

## MOLECULAR DOCKING, PHARMACOKINETIC, AND TOXICITY STUDIES OF *Momordica balsamina* AS BACE1 INHIBITORS

Aqidatun Naffiah Choirunniza<sup>1)</sup>, Siti Zamilatul Azkiyah<sup>2)\*</sup>,

<sup>1)</sup>Magister Kimia, Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

<sup>2)</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Ibrahimy Situbondo, Indonesia

Email\*: [st.zamilatulazkiyah@gmail.com](mailto:st.zamilatulazkiyah@gmail.com)

### ABSTRAK

Penyakit alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif yang disebabkan oleh akumulasi  $\beta$ -amiloid yang erat kaitannya dengan reseptor BACE1. *Momordica balsamina* menjadi salah satu tanaman yang menarik untuk diteliti potensinya sebagai penghambat BACE1 dikaitkan dengan efek antioksidannya serta kemampuan neuroprotektif pada tanaman spesies lain yang masih dalam satu genus. Tujuan penelitian ini adalah menilai potensi *Momordica balsamina* sebagai inhibitor BACE1 melalui analisis molecular docking, farmakokinetik, dan toksisitas guna mengidentifikasi kandidat terapi alzheimer yang potensial. Penelitian dilakukan menggunakan berbagai perangkat lunak dan web server, termasuk KnapSack, PubChem, Way2Drug, PyRx, PyMol, Discovery Studio, SwissADME, dan ProTox. Molecular docking dilakukan dengan AutoDock Vina yang terintegrasi di PyRx, divalidasi melalui redocking, serta divisualisasikan menggunakan Discovery Studio. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa labiatenic acid memiliki afinitas terhadap BACE1 dengan binding affinity -8,4 kcal/mol. Senyawa uji memenuhi aturan Lipinski dan memiliki toksisitas rendah, namun tidak memiliki kemampuan dalam menembus BBB, yang dapat menghambat efektivitasnya sebagai terapi AD. Senyawa *Momordica balsamina* potensial sebagai obat terapi Alzheimer meskipun pengembangan lebih lanjut terkait penghantaran obat diperlukan kedepannya guna meningkatkan penetrasi BBB.

**Kata kunci :** alzheimer, *in silico*, *Momordica balsamina*

### ABSTRACT

*Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder caused by the accumulation of  $\beta$ -amyloid which is closely related to the BACE1 receptor. *Momordica balsamina* is one of the interesting plants to study for its potential as a BACE1 inhibitor which is associated with its antioxidant effects and neuroprotective abilities in other plant species in the same genus. The purpose of this study was to assess the potential of *Momordica balsamina* as a BACE1 inhibitor through molecular docking, pharmacokinetic, and toxicity analysis to identify potential Alzheimer's therapeutic candidates. The study was conducted using various software and web servers, including KnapSack, PubChem, Way2Drug, PyRx, PyMol, Discovery Studio,*

*SwissADME, and ProTox. Molecular docking was performed using AutoDock Vina integrated in PyRx, validated through redocking, and visualized using Discovery Studio. Molecular docking results showed that labiatic acid has an affinity for BACE1 with a binding affinity of -8.4 kcal/mol. The test compound meets Lipinski's rule and has low toxicity, but does not have the ability to penetrate the BBB, which may hinder its effectiveness as an AD therapy. Momordica balsamina compounds have the potential to be Alzheimer's therapeutic drugs, although further development related to drug delivery is needed in the future to increase BBB penetration.*

**Keywords:** *alzheimer, in silico, Momordica balsamina*

## PENDAHULUAN

Prevalensi alzheimer di Indonesia mencapai perkiraan 1,2 juta jiwa pada tahun 2016 dan diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 4 juta penderita di tahun 2050 (1). Namun sangat disayangkan sebagian besar masyarakat Indonesia masih awam dengan istilah ini dan menganggap bahwa gejala penyakit Alzheimer merupakan efek penuaan yang normal (2). Penyakit ini merupakan salah satu penyakit neurodegenerative yang sifatnya progresif. Tanda gejala yang muncul biasanya tergantung pada hingga stadium mana penyakit ini telah berkembang. Beberapa gejala yang biasa muncul bisa menghambat aktivitas sehari-hari dengan tanda seperti apatis, depresi, gangguan komunikasi, disorientasi, hingga perubahan perilaku (3).

Penurunan fungsi kognitif pada penderita Alzheimer erat kaitannya dengan penumpukan protein amiloid-beta ( $A\beta$ ) yang merupakan hasil pembelahan protein prekursor amiloid (APP) oleh beta-sekretase dan gamma-sekretase. Akumulasi  $A\beta$  ini seiring berjalannya waktu akan bersifat toksik bagi neuron dengan terbentuknya oligomer (3). BACE1 (*Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1*) merupakan suatu  $\beta$ -sekretase yang terlibat dalam pembentukan peptida  $\beta$ -amiloid, yang merupakan komponen dominan pada alzheimer (4). Dalam penanganan Alzheimer penghambat BACE1 merupakan obat utama yang digunakan untuk memperlambat produksi  $A\beta$  (5).

*Momordica balsamina* dipandang sebagai tanaman dengan potensi sebagai kandidat obat Alzheimer. Hasil uji antioksidan menggunakan metode dot plot dan TLC menunjukkan ekstrak daging buah *Momordica balsamina* memiliki aktivitas antioksidan yang baik utamanya pada ekstrak aseton (0,279 mg/mL) menunjukkan IC50 terendah dibandingkan dengan asam galat standar (0,4 mg/mL) dan diosgenin (0,42 mg/mL) (6). Efek neuroprotektif dari tanaman dengan satu genus yang sama yaitu *Momordica charantia* juga diketahui memiliki efek neuroprotektif dalam model Alzheimer tikus yang diinduksi skopolamin dengan hasil pengurangan memori yang hilang dengan jalan inhibisi peroksidasi lipid serta aktivitas

asetilkolinesterase (7).

Kajian terkait *in silico* ditempuh sebagai pendekatan untuk meminimalkan resiko kegagalan dalam pengembangan obat. Molecular docking sendiri digunakan untuk memprediksi pose pengikatan ligan pada kompleks struktur target protein berenergi rendah (8). Di samping pengkajian terkait ikatan ligan dan protein, mekanisme aksi suatu obat juga dipengaruhi oleh farmakokinetika dan toksisitasnya. Profil farmakokinetik suatu obat baru penting diketahui karena digunakan untuk menentukan keberadaan zat aktif didalam tubuh yang selanjutnya juga akan menentukan aktivitas farmakologisnya. Sedangkan uji toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas atau keamanan suatu senyawa aktif tanaman (9,10).

Oleh karena pengembangan obat alzheimer seringkali difokuskan dalam kemampuan penghambatannya pada BACE1, serta belum adanya studi mengenai aktivitas *Momordica balsamina* sebagai kandidat obat Alzheimer, penelitian ini dimaksudkan untuk mendapatkan gambaran interaksi dan aktivitas senyawa *Momordica balsamina* sebagai obat alzheimer dimana studi meliputi molecular docking terhadap target terapi BACE1, uji farmakokinetik, dan uji toksisitas.

## **METODE**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan yaitu seperangkat komputer windows 10 pro spesifikasi processor Intel Core i7-4770 CPU 3.40 GHz GPU 350 MHz 4 Core, RAM 16 GB Samsung, SSD 512 GB Teamgroup, VGA Integrated Intel HD Graphics dengan beberapa aplikasi dan webserver lainnya seperti KnapSack ([https://www.knapsackfamily.com/knapsack\\_core/top.php](https://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php)), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>), Way2Drug (<https://www.way2drug.com/passonline/predict.php>), PyRx, PyMol, Discovery Studio, SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>), dan ProTox ([https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound\\_input](https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_input)). Sedangkan bahan yang digunakan meliputi senyawa aktif dari tanaman *Momordica balsamina* yang potensial sebagai obat alzheimer, senyawa kontrol berupa Donepezil sebagai pembanding yang telah digunakan dalam tata laksana alzheimer, serta protein target BACE1 (PDB ID:4DJU) beserta ligan alaminya yang diperoleh dari pangkalan data Protein Data Bank.

### **Analisis Fisikokimia dan Farmakokinetika**

Senyawa aktif yang akan diuji diperoleh dari Knapsack. Masing-masing senyawa kemudian dilakukan skrining aktivitasnya menggunakan webform Way2drug (11). Identifikasi sifat fisikokimia dan farmakokinetika senyawa aktif *Momordica balsamina* yang potensial sebagai kandidat obat alzheimer dilakukan dengan memasukkan canonical SMILE pada SwissADME. Parameter fisikokimia meliputi BM, Log-P, HBA, HBD, dan TPSA. Sedangkan prediksi farmakokinetik

didasarkan nilai ADME yang meliputi parameter GI Absorption, P-gp, Bioavailability Score, inhibitor CYP1A2, CYP219, CYP2C9, CYP 2D6, CYP34A, dan BBB permeant (10).

#### **Prediksi Toksisitas**

Prediksi toksisitas senyawa aktif *Momordica balsamina* dilakukan menggunakan ProTox dengan memasukkan canonical SMILE masing-masing senyawa untuk memprediksi toksisitas oral (LD50) serta toksisitas lain meliputi parameter organ toxicity dan toxicity end points (12).

#### **Preparasi Makromolekul dan Senyawa Uji**

Makromolekul BACE1 (PDB ID: 4DJU) yang didapat dari RCSB PDB dipisahkan protein dan ligan alaminya menggunakan aplikasi Discovery Studio. Residu-residu yang terdapat pada protein target dan molekul air juga dihilangkan hingga mendapatkan reseptor dan ligan yang bersih. Hasil reseptor dan ligan alami kemudian disimpan dengan format .pdb (13). Preparasi senyawa *Momordica balsamina* yang menunjukkan potensial sebagai kandidat obat alzheimer dilakukan dengan menyimpan struktur 3D senyawa dalam format .sdf yang selanjutnya akan diubah menjadi format .pdb (10). Ligan kemudian akan dilakukan minimisasi energi dengan Open Babel di PyRx yang hasilnya kemudian disimpan dalam format .pdbqt (11).

#### **Validasi Metode Docking**

Validasi metode docking dilakukan dengan redocking ligan alami pada protein yang telah bersih. Redocking dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Hasil redocking kemudian uji menggunakan PyMOL untuk melihat nilai Root Mean Square Deviation (RMSD). Parameter dianggap valid jika nilai  $RMSD \leq 2\text{Å}$ . Proses ini diperlukan untuk mencari letak konformasi ligan terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat massa struktur dan besar gridbox (13).

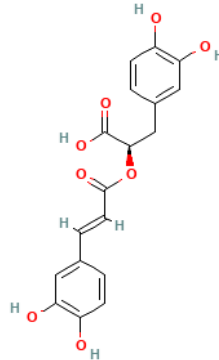
#### **Molekular Docking dan Visualisasi Hasil Docking**

Docking senyawa dilakukan menggunakan Autodock Vina yang terintegrasi di PyRx. Hasil docking diperoleh berupa binding affinity atau energi afinitas hasil interaksi antara protein target dan ligan senyawa uji maupun kontrol (14). Pengaturan koordinat grid box yang digunakan berdasarkan acuan dari hasil koordinat ligan dari hasil redocking ligan alami yang digunakan pada proses validasi metode docking (10). Hasil docking dianalisis menggunakan Discovery Studio untuk menentukan residu asam amino pada yang berinteraksi pada masing-masing senyawa baik ligan alami, senyawa kontrol, maupun senyawa uji (15).

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Sebanyak 40 senyawa aktif *Momordica balsamina* yang didapatkan dari webserver Knapsack. Hasil aktivitas masing-masing senyawa yang diuji menggunakan Way2drug menunjukkan terdapat 1 senyawa yang diambil sebagai

kandidat obat alzheimer yaitu Labiatenic acid (PubChem CID 5281792) yang memiliki aaktivitas potensial sebagai inhibitor lipid peroksidase dan antioksidan. Struktur ligan uji yang didapatkan dari PubChem dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Senyawa Labiatenic Acid

Hasil karakteristik fisikokimia menggunakan webserver SwissADME dari senyawa uji dapat dilihat pada Tabel 1. Sedangkan pada Tabel 2. ditampilkan analisis farmakokinetika.

Tabel 1 Karakteristik Fisikokimia Ligan Uji

Senyawa	BM (g/mol)	Log-P	HBD	HBA	TPSA (Å)
Labiatenic Acid	360,31	1,58	5	8	144,52

Keterangan: BM = Berat Molekul (<500 g/mol), Log P = Logaritma oktanol (<5), HBA = Hydrogen Bond Acceptors (<10), HBD = Hydrogen Bond Donor (< 5), TPSA = Topology Polar Surface Area (20-130 Å)

Tabel 2 Prediksi Farmakokinetika Ligan Uji

Parameter Farmakokinetika	Hasil	
<b>Absorpsi</b>	<b>GI Absorption</b>	Rendah
	<b>P-gp Substrat</b>	Tidak
	<b>Bioavailability Score</b>	0,56
<b>Distribusi</b>	<b>BBB Permeant</b>	Tidak
<b>Metabolisme</b>	<b>CYP1A2</b>	Tidak
	<b>CYP2C19</b>	Tidak
	<b>CYP2C9</b>	Tidak
	<b>CYP2D6</b>	Tidak
	<b>CYP3A4</b>	Tidak

Sifat fisikokimia menjadi hal penting dalam penemuan kandidat obat baru karna mempengaruhi profil farmakokinetika suatu senyawa dalam tubuh (16). Aturan Lipinski atau Lipinski Rules of Five merupakan rangkaian kriteria untuk mengetahui sifat fisika dan kimia dari suatu senyawa melalui pengamatan permeabilitas obat dengan aktivitas biologi dan farmakologi tertentu. Aturan ini

juga digunakan untuk mempertimbangkan apakah senyawa aktif dapat diadministrasikan secara oral (17). Menurut aturan Lipinski, suatu senyawa kandidat obat oral harus memenuhi beberapa parameter, yaitu memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai log P (lipofilitas) tidak lebih dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, serta jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10 (10). Parameter lain yaitu Topology Polar Surface Area (TPSA) digunakan untuk mengevaluasi kemampuan suatu obat dalam menembus sel. Senyawa dengan bioavailabilitas yang baik umumnya memiliki nilai TPSA dalam rentang 20–130 Å (16). Sifat fisikokimia dari senyawa uji *Momordica balsamina* memenuhi kriteria dan berat molekul yang dipersyaratkan dimana menandakan bahwa senyawa akan memiliki waktu absorpsi singkat karena molekul yang lebih kecil cenderung lebih mudah menembus membrane biologis (18). Nilai log-P senyawa Labiatenic Acid juga masuk dalam batasan yang telah ditetapkan aturan Lipinski yaitu LogP ideal masuk dalam rentang 1,35 – 1,8 menunjukkan kelarutan yang baik (19). Hasil pengujian parameter lain seperti HBD, dan HBA menunjukkan senyawa memiliki bioavailabilitas oral yang baik dimana nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen akan mempengaruhi sifat kimiafisika, seperti titik lebur, keasaman, kelarutan dalam air, titik didih, dan kemampuan dalam membentuk kelat suatu senyawa (18). Adapun TPSA merupakan satu-satunya parameter yang dilanggar, hal ini menjadi perhatian dikarenakan TPSA memprediksi parameter transpor obat termasuk adsorpsi dan penetrasi otak dimana nilai TPSA yang lebih tinggi mungkin menunjukkan kelarutan yang lebih baik tetapi berpotensi memiliki permeabilitas yang buruk (19).

Hasil prediksi farmakokinetika dari senyawa Labiatenic Acid menunjukkan kemampuan absorpsi melalui jalur gastrointestinal yang rendah yang tidak memungkinkan proses absorpsi pada pemberian oral (20). Senyawa bukan merupakan P-gp substrat sehingga senyawa yang diuji tidak akan mengalami efluks aktif kembali ke matriks ekstraseluler yang berarti berpotensi memiliki permeabilitas membran yang lebih baik dan bioavailabilitas yang lebih tinggi karena tidak dipompa keluar konsentrasi senyawa dalam sirkulasi sistemik dan di tempat target akan tinggi (12). Bioavailability score yang didapatkan adalah 0,56 yang berarti senyawa tidak akan menjadi ion pada pH 6 dan memenuhi seluruh kriteria Lipinski (21). Metabolisme obat secara umum akan berlangsung di liver dengan adanya enzim sitokrom P450 (CYP) (20). CYP memiliki beberapa model isoform yang terdiri atas senyawa substrat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 (16). CYP1A2 dapat mengaktifkan senyawa karsinogenik, sementara CYP2C19 berperan dalam eliminasi dan inaktivasi zat. CYP2C9 memodulasi metabolisme obat lain, sedangkan CYP2D6 dan CYP3A4 menjalankan proses biotransformasi melalui oksidasi, hidrosilasi, atau dealkilasi untuk mempermudah ekskresi obat. Inhibitor dari masing-masing enzim ini dapat mempengaruhi metabolisme dan efektivitas obat dalam tubuh (10,12). Senyawa uji

*Momordica balsamina* bukanlah substrat atau inhibitor bagi enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 sehingga kecil kemungkinan terjadi interaksi metabolik dengan enzim-enzim tersebut. BBB (*Blood Brain Barrier*) merupakan kemampuan suatu obat untuk menembus sawar darah otak (12). Berdasarkan data yang diperoleh senyawa tidak memiliki permeabilitas terhadap BBB. Kemampuan suatu senyawa untuk menembus BBB sangat penting dalam pengembangan obat AD, karena obat harus mencapai sistem saraf pusat untuk memberikan efek terapeutik (22). Ketidakmampuan Labiatenic Acid menembus BBB dapat menjadi kendala dalam efektivitasnya sebagai kandidat obat AD, kecuali jika dikembangkan teknologi penghantaran obat khusus (23). Salah satu penghantaran obat yang dapat dipertimbangkan adalah menggunakan pembawa nanopartikel yang berperan dalam peningkatan permeabilitas BBB. Pembawa berbasis nanopartikel berukuran 1–200 nm menunjukkan hasil yang menjanjikan sebagai pembawa obat dengan rute intranasal terkait penelitian AD (24).

Prediksi toksisitas senyawa uji *Momordica balsamina* menggunakan webserver ProTox didapatkan data LD50 dan toksisitas lain yang ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3 Hasil Toksisitas Senyawa Uji

Senyawa	LD50 (mg/Kg BB)	Kelas Toksisitas	Active Organ Toxicity	Active Toxicity End Points
Labiatenic Acid	5000	5	Nephrotoxicity	Immunotoxicity, BBB-barrier, Clinical toxicity

LD50 merupakan rata-rata dosis tunggal dari suatu senyawa yang dapat menyebabkan 50% kematian pada subjek uji dalam satuan mg/kg. Predicted toxicity class dinyatakan dalam rentang kelas 1 – 6, dimana semakin besar angka yang diperoleh maka prediksi toksik suatu senyawa akan semakin baik, sebaliknya jika semakin kecil nilai yang didapat maka prediksi toksik suatu senyawa akan semakin buruk. Berdasarkan hasil prediksi toksisitas menggunakan webserver Protox, nilai LD50 dari senyawa yang dianalisis menunjukkan bahwa senyawa tersebut termasuk dalam kategori yang tidak terlalu beracun. Labiatenic Acid memiliki LD50 sebesar 5000 mg/kg yang diklasifikasikan dalam kelas toksisitas 5, menunjukkan bahwa senyawa ini tergolong sedikit beracun (17). Berdasarkan hasil analisis toksisitas organ dan end points, senyawa uji menunjukkan potensi nefrotoksisitas (dapat mengganggu fungsi ginjal dalam menjaga homeostasis tubuh), immunotoksisitas (efek samping xenobiotik pada sistem imun), serta senyawa ini juga diprediksi memiliki efek terhadap sawar darah-otak (BBB) yang dapat meningkatkan risiko efek samping pada sistem saraf pusat. Selain itu molekul senyawa kandidat obat kemungkinan juga akan gagal dalam uji klinis karena toksisitasnya (25).

BACE1 (*β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme*) merupakan makromolekul yang ditargetkan dalam pengembangan terapi alzheimer. Pemilihan target tersebut berdasarkan peranannya dalam pathogenesis alzheimer dan validitasnya sebagai target farmakologis dalam uji *in silico* (4,26). BACE1 merupakan enzim utama dalam jalur pembentukan plak  $\beta$ -amiloid, yang berkontribusi pada degenerasi neuron dalam AD. Penghambatan BACE1 bertujuan untuk mengurangi produksi  $\beta$ -amiloid dan memperlambat progress dari penyakit (27).

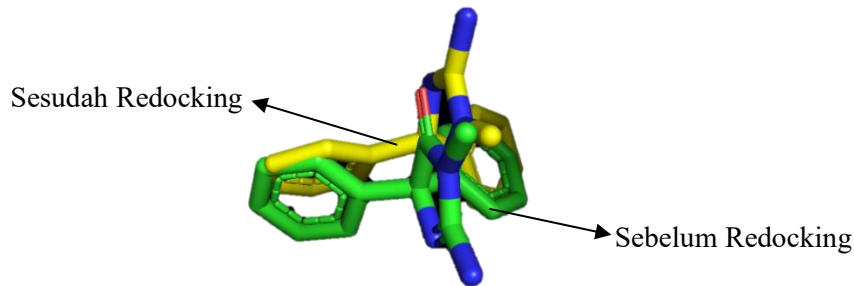
Persiapan makromolekul merupakan langkah awal dalam proses docking molekuler dengan mengunduh struktur kristal protein dalam format Protein Data Bank (.pdb) dari RCSB PDB. Struktur BACE1 (PDB ID: 4DJU) dipilih berdasarkan kualitas kristalografi (X-ray diffraction), resolusi tinggi, serta relevansinya dalam terapi alzheimer (28). Proses persiapan dilakukan menggunakan aplikasi Discovery Studio, di mana protein dipisahkan dari ligan alami untuk mendapatkan reseptor yang bersih. Molekul air dan residu yang tidak diperlukan juga dihilangkan untuk menghindari gangguan dalam proses docking. Ligan asli tetap dianalisis sebagai kontrol untuk mengevaluasi keakuratan metode docking yang digunakan. Makromolekul yang telah diproses kemudian disimpan dalam format .pdb, yang siap digunakan dalam simulasi docking molekuler (29).

Senyawa aktif *Momordica balsamina* yang memiliki potensi sebagai terapi alzheimer dipreparasi dengan cara diminimasi energinya dengan menggunakan Open Babel tool di aplikasi PyRx. Hal ini bertujuan menurunkan energi potensial ligan sehingga senyawa akan lebih stabil dalam kondisi biologis. Selain itu, minimasi akan memperbaiki geometri dan menghilangkan tegangan molekul dimana kedua faktor ini akan mempengaruhi hasil docking. Ligand dengan energi yang optimal juga cenderung memiliki afinitas yang lebih baik terhadap target sehingga hal ini akan meningkatkan akurasi dari interaksi ligan-protein (11).

Validasi metode docking dilakukan dengan menambatkan kembali (redocking) ligan alami pada reseptor BACE1 menggunakan PyRx. Langkah ini pemastian akurasi metode docking dengan jalan evaluasi kesesuaian posisi ligan sebelum dan sesudah docking. Hal ini menjadi penting karna untuk menilai apakah parameter dapat diterapkan pada analisis senyawa uji (26). Pengaturan grid box ditentukan berdasarkan area aktif reseptor yang menjadi lokasi interaksi dengan ligan. Untuk BACE1, digunakan grid box dengan ukuran  $21,48 \times 20,60 \times 22,62$  dengan pusat koordinat  $x = 22,18$ ,  $y = 10,59$ ,  $z = 20,03$ . Pengaturan ini harus memastikan bahwa daerah aktif protein tercakup sepenuhnya, sehingga ligan dapat menemukan posisi terbaiknya dalam proses docking (29). Redocking dilakukan sebanyak tiga kali, dengan hasil nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) dari PyMOL yang diperoleh adalah  $0,912 \text{ \AA}$  ( $\pm 0,193$ ) yang memenuhi kriteria validasi dengan batas  $\leq 2,0 \text{ \AA}$ . Nilai RMSD sendiri merupakan nilai yang menunjukkan tingkat perbedaan posisi ligan sebelum dan sesudah docking. Hal ini menunjukkan bahwa parameter

docking yang digunakan telah sesuai dan dapat diterapkan untuk analisis interaksi senyawa uji dengan target yang dipilih (17).

Hasil 3 kali replikasi redocking untuk validasi metode docking didapatkan nilai RMSD 0,912 Å ( $\pm$  0,193). Grid box hasil validasi digunakan untuk docking senyawa uji dengan target BACE1. Gambaran tumpang tindih ligan alami sebelum dan sesudah redocking dapat dilihat pada Gambar 2.

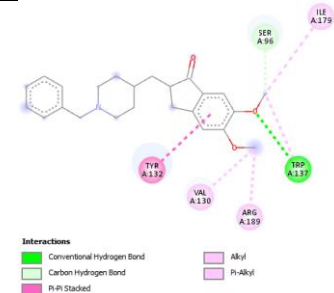
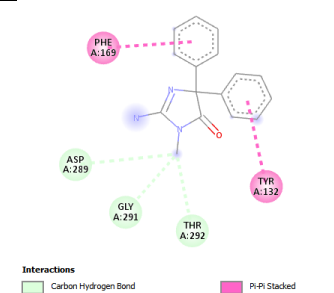


Gambar 2. Tumpang Tindih Ligan Alami Sebelum dan Sesudah Redocking

Hasil docking senyawa uji dan obat kontrol didapatkan nilai binding affinity dan divisualisasi yang dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa senyawa aktif dari *Momordica balsamina* memiliki interaksi dengan target protein BACE1 (PDB ID: 4DJU) yang berperan dalam patogenesis Alzheimer. Parameter yang dianalisis mencakup binding affinity (energi ikatan) dan residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan. Hasil docking dibandingkan dengan ligan alami serta obat standar donepezil sebagai inhibitor referensi. Binding affinity menggambarkan probabilitas ligan terikat ke reseptor. Semakin rendah nilai dari binding affinity maka menunjukkan nilai ikatan yang semakin stabil. Sementara itu, kesamaan residu asam amino menggambarkan terjadinya ikatan pada tempat ikatan yang sama (binding site similarity) sehingga menimbulkan efek farmakologi yang relevan (10).

Tabel 4 Hasil Docking dan Visualisasi Ligan Uji dan Kontrol

Protein	Senyawa	Binding Affinity (Kkal/mol)	Residu Asam Amino	Visualisasi
BACE1	Labiaticnic Acid	-8,4	GLU <sup>72</sup> THR <sup>293</sup> SER <sup>71</sup> GLY <sup>74</sup> ASP <sup>93</sup> TRP <sup>137</sup> VAL <sup>130</sup> TYR <sup>132</sup>	

Protein	Senyawa	Binding Affinity (Kkal/mol)	Residu Asam Amino	Visualisasi
BACE1	Donepezil	-8,7	SER <sup>96</sup> TYR <sup>132</sup> ILE <sup>179</sup> ARG <sup>189</sup> VAL <sup>130</sup> TRP <sup>137</sup>	
BACE1	Ligan Native	-8,1	ASP <sup>289</sup> GLY <sup>291</sup> THR <sup>292</sup> TYR <sup>132</sup> PHE <sup>169</sup>	

BACE1 merupakan enzim utama dalam pembentukan plak  $\beta$ -amiloid, sehingga inhibisinya dapat memperlambat progresi alzheimer. Hasil docking menunjukkan bahwa Labiatenic Acid memiliki binding affinity yang lebih rendah (-8,4 kcal/mol) dibandingkan dengan senyawa kontrol (- 8,7 kcal/mol) namun memiliki binding affinity yang lebih tinggi dibandingkan dengan ligan alaminya (- 8,1 kcal/mol). Senyawa labiatenic acid memiliki residu aktif TYR132, yang juga merupakan residu yang berinteraksi dengan ligan alami BACE1. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji berpotensi menargetkan situs aktif enzim yang relevan dengan aktivitas biologisnya. Meskipun nilai binding affinity senyawa uji masih lebih rendah dibandingkan dengan obat donepezil, interaksi dengan residu aktif yang relevan menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi sebagai inhibitor BACE1.

## SIMPULAN

Penelitian ini mengevaluasi interaksi senyawa aktif dari *Momordica balsamina* terhadap BACE1 (PDB ID: 4DJU) menggunakan molecular docking, dengan hasil menunjukkan bahwa Labiatenic Acid memiliki afinitas yang baik meskipun masih lebih rendah dibandingkan inhibitor standar seperti Donepezil. Analisis farmakokinetik mengungkapkan bahwa senyawa uji memenuhi aturan Lipinski, menunjukkan potensi bioavailabilitas yang baik. Namun, kekurangannya adalah rendahnya kemampuan labiatenic acid dalam menembus BBB. Evaluasi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki tingkat toksisitas rendah dengan LD50 dalam kategori aman. Validasi metode docking dengan redocking menghasilkan RMSD  $\leq 2 \text{ \AA}$ , menandakan bahwa parameter yang digunakan telah sesuai.

Pengembangan selanjutnya dapat difokuskan pada modifikasi struktur senyawa untuk meningkatkan afinitas ikatan, penggunaan sistem penghantaran obat untuk meningkatkan penetrasi BBB, serta uji *in vivo* untuk memvalidasi keamanan dan efektivitasnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Arfina A. Pengaruh Edukasi Terhadap Pengetahuan Masyarakat Tentang Deteksi Dini Alzheimer Di Kelurahan Labuh Baru Pekanbaru. *Heal Care J Kesehat.* 2021;10(01):256–61.
2. Farina N, Hassan E, Theresia I, Fitri FI, Suswanti I, Sani TP, et al. Awareness, attitudes, and beliefs of dementia in Indonesia. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2024;16(2):1–8.
3. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front Aging Neurosci.* 2022;14(March):1–16.
4. Gnanaraj C, Sekar M, Fuloria S, Swain SS, Gan SH, Chidambaram K, et al. In Silico Molecular Docking Analysis of Karanjin against Alzheimer's and Parkinson's Diseases as a Potential Natural Lead Molecule for New Drug Design, Development and Therapy. *Molecules.* 2022;27(9).
5. Hampel H, Vassar R, Strooper B De, Hardy J, Willem M, Zhou J, et al. The  $\beta$ -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease *Harald.* 2021;89(21):745–56.
6. Matseke B, Mapfumari S, Mothibe M. Qualitative Phytochemical Profiling and In Vitro Antioxidant Potential Evaluation of South African *Momordica Balsamina* Linn Fruit Pulp. *Life.* 2025;15(1).
7. Mohanty SK, Nayak Y. A review on: nutraceutical and neuroprotective approaches of *Momordica charantia* L. fruits against neurodegenerative disease. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2024;13(5):739–45.
8. Maden SF, Sezer S, Acuner SE. Fundamentals of Molecular Docking and Comparative Analysis of Protein–Small-Molecule Docking Approaches. In: *Molecular Docking - Recent Advances similar* [Internet]. Lond: IntechOpen; 2022. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
9. Bahi RRR, Herowati R, Harmastuti N. Studi Biokemoinformatika Kandungan Kimia Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai Antihiperqlikemia serta Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones.* 2020;17(2):466.
10. Sifaiya L, Hasan R, Choirunniza AN. Kajian molekular docking , farmakokinetik dan toksisitas tanaman pegagan ( *Centella asiatica* L .) terhadap target terapi antidepresan. *PHARMASIPHA Pharm J Islam Pharm.* 2024;8(2):26–40.
11. Josaphat F, Fadlan A. Molecular Docking of Acetylacetone-Based Oxindole Against Indoleamine 2,3-Dioxygenase: Study of Energy Minimization. *Walisongo J Chem.* 2023;6(2):149–57.
12. Febri FA, Chilfi T, Salamah AF, Wilipangga A. Analisis Farmakokinetik Dan Toksisitas Pada Kandungan Fenolik Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Menggunakan In Silico pkCMS Dan Prottox II. *J Bina Cipta Husada.* 2023;19(1):108–17.

13. Lohita Sari B, Lily Elfrieda NSA, Marsuan K, Sapitri P, Hafidh A. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN STUDI IN SILICO EKSTRAK BUAH PALA (*Myristica fragrans* Houtt). *J Farmamedika (Pharmamedica Journal)*. 2022;7(1):28–40.
14. Ikhtira DA, Rochman F, Lestari SR. Evaluasi senyawa bioaktif *Nasturtium montanum* Wall. sebagai kandidat agen antipiretik terhadap reseptor prostaglandin syntase 2 (PTGS2) secara in silico. *Ber Biol*. 2023;22(3):323–34.
15. Sari IW, Junaidin J, Pratiwi D. STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR  $\alpha$ -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2. *J Farmagazine*. 2020;7(2):54.
16. Abdullah SS, Putra PP, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth EJ, Abdullah RPI, et al. ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA, FARMAKOKINETIK DAN TOKSIKOLOGI PADA PERICARPIUM PALA (*Myristica fragrans*) SECARA ARTIFICIAL INTELLIGENCE. *Chem Prog*. 2021;14(2):81.
17. Inayah I, Aini FN, Hadisoebroto G. Studi In Silico Senyawa dari Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap Protein Dihydrofolate Reductase (4KM2) pada *Mycobacterium tuberculosis*. *J Sabdariffarma*. 2024;12(1):32–50.
18. Astuty P, Komari N. Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase. *J Nat Sci*. 2022;2(1):1–9.
19. Nhlapho S, Nyathi MHL, Ngwenya BL, Dube T, Telukdarie A, Munien I, et al. Druggability of Pharmaceutical Compounds Using Lipinski Rules with Machine Learning. *Sci Pharm*. 2024;3(4):177–92.
20. Deviana KZ, Diniatik D. Analisis Penambatan Molekuler dan Prediksi Toksisitas dan ADME Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase IV dari Senyawa Aktif *Momordica charantia* L. sebagai Antidiabetes. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones)*. 2021;18(2):361.
21. Arief I, Hairunnisa H. Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian In Silico. *JambJChem [Internet]*. 2022;4(2):1–11. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
22. Pardridge WM. Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimer's Dement [Internet]*. 2009;5(5):427–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.06.003>
23. Reardon S. Alzheimer's drug sneaks through blood–brain barrier. *Nature*. 2014;1(November):5–6.
24. Koning LA De, Vazquez-matias DA, Beaino W, Vugts DJ, Dongen GAMS Van, Flier WM Van Der, et al. Drug delivery strategies to cross the blood-brain barrier in Alzheimer's disease : a comprehensive review on three promising strategies. *J Prev Alzheimer's Dis [Internet]*. 2025;(April):100204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100204>
25. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res* . 2024;52:W513–20.
26. Iman K, Mirza MU, Mazhar N, Vanmeert M, Irshad I, Kamal MA. In silico Structure-based Identification of Novel Acetylcholinesterase Inhibitors Against Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2018;17(1):54–68.
27. Alhawarri MB, Al-Thiabat MG, Dubey A, Tufail A, Fouad D, Alrimawi BH, et al. ADME profiling, molecular docking, DFT, and MEP analysis reveal cissamaline,

- cissamanine, and cissamdine from *Cissampelos capensis* L.f. as potential anti-Alzheimer's agents . RSC Adv. 2024;14(14):9878–91.
28. Geethanjali T, Logesh Kumar S, Keerthish Sujana B, Lakshmi Prabhaa M, Kousikan K, Lakshmi Priya S V, et al. Comparative Molecular Docking Analysis of Phytoconstituents against Alzheimer's Disease Targets- An In-Silico Approach. Int J Res Pharm Sci. 2021;12(2):1579–89.
  29. Hasan R, Herowati R. Molecular Docking and Pharmacokinetic Studies of *Moringa oleifera* As Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones. 2024;11(1):80–8.