

IDENTIFIKASI SENYAWA BIOAKTIF *Moringa oleifera* SEBAGAI ANTIINFLAMASI MELALUI LIGAN PADA *TOLL-LIKE RECEPTOR SIGNALING PATHWAY* UNTUK PREDIKSI PENCEGAHAN STUNTING SECARA *IN SILICO*

Kurniawati F^{1*}, Yuniastuti A¹, R Susanti¹, Nugrahaningsih WH¹

Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang

Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

*Email: friskakurnia19@gmail.com

Abstrak

*Stunting merupakan kondisi malnutrisi kronis pada balita. Dalam patofisiologi stunting, inflamasi berperan penting dengan menginduksi resistensi growth hormone (GH), meningkatkan kebutuhan nutrisi tubuh dan anemia. Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) bermanfaat menyembuhkan 24 penyakit metabolik kronis diantaranya adalah stunting. Tujuan penelitian ini untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif *Moringa oleifera* sebagai antiinflamasi melalui ligan pada Toll-like receptor signalling pathway untuk prediksi pencegahan stunting secara in silico. Metode penelitian ini yaitu deskriptif eksploratif dengan menggunakan database online Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, PubChem, PASS Online, SEA, SwissTargetPrediction, dan STRING. Hasil penelitian menunjukkan tanaman kelor mempunyai 6 senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antiinflamasi, yaitu ascorbic-acid, beta-carotene, caffeic-acid, kaempferol, quercetin, tocopherol. Skrining konstruksi network protein target diperoleh jalur pensinyalan antiinflamasi melalui KEGG pathway Toll-like receptor signaling pathway serta terdapat 9 protein target yang berperan dalam jalur pensinyalan tersebut yakni NF-kappa-B essential modulator (IKBKG), Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha (PIK3R1), Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform (PIK3CA), Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform (PIK3CB), Toll-like receptor 4 (TLR4), Mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit (NFKB1), RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (AKT1), Caspase-8 (CASP8). Adapun terdapat 4 senyawa bioaktif kelor yang memiliki interaksi dengan protein tersebut yaitu caffeic-acid, kaempferol, quercetin, dan tocopherol.*

Kata kunci: antiinflamasi, in silico, kelor, stunting, TLR signaling pathway

1. PENDAHULUAN

Stunting merupakan kondisi malnutrisi kronis pada balita, sehingga terjadi kegagalan proses pertumbuhan untuk mencapai potensi pertumbuhan linier (De Onis dan Branca, 2016). Kondisi malnutrisi ini terjadi dalam jangka waktu yang lama antara kehamilan sampai umur 24 bulan (Bloem dkk., 2013). Berdasarkan studi epidemiologi, menunjukkan bahwa pemberian ASI dan praktik pemberian makanan pendamping ASI yang kurang optimal, infeksi berulang dan defisiensi mikronutrien merupakan faktor penentu stunting yang penting (Prendergast dan Humphrey, 2014). Adanya stunting menunjukkan bahwa asupan gizi kurang optimal tidak hanya untuk pertumbuhan, tetapi juga untuk fungsi penting tubuh lainnya, seperti perkembangan otak dan sistem kekebalan tubuh (Bloem dkk., 2013). Kondisi balita stunting merupakan suatu masalah gizi yang dialami oleh jutaan balita di dunia (Kemenkes RI, 2018).

Stunting bisa dipicu oleh adanya kontaminan dari makanan karena terdapat mikroba patogen. Makanan yang terkontaminasi akan masuk ke saluran pencernaan yang memicu ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus sehingga mengubah struktur, fungsi, dan kemampuan regenerasi epitel usus yang mengubah proses metagenomik dan metatranskriptomik. Selain itu, kebutuhan zat gizi yang mengandung protein dan zat gizi mikro yang tidak terpenuhi, membuat anak akan rentan mengalami stunting. Stunting cenderung meningkatkan kerentanan terhadap infeksi akibat pelepasan sitokin proinflamasi yang menyebabkan anak berpotensi mengalami sindrom metabolik di kemudian hari. Dalam patofisiologi stunting, inflamasi berperan penting dengan menginduksi resistensi hormon pertumbuhan, peningkatan kebutuhan nutrisi tubuh dan anemia (Putra dkk., 2021). Sitokin proinflamasi yang diketahui menghambat osifikasi endokondral adalah TNF α , IL-1

(khususnya IL-1 β) dan IL-6. Konsentrasi tinggi sitokin ini menekan pertumbuhan dengan cara mengurangi proliferasi kondrosit dan hipertrofi serta meningkatkan apoptosis (Millward, 2017).

Moringa oleifera merupakan tanaman utama di Asia dan Afrika termasuk dalam family Moringaceae (Vergara-Jimenez dkk., 2017). Tanaman ini menarik karena kontribusinya dalam senyawa bioaktif. Berdasarkan penelitian di Uganda, tanaman kelor bermanfaat menyembuhkan 24 penyakit metabolik kronis diantaranya adalah stunting (Kasolo dkk., 2010; Putra dkk., 2021). Umumnya bagian tanaman yang paling banyak digunakan adalah bagian daun, kaya akan vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolik, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isotiosianat, tannin, dan saponin (Leone dkk., 2015). Terapi kelor terkait dengan efek farmakologis antiinflamasi, antibakteri dan antioksidannya oleh fitokimia seperti flavonol dan asam fenolik (Mbikay, 2012). Serbuk daun kelor dapat mereduksi proses inflamasi khususnya pada stunting. Akan tetapi, mekanisme peran daun kelor dalam mereduksi inflamasi pada stunting belum diketahui secara pasti (Susanto dkk., 2018).

Teknik *in silico* membantu dalam mengidentifikasi target obat melalui alat komputasi, Penelitian ini melibatkan proses *virtual screening* (VS) untuk menghasilkan kandidat molekul obat dan menghubungkannya dengan target obat. Metode tersebut meningkatkan efektifitas dan efisien untuk penemuan obat baru, serta dapat diketahui mekanisme peran kandidat obat pada target. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif *Moringa oleifera* sebagai antiinflamasi melalui ligan pada *Toll-like receptor signaling pathway* untuk prediksi pencegahan stunting secara *in silico*.

2. METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif eksploratif. Penelitian deskriptif adalah penelitian yang menggunakan metode tertentu untuk memberikan gambaran tentang suatu fenomena, situasi atau peristiwa. Sedangkan penelitian eksploratif adalah penelitian yang bertujuan untuk menemukan informasi tentang topik/masalah yang belum dipahami secara baik. Dalam hal ini, penelitian deskriptif eksploratif yang digunakan adalah untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif dari kelor (*Moringa oleifera*) sebagai ligan pada *Toll-like receptor signaling pathway* dalam pencegahan stunting secara *in silico*.

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari perangkat keras (*hardware*) yakni Laptop ASUS X441B 14 Processor AMD Dual Core A9-9425 bga dan perangkat lunak (*software*) terdiri dari database online *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*, PubChem, PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) Online, SEA (*Similarity Ensemble Approach*), *SwissTargetPrediction*, dan STRING (*Search Tool for Retrieval of Interacting Genes/Proteins*). Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa bioaktif daun kelor (*Moringa oleifera*) dari database online.

2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1 Koleksi Senyawa Bioaktif Kelor (*Moringa oleifera*)

Senyawa bioaktif kelor dikoleksi dari database *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* di laman <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search> dengan keyword "*Moringa oleifera*" lalu memilih bagian daun.

2.2.2 Unifikasi Senyawa Bioaktif Kelor (*Moringa oleifera*)

Senyawa bioaktif pada bagian daun tanaman kelor yang sudah dikoleksi, kemudian diunifikasi dengan mengoleksi SMILES masing-masing senyawa menggunakan PubChem pada laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

2.2.3 Skrining Senyawa Bioaktif Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Skrining senyawa bioaktif kelor dilakukan melalui uji PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). Database PASS memungkinkan untuk memperkirakan kemungkinan profil aktivitas biologis senyawa organik mirip obat berdasarkan rumus strukturnya (Filimonov dkk.,

2014). Uji PASS dilakukan secara online pada laman <http://www.way2drug.com/passonline/predict.php>.

2.2.4 Prediksi Protein Target

Prediksi protein target menggunakan aplikasi web SEA (*Similarity Ensemble Approach*) diakses pada laman <https://sea.bkslab.org/> dan *SwissTargetPrediction* diakses pada laman <http://www.swisstargetprediction.ch/>.

2.2.5 Desain Konstruksi *Network Protein Target Senyawa Bioaktif Daun Kelor (Moringa oleifera)*

Untuk mengetahui hubungan protein target dari senyawa bioaktif daun kelor dan analisis pathway aktivitas biologi terutama inflamasi yang dipengaruhi protein-protein tersebut, maka dilakukan pembuatan jejaring interaksi protein target menggunakan web online STRING pada laman <https://string-db.org/>.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Koleksi dan Unifikasi Senyawa Bioaktif Kelor (*Moringa oleifera*)

Koleksi senyawa bioaktif suatu tanaman dapat menggunakan database online yang menyediakan data terkait fitokimia, tanaman obat, dan etnobotani dari berbagai negara di dunia. Penelitian ini menggunakan database *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* untuk koleksi senyawa bioaktif daun kelor. Pencarian senyawa fitokimia dilakukan dengan menggunakan nama ilmiah atau umum tanaman kemudian memilih bagian daun. Hasil pencarian dapat diunduh dalam bentuk PDF atau spreadsheet. Berdasarkan hasil koleksi senyawa bioaktif daun kelor diperoleh 10 senyawa. Selanjutnya dilakukan unifikasi untuk mencari canonical SMILES menggunakan database PubChem (Tabel 1). Unifikasi senyawa menggunakan database PubChem bertujuan untuk memperoleh canonical SMILES, adapun fungsi canonical SMILES adalah untuk memprediksi bioaktivitas setiap senyawa dengan menggunakan web PASS online.

Tabel 1. Koleksi dan Unifikasi Senyawa Fitokimia Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Senyawa	Rumus Molekul	Canonical SMILES
<i>Ascorbic-acid</i>	C ₆ H ₈ O ₆	C(C(C1C=C(C(=O)O1)O)O)O
<i>Beta-carotene</i>	C ₄₀ H ₅₆	CC1=C(C(CCC1)(C)C)C=CC(=CC=CC(=CC=CC=C(C)C=CC=C(C)C=CC2=C(CCCC2(C)C)C)C
<i>Caffeic-acid</i>	C ₉ H ₈ O ₄	C1=CC(=C(C=C1C=CC(=O)O)O)O
<i>Kaempferol</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O
<i>Niazimin</i>	C ₁₈ H ₂₅ NO	CCOC(=O)NCC1=CC=C(C=C1)OC2C(C(C(O2)C)O)C(=O)C)O
<i>Oxalate</i>	C ₂ O ₄ -2	C(=O)(C(=O)[O-])[O-]
<i>Oxalic-acid</i>	C ₂ H ₂ O ₄	C(=O)(C(=O)O)O
<i>Quercetin</i>	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O
<i>Ribovlavin</i>	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	CC1=CC2=C(C=C1C)N(C3=NC(=O)NC(=O)C3=N2)C(C(C(CO)O)O)O
<i>Tocopherol</i>	C ₃₁ H ₅₂ O ₃	CC1=C(C(=C(C2=C1OC(CC2)(C)CCCC(C)CCCC(C)CCC(C)C)OC(=O)C)C

3.2 Skrining Senyawa Bioaktif Daun Kelor (*Moringa oleifera*)

Skrining senyawa bioaktif daun kelor bertujuan untuk memperoleh senyawa yang paling potensial sebagai antiinflamasi pada stunting. Skrining menggunakan database PASS Online menunjukkan nilai Pa (*Potential Activity*) dan Pi (*Potential Inhibitory*). Nilai Pa lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 ($0,5 < Pa < 0,7$) berarti senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang cukup tinggi dalam skala laboratorium sedangkan nilai lebih dari 0,7 ($Pa > 0,7$), maka senyawa

tersebut memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi dan hasilnya tidak berbeda signifikan dengan uji pada skala laboratorium (Chelliah, 2008). Berdasarkan hasil skrining dengan P_a lebih dari 0,5 diperoleh 6 senyawa bioaktif daun kelor yang berpotensi sebagai antiinflamasi (Tabel 2).

Tabel 2. Nilai Hasil Skrining PASS Online

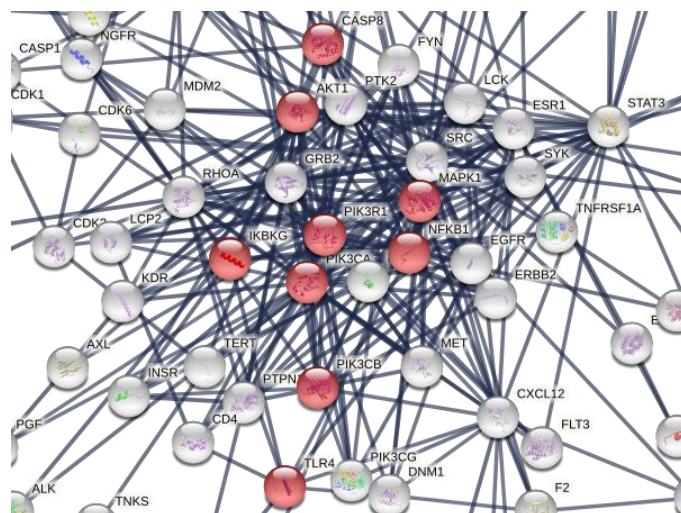
Senyawa	P_a	Aktivitas
<i>Ascorbic-acid</i>	0,779	<i>Antiinflammatory</i>
<i>Beta-carotene</i>	0,69	<i>Antiinflammatory</i>
<i>Caffeic-acid</i>	0,651	<i>Antiinflammatory, intestinal</i>
<i>Kaempferol</i>	0,676	<i>Antiinflammatory</i>
<i>Quercetin</i>	0,689	<i>Antiinflammatory</i>
<i>Tocopherol</i>	0,846	<i>Antiinflammatory</i>

3.3 Prediksi Protein Target

Setelah mengoleksi senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi, selanjutnya adalah mengoleksi protein target masing-masing senyawa untuk mengetahui jalur inflamasi yang berpengaruh. Protein target dikoleksi menggunakan web SEA (*Similarity Ensemble Approach*) dan *SwissTargetPrediction*. Kedua aplikasi berbasis web tersebut memperkirakan target makromolekul dari suatu senyawa didasarkan pada kesamaan struktur 2D dan 3D (Daina dkk., 2019). Pada SEA (*Similarity Ensemble Approach*), interpretasi hasil prediksi protein target dibagi menjadi tiga kluster dengan warna yang berbeda yaitu biru, hijau dan putih. Pada penelitian ini, memilih protein target yang ada pada kluster hijau dan biru karena menunjukkan ikatan kuat hingga sangat kuat dengan senyawa bioaktif. Adapun pada *SwissTargetPrediction*, protein target yang memiliki prediksi ikatan kuat akan disajikan pada urutan teratas disertai dengan keterangan probabilitas berwarna hijau. Pada penelitian ini protein target yang dipilih adalah protein yang memiliki probabilitas rendah sampai tinggi.

3.4 Desain Konstruksi *Network Protein Target Senyawa Bioaktif Daun Kelor (Moringa oleifera)*

Protein target yang sudah dikoleksi kemudian dicari UniProt untuk dapat dilakukan analisis lanjut menggunakan STRING (*Search Tool for Retrieval of Interacting Genes/Proteins*). Analisis STRING bertujuan untuk membuat jejaring yang menghubungkan semua kandidat protein target, guna mendapatkan gambaran terkait pathway biologi inflamasi yang dipengaruhi oleh protein-protein tersebut (Szklarczyk dkk., 2019). Skor korelasi interaksi yang digunakan pada analisis STRING yaitu 0,9 yang menunjukkan korelasi tertinggi (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil Analisis STRING dengan Koefisien Korelasi 0,9

KEGG pathway yang digunakan untuk analisis STRING adalah *Toll-like receptor signaling* pathway, karena memainkan peran penting dalam memicu respon kekebalan bawaan terhadap infeksi patogen dari berbagai mikroba yang berujung pada ekspresi sitokin inflamasi dan mediator lainnya (Kawasaki dan Kawai, 2014). Peran translokasi mikroba pada stunting, menyebabkan inflamasi mukosa dan sistemik oleh kerusakan epitel yang dimediasi patogen (Amadi dkk., 2021). Terjadinya inflamasi memicu peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 β , dan IL-6 yang menyebabkan penghambatan pertumbuhan tulang. Oleh karena itu, jalur inflamasi *Toll-like receptor signaling* pathway dapat digunakan dalam pencegahan stunting.

Hasil analisis STRING *Toll-like receptor signaling* pathway diperoleh 4 senyawa bioaktif yang memiliki DPT (*Direct Protein Target*). Senyawa *caffeic-acid* memiliki DPT (*Direct Protein Target*) *NF-kappa-B essential modulator* (IKBKKG), *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform* (PIK3CA), *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform* (PIK3CB), *Toll-like receptor 4* (TLR4), *Mitogen-activated protein kinase 1* (MAPK1), *Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit* (NFKB1), senyawa *kaempferol* memiliki DPT (*Direct Protein Target*) *Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha* (PIK3R1), *RAC-alpha serine/threonine-protein kinase* (AKT1), senyawa *quercetin* memiliki DPT (*Direct Protein Target*) *Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha* (PIK3R1), *RAC-alpha serine/threonine-protein kinase* (AKT1), dan senyawa *tocopherol* memiliki DPT (*Direct Protein Target*) *RAC-alpha serine/threonine-protein kinase* (AKT1), *Caspase-8* (CASP8).

Berdasarkan pendekatan *in silico* dalam penelitian ini, dapat diketahui bahwa senyawa bioaktif daun kelor berpotensi sebagai antiinflamasi melalui jalur persinyalan *Toll-like receptor signaling* pathway untuk pencegahan stunting. Senyawa bioaktif kelor berperan sebagai ligan yang akan berinteraksi dengan protein target, diharapkan dapat menekan atau mengurangi inflamasi dengan demikian menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1 β , dan IL-6. Melalui penghambatan sitokin tersebut maka pertumbuhan linier dapat ditingkatkan.

4. KESIMPULAN

Senyawa *caffeic-acid*, *kaempferol*, *quercetin*, dan *tocopherol* tanaman kelor (*Moringa oleifera*) berpotensi sebagai ligan untuk pencegahan stunting melalui aktivitas antiinflamasi pada *Toll-like receptor signaling* pathway dengan protein target *NF-kappa-B essential modulator* (IKBKKG), *Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha* (PIK3R1), *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform* (PIK3CA), *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform* (PIK3CB), *Toll-like receptor 4* (TLR4), *Mitogen-activated protein kinase 1* (MAPK1), *Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit* (NFKB1), *RAC-alpha serine/threonine-protein kinase* (AKT1), dan *Caspase-8* (CASP8).

DAFTAR PUSTAKA

- Amadi, B., Zyambo, K., Chandwe, K., Besa, E., Mulenga, C., Mwakamui, S., Siyumbwa, S., Croft, S., Banda, R., Chipunza, M., Chifunda, K., Kazhila, L., VanBuskirk, K., & Kelly, P., (2021), Adaptation of the small intestine to microbial enteropathogens in Zambian children with stunting, *Nature Microbiology*, 6(4), pp. 445-454.
- Bloem, M. W., de Pee, S., Hop, L. T., Khan, N. C., Lailou, A., Minarto, Moench-Pfanner, R., Soekarjo, D., Soekirman, Solon, J. A., Theary, C., & Wasantwisut, E., (2013), Key strategies to further reduce stunting in Southeast Asia: Lessons from the ASEAN countries workshop, *Food and nutrition bulletin*, 34(2_suppl), pp. S8-S16.
- Chelliah, D. A., (2008), Biological activity prediction of an ethno medicinal plant *Cinnamomum camphora* through bio-informatics, *Ethnobotanical Leaflets*, 2008(1), pp. 22.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V., (2019), SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules, *Nucleic Acids Research*, 47(W1), pp. W357-W364.
- De Onis, M., and Branca, F., (2016), Childhood stunting: A global perspective, In *Maternal and Child Nutrition*, 12, pp. 12-26.

- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V., (2014), Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), pp. 444-457.
- Kawasaki, T., and Kawai, T., (2014), Toll-like receptor signaling pathways, *Frontiers in Immunology*, 5, pp. 461.
- Kemkes RI., (2018), Situasi Balita Pendek (Stunting) di Indonesia, *Buletin Jendela Data Dan Informasi Kesehatan. Semester I*.
- Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S., (2015), Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview, *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), pp. 12791-12835.
- Mbikay, M., (2012), Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review, *Frontiers in pharmacology*, 3, pp. 24.
- Millward, D. J., (2017), Nutrition, infection and stunting: The roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children, *Nutrition Research Reviews*, 30(1), pp. 50-72.
- Prendergast, A. J., and Humphrey, J. H., (2014), The stunting syndrome in developing countries, *Paediatrics and International Child Health*, 34(4), pp. 250-265.
- Putra, A. I. Y. D., Setiawan, N. B. W., Sanjiwani, M. I. D., Wahyuniari, I. A. I., & Indrayani, A. W., (2021), Nutrigenomic and biomolecular aspect of *Moringa oleifera* leaf powder as supplementation for stunting children, *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 6(1), pp. 60113.
- Susanto, H., Hernowati, T. E., & Indra, M. R., (2017), Efficacy of *Moringa oleifera* Leaf Powder as Nutrigenomic Therapy Against Malnutrition and Metabolic Perturbation Related Diseases: a Preliminary Study of Madura Islands Variety, *1st International Conference in One Health (ICOH 2017)*, pp. 271-275. Atlantis Press.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N. T., Morris, J. H., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C., (2019), STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets, *Nucleic Acids Research*, 47(D1), pp. D607-D613.
- Vergara-Jimenez, M., Almatrafi, M. M., & Fernandez, M. L., (2017), Bioactive components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease, *Antioxidants*, 6(4), pp. 91.