

**RISET IN SILICO DALAM PENGEMBANGAN SAINS DI BIDANG  
PENDIDIKAN, STUDI KASUS: ANALISIS POTENSI CENDANA  
SEBAGAI AGEN ANTI-AGING**

Fahrani Anggraeni Makatita<sup>1)</sup>, Rihuh Wardhani<sup>1)</sup>, Nuraini<sup>2)</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Biologi

<sup>2</sup> Jurusan Kesehatan Masyarakat

Universitas Hasanuddin

E-mail: fahraniam@gmail.com

**Abstrak**

Seiring dengan perkembangan zaman, pengembangan penelitian di bidang obat-obatan dan kosmetik mulai membatasi penggunaan hewan uji dikarenakan memakan waktu dan biaya yang besar serta adanya kode etik terhadap penggunaan hewan uji. Oleh karena itu, *in silico* mulai dilirik karena kelebihannya yang murah dan hasilnya lebih cepat. *In silico* adalah metode riset yang memanfaatkan teknologi komputasi dan database untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut. Salah satu bentuk aplikasinya yaitu dalam pencarian senyawa pada kayu cendana *Santalum album* yang berpotensi sebagai bahan antiaging. Minyak cendana memiliki kandungan seskiterpena di atas 90% dengan santalol ( $\alpha$  dan  $\beta$  santalol) sebagai komponen utama.  $\alpha$  dan  $\beta$  santalol merupakan komponen karakteristik yang dijadikan sebagai tolok ukur dari kualitas minyak cendana. Minyak cendana, campuran dan turunannya telah digunakan untuk mengobati kutil, juga kulit kering dan terkelupas akibat seborrheic dermatitis, psoriasis dan alergi atau eczema pada kulit juga pengobatan bekas jerawat pada wajah dan badan.  $\alpha$  santalol sebagai komponen utama minyak cendana mampu mengurangi kasus papiloma (tumor kulit) sebesar 32%. Analisis potensi senyawa yang terkandung dalam kayu cendana *Santalum album* dilakukan dengan teknik Molecular docking dimana melihat nilai afinitas senyawa dengan protein target untuk dilihat potensinya. Tahapan analisis terdiri atas persiapan ligan, pemilihan protein target, molecular docking, dan uji *drug-v likeness*. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa  $\alpha$  santalol yang terkandung dalam kayu cendana memiliki potensi sebagai bahan anti-aging. Karena penelitiannya yang cepat dan murah, maka metode *in silico* perlu diperkenalkan secara luas agar meningkatkan minat masyarakat terutama para generasi muda dalam mengeksplorasi sumber daya alam yang ada di sekitarnya sehingga menjadi agen perubahan di bidang kesehatan untuk masyarakat Indonesia.

**Kata Kunci:** *Anti-aging, Cendana, In silico, Molecular docking*

## PENDAHULUAN

Komputer, internet, serta basis data secara tidak langsung telah meningkatkan kinerja dalam penelitian biologi. Hal ini tidak terlepas dari selesainya Human Genom Project (HGP) tahun 2003 dalam memetakan genom manusia sehingga kini banyak sekali tersedia data-data molekuler. Selama beberapa dekade terakhir, biologi teoritis dan komputasi menghasilkan data biologis baru yang melimpah, dari genomik ke biologi evolusi. Penelitian yang dulunya dimulai di laboratorium sekarang dimulai di komputer, ketika para ilmuwan mencari basis data untuk informasi yang mungkin menyarankan hipotesis baru. Komputer pribadi telah dapat diakses semua disiplin ilmu, tetapi juga menjadi alat yang berharga untuk pendidikan sains.

Saat ini berbagai strategi telah diterapkan dalam mendeteksi perkembangan toksisitas bahan kimia. Salah satunya yaitu tes in vivo dengan memaparkan hewan hamil (tikus dan kelinci) dengan bahan kimia untuk memprediksi efek toksik pada janin mereka. Namun, tes in vivo biasanya membutuhkan jumlah hewan yang relatif banyak, dan tentunya sangat mahal<sup>2</sup> serta memakan waktu dan tenaga. Beberapa peraturan

perundang-undangan di luar negeri bahkan secara eksplisit mendorong penggunaan dan pengembangan metode alternatif untuk penilaian toksikologi in-vivo, seperti metode uji in-vitro dan in-silico. Metode in silico memiliki kelebihan yaitu lebih murah dan lebih cepat untuk menghasilkan hasil. Upaya besar telah difokuskan pada pengembangan pendekatan komputasi untuk penelitian sains seperti prediksi toksisitas (Zhang et.al., 2017).

Salah satu metode in silico yang banyak digunakan adalah molecular docking, ini adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi dua molekul menghasilkan model yang mengikat. Dalam banyak aplikasi penemuan obat, docking dilakukan antara molekul kecil dan makromolekul, misalnya docking protein-ligan. Saat ini, docking juga diterapkan untuk memprediksi mode pengikatan antara dua makromolekul, misalnya docking protein dengan protein (Amberg, 2013; Fernando et.al., 2018).

.Penuaan mengacu pada perubahan yang terjadi secara cepat, merusak, mengubah struktur atau fungsi tubuh organisme. Penuaan adalah proses yang terjadi pada semua organisme hidup. Riset

mengenai anti-penuaan saat ini menjadi topik yang menarik bagi umat manusia. Studi tentang obat-obatan herbal telah mendapat perhatian yang meningkat dalam penelitian mengenai penuaan (Khare et.al., 2015).

Salah satu teori mengatakan jika proses penuaan disebabkan oleh akumulasi kerusakan sel oleh radikal bebas. Radikal bebas adalah hasil dampingan dari proses metabolisme normal yang dapat melibatkan oksigen, seperti Reactive Oxygen Species (ROS) serta senyawa nitrogen reaktif (SNR). Senyawa radikal bebas memiliki elektron tidak berpasangan di kulit terluar sehingga bersifat sangat reaktif menarik elektron dari molekul di sekelilingnya untuk melengkapi kekurangan elektron di dalamnya. Karena reaktivitasnya, molekul yang kehilangan elektron berubah menjadi radikal yang baru dan akhirnya menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel. Molekul penting di dalam tubuh yang rentan dirusak oleh radikal bebas yaitu deoxyribonucleic acid (DNA), lemak, dan protein (Winarsih et.al., 2013)

Dalam menangani proses penuaan dapat menggunakan kosmetik untuk anti-aging yang pada biasanya ditambah dengan antioksidan karena dapat mengurangi kerusakan oksidatif yang ditimbulkan oleh ROS akibat

sinar UV. Akan tetapi, bahan kimia yang terkandung dalam kosmetik tersebut dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan (Alifah dan Susilawati, 2018).

Salah satu bahan anti aging yang berbahaya yaitu asam retinoat. Penelitian melaporkan terjadi kasus malformasi telinga pada bayi yang lahir dari seorang wanita yang menggunakan krim tretinoin. Saat ini, penggunaan krim retinoid tidak disarankan bagi perempuan selama kehamilan atau ketika mereka berusaha hamil. Selain itu, retinoid topikal dapat menyebabkan reaksi eritema, deskuamasi, pruritus, dan sensasi terbakar. Selain asam retinoat, Alpha Hydroxy Acid (AHA) juga dikenal untuk meningkatkan fotosensitifitas kulit, dan telah ditunjukkan bahwa asam glikolat dan radiasi ultraviolet-B (UVB) menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada keratinosit manusia (Ramos-e-Silva et.al., 2013).

Produk herbal adalah produk yang berasal dari tanaman dan banyak produk semacam itu memiliki potensi untuk menangkal beberapa tanda penuaan kulit. Banyak produk herbal mengklaim memiliki anti-penuaan efek, namun hanya sebagian kecil dari klaim ini didukung oleh bukti ilmiah yang kuat. Ada banyak senyawa

bioaktif hadir dalam tumbuhan yang mungkin memiliki manfaat antipenuaan, termasuk antioksidan dan polifenol. Polifenol berfungsi sebagai antioksidan eksogen, karena hidroksil (-OH) kelompok terikat pada cincin aromatik bertindak sebagai hidrogen atau donor elektron untuk radikal bebas atau spesies reaktif lainnya. Selain itu, aplikasi antioksidan topikal dapat menurunkan induksi dari MMPs. Produk herbal juga mencegah atau mengurangi tanda-tanda penuaan kulit melalui perlindungan terhadap sinar UV, mencegah penurunan kehilangan air transepidermal (TEWL), peningkatan elastisitas kulit, peningkatan pembentukan kolagen, penurunan pigmentasi wajah, atau menawarkan efek antioksidan pada kulit (Campa dan Baron, 2018)

Unsur utama dari minyak adalah santalol (90% atau lebih). Santalol merupakan campuran dua primer alkohol seskuiterpen, yaitu  $\alpha$ -santalol dan  $\beta$ -santalol di mana  $\alpha$ -santalol lebih mendominasi. Lebih dari seratus konstituen minyak cendana dalam kategori tanin, terpena, resin dan lilin telah dilaporkan termasuk seperti hidrokarbon-santena (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>), nortricyclo-ekasantalene (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>),  $\alpha$ - dan  $\beta$ - santalen (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>), alkohol-santenol (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O), teresantalol (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O), aldehidesnor-tricyclo-

kasantalal (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O), asam  $\alpha$ - dan  $\beta$ - asam santalik (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>) dan asam teresantalik (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>) (Kumar et.al., 2015)

Menurut Dulal et. al (2015), Minyak cendana memiliki sifat antioksidan yang sangat baik untuk melawan penuaan kulit. Minyak cendana dapat meningkatkan aktifitas Glutathione S-Transferase (GST) dan kadar acid Soluble Sulfhydryl (SH) di liver tikus albino Swiss. Ekstrak metanol minyak cendana memperlihatkan penghambatan asetilkolinesterase, DPPH, dan *super oxide free radical scavenging* pada tikus albino. Minyak Cendana dapat digunakan untuk mengobati eksim, melembabkan kulit, dan membantu produksi sel kulit yang sehat. Selain itu juga dapat mengurangi rasa gatal dan radang kulit, dan efektif untuk menghidrasi kulit, sehingga bagus untuk perawatan kulit. Minyak Cendana memiliki sifat astringent yang baik untuk kondisi kulit berminyak dan mencegah terbentuknya bekas luka

Menurut Wulansari (2018) minyak cendana dapat dijadikan salah satu opsi anti aging alami yang efektif dan tidak menimbulkan efek samping, selain itu, juga dapat menjadi substituen penggunaan antioksidan sintetik yang mulai dibatasi oleh aturan pemerintah karena penggunaan yang melebihi batas

dapat menyebabkan racun dalam tubuh dan bersifat karsinogenik

Berdasarkan uraian diatas, karya tulis ini dibuat suatu studi kasus untuk mengetahui peranan in silico dibidang kesehatan khususnya dalam mengungkap potensi obat dari berbagai tumbuhan. .

### **METODE PENELITIAN**

Metode penelitian yang digunakan yaitu berbasis in silico dengan teknik molecular docking.

### **ALAT DAN BAHAN**

Alat yang digunakan yaitu Notebook merk Acer Aspire ES 11 dengan spesifikasi Windows 10, 64 Bit, Prosesor Intel Celeron N3350. Program yang digunakan Avogadro v1.2.0, PyRx v0,8, dan PyMol v.1.7.4.5.

### **CARA KERJA**

#### 1 Persiapan Ligan

Struktur senyawa kimia Cendana Santalum album dikumpulkan dari literatur yang telah diterbitkan. Struktur kimia 3D dan SMILES ligan ( $\alpha$ -santalol) yang diambil dari database senyawa PubChem dengan nomor ID: CID 5281531. Struktur Dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dari ligan dibuat sketsa menggunakan Avogadro dan disimpan dalam format pdb.

#### 2 Pemilihan Target

Potensi calon target protein untuk

docking disiapkan menggunakan 3 data bank, yaitu: Pharammapper (<http://lilab.ecust.edu.cn>) , SuperPred (<http://prediction.charite.de>), serta Swiss target prediction ([www.swisstargetprediction.ch](http://www.swisstargetprediction.ch)) dan divalidasi menggunakan Uniprot (<https://www.uniprot.org>). Protein yang telah divalidasi kemudian dihilangkan molekul air pada strukturnya. Molekul air tersebut dihapus dengan menggunakan aplikasi PyMOL v1.7.4.5. Dalam penelitian ini, protein target yang digunakan adalah Glutathione S-Transferase.

#### 3 Molecular Docking

Eksperimen molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8. Proses reverse docking dilakukan menggunakan fitur Vina Wizard yang terintegrasi dalam PyRx 0.8 yang bereaksi terhadap senyawa  $\alpha$ -santalol dan protein target glutathione S-Transferase.

#### 4 Visualisasi Molekul dan Interaksi Molekul Kecil

Interaksi antara ligan dan protein target (glutathione S-Transferase) divisualisasikan dan dianalisis menggunakan PyMol v1.7.4.5

#### 5 Uji Drug-likeness

Uji ini menggunakan sifat fisiokimia yang didapatkan dari struktur molekuler dan mencocokkan sifat tersebut dengan obat-obatan yang

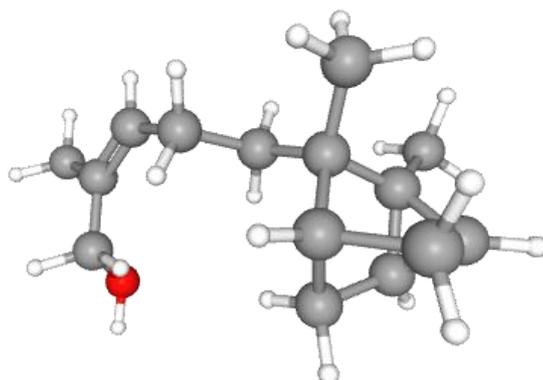
telah terdaftar..

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Cendana merupakan tumbuhan yang sejak lama telah digunakan untuk bahan furnitur, keperluan agama dan kepercayaan, serta minyaknya digunakan untuk pengobatan di beberapa negara. Salah satu senyawa yang banyak dikandung dalam minyak cendana adalah  $\alpha$ -santalol. Dalam penelitian ini, direaksikan senyawa  $\alpha$ -santalol dengan Glutathione S-Transferase sebagai target. Menurut Dong et.al., (2018), Glutathione S-transferase adalah enzim detoksifikasi tipe II yang berfungsi mengkatalisis Glutathione Peroksidase dengan substrat elektrofilik saat terpapar radikal bebas. Efeknya yaitu terlindunginya sel dari Reactive Oxygen Species (ROS) yang menjadi salah satu penyebab penuaan. Diketahui dari Dulal et.al., (2015) Minyak cendana dapat meningkatkan aktifitas Glutathione S-Transferase (GST) dan kadar acid Soluble Sulfhydryl (SH) di liver tikus albino Swiss.

Gambar 1. Struktur Kimia  $\alpha$ -santalol.

Berdasarkan hasil molecular docking dengan menggunakan aplikasi PyRx 0.8, senyawa  $\alpha$ -santalol yang terkandung dalam minyak cendana mampu bereaksi dan meningkatkan kerja Glutathione S-Transferase, dilihat dari nilai binding affinity yang cukup kecil, yaitu sebesar -7,4. Menurut Saputri et.al., (2016), binding affinity merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai binding affinity maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor semakin rendah. Dilihat dari hal tersebut, maka cendana dapat digunakan sebagai bahan anti-aging. Setelah dilakukan molecular docking, langkah selanjutnya yaitu uji drug likeness. Drug-likeness adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan bagaimana sifat-sifat fisiokimia senyawa mempengaruhi sifat molekuler secara in vivo. Kebanyakan



Sumber: PubChem, 2019

Tabel 1. Hasil Molecular Docking Senyawa  $\alpha$ -santalol

No	Senyawa	Binding Affinity
1	$\alpha$ -santalol	-7,4

Sumber : Data Primer yang Diolah, Tahun 2019

aturan untuk menguji drug likeness menggunakan sifat fisiokimia yang didapatkan dari struktur molekuler dan mencocokkan sifat tersebut dengan obat-obatan yang telah terdaftar. Salah satu aturan yang banyak

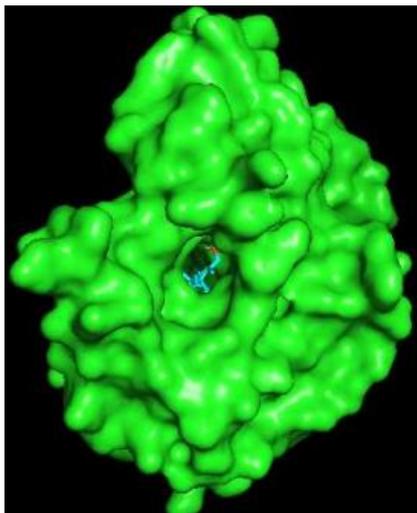
digunakan yaitu aturan Lipinski, dimana suatu molekul harus memiliki berat  $\leq 500$  kDa, nilai LogP  $\leq 5$ , jumlah grup donor proton hidrogen  $\leq 5$  dan grup aseptor proton  $\leq 10$ . Kriteria tersebut mirip dengan kriteria senyawa dengan bioavailabilitas oral yang bagus.

Tabel 2. Hasil Uji Lipinski Senyawa  $\alpha$ -santalol

Senyawa	Berat Molekul	Donor Proton Ikatan Hidrogen	Aseptor Proton Ikatan Hidrogen	Logaritma koefisien partisi dalam air dan 1- oktanol (LogP)	Keterangan
$\alpha$ -santalol	220 g/mol	1	1	3,39	Memenuhi syarat

Sumber: Data Primer yang Diolah, Tahun 2019

Gambar 2. Visualisasi interaksi senyawa  $\alpha$ -santalol dengan Glutathione-S-Transferase



Sumber: Data Primer yang diolah, Tahun 2019

Berdasarkan uji Lipinski, senyawa  $\alpha$ -santalol pada minyak cendana memenuhi aturan Lipinski sehingga mampu diserap dengan baik. Menurut Syahputra et.al., (2014), secara umum aturan Lipinski menggambarkan solubilitas senyawa tertentu untuk menembus membran sel oleh difusi pasif.

Dari hasil uji in silico  $\alpha$ -santalol berpotensi sebagai anti-aging karena reaksinya yang meningkatkan kerja Glutathione S-Transferase sehingga melindungi kulit dari Reactive Oxygen Species yang merupakan penyebab penuaan kulit. Selain itu cendana  $\alpha$  santalol juga aman bagi tubuh karena telah memenuhi aturan lipinski, oleh karena itu  $\alpha$  santalol yang terdapat pada cendana memiliki potensi besar dalam penemuan senyawa herbal alami untuk kesehatan kulit

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji in silico

dengan metode molecular docking dan drug-likeness, maka  $\alpha$ -santalol pada minyak cendana dapat dijadikan bahan baku untuk kosmetik anti-aging. Hal ini karena hasil binding affinity dari senyawa yang terkandung pada minyak cendana cukup kecil sehingga mampu berikatan dan bereaksi dengan Glutathione S-Transferase dan ditinjau dari aspek pengujian drug likeness, semua senyawa mampu diserap tubuh dengan baik. Metode in silico merupakan inovasi dibidang pendidikan dalam mengembangkan penelitian-penelitian yang cepat namun akurat. Pembelajaran mengenai in silico sebaiknya terus digalakkan mengingat metode ini merupakan suatu metode penelitian yang relevan terhadap perkembangan zaman. Simpulan merupakan ringkasan atas temuan penelitian dan implikasinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alifah D and Susilawati Y, 2018.  
Review Artikel: Potensi  
Tumbuhan Sebagai Anti-Aging.

- Farmaka. 16(2): 581-588
- Amberg A. 2013. In silico Methods. R&D DSAR Preclinical Safety, Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany, Drug Discovery and In silico Techniques. A Mini-Review. 1273-1296
- Dong SC, Sha HH, Xu XY, Hu TM, Lou R et al. 2018. Glutathione S-transferase: A Potential Role in Antitumor Therapy. Drug Design, Development and Therapy. 2018:12
- Dulal SR, Taher MA, Sheikh H. 2019. Sandalwood Oil Can Be a Miraculous Tackle on Skin Aging, Skin Appearance and Wrinkle Skin- A Review. WJPMR. 5(1):51-55
- Fernando DP, Arciniega M, and Franco JLM. 2018. Molecular docking: current advances and challenges. Publicación Anticipada. 1(21): 1-23.
- Khare N, Khare P and Yadav G. 2015. Recent Advances in Anti-Aging-A Review. Global Journal of Pharmacology. 9(3):267-271
- Kumar R, Anjum N and Tripathi YC, 2015. Phytochemistry and Pharmacology of Santalum album L: World Journal of Pharmaceutical Research. 4(10):1842-1876
- Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S and Fucci-da-Costa AP. 2013. Anti-Aging Cosmetics: Facts and Controversies. Clinics in Dermatology. 31:750-758
- Saputri KE, Fakhmi N, Kusumaningtyas E, Priyatama D, and Santoso B, 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. Chimica et Natura Acta. 14(1): 16-20
- Syahputra G, Ambarsari L, dan Sumaryada T, 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12- Lipoksigenase. Jurnal Biofisika. 10(1): 55-67
- Winarsi H, Yuniati A and Purwanto A. 2013. Deteksi Aging pada Perempuan Berdasarkan Status Antioksidan. MBK. 45(3):141-146