ILLEA: *Journal of Health Sciences, Public Health, and Medicine*
E-ISSN- (3089-8277)

Perbandingan Prediksi Target Molekuler 7-Hidroksimitragynine dan Speciogynine Menggunakan *SwissTargetPrediction*: Identifikasi Target Bersama dan Target Spesifik

Tri Puji Lestari Sudarwati[1], Khavana Hafil Kusuma[2]*

[1]Departemen Farmasi, Akademi Farmasi Surabaya, Surabaya, Indonesia
[2] Departemen Biologi, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 19 Oktober 2026
Accpeted: 30 Oktober 2026
Published: 31 Oktober 2026

KEYWORD

7-hidroksimitraginin, speciogynine, SwissTargetPrediction, target molekuler, kratom

7-hydroxymitragynine; speciogynine; SwissTargetPrediction; molecular target; kratom

CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Tri Puji Lestari Sudarwati
Address: Jl. Kutisari 7 No. 30
E-mail : tri.puji.ls@akfarsurabaya.ac.id
No. Tlp : +6282142378443

ABSTRACT

7-hidroksimitraginin dan speciogynine merupakan alkaloid indol dari *Mitragyna speciosa* (kratom) dengan kerangka struktur yang berdekatan, tetapi profil farmakologinya diduga berbeda. Penelitian ini membandingkan prediksi target molekuler kedua senyawa serta mengidentifikasi target bersama dan target spesifik masing-masing. Studi *in silico* deskriptif-komparatif menggunakan SwissTargetPrediction dengan organisme *Homo sapiens*. Seratus target teratas setiap senyawa dibandingkan berdasarkan UniProt ID, kelas target, dan nilai probabilitas. Ditemukan 20 target bersama (20%) dan masing-masing 80 target spesifik, dengan total 180 target unik (indeks Jaccard 0,11). Reseptor opioid delta (OPRD1) merupakan target berprobabilitas tertinggi pada kedua senyawa (0,439 untuk 7-hidroksimitraginin dan 0,561 untuk speciogynine). Hanya sembilan target speciogynine berprobabilitas lebih dari nol, didominasi reseptor aminergik (adrenergik α2, dopamin, serotonin) dan butirilkolinesterase, sedangkan 99 target 7-hidroksimitraginin berprobabilitas seragam rendah (0,106) dan mencakup kinase, protease, serta reseptor oreksin. Kedua senyawa memiliki irisan target yang kecil dan menunjukkan perbedaan profil target yang diprediksi pada kondisi analisis ini. Hasil ini bersifat hipotesis dan memerlukan validasi eksperimental.

7-hydroxymitragynine and speciogynine are indole alkaloids of Mitragyna speciosa (kratom) that share a similar scaffold but are thought to differ pharmacologically. This study compared the predicted molecular targets of both compounds and identified shared and compound-specific targets. A descriptive-comparative in silico study was performed using SwissTargetPrediction for Homo sapiens. The top 100 targets of each compound were compared by UniProt ID, target class, and probability value. 20 shared targets (20%) and 80 specific targets per compound were found, giving 180 unique targets (Jaccard index 0.11). The delta opioid receptor (OPRD1) had the highest probability for both compounds (0.439 for 7-hydroxymitragynine and 0.561 for speciogynine). Only nine speciogynine targets had a probability above zero, dominated by aminergic receptors (α2-adrenergic, dopamine, serotonin) and butyrylcholinesterase, whereas 99 targets of 7-hydroxymitragynine shared a uniformly low probability (0.106) and included kinases, proteases, and orexin receptors. The two compounds share only a small target overlap and point to distinct pharmacological profiles. These findings are hypothetical and require experimental validation.

PENDAHULUAN

Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) merupakan tanaman yang berasal dari familia rubiaceae yang tumbuh di Asia Tenggara dan secara tradisional digunakan untuk meningkatkan stamina serta meredakan nyeri. Daun kratom mengandung puluhan alkaloid indol dengan mitragynine sebagai konstituen utama (Kitajima et al., 2006; Sadre et al., 2016; Suhaimi et al., 2016). Saat ini kratom banyak digunakan bahkan secara global menunjukkan peningkatan sehingga menimbulkan perhatian pada aspek farmakologi, keamanan, dan regulasi (Kruegel & Grundmann, 2018). Diantara alkaloid kratom terkandung senyawa 7-hidroksimitragynine yang merupakan konstituen minor sekaligus metabolit

oksidatif mitragynine yang terbentuk melalui aktivitas CYP3A (Kamble et al., 2020; Kruegel & Grundmann, 2018). Senyawa tersebut diketahui memiliki efek yang lebih poten daripada mitragynine pada uji antinosiseptif hewan serta bekerja secara agonis parsial terhadap reseptor opioid mu (Matsumoto et al., 2005; Obeng et al., 2021). Potensi opioidnya menjadikan 7-hidroksimitraginin perlu dilakukan kajian mengenai potensi penyalahgunaan alkaloid kratom (Todd et al., 2020). Selain itu kratom juga terkandung senyawa speciogynine yang juga merupakan alkaloid minor dan merupakan diastereomer mitragynine pada karbon 3 (Wang et al., 2014). Namun berbeda dengan 7-hidroksimitragynine berdasarkan data farmakologi speciogynine sangat terbatas dan aktivitas opioidnya dilaporkan jauh lebih lemah (Kruegel & Grundmann, 2018). Perbedaan stereokimia dan gugus fungsi yang kecil tersebut berpotensi menggeser profil interaksi dengan protein target, termasuk target di luar sistem opioid.

Meskipun kedua senyawa tersebut memiliki karakteristik struktur yang berkaitan namun perbedaan gugus fungsi dan konfigurasi stereokimianya dapat memengaruhi kesesuaian spasial, distribusi interaksi nonkovalen, serta kemungkinan pengenalan molekul oleh protein target. Perbedaan tersebut membuka peluang adanya variasi profil target molekuler yang tidak terbatas pada reseptor opioid. Namun, informasi mengenai target protein potensial yang dapat membedakan 7-hidroksimitragynin dan speciogynine masih perlu dieksplorasi secara sistematis. Pendekatan komputasional berbasis kemiripan struktur dan informasi ligan yang telah diketahui dapat digunakan sebagai tahap awal untuk memetakan kemungkinan interaksi molekuler kedua senyawa tersebut. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mengeksplorasi profil target molekuler suatu senyawa adalah SwissTargetPrediction, merupakan platform prediksi berbasis web yang mengidentifikasi protein target potensial berdasarkan kemiripan struktur molekul dengan senyawa bioaktif yang telah diketahui targetnya. Platform ini mengintegrasikan informasi kemiripan struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) untuk memperkirakan kemungkinan suatu molekul berinteraksi dengan protein tertentu (Daina et al., 2017). Pendekatan ini memungkinkan eksplorasi target protein secara lebih luas tanpa membatasi analisis pada mekanisme farmakologi yang telah dilaporkan sebelumnya. Dengan demikian, penggunaannya relevan untuk mengidentifikasi kemungkinan target molekuler alternatif dari alkaloid kratom, khususnya senyawa yang data farmakologinya masih terbatas seperti speciogynine.

Perbandingan hasil prediksi target kedua senyawa dapat memberikan informasi mengenai tiga aspek utama, yaitu target molekuler yang diprediksi sama, target yang hanya teridentifikasi pada 7-hidroksimitraginin, dan target yang hanya teridentifikasi pada speciogynine. Target bersama dapat mengindikasikan kemungkinan adanya kesamaan potensi interaksi molekuler, sedangkan target spesifik dapat menunjukkan perbedaan profil interaksi yang layak diteliti lebih lanjut. Meskipun demikian, keberadaan target yang sama tidak secara langsung menunjukkan mekanisme kerja atau kekuatan ikatan yang identik. Demikian pula, target yang hanya muncul pada salah satu senyawa belum tentu benar-benar bersifat spesifik secara biologis karena hasil prediksi dapat dipengaruhi oleh kemiripan struktur, ketersediaan data ligan pembanding, dan ambang probabilitas yang digunakan.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan membandingkan prediksi target molekuler 7-hidroksimitraginin dan speciogynine menggunakan SwissTargetPrediction melalui identifikasi target bersama dan target spesifik dari masing-masing senyawa. Analisis dilakukan dengan membandingkan daftar protein target yang dihasilkan oleh kedua senyawa, mengevaluasi nilai probabilitas prediksi apabila tersedia, serta mengelompokkan target berdasarkan fungsi biologis dan keterlibatannya dalam jalur molekuler yang relevan. Pendekatan komparatif ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai persamaan dan perbedaan profil target potensial kedua alkaloid tersebut sekaligus menghasilkan hipotesis untuk penelitian farmakologi lanjutan. Penelitian sebelumnya telah mengevaluasi aktivitas farmakologis berbagai alkaloid kratom, termasuk 7-hidroksimitraginin dan speciogynine, terutama melalui karakterisasi interaksinya dengan reseptor opioid (Ellis et al., 2020; Kruegel et al., 2016) selanjutnya mengembangkan pendekatan *Public Health Assessment via Structural Evaluation* (PHASE) untuk memprediksi profil pengikatan 25 alkaloid kratom, termasuk kedua senyawa tersebut, dengan menitikberatkan pada reseptor opioid, adrenergik, dan serotonergik serta melakukan validasi eksperimental terhadap sejumlah target. Meskipun demikian, penelitian tersebut belum secara khusus menyajikan analisis komparatif terstruktur terhadap profil target potensial 7-hidroksimitraginin dan speciogynine berdasarkan keluaran SwissTargetPrediction, yang mencakup tingkat kesamaan target, distribusi kelas protein, dan relevansi fungsi biologisnya. Kebaruan penelitian ini terletak pada penggunaan analisis komparatif untuk mengidentifikasi irisan dan perbedaan target molekuler potensial antara 7-hidroksimitraginin dan speciogynine, bukan hanya mendeskripsikan target masing-masing

senyawa secara terpisah. Hasil penelitian diharapkan dapat memperluas pemahaman mengenai kemungkinan hubungan antara karakteristik struktur alkaloid kratom dan keragaman target proteinnya. Namun, hasil prediksi perlu ditafsirkan sebagai hipotesis komputasional yang memerlukan validasi lebih lanjut melalui pendekatan seperti molecular docking, analisis dinamika molekuler, pengujian interaksi ligan–protein, atau uji biologis yang sesuai.

METODE

Penelitian ini merupakan studi *in silico* deskriptif-komparatif yang dilakukan secara komputasional tanpa subjek manusia maupun hewan, sehingga tidak memerlukan lokasi penelitian tertentu. Objek penelitian adalah dua senyawa alkaloid kratom, yaitu 7-hidroksimitraginin dan speciogynine. Struktur kedua senyawa dimasukkan ke server SwissTargetPrediction (http://www.swisstargetprediction.ch) dengan organisme *Homo sapiens*.

Keluaran SwissTargetPrediction berupa 100 target teratas untuk setiap senyawa, yang memuat nama target, nama gen, UniProt ID, ChEMBL ID, kelas target, nilai probabilitas, dan jumlah ligan aktif yang diketahui (3D/2D). Nilai probabilitas dalam rentang 0 sampai 1 menunjukkan kepercayaan prediksi berdasarkan kemiripan terhadap ligan aktif yang diketahui. Kedua berkas keluaran diolah menggunakan skrip komputasi untuk menghitung jumlah target, distribusi kelas target, dan sebaran probabilitas.

Target bersama didefinisikan sebagai target dengan UniProt ID yang sama pada daftar kedua senyawa, sedangkan target spesifik adalah target yang hanya muncul pada salah satu daftar. Kemiripan kedua daftar dihitung dengan indeks Jaccard, yaitu jumlah target bersama dibagi jumlah target unik gabungan. Analisis dilakukan secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel serta gambar. Hasil prediksi diperlakukan sebagai hipotesis dan tidak ditafsirkan sebagai bukti aktivitas biologis.

HASIL & PEMBAHASAN

Prediksi Target Protein

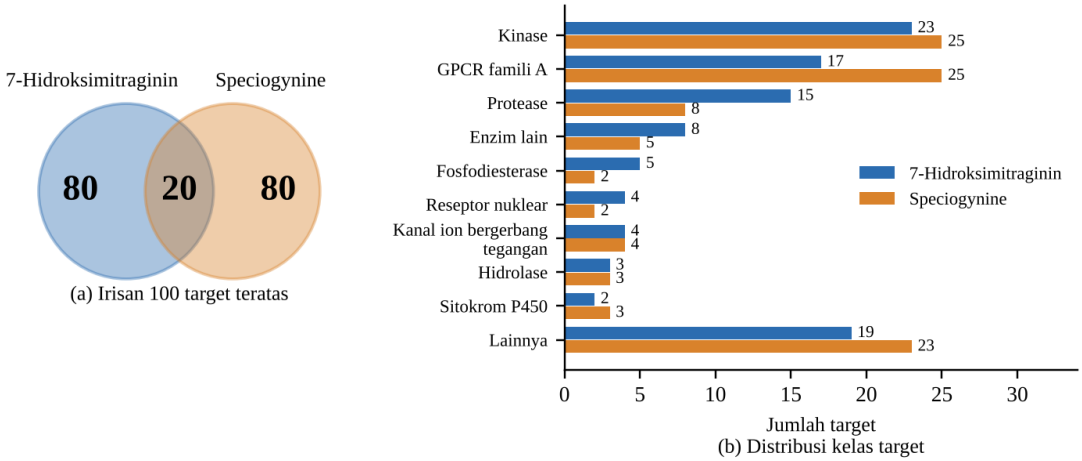
Server SwissTargetPrediction menghasilkan 100 target untuk masing-masing senyawa. Pada 7-hidroksimitraginin, seluruh target memiliki probabilitas lebih dari nol, tetapi 99 target menunjukkan nilai yang identik (0,106) dan hanya satu target yang menonjol, yaitu reseptor opioid delta (OPRD1) dengan probabilitas 0,439. Pada speciogynine hanya sembilan target berprobabilitas lebih dari nol, sedangkan 91 target lainnya bernilai nol atau dicantumkan tanpa dukungan kemiripan ligan. Reseptor opioid delta kembali menempati peringkat pertama dengan probabilitas 0,561, diikuti butirilkolinesterase (BCHE; 0,148) dan tujuh reseptor aminergik dengan probabilitas 0,096 (Tabel 3).

Distribusi kelas target kedua senyawa disajikan pada Tabel 1 dan Gambar 1. Kinase merupakan kelas terbesar pada 7-hidroksimitraginin (23 target), diikuti reseptor berpasangan protein G (GPCR) famili A (17 target) dan protease (15 target). Pada speciogynine, kinase dan GPCR famili A masing-masing berjumlah 25 target, sedangkan protease hanya 8 target. Dengan demikian, speciogynine lebih condong ke GPCR, sedangkan 7-hidroksimitraginin memiliki proporsi protease dan enzim yang lebih besar.

Tabel 1. Distribusi kelas target pada 100 target teratas

Kelas target	7-Hidroksimitraginin	Speciogynine
Kinase	23	25
GPCR famili A	17	25
Protease	15	8
Enzim lain	8	5
Fosfodiesterase	5	2
Reseptor nuklear	4	2
Kanal ion bergerbang tegangan	4	4
Hidrolase	3	3
Sitokrom P450	2	3
Total	100	100

Irisan kedua daftar target diperlihatkan pada Gambar 1a. Dari 100 target setiap senyawa terdapat 20 target bersama, 80 target khusus 7-hidroksimitragynine dan 80 target khusus speciogynine, sehingga diperoleh 180 target unik dengan indeks Jaccard 0,11 (20/180). Nilai ini menunjukkan tumpang tindih yang kecil antara kedua profil prediksi.



Gambar 1. Perbandingan prediksi target: (a) irisan 100 target teratas dan (b) distribusi kelas target

Target Bersama

Dua puluh target bersama tercantum pada Tabel 2. Komposisinya terdiri atas enam kinase, empat GPCR famili A, dua protease, dua fosfodiesterase, serta masing-masing satu transporter aktif primer (P-glikoprotein/ABCB1), reseptor nuklear (reseptor mineralokortikoid), kanal ion bergerbang tegangan (Kv1.3), sitokrom P450 (CYP19A1), protein pembaca epigenetik (BRD4), dan oksidoreduktase (IMPDH2). Satu-satunya target bersama dengan probabilitas > 0 adalah OPRD1 pada 19 target lainnya, speciogynine berprobabilitas nol, artinya target tersebut hanya muncul pada daftar speciogynine tanpa dukungan kemiripan ligan.

Tabel 2. Target bersama 7-hidroksimitraginin dan speciogynine

Gen	Target	Kelas	P (7-OH)	P (SPG)
OPRD1	Delta opioid receptor	GPCR famili A	0,439	0,561
BDKRB1	Bradykinin B1 receptor	GPCR famili A	0,106	0,000
JAK3	Tyrosine-protein kinase JAK3	Kinase	0,106	0,000
JAK2	Tyrosine-protein kinase JAK2	Kinase	0,106	0,000
CDK4/CCND1	Cyclin-dependent kinase 4/cyclin D1	Kinase	0,106	0,000
ABCB1	P-glycoprotein 1	Transporter aktif primer	0,106	0,000
NR3C2	Mineralocorticoid receptor	Reseptor nuklear	0,106	0,000
KCNA3	Voltage-gated potassium channel subunit Kv1.3	Kanal ion bergerbang tegangan	0,106	0,000
CDK1	Cyclin-dependent kinase 1	Kinase	0,106	0,000
ADORA2A	Adenosine A2a receptor	GPCR famili A	0,106	0,000
ADORA3	Adenosine A3 receptor	GPCR famili A	0,106	0,000
CYP19A1	Cytochrome P450 19A1	Sitokrom P450	0,106	0,000
CASP3	Caspase-3	Protease	0,106	0,000
PDE2A	Phosphodiesterase 2A	Fosfodiesterase	0,106	0,000
BRD4	Bromodomain-containing protein 4	Pembaca epigenetik	0,106	0,000
MET	Hepatocyte growth factor receptor	Kinase	0,106	0,000
PDE7A	Phosphodiesterase 7A	Fosfodiesterase	0,106	0,000
AURKB	Serine/threonine-protein kinase Aurora-B	Kinase	0,106	0,000
IMPDH2	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	Oksidoreduktase	0,106	0,000
MMP13	Matrix metalloproteinase 13	Protease	0,106	0,000

Reseptor opioid delta berperan dalam analgesia, regulasi suasana hati, dan respons terhadap stres (Che & Roth, 2023; Quirion et al., 2020), sehingga prediksi OPRD1 pada kedua senyawa konsisten dengan kerangka alkaloid kratom yang dikenal berinteraksi dengan reseptor opioid. Sebagai pembanding, alkaloid turunan mitragynine dilaporkan memiliki aktivitas pada reseptor opioid mu dan delta (Kruegel & Grundmann, 2018; Váradi et al., 2016). Target bersama non-opioid, seperti P-glikoprotein dan CYP19A1, perlu dicermati dari sisi interaksi obat dan metabolisme, tetapi karena speciogynine tidak memiliki probabilitas pada target-target tersebut, sehingga kesamaan keduanya belum dapat disimpulkan(Kamble et al., 2019).

Target Spesifik 7-Hidroksimitraginin dan Spesifik Speciogynine

Delapan puluh target spesifik 7-hidroksimitraginin didominasi kinase (17 target), GPCR famili A (13 target), dan protease (13 target), disusul enzim (8 target), fosfodiesterase (3 target), serta reseptor nuklear, kanal ion bergerbang tegangan, hidrolase, dan penghapus epigenetik (*eraser*) dengan masing-masing tiga target. Kelompok GPCR mencakup reseptor oreksin 1 dan 2 (HCRTR1/2), dopamin D4 (DRD4), serotonin 1D (HTR1D), reseptor nosiseptin (OPRL1), serta reseptor glutamat metabotropik 5 (GRM5). Target enzimatik dan kinase spesifik meliputi asetilkolinesterase (ACHE), EGFR, GSK3B, dan LRRK2, sedangkan reseptor nuklear spesifik meliputi reseptor androgen (AR), glukokortikoid (NR3C1), dan progesteron (PGR). Seluruh target ini berprobabilitas sama (0,106), sehingga urutan prioritasnya tidak dapat dibedakan dari keluaran SwissTargetPrediction saja. Sedangkan speciogynine memiliki 80 target spesifik yang didominasi GPCR famili A (21 target) dan kinase (19 target). Kelompok GPCR meliputi reseptor adrenergik α2A, α2B, dan α2C (ADRA2A/B/C), dopamin D2 dan D3 (DRD2, DRD3), serta serotonin 2A dan 1A (HTR2A, HTR1A), yang ketujuhnya berprobabilitas 0,096. Butirilkolinesterase (BCHE) menjadi target spesifik dengan probabilitas tertinggi (0,148) dengan 91 ligan aktif 3D dan 107 ligan aktif 2D. Target lain seperti reseptor adrenergik α1, HTR2B, HTR6, HTR7, dan OPRM1 tercantum tanpa probabilitas (0,000) sehingga hanya dapat dianggap sinyal yang sangat lemah (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Target Spesifik Masing-Masing Senyawa

Gen	Target	Kelas	Probabilitas
7-Hidroksimitraginin			
HCRTR1	Orexin receptor 1	GPCR famili A	0,106
HCRTR2	Orexin receptor 2	GPCR famili A	0,106
DRD4	Dopamine D4 receptor	GPCR famili A	0,106
HTR1D	Serotonin 1d (5-HT1d) receptor	GPCR famili A	0,106
OPRL1	Nociceptin receptor	GPCR famili A	0,106
GRM5	Metabotropic glutamate receptor 5	GPCR famili C	0,106
ACHE	Acetylcholinesterase	Hidrolase	0,106
EGFR	Epidermal growth factor receptor erbB1	Kinase	0,106
AR	Androgen Receptor	Reseptor nuklear	0,106
NR3C1	Glucocorticoid receptor	Reseptor nuklear	0,106
Speciogynine			
BCHE	Butyrylcholinesterase	Hidrolase	0,148
ADRA2A	Alpha-2a adrenergic receptor	GPCR famili A	0,096
ADRA2B	Alpha-2b adrenergic receptor	GPCR famili A	0,096
ADRA2C	Adrenergic receptor alpha-2	GPCR famili A	0,096
DRD2	Dopamine D2 receptor	GPCR famili A	0,096
DRD3	Dopamine D3 receptor	GPCR famili A	0,096
HTR2A	Serotonin 2a (5-HT2a) receptor	GPCR famili A	0,096
HTR1A	Serotonin 1a (5-HT1a) receptor	GPCR famili A	0,096
OPRM1	Mu opioid receptor	GPCR famili A	0,000
HTR7	Serotonin 7 (5-HT7) receptor	GPCR famili A	0,000

Hasil prediksi menunjukkan perbedaan profil target molekuler antara 7-hidroksimitragynine dan speciogynine. 7-hidroksimitragynine memperlihatkan distribusi target yang relatif beragam, dengan dominasi kinase, GPCR famili A, dan protease, sedangkan speciogynine lebih terkonsentrasi pada GPCR famili A dan kinase. Keterlibatan reseptor oreksin (HCRTR1/2), dopamin (DRD4), serotonin (HTR1D), nosiseptin (OPRL1), dan glutamat metabotropik (GRM5) pada 7-hidroksimitraginin mengindikasikan potensi keterkaitan dengan modulasi neurokimia, persepsi nyeri, dan regulasi perilaku. Hal ini relevan dengan penelitian (Kruegel & Grundmann, 2018) yang membahas farmakologi alkaloid kratom serta aktivitas opioid dan non-opioidnya. Namun, prediksi tersebut belum membuktikan adanya ikatan langsung ataupun efek fungsional pada reseptor-reseptor tersebut. Pada speciogynine, prediksi terhadap reseptor adrenergik α2, dopamin D2/D3, dan serotonin 5-HT2A/5-HT1A menunjukkan kemungkinan interaksi dengan sistem neurotransmisi monoaminergik. Sementara itu, BCHE menjadi target dengan probabilitas tertinggi (0,148), sehingga layak diprioritaskan untuk validasi lebih lanjut. Meskipun demikian, nilai probabilitas tersebut merupakan estimasi kemiripan senyawa dengan ligan

aktif yang diketahui, bukan ukuran afinitas ikatan atau potensi biologis secara langsung (Gfeller et al., 2014).

Perbedaan ini memperkuat pentingnya mengkaji kedua alkaloid secara terpisah, karena aktivitas farmakologis alkaloid kratom tidak dapat diasumsikan seragam. Literatur menunjukkan bahwa 7-hidroksimitraginin memiliki aktivitas agonis parsial pada reseptor μ-opioid, sedangkan informasi farmakologi speciogynine masih relatif terbatas (Kruegel & Grundmann, 2018; Váradi et al., 2016). Dengan demikian, kebaruan potensial penelitian ini terletak pada perbandingan profil target molekuler kedua alkaloid, bukan pada klaim bahwa seluruh target prediksi telah terbukti secara biologis. Target prioritas perlu dikonfirmasi melalui molecular docking, uji ikatan, atau pengujian fungsional.

Implikasi dan Keterbatasan Prediksi

Perbedaan profil menunjukkan bahwa modifikasi struktur yang kecil dapat mengubah target yang diprediksi. Speciogynine terprediksi lebih terarah pada reseptor aminergik dan BCHE, sedangkan 7-hidroksimitraginin menghasilkan daftar luas dengan probabilitas rendah yang seragam. Keseragaman nilai 0,106 pada 99 target menandakan bahwa prediksi 7-hidroksimitraginin bertumpu pada kemiripan terhadap sedikit ligan acuan, sehingga target di luar OPRD1 sebaiknya dipandang sebagai kandidat berkepercayaan rendah. Temuan lain yang perlu dicermati adalah OPRM1 tidak muncul pada 100 target teratas 7-hidroksimitraginin dan hanya tercantum dengan probabilitas nol pada speciogynine, padahal 7-hidroksimitraginin dikenal sebagai agonis reseptor opioid mu (Kruegel & Grundmann, 2018; Obeng et al., 2021). Hal ini memperlihatkan keterbatasan metode berbasis kemiripan ligan, yang bergantung pada cakupan data ChEMBL dan tidak mencerminkan afinitas maupun efikasi sesungguhnya. Oleh karena itu, daftar target dalam penelitian ini bersifat hipotesis dan perlu diverifikasi melalui penambatan molekul, uji ikatan reseptor, serta uji fungsional.

KESIMPULAN

Perbandingan prediksi SwissTargetPrediction menunjukkan bahwa 7-hidroksimitraginin dan speciogynine berbagi 20 dari 100 target (indeks Jaccard 0,11), dengan masing-masing 80 target spesifik. Reseptor opioid delta (OPRD1) adalah satu-satunya target bersama dengan probabilitas bermakna pada kedua senyawa. Speciogynine terprediksi berinteraksi dengan reseptor adrenergik α2, dopamin, serotonin, dan butirilkolinesterase, sedangkan target spesifik 7-hidroksimitraginin didominasi kinase, protease, dan reseptor oreksin dengan probabilitas rendah. Keterbatasan penelitian ini adalah ketergantungan pada satu perangkat prediksi, tidak ada validasi eksperimental, dan seragamnya probabilitas pada 7-hidroksimitraginin. Penelitian lanjutan perlu mengombinasikan penambatan molekul, analisis jaringan interaksi protein, dan uji *in vitro* pada target prioritas. Temuan ini memberikan dasar komputasional untuk memahami perbedaan profil target molekuler potensial kedua alkaloid kratom serta mendukung prioritisasi target biologis dalam penelitian lanjutan mengenai mekanisme kerja dan karakteristik farmakologisnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis berkontribusi dalam perumusan konsep dan desain penelitian, pengumpulan data prediksi target molekuler menggunakan SwissTargetPrediction, analisis dan interpretasi data, penelusuran literatur ilmiah, serta penyusunan dan revisi naskah artikel. Seluruh penulis yang terlibat telah meninjau dan menyetujui versi akhir naskah serta bertanggung jawab atas integritas dan keakuratan isi penelitian

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan, baik finansial maupun nonfinansial, yang dapat memengaruhi pelaksanaan penelitian, analisis data, interpretasi hasil, maupun proses publikasi artikel ini.

PERNYATAAN PENGGUNAAN AI

Dalam proses penyusunan naskah, penulis menggunakan teknologi kecerdasan buatan (Artificial Intelligence/AI), yaitu ChatGPT dari OpenAI, sebagai alat bantu untuk penyuntingan

bahasa, perbaikan struktur kalimat, dan peningkatan keterbacaan naskah ilmiah. AI tidak digunakan sebagai pengganti analisis ilmiah, validasi data, maupun pengambilan kesimpulan penelitian. Seluruh hasil analisis, interpretasi ilmiah, dan referensi yang digunakan merupakan tanggung jawab penulis. Penulis telah melakukan peninjauan dan verifikasi terhadap isi naskah sebelum diajukan untuk publikasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Che, T., & Roth, B. L. (2023). Molecular basis of opioid receptor signaling. *Cell*, *186*(24), 5203–5219. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.10.029

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*(October 2016), 1–13. https://doi.org/10.1038/srep42717

Ellis, C. R., Racz, R., Kruhlak, N. L., Kim, M. T., Zakharov, A. V., Southall, N., Hawkins, E. G., Burkhart, K., Strauss, D. G., & Stavitskaya, L. (2020). Evaluating kratom alkaloids using PHASE. *PLoS ONE*, *15*(3), 1–18. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229646

Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, *42*(W1), 32–38. https://doi.org/10.1093/nar/gku293

Kamble, S. H., Sharma, A., King, T. I., Berthold, E. C., León, F., Meyer, P. K. L., Kanumuri, S. R. R., McMahon, L. R., McCurdy, C. R., & Avery, B. A. (2020). Exploration of cytochrome P450 inhibition mediated drug-drug interaction potential of kratom alkaloids. *Toxicology Letters*, *319*, 148–154. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.11.005

Kamble, S. H., Sharma, A., King, T. I., León, F., McCurdy, C. R., & Avery, B. A. (2019). Metabolite profiling and identification of enzymes responsible for the metabolism of mitragynine, the major alkaloid of Mitragyna speciosa (kratom). *Xenobiotica*, *49*(11), 1279–1288. https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1552819

Kitajima, M., Misawa, K., Kogure, N., Said, I. M., Horie, S., Hatori, Y., Murayama, T., & Takayama, H. (2006). A new indole alkaloid, 7-hydroxyspeciociliatine, from the fruits of Malaysian Mitragyna speciosa and its opioid agonistic activity. *Journal of Natural Medicines*, *60*(1), 28–35. https://doi.org/10.1007/s11418-005-0001-7

Kruegel, A. C., Gassaway, M. M., Kapoor, A., Váradi, A., Majumdar, S., Filizola, M., Javitch, J. A., & Sames, D. (2016). Synthetic and Receptor Signaling Explorations of the Mitragyna Alkaloids: Mitragynine as an Atypical Molecular Framework for Opioid Receptor Modulators. *Journal of the American Chemical Society*, *138*(21), 6754–6764. https://doi.org/10.1021/jacs.6b00360

Kruegel, A. C., & Grundmann, O. (2018). The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. In *Neuropharmacology* (Vol. 134). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.026

Matsumoto, K., Horie, S., Takayama, H., Ishikawa, H., Aimi, N., Ponglux, D., Murayama, T., & Watanabe, K. (2005). Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb Mitragyna speciosa. *Life Sciences*, *78*(1), 2–7. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.086

Obeng, S., Wilkerson, J. L., León, F., Reeves, M. E., Restrepo, L. F., Gamez-Jimenez, L. R., Patel, A., Pennington, A. E., Taylor, V. A., Ho, N. P., Braun, T., Fortner, J. D., Crowley, M. L., Williamson, M. R., Pallares, V. L. C., Mottinelli, M., Lopera-Londoño, C., McCurdy, C. R., McMahon, L. R., & Hiranita, T. (2021). Pharmacological comparison of mitragynine and 7-hydroxymitragynine: In vitro affinity and efficacy for μ-opioid receptor and opioid-like behavioral effects in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *376*(3), 410–427. https://doi.org/10.1124/jpet.120.000189

Quirion, B., Bergeron, F., Blais, V., & Gendron, L. (2020). The Delta-Opioid Receptor; a Target for the Treatment of Pain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*(May), 1–11. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00052

Sadre, R., Magallanes-Lundback, M., Pradhan, S., Salim, V., Mesberg, A., Jones, A. D., & Dellapenna, D. (2016). Metabolite diversity in alkaloid biosynthesis: A multilane (diastereomer) highway for camptothecin synthesis in camptotheca acuminata. *Plant Cell*, *28*(8), 1926–1944. https://doi.org/10.1105/tpc.16.00193

Suhaimi, F. W., Yusoff, N. H. M., Hassan, R., Mansor, S. M., Navaratnam, V., Müller, C. P., & Hassan, Z. (2016). Neurobiology of Kratom and its main alkaloid mitragynine. *Brain Research Bulletin*, *126*, 29–40. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.015

Todd, D. A., Kellogg, J. J., Wallace, E. D., Khin, M., Flores-Bocanegra, L., Tanna, R. S., McIntosh, S., Raja, H. A., Graf, T. N., Hemby, S. E., Paine, M. F., Oberlies, N. H., & Cech, N. B. (2020). Chemical composition and biological effects of kratom (Mitragyna speciosa): In vitro studies with implications for efficacy and drug interactions. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–13. https://doi.org/10.1038/s41598-020-76119-w

Váradi, A., Marrone, G. F., Palmer, T. C., Narayan, A., Szabó, M. R., Le Rouzic, V., Grinnell, S. G., Subrath, J. J., Warner, E., Kalra, S., Hunkele, A., Pagirsky, J., Eans, S. O., Medina, J. M., Xu, J., Pan, Y. X., Borics, A., Pasternak, G. W., McLaughlin, J. P., & Majumdar, S. (2016). Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit β-Arrestin-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, *59*(18), 8381–8397. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00748

Wang, M., Carrell, E. J., Ali, Z., Avula, B., Avonto, C., Parcher, J. F., & Khan, I. A. (2014). Comparison of three chromatographic techniques for the detection of mitragynine and other indole and oxindole alkaloids in Mitragyna speciosa (kratom) plants. *Journal of Separation Science*, *37*(12), 1411–1418. https://doi.org/10.1002/jssc.201301389