<i>Murihexocin C</i>	-
77.	<i>N-methylcoclaurine</i>	-
78.	<i>N-p-coumaroyl tyramine</i>	-
79.	<i>Quercetin</i>	ABCB1 ABCC1 ABCG2 ADORA1 ADORA2A AKR1A1 AKR1B1 AKR1C1 AKR1C2 AKR1C3 AKR1C4 AKT1 ALK ALOX12 ALOX15 ALOX5 AURKB AVPR2 AXL BACE1 CA1 CA12 CA13 CA14 CA2 CA3 CA4 CA5A CA6 CA7 CA9 CAMK2B CDK1 CSNK2A1 CXCR1 CYP19A1 CYP1B1 DAPK1 DRD4 EGFR F2 FLT3 GLO1 GPR35 GSK3B HSD17B2 IGF1R

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
80.	<i>Quercetin 3-O-glucoside</i>	KDR MAOA MET MMP13 MMP2 MMP3 MMP9 MPO NEK2 NEK6 NOX4 NUAK1 PIK3R1 PIM1 PKN1 PLA2G1B PLK1 PTK2 PYGL SRC SYK XDH ABCB1 ABCC1 ABCG2 ADORA1 ADORA2A AKR1A1 AKR1B1 AKR1C1 AKR1C2 AKR1C3 AKR1C4 AKT1 ALK ALOX12 ALOX15 ALOX5 AURKB AVPR2 AXL BACE1 CA1 CA12 CA13 CA14 CA2 CA3 CA4 CA5A CA6 CA7 CA9 CAMK2B CDK1 CSNK2A1

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
		CXCR1
		CYP19A1
		CYP1B1
		DAPK1
		DRD4
		EGFR
		F2
		FLT3
		GLO1
		GPR35
		GSK3B
		HSD17B2
		IGF1R
		KDR
		MAOA
		MET
		MMP13
		MMP2
		MMP3
		MMP9
		MPO
		NEK2
		NEK6
		NOX4
		NUAK1
		PIK3R1
		PIM1
		PKN1
		PLA2G1B
		PLK1
		PTK2
		PYGL
		SRC
		XDH
81.	<i>Quercetin 3-O-neohesperidoside</i>	3-O- ACHE
		ADRA2A
		ADRA2C
		NMUR2
82.	<i>Quercetin 3-O-rutinoside</i>	-
83.	<i>Remerine</i>	DRD2
		SLC6A3
84.	<i>Reticuline</i>	DRD1
		DRD2
85.	<i>Robinetin</i>	ABCB1
		ABCC1
		ABCG2
		ADORA1
		ADORA2A
		AKR1A1
		AKR1B1
		AKR1C1
		AKR1C2
		AKR1C3
		AKR1C4
		AKT1

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
		ALK
		ALOX12
		ALOX15
		ALOX5
		AURKB
		AVPR2
		AXL
		BACE1
		CA1
		CA12
		CA13
		CA14
		CA2
		CA3
		CA4
		CA5A
		CA6
		CA7
		CA9
		CAMK2B
		CDK1
		CSNK2A1
		CXCR1
		CYP19A1
		CYP1B1
		DAPK1
		DRD4
		EGFR
		F2
		FLT3
		GLO1
		GPR35
		GSK3B
		HSD17B2
		IGF1R
		KDR
		MAOA
		MET
		MMP13
		MMP2
		MMP3
		MMP9
		MPO
		NEK2
		NEK6
		NOX4
		NUAK1
		PIK3R1
		PIM1
		PKN1
		PLA2G1B
		PLK1
		PTK2
		PYGL
		SRC
		XDH

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Probabilitas >0,7
86.	<i>Roseoside</i>	-
87.	<i>Rutin</i>	ACHE ADRA2A ADRA2C NMUR2
88.	<i>Solamin</i>	-
89.	<i>Stepharine</i>	-
90.	<i>Swainsonine</i>	-
91.	<i>Tangeretin</i>	OPRD1
92.	<i>Taxifolin</i>	-
93.	<i>Vitamin A</i>	-
94.	<i>Vitamin C</i>	-
95.	<i>Vitamin E</i>	-
96.	<i>Vitexin</i>	AKR1B1
97.	<i>Vomifoliol</i>	-
98.	<i>Xylopine</i>	-

Prediksi Protein Target Obat Antidepresan

Selain dilakukan pada senyawa aktif daun sirsak, prediksi protein target juga dilakukan pada obat antidepresan. Sama dengan senyawa aktif daun sirsak, protein target yang dipilih yaitu protein target yang memiliki nilai $P_a > 0,7$. Hasil dari prediksi dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Prediksi Protein Target Obat Antidepresan

Golongan Obat	Jenis Obat	Protein Target $P_a > 0,7$
SSRI	<i>Citalopram</i>	ADRA1A
		ADRA1D
		HRH1
		HTR2B
		HTR2C
		KCNH2
		SIGMAR1
		SLC6A2
		SLC6A3
	SLC6A4	
	<i>Fluvoxamine</i>	SIGMAR1
		SLC6A3
		<i>Paroxetine</i>
	CHRM2	
	CHRM3	
	CHRM4	
	CHRM5	
	CYP2D6	

Golongan Obat	Jenis Obat	Protein Target Pa>0,7	
SNRI	<i>Fluoxetine</i>	KCNH2	
		P2RX4	
		SIGMAR1	
		SLC6A2	
		SLC6A3	
		SLC6A4	
		TACR1	
		ACHE	
		ADRA2A	
		ADRA2B	
		CHRM1	
		CHRM3	
		CHRM5	
		CYP2D6	
	HRH3		
	HTR2A		
	HTR2C		
	HTR6		
	<i>Sertraline</i>	KCNH2	
		SIGMAR1	
		SLC6A2	
		SLC6A3	
		SLC6A4	
		ADRA2A	
		ADRA2B	
		ADRA2C	
CHRM1			
CHRM2			
CHRM4			
CHRM5			
CYP2C19			
HTR2A			
HTR2B			
HTR2C			
KCNH2			
MC5R			
SIGMAR1			
SLC6A2			
SLC6A3			
SLC6A4			
SNRI	<i>Venlafaxine</i>	ADRA1A	
		SLC6A2	
		SLC6A3	
	<i>Duloxetine</i>	SLC6A4	
		SLC6A2	
		SLC6A3	
	<i>Desvenlafaxine</i>	SLC6A4	
		ADRA1A	
		SLC6A2	
	MAOI	<i>Milnacipran</i>	SLC6A4
			SLC6A2
			SLC6A3
SLC6A4			
AOC3			
MAOI	<i>Phenelzine</i>	CYP2C9	
		CYP2D6	
		CYP3A4	
		MAOA	

Golongan Obat	Jenis Obat	Protein Target Pa>0,7
TCA	<i>Tranlycypromine</i>	MAOB
		CYP2A6
		KDM1A
	<i>Selegiline</i>	MAOA
		MAOB
		ADRA2A
	<i>Imipramine</i>	ADRA2B
		MAOA
		MAOB
		ADORA3
		ADRA1A
		CHRM5
		DRD2
		HRH1
		HTR2A
HTR2C		
KCNH2		
SLC6A2		
SLC6A3		
SLC6A4		
<i>Amitriptyline</i>	ADRA1A	
	ADRA1D	
	ADRA2A	
	ADRA2B	
	ADRA2C	
	CHRM1	
	CHRM2	
	CHRM3	
	CHRM4	
	CHRM5	
	CYP2C19	
	CYP2D6	
	DRD1	
	DRD2	
	DRD3	
DRD5		
HRH1		
HRH2		
HTR1B		
HTR2A		
HTR2B		
HTR2C		
HTR6		
RET		
SCN2A		
SCN5A		
SCN9A		
SIGMAR1		
SLC6A2		
SLC6A3		
SLC6A4		
<i>Clomipramine</i>	ADRA1A	
	ADRA1D	
	ADRA2A	
	ADRA2B	
	ADRA2C	
	CHRM1	
CHRM2		

Golongan Obat	Jenis Obat	Protein Target Pa>0,7
		CHRM3
		CHRM4
		CHRM5
		CYP2D6
		DRD1
		DRD2
		DRD3
		HRH1
		HRH2
		HTR2A
		HTR2B
		HTR2C
		HTR6
		SIGMAR1
		SLC6A2
		SLC6A3
		SLC6A4

Analisis Kesamaan Protein Target Zat Aktif Daun Sirsak dengan Obat Antidepresan

Setelah itu dilakukan seleksi senyawa aktif daun sirsak yang memiliki kesamaan protein target dengan obat anti depresan dengan nilai Pa>0,7. Hasilnya, terdapat 13 dari 30 senyawa aktif yang memiliki kesamaan protein target dengan obat antidepresan. senyawa tersebut antara lain *anonaine*, *atherosperminine*, *coclaurine*, *coreximine*, *genistein*, *isolaureline*, *quercetin*, *quercetin 3-o-glucoside*, *quercetin 3-o-neohesperidoside*, *remerine*, *reticuline*, *robinetin*, dan rutin. Hasil seleksi dapat dilihat pada Tabel 5.

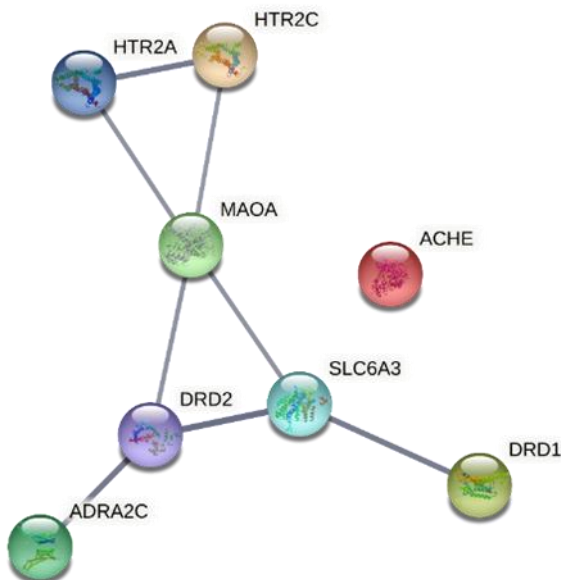
Tabel 5. Senyawa Aktif Daun Sirsak Yang Memiliki Kesamaan Protein Target dengan Obat Antidepresan

No.	Senyawa Aktif	Protein Target Pa>0,7
1.	<i>Anonaine</i>	SLC6A3
		DRD2
2.	<i>Atherosperminine</i>	DRD2
3.	<i>Cocclaurine</i>	DRD2
4.	<i>Coreximine</i>	DRD1
		DRD2
5.	<i>Genistein</i>	HTR2A
		HTR2C
		MAOA
6.	<i>Isolaureline</i>	SLC6A3
7.	<i>Quercetin</i>	MAOA
8.	<i>Quercetin 3-O-glucoside</i>	MAOA
9.	<i>Quercetin 3-O-neohesperidoside</i>	ACHE
		ADRA2C
10.	<i>Remerine</i>	DRD2
		SLC6A3
11.	<i>Reticuline</i>	DRD1
		DRD2
12.	<i>Robinetin</i>	MAOA
13.	<i>Rutin</i>	ACHE
		ADRA2C

Analisis Interaksi antar Protein Target Menggunakan STRING

Pada analisis yang dilakukan menggunakan *STRING*, dari 13 senyawa aktif daun sirsak yang memiliki target protein yang sama dengan target protein obat antidepresan dengan Pa>0,7 didapatkan delapan protein target.

Delapan protein target yang diperoleh di-input ke dalam mesin pengolahan data, hasil yang didapatkan dapat dilihat pada Tabel 6. Lalu, kolom analisis diurutkan berdasarkan *False Discovery Rate* (FDR). Interaksi antar protein target dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Interaksi Target Protein Target yang Telah Di-Input ke Dalam *STRING*

Keterangan:

Ketebalan dari garis penghubung menunjukkan penguatan dari data

- ACHE : *acetylcholinesterase*
- ADRA2C : *Alpha-2C adrenergic receptor*
- DRD1 : *D(1A) dopamine receptor*
- DRD2 : *D (2) dopamine receptor*
- HTR2A : *5-hydroxytryptamine receptor 2A*
- HTR2C : *5-hydroxytryptamine receptor 2C*
- MAOA : *Monoamine oxidase A*
- SLC6A3 : *Sodium-dependent dopamine transporter*

Selanjutnya delapan protein target dianalisis keterlibatannya pada proses biologis menggunakan *STRING*. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Proses Biologis yang Melibatkan Protein Target

No.	Proses Biologis	FDR
1	<i>Dopamine metabolic process</i>	3.53e-07
2	<i>Chemical synaptic transmission</i>	9.99e-07
3	<i>Response to cocaine</i>	9.99e-07
4	<i>Negative regulation of synaptic transmission</i>	9.99e-07
5	<i>Ammonium ion metabolic process</i>	9.99e-07
6	<i>Cell-cell signaling</i>	1.04e-06
7	<i>Response to anesthetic</i>	1.26e-06
8	<i>Regulation of amine transport</i>	1.69e-06

No.	Proses Biologis	FDR
9	<i>Prepulse inhibition</i>	2.00e-06
10	<i>Regulation of neurotransmitter levels</i>	2.72e-06
11	<i>Phospholipase C-activating G protein-coupled receptor signaling pathway</i>	3.96e-06
12	<i>Behavioral response to cocaine</i>	4.10e-06
13	<i>Regulation of sequestering of calcium ion</i>	4.10e-06
14	<i>Synaptic transmission, dopaminergic</i>	4.24e-06
15	<i>Response to ammonium ion</i>	5.03e-06
16	<i>Positive regulation of cytosolic calcium ion concentration involved in phospholipase C-activating G protein-coupled signaling pathway</i>	1.20e-05
17	<i>Temperature homeostasis</i>	1.25e-05
18	<i>Locomotory behavior</i>	2.12e-05
19	<i>Phospholipase C-activating serotonin receptor signaling pathway</i>	2.99e-05
20	<i>Behavior</i>	2.99e-05
21	<i>Release of sequestered calcium ion into cytosol</i>	2.99e-05
22	<i>Regulation of catecholamine secretion</i>	3.12e-05
23	<i>Smooth muscle contraction</i>	3.39e-05
24	<i>Regulation of biological quality</i>	3.61e-05
25	<i>Drug metabolic process</i>	4.83e-05
26	<i>Positive regulation of cytosolic calcium ion concentration</i>	5.05e-05
27	<i>Regulation of synaptic transmission, glutamatergic</i>	5.05e-05
28	<i>Response to xenobiotic stimulus</i>	5.75e-05
29	<i>Regulation of secretion by cell</i>	6.17e-05
30	<i>Synapse assembly</i>	8.51e-05
31	<i>Cerebral cortex gabaergic interneuron migration</i>	8.95e-05
32	<i>Regulation of response to drug</i>	9.46e-05
33	<i>Positive regulation of phosphatidylinositol biosynthetic process</i>	0.00010
34	<i>Neurotransmitter metabolic process</i>	0.00010
35	<i>Dopamine catabolic process</i>	0.00010
36	<i>Feeding behavior</i>	0.00011
37	<i>Regulation of potassium ion transport</i>	0.00011

No.	Proses Biologis	FDR
38	<i>Regulation of dopamine uptake involved in synaptic transmission</i>	0.00011
39	<i>Regulation of neurotransmitter transport</i>	0.00011
40	<i>Cation transport</i>	0.00013
41	<i>Blood circulation</i>	0.00013
42	<i>Memory</i>	0.00014
43	<i>Peristalsis</i>	0.00014
44	<i>Response to drug</i>	0.00014
45	<i>Drug catabolic process</i>	0.00015
46	<i>Regulation of transport</i>	0.00015
47	<i>Dopamine transport</i>	0.00017
48	<i>Negative regulation of catecholamine secretion</i>	0.00019
49	<i>Regulation of tube diameter</i>	0.00019
50	<i>Phospholipase C-activating dopamine receptor signaling pathway</i>	0.00019
51	<i>Grooming behavior</i>	0.00020
52	<i>Adenohypophysis development</i>	0.00020
53	<i>Negative regulation of synaptic transmission, glutamatergic</i>	0.00020
54	<i>Regulation of peptide secretion</i>	0.00021
55	<i>Regulation of blood vessel diameter</i>	0.00021
56	<i>Signaling</i>	0.00023
57	<i>Cell communication</i>	0.00026
58	<i>Striatum development</i>	0.00026
59	<i>Regulation of hormone levels</i>	0.00029
60	<i>Positive regulation of MAPK cascade</i>	0.00029
61	<i>Regulation of system process</i>	0.00030
62	<i>Regulation of dopamine metabolic process</i>	0.00031
63	<i>Neurotransmitter catabolic process</i>	0.00033
64	<i>Adenylate cyclase-modulating G protein-coupled receptor signaling pathway</i>	0.00039
65	<i>Transmembrane transport</i>	0.00041
66	<i>G protein-coupled receptor signaling pathway</i>	0.00042
67	<i>Negative regulation of cell communication</i>	0.00042

No.	Proses Biologis	FDR
68	<i>Negative regulation of signaling</i>	0.00042
69	<i>Adult walking behavior</i>	0.00043
70	<i>Positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade</i>	0.00044
71	<i>Positive regulation of developmental process</i>	0.00045
72	<i>Regulation of dopamine secretion</i>	0.00048
73	<i>Regulation of peptide hormone secretion</i>	0.00048
74	<i>Inorganic cation transmembrane transport</i>	0.00048
75	<i>Forebrain neuron development</i>	0.00050
76	<i>Behavioral fear response</i>	0.00052
77	<i>Response to amphetamine</i>	0.00054
78	<i>Regulation of protein phosphorylation</i>	0.00056
79	<i>Response to iron ion</i>	0.00056
80	<i>Metal ion transport</i>	0.00057
81	<i>Positive regulation of multicellular organism growth</i>	0.00058
82	<i>Positive regulation of vasoconstriction</i>	0.00058
83	<i>Regulation of blood circulation</i>	0.00070
84	<i>Neurotransmitter biosynthetic process</i>	0.00083
85	<i>Visual learning</i>	0.00092
86	<i>Positive regulation of cell communication</i>	0.0010
87	<i>Positive regulation of signaling</i>	0.0010
88	<i>Response to nicotine</i>	0.0010
89	<i>Establishment of localization in cell</i>	0.0010
90	<i>Ammonium transport</i>	0.0011
91	<i>Response to bronchodilator</i>	0.0011
92	<i>Receptor internalization</i>	0.0013
93	<i>Positive regulation of cell differentiation</i>	0.0014
94	<i>Positive regulation of fat cell differentiation</i>	0.0014
95	<i>Negative regulation of hormone secretion</i>	0.0014
96	<i>System process</i>	0.0016
97	<i>Forebrain development</i>	0.0017
98	<i>Negative regulation of biological process</i>	0.0019

No.	Proses Biologis	FDR
99	<i>Regulation of cell communication</i>	0.0023
100	<i>Regulation of signaling</i>	0.0024
101	<i>Regulation of protein secretion</i>	0.0024
102	<i>Adenylate cyclase-activating G protein-coupled receptor signaling pathway</i>	0.0026
103	<i>Negative regulation of transport</i>	0.0028
104	<i>Response to stimulus</i>	0.0029
105	<i>Response to external stimulus</i>	0.0030
106	<i>Response to toxic substance</i>	0.0031
107	<i>Limbic system development</i>	0.0032
108	<i>Nervous system development</i>	0.0033
109	<i>Regulation of body fluid levels</i>	0.0033
110	<i>Positive regulation of biological process</i>	0.0034
111	<i>Regulation of neurological system process</i>	0.0039
112	<i>Positive regulation of protein kinase activity</i>	0.0039
113	<i>Nervous system process</i>	0.0042
114	<i>Response to wounding</i>	0.0045
115	<i>Regulation of response to stimulus</i>	0.0047
116	<i>Positive regulation of synaptic transmission</i>	0.0047
117	<i>Response to ethanol</i>	0.0052
118	<i>Negative regulation of ion transport</i>	0.0058
119	<i>Import into cell</i>	0.0059
120	<i>Regulation of calcium ion transmembrane transport</i>	0.0060
121	<i>Transport</i>	0.0063
122	<i>Regulation of cellular metabolic process</i>	0.0063
123	<i>Drug transport</i>	0.0065
124	<i>Response to chemical</i>	0.0065
125	<i>Regulation of synaptic plasticity</i>	0.0071
126	<i>Intracellular signal transduction</i>	0.0073
127	<i>Regulation of insulin secretion</i>	0.0076
128	<i>Positive regulation of multicellular organismal process</i>	0.0077
129	<i>Regulation of multicellular organismal process</i>	0.0080

No.	Proses Biologis	FDR
130	<i>Positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation</i>	0.0082
131	<i>Response to organic substance</i>	0.0083
132	<i>Negative regulation of cellular process</i>	0.0088
133	<i>Multicellular organismal process</i>	0.0089
134	<i>Cellular catabolic process</i>	0.0092
135	<i>Response to mechanical stimulus</i>	0.0106
136	<i>Signal transduction</i>	0.0120
137	<i>Positive regulation of macromolecule metabolic process</i>	0.0120
138	<i>Cellular aromatic compound metabolic process</i>	0.0121
139	<i>Positive regulation of protein secretion</i>	0.0133
140	<i>Positive regulation of cellular process</i>	0.0138
141	<i>Positive regulation of ion transport</i>	0.0144
142	<i>Positive regulation of transport</i>	0.0144
143	<i>Aging</i>	0.0146
144	<i>Organic cyclic compound metabolic process</i>	0.0146
145	<i>Response to stress</i>	0.0147
146	<i>Sensory perception</i>	0.0147
147	<i>Response to antibiotic</i>	0.0196
148	<i>Organonitrogen compound metabolic process</i>	0.0196
149	<i>Regulation of cellular process</i>	0.0206
150	<i>Response to abiotic stimulus</i>	0.0215
151	<i>Developmental process</i>	0.0218
152	<i>Activation of protein kinase activity</i>	0.0248
153	<i>Regulation of catalytic activity</i>	0.0249
154	<i>Regulation of nitrogen compound metabolic process</i>	0.0318
155	<i>Regulation of membrane potential</i>	0.0328
156	<i>Sensory perception of smell</i>	0.0334
157	<i>Positive regulation of neurogenesis</i>	0.0352
158	<i>Regulation of primary metabolic process</i>	0.0359
159	<i>Regulation of macromolecule metabolic process</i>	0.0385
160	<i>Organonitrogen compound biosynthetic process</i>	0.0418

No.	Proses Biologis	FDR
161	<i>Generation of neurons</i>	0.0452

Tabel 6 menunjukkan terdapat 161 proses biologis yang melibatkan protein target dari senyawa aktif daun sirsak, proses biologis ini kebanyakan berhubungan dengan metabolisme dari *neurotransmitter* yang berperan dalam pengaturan depresi. Selain dari proses biologis, dapat dilihat juga fungsi molekular dari protein target pada Tabel 7.

Tabel 7. Fungsi Molekular Protein Target

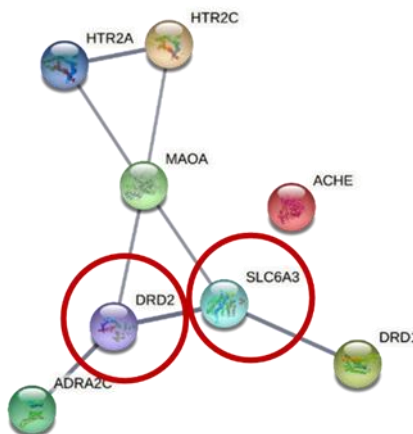
No.	Fungsi molekular	FDR
1	<i>Ammonium ion binding</i>	5.74e-12
2	<i>Catecholamine binding</i>	6.24e-09
3	<i>Dopamine binding</i>	8.59e-07
4	<i>Neurotransmitter receptor activity</i>	1.73e-06
5	<i>G protein-coupled amine receptor activity</i>	1.79e-05
6	<i>Neurotransmitter binding</i>	1.79e-05
7	<i>1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine binding</i>	1.79e-05
8	<i>G protein-coupled receptor activity</i>	8.73e-05
9	<i>Dopamine neurotransmitter receptor activity</i>	0.00012
10	<i>Drug binding</i>	0.00012
11	<i>Serotonin binding</i>	0.00012
12	<i>G protein-coupled serotonin receptor activity</i>	0.00032
13	<i>G protein-coupled neurotransmitter receptor activity</i>	0.00063
14	<i>Protein homodimerization activity</i>	0.0189
15	<i>Protein-containing complex binding</i>	0.0277
16	<i>Organic cyclic compound binding</i>	0.0333

Tabel 7 menunjukkan fungsi molekular protein target senyawa aktif daun sirsak. Fungsi molekular protein-protein ini antara lain sebagai reseptor *neurotransmitter* yang berperan dalam pengaturan depresi.

B Hasil penelusuran data sekunder yang dilakukan pada mesin pencarian literatur Google Scholar ditemukan 129 senyawa aktif pada daun sirsak, dari 129 terdapat 13 senyawa aktif yang memiliki kesamaan protein target dengan protein target yang dimiliki oleh obat antidepresan dengan nilai probabilitas diatas 0,7

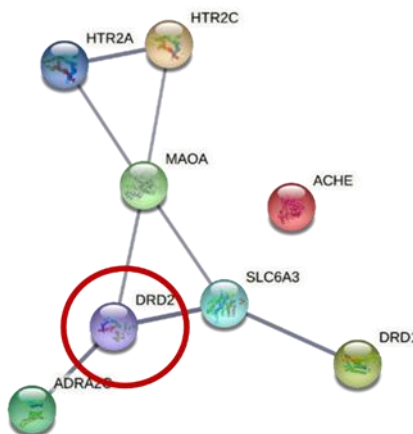
($P_a > 0,7$). Nilai probabilitas ini menunjukkan keakuratan uji komputasi dengan hasil uji laboratorium tidak jauh berbeda.

Anoanine mentarget SLC6A3 dan DRD2 yang merupakan reseptor dari dopamin. Pada penelitian sebelumnya alkaloid yang diisolasi dari beberapa spesies *Annona* memiliki afinitas terhadap reseptor dopamin dapat memodulasi transmisi dopaminergik. Sehingga dapat meningkatkan jumlah *serotonin* dan dopamin. 16–19 Mekanisme aksi *anonaine* terhadap protein target dapat dilihat pada Gambar 2.



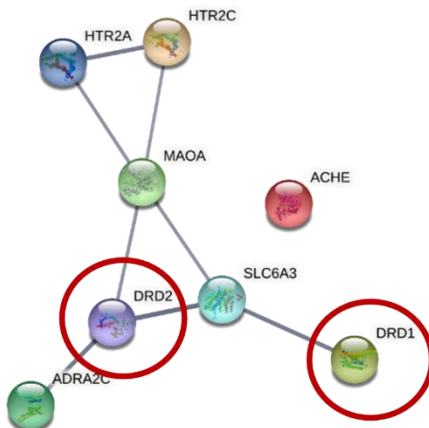
Gambar 2. Protein Target *Anonaine*

Atherosperminine mentarget DRD2, senyawa aktif ini memiliki efek agonis terhadap reseptor dopamin. *Atherosperminine* dapat menstimulasi kerja dari reseptor dopamin, sehingga dapat meningkatkan dan mempertahankan jumlah dopamin. *Coclaurine* mentarget DRD2, pada penelitian terdahulu *coclaurine* bertindak sebagai antagonis reseptor *asetilkolin nikotinic*, sehingga dapat menimbulkan efek relaksasi pada otot. Mekanisme aksi *atherosperminine* dan *coclaurine* terhadap protein target dapat dilihat pada Gambar 3.



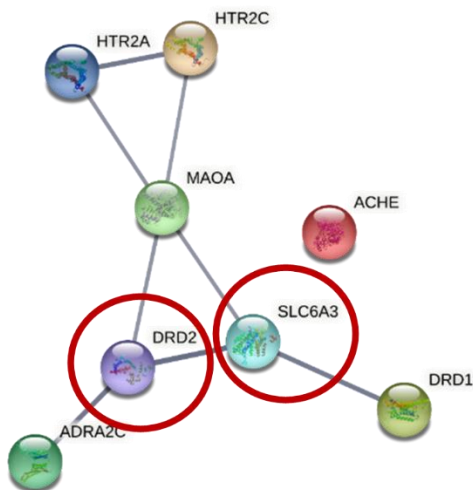
Gambar 3. Protein Target *Atherosperminine* dan *Coclaurine*

Reticuline mentarget DRD1 dan DRD2; senyawa aktif ini berperan sebagai penghambat reseptor dopamin atau bersifat anatagonis antagonist sehingga dopamin tidak dimetabolisme menjadi Homovanillic acid (HVA) dan tetap dalam bentuk dopamin. *Coreximine* mentarget DRD1 dan DRD2, senyawa aktif *coreximine* dapat menghambat penyerapan dopamin secara reversibel. Mekanisme aksi *coreximine* dan *reticuline* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 4.



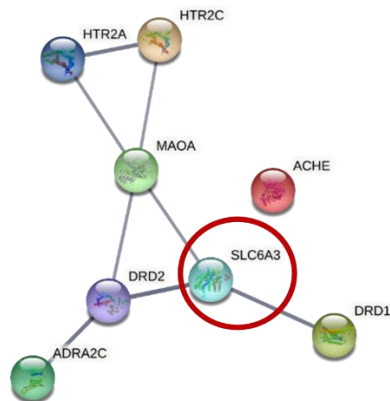
Gambar 4. Protein Target *Coreximine* dan *Reticuline*

Remerine atau reomerine mentarget DRD2 dan SLC6A3, senyawa aktif ini merupakan senyawa aktif yang dimiliki oleh reseptor *serotonin*. *Remerine* memiliki kemampuan interaksi yang lebih terhadap reseptor 5-HT2A dibanding 5-HT1A. Selain dengan reseptor *serotonin*, *remerin* juga dapat berinteraksi dengan reseptor dopamin D1 dan D2. Mekanisme aksi *remerine* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 5.



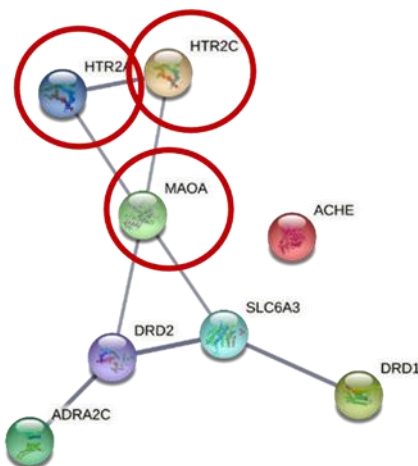
Gambar 5. Protein Target *Remerine*

Isolaureline mentarget SLC6A3, senyawa aktif ini memiliki sifat antagonis terhadap reseptor 5-HT2 sehingga *serotonin* tidak dapat berikatan dengan reseptornya. Efek yang ditimbulkan adalah berkurangnya gejala negatif pada penderita depresi. Mekanisme aksi *isolaureline* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 6.



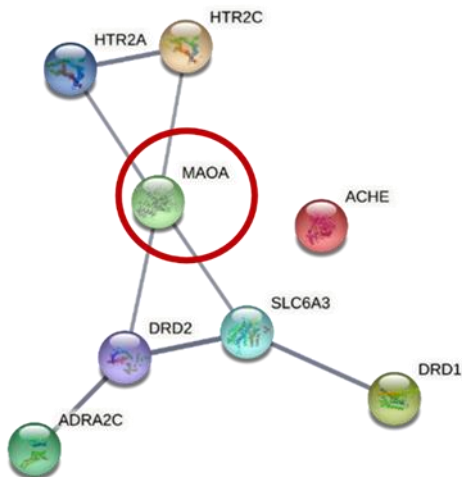
Gambar 6. Protein Target *Isolaureline*

Genistein menarget HTR2A dan MAOA, senyawa aktif ini dapat berperan sebagai MAO-A dan MAO-B inhibitor. *Genistein* menghambat aktivitas oksidase *monoamin* dan mencegah kerusakan *neurotransmitter monoamin* dengan demikian meningkatkan ketersediaan *monoamin*. Mekanisme aksi *genistein* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 7.



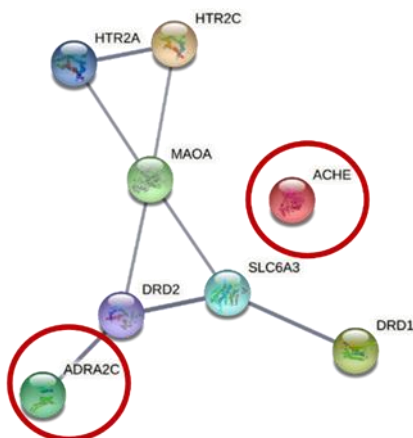
Gambar 7. Protein Target *Genistein*

Robinetin dan *quercetin* memiliki struktur yang sama $C_{15}H_{10}O_7$. Kedua senyawa aktif ini dapat menghambat *monoamine oxidase A* (MAOA) sehingga tidak terjadi proses deaminasi *serotonin*. Mekanisme aksi *quercetin* dan *robinetin* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Protein Target *Quercetin* dan *Robinetin*

Sedangkan *Quercetin 3-O-neohesperidoside* dan *Rutin* yang merupakan *glikosida quercetin* menarget *ACHE*, *ADRA2A* dan *ADRA2C* pada penelitian sebelumnya dapat bekerja dengan cara menghambat kerja dari reseptor *ACHE* sehingga proses neurotransmisi tidak segera berakhir dan ketersediaan *neurotransmitter* asetilkolin terjaga dalam ambang normal. Mekanisme aksi *quercetin 3-O-neohesperidoside* dan *rutin* pada protein target dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Protein Target *Quercetin 3-O-neohesperidoside* dan *Rutin*

Interaksi senyawa aktif daun sirsak dengan protein targetnya diperoleh dari hasil pengolahan pada laman *STRING* yang disajikan pada Tabel 7 dan Tabel 8. Tabel ini merangkum hasil penelitian eksperimental sebelumnya, dari sekian banyak penelitian dilakukan penilaian (*scoring*) hipotesis dengan metode *False Discovery Rate (FDR)* Benjamini-Hochberg. *False Discovery Rate* yang ditampilkan tidak lebih dari 0,05, nilai tersebut menunjukkan bukti signifikan.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa senyawa aktif daun sirsak memiliki potensi untuk menjaga jumlah ketersediaan *neurotransmitter* yang berpengaruh pada patofisiologi depresi yaitu *norepinefrin*, *serotonin*, dan dopamin. Senyawa aktif *anonaine*, *atherosperminine*, *reticuline*, dan *coreximine* berperan dalam dengan memengaruhi kerja reseptor dopamin. Lalu, *Reticuline* yang dapat memengaruhi metabolisme dopamin agar tidak dimetabolisme menjadi HVA.

Selain memengaruhi dopamin, senyawa aktif daun sirsak juga memengaruhi reseptor *serotonin*, sehingga dapat menjaga ketersediaan *serotonin*. *Robinetin* dan *quercetin* memengaruhi *MAOA* dapat mengurangi penguraian dopamin dan *serotonin*. Sedangkan *glikosida quercetin*, *quercetin 3-O-*

neohesperidoside dan rutin menghambat kerja reseptor asetilkolin yang membuat ketersediaan asetilkolin dalam ambang normal.

D. Kesimpulan

Kesimpulan yang didapatkan dalam penelitian ini adalah kandungan senyawa aktif Daun sirsak (*Annona muricata L.*) memiliki kesamaan protein target dengan obat antidepresan sebanyak 13. Protein target senyawa aktif daun sirsak yang memiliki kesamaan dengan protein target obat antidepresan sebanyak delapan yaitu ACHE (*acetylcholinesterase*), ADRA2C (*Alpha-2C adrenergic receptor*), DRD1 (*D1A dopamine receptor*), DRD2 (*D2 dopamine receptor*), HTR2A (*5-hydroxytryptamine receptor 2A*), HTR2C (*5-hydroxytryptamine receptor 2C*), MAOA (*Monoamine oxidase A*) dan SLC6A3 (*Sodium-dependent dopamine transporter*). Senyawa aktif yang terkandung dalam daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat memengaruhi reseptor dan proses metabolisme *neurotransmitter norepinefrin*, dopamin, dan *serotonin*.

Daftar Pustaka

- [1] M. Marcus, M. Yasamy, O. M. Van, and D. Chisholm, "Depression, a global public health concern," *World Fed. Ment. Heal.*, pp. 6–8, 2012.
- [2] *World Health Organization*, "Depression and other common mental disorders," *Depress. other common Ment. Disord.*, pp. 5–20, 2017.
- [3] American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC, 2013.
- [4] A. Wulandari and T. Purnomowati, A; Wahmurti, "Deteksi disfungsi endotel pada gangguan depresi mayor dengan pengukuran endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation," *Glob Med Heal Commun*, vol. 5, no. 1, pp. 27–32, 2017.
- [5] C. Oakley and M. A., "Rapid psychiatry. 2nd ed. West Sussex: Wiley-Blackwell," pp. 49–50, 2010.
- [6] B. G. Katzung, *Basic and clinical pharmacology*, 14th ed. San Fransisco: McGraw-Hil, 2017.
- [7] B. Sadock, V. Sadock, and P. Ruiz, *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry*, 11th ed. New York: Wolters Kluwer, 2015.
- [8] L. Bjornlund, *Depression (diseases & disorders)*, 1st ed. New York: Lucent Books, 2010.
- [9] R. Ningtyas, M. Puspitasari, and S. KA, "Review artikel : farmakoterapi depresi dan pengaruh jenis kelamin terhadap efikasi antidepresan," *Farmaka*, vol. 16, no. 2, pp. 186–201, 2016.
- [10] D. David and D. Gourion, "Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects," *Encephale*, vol. 42, no. 6, pp. 553–61, 2016.
- [11] M. Rajput, S. Sinha, V. Mathur, and P. Agrawal, "Herbal antidepressants," *Int J Pharm Front Res*, vol. 1, no. 1, pp. 159–69, 2011.
- [12] L. Liu, C. Liu, Y. Wang, P. Wang, Y. Li, and B. Li, "Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia," *Curr Neuropharmacol*, vol. 13, no. 4, pp. 481–93, 2015.
- [13] M. Khurshid, "Drug discovery and *in silico* techniques: a mini-review," *Enzym Eng*, vol. 4, no. 1, pp. 1–3, 2014.
- [14] K. Timotius, *Pengantar metodologi penelitian: pendekatan manajemen pengetahuan untuk perkembangan pengetahuan*. Yogyakarta: Penerbit Andi, 2017.