

**NETWORK PHARMACOLOGY ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) DAN
JERUK NIPIS (*Citrus aurantium* L.) TERHADAP
PENYAKIT PARKINSON**



Oleh:

**Gaudencia Feby Putri Listyanti
26206076A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

**NETWORK PHARMACOLOGY ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) DAN
JERUK NIPIS (*Citrus aurantium* L.) TERHADAP PENYAKIT
PARKINSON**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Gaudencia Feby Putri Listyanti
26206076A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

NETWORK PHARMACOLOGY ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) DAN JERUK NIPIS (*Citrus aurantium* L.) TERHADAP PENYAKIT PARKINSON

Oleh:

**Gaudencia Feby Putri Listyanti
26206076A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal: 12 Januari 2024



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,
Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.

Pembimbing Utama

A handwritten signature in blue ink, corresponding to Dr. apt. Rina Herowati.

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in blue ink, corresponding to apt. Yane Dila Keswara.

Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. apt. Yane Dila Keswara, S.Farm., M.Sc.

Penguji:

1. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.
2. apt. Fitri Kurniasari, S.Farm., M.Farm.
3. Lukito Mindi Cahyo, S.K.G., M.P.H.
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

1.

2.

3.

4.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 23 Desember 2023



Gaudencia Feby Putri Listyanti

PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan kepada:

1. Tuhan Yesus yang senantiasa memberikan kekuatan dan keteguhan serta selalu membimbing dalam setiap langkah yang diambil sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Keluarga besar Penulis terutama orang tua penulis, Papi dan Mami tercinta yang selalu memberikan semangat, motivasi, dukungan, doa terbaik yang tidak pernah putus agar penulis dapat diberi kelancaran dan sukses dalam menempuh Pendidikan Sarjana Farmasi.
3. Almamater tercinta, Universitas Setia Budi Surakarta sebagai wadah untuk mengembangkan ilmu pengetahuan.
4. Kakak dan adikku tercinta, terimakasih doa dan semangat yang selalu kalian berikan kepadaku, tetap semangat meraih mimpi kita semua. God Bless Us.
5. Teman-teman tim proposal lancar yang sudah membantu dalam hal material maupun moril, semoga Tuhan akan membalas kebaikan kalian semua.
6. Diri saya sendiri yang telah dengan giat berjuang demi menyelesaikan pendidikan kuliah dan mendapatkan gelar sarjana.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat, rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“*NETWORK PHARMACOLOGY* *ANGGUR (Vitis vinifera L.)* DAN *JERUK NIPIS (Citrus Aurantium L.)* TERHADAP PENYAKIT PARKINSON”**. Skripsi ini disusun guna untuk memenuhi persyaratan Perguruan Tinggi Universitas Setia Budi dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi yang telah memberikan kesempatan untuk dapat menimba ilmu di Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi.
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing utama sekaligus sebagai penguji yang telah membimbing dengan cermat, memberikan masukan-masukan, dukungan, dan juga motivasi dari awal hingga akhir sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. apt. Yane Dila Keswara, S.Farm., M.Sc., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah membimbing dengan sabar, memberikan masukan, dan juga semangat dari awal hingga akhir sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. apt. Fitri Kurniasari, S.Farm., M.Farm., selaku dosen pembimbing akademik penulis atas bimbingan, arahan, waktu dan ilmunya.
7. Seluruh dosen pengampu di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bimbingan dengan sabar dan wawasannya serta ilmu yang bermanfaat.
8. Kedua orangtua, yang selalu menjadi inspirasi dan memberikan semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
9. Teman-teman Mahasiswa Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta dan berbagai pihak yang tidak

dapat disebutkan satu-persatu, yang telah memberikan dukungan moril dan spiritual.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna sehingga penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun guna memperbaiki skripsi ini dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu farmasi. Amin.

Surakarta, 23 Desember 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
<i>NETWORK PHARMACOLOGY</i>	ii
PERNYATAAN	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
ABSTRAK	xix
<i>ABSTRACT</i>	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Anggur (<i>Vitis vinifera</i> L.).....	5
1. Klasifikasi Anggur	5
2. Kandungan Kimia Anggur	5
2.1 Golongan Polifenol.....	5
2.2 Golongan Asam Amina	8
2.3 Golongan Dihidroksibenzena	8
3. Aktivitas Farmakologi	9
B. Jeruk Nipis (<i>Citrus aurantium</i> L.)	10
1. Klasifikasi Jeruk Nipis	10
2. Kandungan Kimia Jeruk Nipis	11
2.1 Golongan Terpenoid	11
2.2 Golongan Flavonoid	12
2.3 Golongan Asam Fenolik.....	13
2.4 Golongan Amina	14
3. Aktivitas Farmakologi	14
C. Penyakit Parkinson.....	15
1. Definisi Penyakit Parkinson.....	15

2.	Obat Penyakit Parkinson.....	16
2.1	Carbidopa dan Levodopa (L-dopa)	16
2.2	Antikolinergik	16
2.3	Amantadine	17
2.4	<i>Inhibitor Monoamine Oxidase B (MAO-B)</i>	17
2.5	<i>Inhibitor Catechol-O-Methyltransferase (COMT)</i>	17
2.6	Agonis Dopamin.....	18
3.	Patofisiologi	18
3.1	Jalur <i>Dopamine Metabolism</i>	19
3.2.	Jalur <i>Mitophagy</i>	20
3.3	Jalur <i>Ubiquitin Proteasome System</i>	21
3.4	Jalur <i>Apoptosis</i>	22
D.	Protein dan Gen Target	23
F.	Software dan Web Server	30
1.	<i>Software</i>	30
2.	<i>Web Server</i>	31
2.1	KNAPSAcK.....	31
2.2	<i>Pubchem</i>	31
2.3	<i>KEGG Pathway</i>	32
2.4	<i>UniProt</i>	32
2.6	<i>STRING</i>	33
2.7	<i>Swiss Target Prediction</i>	33
2.8	<i>SEA (Similarity Ensemble Approach)</i>	34
2.9	<i>DrugCentral</i>	34
G.	Landasan Teori.....	34
H.	Keterangan Empiris	36
BAB III	METODE PENELITIAN.....	38
A.	Populasi dan Sampel	38
B.	Variabel Penelitian.....	38
1.	Identifikasi Variabel Utama.....	38
2.	Klasifikasi Variabel Utama.....	38
2.1	Variabel bebas.	38
2.2	Variabel terikat.	38
2.3	Variabel terkontrol.	39
3.	Definisi Operasional Variabel Utama.....	39
C.	Bahan dan Alat.....	39

1.	Bahan	39
2.	Alat.....	39
2.1	Perangkat Keras.....	39
2.2	<i>Software</i> dan <i>Web server</i>	39
D.	Jalannya Penelitian.....	40
1.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein Target	40
2.	Validasi Nama Gen.....	40
3.	Skrining Zat Aktif terhadap Protein Target	40
4.	Prediksi Protein dan Gen dari Senyawa Bioaktif	41
4.1	<i>Swiss Target Prediction</i>	41
4.2	SEA.	41
4.3	Super-PRED.	42
5.	Visualisasi <i>Network Pharmacology</i>	42
E.	Skema Jalannya Penelitian.....	43
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
A.	Hasil Penelitian	44
1.	Identifikasi Interaksi Protein-Protein Target	44
1.1	<i>Synaptic vesicular amine transporter</i> (SLC18A2).	44
1.2	<i>Synaptic vesicle glycoprotein 2C</i> (SV2C).....	46
1.3	<i>Alpha-synuclein</i> (SNCA).....	47
1.4	<i>Tyrosine 3-monooxygenase</i> (TH).	49
1.5	<i>Amine oxidase [Flavin-Containing] A</i> (MAOA).	51
1.6	<i>E3 ubiquitin-protein ligase parkin</i> (PRKN).....	54
1.7	<i>Catechol O-methyltransferase</i> (COMT).	55
1.8	<i>Aromatic-L-amino-acid decarboxylase</i> (DDC).....	58
1.9	<i>(1A) dopamine receptor</i> (DRD1).	59
1.9.	<i>D(2) dopamine receptor</i> (DRD2).	61
1.11.	<i>D(3) dopamine receptor</i> (DRD3).	64
1.12	<i>D(4) dopamine receptor</i> (DRD4).	65
1.13	<i>D(1B) dopamine receptor</i> (DRD5).....	66
1.14	<i>Serine/threonine-protein kinase PINK1, mitochondrial</i> (PINK1).	68

1.15	<i>Mitofusin-1 (MFN1)</i>	70
2.	Validasi Nama Gen.....	80
3.	Skrining Zat Aktif Senyawa Anggur dan Jeruk Nipis Terhadap Protein Target.....	81
4.	Prediksi Senyawa Kimia Terhadap Protein Target Parkinson.....	88
5.	Analisis Hasil Visualisasi <i>Network</i> <i>Pharmacology</i>	91
5.1	MAOA, DDC, COMT.....	94
5.2	DRD1, DRD2, DRD3, DRD4.....	95
5.3	TH, SLC18A2.....	95
5.4	PINK1, MFN1, PRKN.....	96
5.5	UBE2L3, UCHL1, UBC, GPR37.....	97
5.6	SNCA, SNCAIP, PRKN.....	99
5.7	DAXX, MAPK8, MAP3K5.....	100
5.8	CASP3, CASP9, BCL2L1, BAX.....	101
5.9	PARK7, HTRA2, LRRK2, SLC6A3.....	102
5.10	COMT dan obat yang sudah <i>established</i>	103
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	112
A.	Kesimpulan.....	112
B.	Saran.....	112
	DAFTAR PUSTAKA.....	113
	LAMPIRAN.....	124

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Protein target pada Parkinson	24
2. Hasil skor interaksi protein dengan SLC18A2 (STRING, 2023).....	45
3. Hasil skor interaksi protein dengan SV2C (STRING, 2023)	47
4. Hasil skor interaksi protein dengan SNCA (STRING, 2023)	48
5. Hasil skor interaksi protein dengan TH (STRING, 2023).....	50
6. Hasil skor interaksi protein dengan MAOA (STRING, 2023).....	52
7. Hasil skor interaksi protein dengan PRKN (STRING, 2023)	54
8. Hasil skor interaksi protein dengan COMT (STRING, 2023)	56
9. Hasil skor interaksi protein dengan DDC (STRING, 2023).....	58
10. Hasil skor interaksi protein dengan DRD1 (STRING, 2023).....	60
11. Hasil skor interaksi protein dengan DRD2 (STRING, 2023).....	62
12. Hasil skor interaksi protein dengan DRD3 (STRING, 2023).....	64
13. Hasil skor interaksi protein dengan DRD4 (STRING, 2023).....	65
14. Hasil skor interaksi protein dengan DRD5 (STRING, 2023).....	67
15. Hasil skor interaksi protein dengan PINK1 (STRING, 2023).....	69
16. Hasil skor interaksi protein dengan MFN1 (STRING, 2023)	71
17. Hasil validasi nama gen protein target terhadap Parkinson (Uniprot, 2023)	80
18. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa tanaman anggur (PubChem, 2023).....	82
19. Hasil skrining aktivitas biologi senyawa tanaman jeruk nipis (PubChem, 2023).....	84
20. Hasil prediksi interaksi senyawa-protein target tanaman anggur web server Swiss Target Prediction, SEA, SuperPRED.....	89
21. Hasil prediksi interaksi senyawa-protein target tanaman jeruk nipis web server Swiss Target Prediction, SEA, SuperPRED	91

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Tanaman anggur (PxHere, 2023).....	5
2. Senyawa kimia golongan falvan-3-ols dalam anggur	6
3. Senyawa kimia golongan antosianidin dalam anggur	6
4. Senyawa kimia golongan stilbene dalam anggur	7
5. Senyawa kimia golongan proantosianidin dalam anggur	7
6. Senyawa kimia golongan asam hidroksinamat dalam anggur	8
7. Senyawa kimia golongan asam hidroksibenzoat dalam anggur	8
8. Senyawa kimia golongan asam amina dalam anggur	8
9. Senyawa kimia golongan dihidroksibenzena dalam anggur	9
10. Tanaman jeruk nipis (Saputera, 2020).....	11
11. Senyawa kimia golongan tetraterpenoid dalam jeruk nipis	11
12. Senyawa kimia golongan seskuiterpenoid dalam jeruk nipis	12
13. Senyawa kimia golongan flavon dalam jeruk nipis	12
14. Senyawa kimia golongan flavanon dalam jeruk nipis	13
15. Senyawa kimia golongan flavonol dalam jeruk nipis	13
16. Senyawa kimia golongan asam fenolik dalam jeruk nipis	13
17. Senyawa kimia golongan amina dalam jeruk nipis	14
18. Jalur patofisiologi Parkinson di KEGG <i>pathway</i> (KEGG <i>Pathway</i> , 2023)	19
19. <i>Dopamine metabolism pathway</i> (Xu <i>et al.</i> , 2022)	20
20. <i>Mitophagy pathway</i> (Imai <i>et al.</i> , 2011)	21
21. <i>Ubiquitin proteasome system pathway</i> (Walden <i>et al.</i> , 2017)	22
22. <i>Apoptosis pathway</i> (Schulz <i>et al.</i> , 2001)	23
23. Skema Jalannya Penelitian	43
24. Visualisasi interaksi protein-protein SLC18A2	45
25. Visualisasi interaksi protein-protein SV2C.	47
26. Visualisasi interaksi protein-protein SNCA.	48
27. Visualisasi interaksi protein-protein TH.	50
28. Visualisasi interaksi protein-protein MAOA	52
29. Visualisasi interaksi protein-protein PRKN.	54
30. Visualisasi interaksi protein-protein COMT.	56
31. Visualisasi interaksi protein-protein DDC.	58
32. Visualisasi interaksi protein-protein DRD1	60
33. Visualisasi interaksi protein-protein DRD2.	62
34. Visualisasi interaksi protein-protein DRD3.	64
35. Visualisasi interaksi protein-protein DRD4.	65

36. Visualisasi interaksi protein-protein DRD5.	66
37. Visualisasi interaksi protein-protein PINK1.	68
38. Visualisasi interaksi protein-protein MFN1.	70
39. Visualisasi keseluruhan interaksi protein-protein, protein target utama (merah muda), sub protein target (biru muda).....	73
40. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>dopamine metabolism</i> , protein MAOA (1), DDC (2), COMT (3), TH, SLC18A2 (4), DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 (5), protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).	93
41. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>mitophagy</i> protein MFN1, PINK1, PRKN, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).	96
42. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>ubiquitin proteasome system</i> protein UBE2L3, UCHL1, UBC, GPR37, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).	97
43. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>ubiquitin proteasome system</i> protein SNCA, SNCAIP, PRKN, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).	98
44. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>apoptosis</i> protein DAXX, MAPK8, MAP3K5, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).....	99
45. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>apoptosis</i> protein CASP3, CASP9, BCL2L1, BAX, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).....	100
46. Profil <i>network pharmacology</i> jalur <i>apoptosis</i> protein PARK7, HTRA2, LRRK2, SLC6A3, protein target utama (merah muda), senyawa kimia tanaman anggur (ungu), senyawa kimia jeruk nipis (hijau), protein gen lain (biru).	102
47. Profil <i>network pharmacology</i> protein target COMT terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda),	

senyawa kimia dari <i>Pubchem</i> tanaman anggur (ungu), senyawa kimia dari <i>pubchem</i> jeruk nipis (hijau), protein target gen lain (biru), obat jadi (merah).....	103
48. Profil <i>network pharmacology</i> secara keseluruhan data <i>Pubchem</i> terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda), senyawa kimia dari <i>pubchem</i> tanaman anggur (ungu), senyawa kimia dari <i>pubchem</i> jeruk nipis (hijau), protein target gen lain (biru), obat jadi (merah).	105
49. Profil <i>network pharmacology</i> secara keseluruhan data <i>Swiss Target Prediction</i> terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda), senyawa kimia prediksi STP tanaman anggur (jingga), senyawa kimia prediksi STP jeruk nipis (kuning), protein target gen lain (biru), obat jadi (merah).....	106
50. Profil <i>network pharmacology</i> secara keseluruhan data <i>SEA</i> terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda), senyawa kimia prediksi <i>SEA</i> tanaman anggur (jingga), senyawa kimia prediksi <i>SEA</i> jeruk nipis (kuning), protein target gen lain (biru), obat jadi (merah).....	108
51. Profil <i>network pharmacology</i> secara keseluruhan data <i>SuperPRED</i> terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda), senyawa kimia prediksi <i>SuperPRED</i> tanaman anggur (jingga), senyawa kimia prediksi <i>SuperPRED</i> dari <i>pubchem</i> jeruk nipis (kuning), protein target gen lain (biru), obat jadi (merah).....	109
52. Profil <i>network pharmacology</i> secara menyeluruh protein target terhadap senyawa tanaman anggur dan jeruk nipis serta obat yang sudah <i>established</i> , protein target utama (merah muda), protein gen lain (biru), obat jadi (merah), senyawa kimia dari <i>pubchem</i> tanaman anggur (ungu), senyawa kimia dari <i>pubchem</i> jeruk nipis (hijau), senyawa kimia prediksi tanaman anggur (jingga), senyawa kimia prediksi jeruk nipis (kuning).	111

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Identifikasi protein target <i>Parkinson disease</i> dari KEGG <i>pathway</i>	125
2. Data kandungan senyawa kimia tanaman anggur dari KNAPSAcK.....	125
3. Data kandungan senyawa kimia jeruk nipis dari KNAPSAcK.....	125
4. Validasi nama gen dari <i>UniProt</i>	126
5. Interaksi protein-protein dari STRING	126
6. Data protein target obat dari <i>DrugCentral</i>	126
7. Data protein target prediksi dari <i>Swiss Target Prediction</i>	127
8. Data protein target prediksi dari SEA	127
9. Data protein target prediksi dari Super-PRED	127
10. Visualisasi interaksi dengan <i>Cytoscape</i>	128
11. Data aktivitas biologi tanaman dari <i>Pubchem</i>	128

DAFTAR SINGKATAN

SNC	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
DBS	<i>Deep-brain stimulation</i>
L-dopa	<i>Levodopa</i>
MAO	<i>Monoamine oxidase</i>
COMT	<i>Catechol-o-ethyltransferase</i>
6-OHDA	<i>6-Hidroksidopamin</i>
PTZ	<i>Pentylenetetrazol</i>
YGJ	<i>Yiguanjian</i>
XO	<i>Xanthine oxidase</i>
iNOS	<i>inducible nitric oxide synthase</i>
MPTP	<i>1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine</i>
DMSO	<i>Dimetil sulfoksida</i>
DA	<i>Dopamin</i>
DDC	<i>Dopa decarboxylase</i>
SLC18A2	<i>Synaptic vesicular amine transporter</i>
SV2C	<i>Synaptic vesicle glycoprotein 2C</i>
DRD1	<i>D(1A) dopamine receptor</i>
DRD2	<i>D(2) dopamine receptor</i>
DRD3	<i>D(3) dopamine receptor</i>
DRD4	<i>D(4) dopamine receptor</i>
DRD5	<i>D(1B) dopamine receptor</i>
SLC6A3	<i>Solute carrier family 6</i>
SLC18A1	<i>Vesicular amine transporter</i>
SNCA	<i>Alpha-synuclein</i>
TH	<i>Tyrosine 3-monooxygenase</i>
MAOA	<i>Amine oxidase [Flavin-Containing] A</i>
PRKN	<i>E3 ubiquitin-protein ligase parkin</i>
PINK1	<i>Serine/threonine-protein kinase PINK1,</i>
MFN1	<i>mitochondrial</i>
UBC	<i>Mitofusin-1</i>
DUB	<i>Polyubiquitin-C</i>
UCHL1	<i>Deubiquitylating</i>
UPS	<i>Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1</i>
UBE2L3	<i>Ubiquitin proteasome system</i>
GPR37	<i>Ubiquitin conjugating enzyme E2 L3</i>
SEPT5	<i>Prosaposin receptor</i>
SNCAIP	<i>Septin-5</i>
PSMD14	<i>Synphilin-1</i>
PSMA8	<i>26S Proteasome non-ATPase regulatory subunit</i>
PARK7	<i>14</i>
BCL2L1	<i>Proteasome subunit alpha-type 8</i>
BAX	<i>Parkinson disease protein 7</i>

TRAP1	<i>Bcl-2-like protein 1</i>
HTRA2	<i>Apoptosis regulator BAX</i>
LRRK2	<i>Heat shock protein 75 kDa</i>
SLC6A3	<i>Serine protease mitochondrial</i>
DAXX	<i>Leucine-rich repeat serine/threonine-protein</i>
MAP3K5	<i>kinase 2</i>
MAPK8	<i>Sodium-dependent dopamine transporter</i>
CASP3	<i>Death domain-associated protein 6</i>
CASP9	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5</i>
KEGG	<i>Mitogen-activated protein kinase 8</i>
STRING	<i>Caspase-3</i>
STP	<i>Caspase-9</i>
SEA	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
ATC	<i>Search Tool for Retrieval of Interacting Genes</i>
PPI	<i>Swiss Target Prediction</i>
	<i>Similarity Ensemble Approach</i>
	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
	<i>Protein-Protein Interaction</i>

ABSTRAK

GAUDENCIA FEBY PUTRI LISTYANTI, 2023, *NETWORK PHARMACOLOGY* ANGGUR (*Vitis vinifera* L.) DAN JERUK NIPIS (*Citrus aurantium* L.) TERHADAP PENYAKIT PARKINSON, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.

Tanaman anggur dan jeruk nipis diprediksi memiliki khasiat sebagai neuroprotektif dan antiparkinson. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui jumlah protein target yang terlibat dalam patofisiologi Parkinson, mengetahui jumlah protein yang diprediksi menjadi target kerja dari senyawa anggur dan jeruk nipis sebagai antiparkinson, serta mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia anggur dan jeruk nipis terhadap protein target Parkinson.

Penelitian ini menggunakan metode *network pharmacology*. Pengumpulan data kandungan senyawa kimia tanaman anggur dan jeruk menggunakan KNApSAcK, dan jurnal penelitian. Protein target dan gen yang terlibat dalam patofisiologi Parkinson diidentifikasi menggunakan KEGG *pathway* dan jurnal penelitian. Protein target dilakukan validasi nama gen menggunakan UniProt. Identifikasi interaksi protein-protein menggunakan STRING. Skrining zat aktif terhadap protein target dengan Pubchem. Prediksi protein target dari senyawa bioaktif menggunakan Swiss Target Prediction, SEA, dan SuperPRED. Visualisasi *network pharmacology* dari interaksi protein-protein dan interaksi senyawa-protein menggunakan Cytoscape.

Hasil visualisasi menunjukkan bahwa terdapat 8 kandungan senyawa kimia tanaman anggur dan 13 senyawa tanaman jeruk nipis yang saling membentuk *network* dengan 29 protein target yang terlibat dalam patofisiologi Parkinson. Terdapat 17 protein target yang diprediksi menjadi target kerja dari kandungan senyawa kimia anggur dan jeruk nipis yang saling berinteraksi dengan protein target sesuai jalur KEGG *pathway* Parkinson dan dapat membentuk *network pharmacology*.

Kata kunci: parkinson, anggur, jeruk, *network pharmacology*, *cytoscape*

ABSTRACT

GAUDENCIA FEBY PUTRI LISTYANTI, 2023, NETWORK PHARMACOLOGY OF GRAPES (*Vitis vinifera* L.) AND LIME (*Citrus Aurantium* L.) ON PARKINSON'S DISEASE, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.

Grapes and lime plants are predicted to have neuroprotective and antiparkinsonian properties. The purpose of this study was to determine the number of target proteins involved in Parkinson's pathophysiology, to determine the number of proteins predicted to be the target of action of grape and lime compounds as antiparkinsonians, and to determine the network pharmacology profile of the chemical compound of grapes and limes against Parkinson's target proteins.

This study used the network pharmacology method. Collecting data on the chemical compounds content of grape and lime plants used KNApSACk, and research journals. Target proteins and genes involved in the pathophysiology of Parkinson's disease were identified using the KEGG pathway and research journals. Protein-protein interaction used STRING. Validated the protein obtained using UniProt. Screening of active substances against target proteins with Pubchem. Target protein prediction from bioactive compounds used Swiss Target Prediction, SEA, and SuperPRED. Network pharmacology visualization of protein-protein interactions and compound-protein interactions using Cytoscape.

The visualization results show that there are 8 chemical compounds contained in the grape and 13 compounds in the lime which form a network with 29 target proteins involved in Parkinson's pathophysiology. There are 17 target proteins that are predicted to be working targets from the chemical compounds contained in grape and lime which interact with target proteins according to the KEGG pathway for Parkinson's.

Keywords: parkinson's disease, grape, lime, network pharmacology, Cytoscape

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif yang sering dialami oleh lansia atau rata-rata usia 55 tahun keatas (Capato *et al.*, 2020). Parkinson merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya penurunan jumlah dopamin di otak yang berperan dalam mengendalikan gerakan akibat rusaknya sel saraf *Substansia Nigra pars compacta* (SNc), serta adanya agregasi protein abnormal berupa *lewy bodies* yang mengandung α -synuclein (Raza *et al.*, 2019). Parkinson terjadi pada 1% populasi di atas usia 60 tahun, dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Insiden Parkinson berkaitan dengan usia, artinya jumlah kasus akan meningkat 25-30% selama 25 tahun ke depan (Tanazza *et al.*, 2022). *World Health Organization* (WHO) mencatat pada tahun 2019 lebih dari 8,5 juta orang hidup dengan Parkinson. Kecacatan dan kematian akibat Parkinson meningkat lebih cepat daripada gangguan neurologis lainnya (WHO, 2022).

Tujuan penatalaksanaan Parkinson yaitu memperbaiki gejala motorik dan non-motorik pasien selama mungkin serta meminimalkan efek samping obat. Sasaran terapinya yaitu neuron dopaminergik. Tatalaksana terapi Parkinson dapat dibedakan menjadi 2 yaitu terapi farmakologis dan non farmakologis. Salah satu terapi non farmakologis ialah terapi bedah seperti *deep-brain stimulation* (DBS). (Dipiro *et al.*, 2020). Menurut Dipiro *et al.* (2020) terapi farmakologis Parkinson meliputi antikolinergik, amantadine, carbidopa atau levodopa (L-dopa), inhibitor *monoamine oxidase* (MAO) tipe B, inhibitor *catechol-o-methyltransferase* (COMT), dan agonis dopamin. Obat golongan senyawa antikolinergik misalnya triheksifenidil dan benztropine dapat mengobati gejala Parkinson terutama tremor. Saat ini, terapi pengobatan yang paling umum dan efektif untuk Parkinson yaitu L-dopa atau carbidopa. Obat ini paling efektif dalam memperbaiki gejala, fungsi, dan kualitas hidup pasien (WHO, 2022).

Terapi standar menggunakan L-dopa memiliki potensi dalam pengobatan Parkinson, tetapi dalam terapi jangka panjang dapat menyebabkan efek samping berupa fluktuasi motorik dan diskinesia pada sebagian besar pasien sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien (Oktariza, 2019). Kelemahan obat antiparkinson golongan

antikolinergik juga menimbulkan efek samping seperti mulut kering dan pandangan kabur serta penurunan daya ingat. Pengobatan Parkinson memiliki beban biaya yang cukup tinggi dari semua perspektif baik itu pasien, pembayar, penyedia, dan sosial yang diperkirakan meningkat bersamaan dengan perkembangan penyakit (Gomez-Inhiesto *et al.*, 2020). Seiring dengan perkembangan pengobatan Parkinson yang sudah ada, maka dari itu masyarakat lebih memilih ke pengobatan tradisional seperti terapi dengan bahan alam yang lebih aman, murah, minim efek samping, serta dapat digunakan dalam pengobatan penyakit Parkinson jangka panjang.

Tanaman yang berpotensi sebagai alternatif pengobatan Parkinson dari bahan alam yaitu anggur (*Vitis vinifera* L.). Anggur dilaporkan memiliki banyak aktivitas yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi alami, antiulkus, antikanker, dan antimikorba yang dapat melawan spesies bakteri, jamur maupun virus. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu polifenol. Hasil aktivitas polifenol pada penelitian Tikhonova *et al.* (2020), memiliki aktivitas neuroprotektif terhadap α -synuclein secara *in vivo*, serta bertindak sebagai agen pelindung saraf pada penyakit Parkinson yang telah diujikan pada hewan tikus jantan Wild-Type dan *Parkinson disease* transgenik. Kandungan kimia dalam biji dan kulit dari tanaman anggur seperti flavonoid, antosianin, katekin dan stilbene dapat secara efektif dalam melindungi neuron dopamin dari toksisitas 6- hidroksidopamin (6-OHDA) dan meningkatkan fungsi motorik dalam model *Parkinson disease* 6-OHDA secara *in vivo* (Youssef *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Strathearn *et al.* (2014) menyatakan bahwa kandungan kimia dalam ekstrak biji anggur kaya akan senyawa antosianin, proantosianidin, dan polifenol. Kandungan senyawa dalam ekstrak biji anggur ini memiliki aktivitas neuroprotektif dan dapat meringankan neurodegenerasi pada penyakit Parkinson melalui peningkatan fungsi mitokondria dan dapat menekan efek neurotoksik rotenone dalam model kultur sel primer Parkinson.

Tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantium* L.) memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antihiperkolesterolemia, serta antikarsinogenik. Jeruk nipis dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi yaitu dapat mengurangi gejala Parkinson yang diujikan pada *Drosophilla* transgenik *Parkinson disease*. Kandungan kimia yang ditemukan dalam tanaman ini yaitu tangeretin. (Fatima *et al.*, 2017).

Menurut Tamilselvam (2013) dilaporkan bahwa jeruk nipis memiliki aktivitas sebagai agen terapeutik untuk pengobatan Parkinson. Kandungan hesperidin dalam jeruk nipis dapat melindungi dari peradangan pada tikus dengan menghambat metabolisme asam arakidonat melalui jalur 5-lipoksigenase dan siklooksigenase. Berdasarkan penelitian Shrivastava *et al.* (2022) dilaporkan bahwa kandungan hesperidin dalam jeruk nipis juga memiliki aktivitas sebagai neuroprotektif pada tikus yang diinduksi pentylenetetrazol (PTZ).

Banyak senyawa kimia pada anggur dan jeruk nipis yang secara bersamaan dapat bekerja pada beberapa protein target melalui beberapa jalur untuk menghasilkan efek antiparkinson dan neuroprotektif melalui *network pharmacology*. *Network pharmacology* menggunakan teori reseptor, dan teknologi jaringan biologis, untuk menganalisis hubungan sinergis multikomponen dan multitarget, antara obat, protein target, dan penyakit kemudian menjelaskan aksi obat tersebut (Li dan Zhang, 2013 dalam Zhu *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan Shen *et al.* (2022) menyatakan bahwa *network pharmacology* digunakan untuk mengeksplorasi mekanisme farmakodinamik pada ramuan Yiguanjian (YGJ) terhadap penyakit Parkinson melalui penggabungan spektrum hubungan saraf pusat (otak dalam) dan sistem perifer (otak luar). Hasil penelitian menunjukkan terdapat 79 komponen aktif dan 128 target potensial YGJ yang berpotensi cocok untuk pengobatan Parkinson. Ramuan YGJ memiliki efek potensial pada sistem perifer dan menghambat apoptosis neuron melalui pengaturan jalur PI3K-Akt. Saat ini, banyak orang telah menggunakan *network pharmacology* untuk menentukan mekanisme farmakologis dari jenis penyakit tertentu, sehingga peneliti melakukan penelitian ini dengan metode *network pharmacology* untuk memprediksi kandungan senyawa aktif anggur dan jeruk nipis yang terlibat dalam pengobatan Parkinson serta dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu pengetahuan selanjutnya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas peneliti dapat merumuskan masalah sebagai berikut:

Pertama, berapa jumlah protein-protein target dan gen yang terlibat dalam patofisiologi Parkinson?

Kedua, berapa jumlah protein-protein target yang diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa dalam anggur dan jeruk nipis sebagai antiparkinson?

Ketiga, bagaimana profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia anggur dan jeruk nipis terhadap protein target Parkinson?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini sebagai berikut:

Pertama, untuk mengetahui jumlah protein-protein target dan gen yang terlibat dalam patofisiologi Parkinson

Kedua, untuk mengetahui jumlah protein-protein target yang diprediksi menjadi target kerja dari senyawa-senyawa dalam anggur dan jeruk nipis sebagai antiparkinson.

Ketiga, untuk mengetahui profil *network pharmacology* kandungan senyawa kimia anggur dan jeruk nipis terhadap protein target Parkinson.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat penelitian ini untuk memberikan informasi sekaligus ilmu pengetahuan mengenai pengembangan obat antiparkinson menggunakan tanaman anggur dan jeruk nipis berdasarkan *network pharmacology* dan dapat dijadikan sebagai landasan keilmuan dalam riset berikutnya tentang kajian farmakologi.