

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL DAN PREDIKSI ADMET SENYAWA
METABOLIT SEKUNDER TANAMAN KELOR (*Moringa oleifera* L.)
SEBAGAI INHIBITOR BACE1**

Kirka Dwi Apriali*, Efi Triana, Meigita Indah Farhani, Arina Khoirunnisa, Yuniar
Alfain Nur'aini

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

* Korespondensi penulis : kirka18001@mail.unpad.ac.id

Diterima : 13 Desember 2021

Direvisi : 18 April 2022

Disetujui : 4 Juni 2022

Copyright © 2022 Universitas Pakuan



FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi is licensed under a
Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License

ABSTRAK

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya deposisi amiloid, kusut neurofibrillary, disfungsi sinaptik, dan kematian sel saraf. Patofisiologi utama dari neurodegeneratif yaitu adanya produksi yang berlebihan atau akumulasi β -amiloid ($A\beta$), yang memiliki beberapa efek merusak pada aktivitas sinaptik. $A\beta$ dihasilkan dari protein prekursor amiloid (APP) melalui pembelahan proteolitik oleh enzim pembelahan APP situs-1 (BACE1). Terapi farmakologi untuk alzheimer pada saat ini hanya berfungsi untuk mengurangi gejalanya saja dan tidak berpengaruh pada perkembangan penyakit alzheimer. *Moringa oleifera* L. atau kelor memiliki efek nootropik dan dapat meningkatkan memori serta melindungi dari neurodegenerasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa niazirin yang terdapat pada tanaman kelor memiliki interaksi terbaik dengan reseptor BACE1 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -4,13 kkal/mol yang memiliki ikatan hidrogen pada gugus alkoksi dengan asam amino ARG68 dan ASN175 serta interaksi hidrofobik pada gugus benzena dengan LEU228. Niazirin memiliki profil farmakokinetik yang baik dan dapat menembus sawar darah otak yang sesuai dengan desain obat alzheimer.

Kata kunci: Penambatan Molekuler; ADMET; BACE1; Alzheimer; *Moringa oleifera* L.

**MOLECULAR DOCKING STUDY AND ADMET PREDICTION OF SECONDARY
METABOLIC COMPOUNDS OF MORINGA OLEIFERA L. AS A BACE1
INHIBITOR**

ABSTRACT

Alzheimer's is a neurodegenerative disease characterized by amyloid deposition, neurofibrillary tangles, synaptic dysfunction, and neuronal cell death. The main pathophysiology of neurodegeneration is the overproduction or accumulation of β -amyloid ($A\beta$), which has several deleterious effects on synaptic activity. $A\beta$ is generated from amyloid precursor protein (APP) via proteolytic cleavage by the APP site-1 cleavage enzyme (BACE1). Pharmacological therapy for Alzheimer's at this time only serves to reduce the symptoms and has no effect on the development of Alzheimer's disease. *Moringa oleifera* L. or Moringa has nootropic effects and can improve memory and protect against neurodegeneration. The results showed that the niazirin found in Moringa

plants had the best interaction with the BACE1 receptor as indicated by a bond energy value (ΔG) of -4.13 kcal/mol which has hydrogen bonds in the alkoxy group with the amino acids ARG68 and ASN175 as well as hydrophobic interactions. on the benzene group with LEU228. Niazirin has a good pharmacokinetic profile and can cross the blood-brain barrier in accordance with Alzheimer's drug design.

Keywords: Molecular docking, ADMET, BACE1, Alzheimer, *Moringa oleifera* L.

PENDAHULUAN

Kasus demensia yang ada di dunia telah mencapai lebih dari 45 juta dan telah diprediksi pada tahun 2050 akan mengalami kenaikan sekitar tiga kali lipat. Alzheimer merupakan penyakit yang termasuk ke dalam bentuk umum dari demensia, karena sekitar 60%-80% dari kasus demensia adalah alzheimer. Dari data pada tahun 2016 menunjukkan bahwa kasus alzheimer di Indonesia mencapai 1,2 juta jiwa (WHO, 2021). Berdasarkan laporan pada *Alzheimer's Association* tahun 2020 menyatakan bahwa kasus meninggal yang disebabkan oleh alzheimer pada tahun 2018 yaitu mencapai 122.019 jiwa. Di Amerika alzheimer termasuk kedalam urutan keenam dalam penyebab utama kematian. Penyakit alzheimer merupakan penyakit demensia kronis yang bergantung pada usia (>60 tahun). Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan adanya deposisi amiloid, kusut neurofibrillary, disfungsi sinaptik, dan kematian sel saraf. Patofisiologi utama dari neurodegeneratif yaitu adanya produksi yang berlebihan atau akumulasi β -amiloid ($A\beta$), yang memiliki beberapa efek merusak pada aktivitas sinaptik. $A\beta$ dihasilkan dari protein prekursor amiloid (APP) melalui pembelahan proteolitik oleh enzim pembelahan APP situs-1 (BACE1) (Das & Yan, 2017).

Terapi farmakologi untuk alzheimer pada saat ini hanya berfungsi untuk mengurangi gejalanya saja dan tidak berpengaruh pada perkembangan penyakit alzheimer. Untuk itu pendekatan terapi untuk alzheimer dilakukan dengan mencegah proses neurodegeneratif pada

fase awal sebelum manifestasi klinis (Bachurin et al., 2017; Cumming et al., 2012). Salah satu protein yang digunakan sebagai target dalam penemuan obat untuk alzheimer yaitu protein BACE1. Protein BACE1 ini berperan dalam proses pembentukan $A\beta$, sehingga apabila protein BACE1 dihambat bisa berpotensi sebagai terapi alzheimer (Coimbra et al., 2018).

Moringa oleifera L. atau tanaman kelor yang termasuk kedalam famili *Moringaceae* memiliki senyawa bioaktif, antara lain vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolat, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isothiocyanate, tanin dan saponin. Bagian tanaman termasuk daun, akar, kulit kayu, getah, bunga, buah, biji, dan minyak biji telah dilaporkan memiliki efek nutrisi dan obat yang tinggi. Dalam alzheimer, tanaman kelor dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif yang tinggi. Penelitian pada model tikus yang diinduksi homosistein menunjukkan bahwa tanaman kelor dapat mengurangi hiperfosforilasi tau dan patologi $A\beta$ pada penyakit alzheimer (Mahaman et al., 2018). Berdasarkan fakta tersebut, tanaman kelor berpotensi untuk dipelajari lebih lanjut dalam pengembangan obat alzheimer. Dengan demikian, pendekatan komputasi diperlukan terlebih dahulu untuk mengefisiensikan waktu dan biaya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa tanaman kelor yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai obat alzheimer. Melalui simulasi penambatan molekuler akan diketahui mode ikatan senyawa dengan sisi aktif reseptor. Sedangkan prediksi sifat

absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas (ADMET) senyawa akan diketahui prediksi profil farmakokinetik (Ekins et al., 2007; Trott & Olson, 2010).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Perangkat keras yang digunakan yaitu komputer pribadi dengan prosesor AMD A9-9425 RADEON R5, 5 COMPUTE CORES 2C+3G, 3100Mhz, 2 Core(s), 2 Logical Processor(s), RAM 4.00 GB, Windows 10 Home Single Language 64-bit. Adapun perangkat lunak yang digunakan adalah: ChemDraw Ultra 12.0, Autodock 4.2.6 dan AutoDockTools 1.5.6, BIOVIA Discovery Studio 2017, ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>) dan pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>).

Reseptor yang digunakan adalah BACE1 yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/>) dengan kode ID 3L5D dengan ligan alaminya yaitu Asam tartarat (D(-)-TARTARIC ACID). Ligan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 10 senyawa tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) yaitu, 1,3-dibenzil urea (Sashidhara et al., 2009); 1,4- naftokuinon (Premi & Sharma, 2017); β -sitosterol (Balamurugan & Balakrishnan, 2013); lupeol asetat (El-Alfy et al., 2011); niazirin (Sahakitpichan et al., 2011); β -sitosterol-3-O- β -D-galaktopiranosida (Kumar Bargah & Das, 2014); pterigospermin (Rani et al., 2018); asam klorogenat; sitoglusida; asam ellagic (Leone et al., 2015).

Persiapan Ligan dan Reseptor

Ligan disketsa dua dimensi menggunakan perangkat lunak ChemDraw Ultra 12.0. Selanjutnya, struktur dua dimensi dari senyawa dikonversi ke dalam bentuk tiga dimensi

dan dminimasi energi menggunakan Chem3D.

Reseptor BACE1 dipisahkan dari ligan dan molekul air menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2017 sehingga hanya struktur protein BACE1 yang digunakan sebagai protein target. Kemudian ditambahkan hidrogen polar sehingga dapat mengikat ligan, menggunakan program AutoDockTools 1.5.6.

Validasi Perangkat Lunak

Tahapan validasi perlu dilakukan untuk membuktikan validitas metode. Validasi dilakukan dengan penambatan ulang (*re-docking*) ligan alami (asam tartarat) terhadap reseptornya yang telah dipisahkan terlebih dahulu. Parameter yang digunakan yaitu nilai nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) di bawah 2,0 Å (Shoichet et al., 2002).

Penambatan Molekuler Senyawa Uji

Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Autodock 4.2 dan AutodockTools (ADT) 1.5.6 untuk menentukan afinitas interaksi pengikatan protein-ligan menggunakan algoritma genetika Lamarckian dengan ukuran populasi 100 individu. Hasil dari masing-masing penambatan molekuler senyawa uji dikelompokkan berdasarkan RMSD dan Energi Ikatan (EI) (Musfiroh et al., 2013).

Analisis Aturan Lipinski

Aturan Lipinski dihitung menggunakan web pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) . Parameter Lipinski meliputi $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 g/mol, donor ikatan hidrogen ≤ 5 , dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 (Lipinski, 2004).

Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Toksisitas

Analisis sifat farmakokinetik metabolit sekunder tanaman kelor menggunakan web pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction>) dan ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index>). Parameter yang dianalisis adalah *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan sel Caco2 untuk absorpsi, *Plasma Protein Binding* (PPB) dan *Blood Brain Barrier* (BBB) untuk distribusi, *CYP inhibitor* untuk metabolisme, dan *Ames Toxicity* untuk mutagenisitas dan karsinogenisitas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan Molekuler

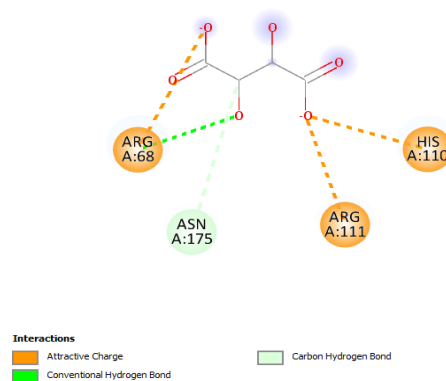
Dalam melakukan penambatan molekuler, diperlukan validasi dengan cara menambatkan ulang protein target dengan ligan alaminya. Parameter validasi yang digunakan adalah nilai RMSD. RMSD kurang dari 2,0 menunjukkan kualitas reproduksi pose pengikatan yang baik (Shoichet et al., 2002). Penentuan

kotak grid, didapatkan ukuran kotak 60 x 40 x 40 dengan jarak titik 0,375 yang dipusatkan pada situs aktif protein target (dimensi x = 35,116; y = 0,147; z = 6,762). Parameter *grid box* memiliki RMSD 1,71 Å dengan energi ikatan yang diperoleh yaitu -3,56 kkal/mol.

Terdapat beberapa parameter untuk mengevaluasi hasil pengujian penambatan molekuler. Parameter tersebut adalah energi ikatan, konstanta inhibisi, dan konformasi ikatan antara senyawa uji dengan reseptor BACE1. Semakin negatif nilai energi ikatan menunjukkan bahwa kompleks yang terjadi antara BACE1 dan senyawa uji terikat semakin stabil. Nilai energi ikatan berbanding lurus dengan nilai Ki. Nilai Ki memberikan gambaran tentang kemampuan senyawa dalam menghambat suatu enzim. Semakin kecil nilai Ki maka senyawa tersebut memiliki kemampuan farmakologis dalam dosis yang lebih kecil juga (Trott & Olson, 2010).

Tabel 1. Hasil Penambatan Molekuler Ligan Alami Dan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan Protein BACE1.

No.	Senyawa	Energi Ikatan (kkal/mol)	Ki (uM)	Interaksi asam amino	
				Hidrogen	Hidrofobik
1.	Asam tartarat (ligan alami)	-3,56	2450	ARG68, ASN175	-
2.	1,3-dibenzil urea	-4,08	1020	TYR112	LEU88, ARG111
3.	1,4- naftokuinon	-4,72	346,29	ARG111	ARG111
4.	β-sitosterol	-5,34	121,13	GLN114	ARG111, HIS110
5.	Lupeol asetat	-6,20	28,60	ASN89, ARG68	HIS110, LEU88, ARG111
6.	Niazirin	-4,13	943,16	ARG68, ASN175	LEU228
7.	β-sitosterol-3-O-β-D-galaktopiranosida	-4,88	266,67	ARG68	LEU88, HIS110, ARG111
8.	Pterigospermin	-6,29	24,69	-	ARG111
9.	Asam klorogenat	-3,92	1330	ASN89, HIS110, ARG68, GLU78	HIS110
10.	Sitogluside	-3,30	3840	ARG68, GLU78	ALA229, LEU228, HIS110
11.	Asam ellagik	-5,17	163,54	TYR112, THR87	ARG111, TYR112

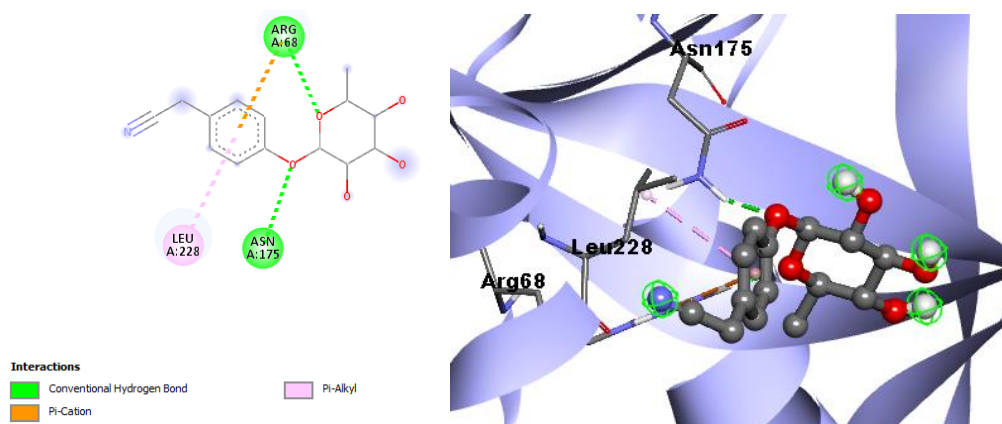


Gambar 1. Interaksi Molekuler antara Asam Tartarat dengan BACE1

Parameter konformasi ikatan menunjukkan ikatan asam amino yang dibentuk oleh ligan dan reseptor. Hasil pose terbaik dari penambatan molekul senyawa asam tartarat adalah ikatan hidrogen pada gugus hidroksil dengan asam amino ARG68 dan ikatan karbon-hidrogen dengan asam amino ASN175. Selain itu terdapat interaksi dengan asam amino lainnya adalah ARG111 dan HIS110 (Gambar 1). Senyawa uji yang diamati mengandung setidaknya satu asam amino yang sama dengan residu ligan alam, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa uji juga berpotensi untuk berikatan dengan situs reseptor BACE1.

Berdasarkan hasil yang diperoleh diketahui bahwa senyawa pterigospermin yang berasal dari tanaman kelor memiliki energi ikatan paling kecil dibandingkan dengan 10 senyawa uji lainnya (Tabel 1). Energi ikatan senyawa pterigospermin

adalah -6,29 kkal/mol. Hasil penambatan molekul menunjukkan adanya interaksi hidrofobik dari senyawa pterigospermin dengan asam amino ARG111. Namun pterigospermin tidak memiliki asam amino kunci yang terdapat pada ligan alam dan juga tidak memiliki ikatan hidrogen. Sedangkan pada niazirin yang memiliki energi ikatan -4,13 kkal/mol memiliki asam amino kunci yaitu ARG68 dan ASN175 yang membentuk ikatan hidrogen. Selain itu, niazirin membentuk interaksi hidrofobik pada LEU228 (Gambar 2). Semakin banyak ligan yang mengikat asam amino reseptor maka semakin dekat jarak antara mereka dan semakin stabil. Adanya hidrogen dapat mempengaruhi sifat kimia-fisika suatu obat sehingga berperan penting dalam aktivitas biologis obat tersebut (Sigala et al., 2015).



Gambar 2. Interaksi Molekuler antara Niazirin dengan BACE1

Kesesuaian Dengan Aturan Lipinski

Aturan lipinski dipertimbangkan untuk senyawa aktif yang diadministrasikan secara oral. Parameter-parameter aturan Lipinski merupakan tahap awal dalam menentukan bioavailabilitas oral zat aktif karena berhubungan dengan penerimaan solubilitas dan permeabilitas senyawa pada saluran cerna (Ramachandran et al., 2016). Senyawa uji harus memenuhi aturan Lipinski dan maksimal satu parameter yang tidak memenuhi. Adapun aturan yang harus dipenuhi, yaitu $\log P \leq 5$, berat molekul ≤ 500 g/mol, donor ikatan hidrogen ≤ 5 , dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 (Lipinski, 2004). Parameter-parameter Lipinski senyawa uji pada tanaman kelor (*Moringa oleifera*) dapat dilihat pada Tabel 2. Semua senyawa uji memenuhi aturan lipinski, oleh karena itu penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk profil farmakokinetiknya.

Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Toksisitas

Dalam pengembangan obat, prediksi awal sifat farmakokinetik dan sifat toksik

sangat penting dilakukan untuk menghindari kegagalan yang mahal dan tidak perlu. ADME dan pengujian toksisitas dilakukan melalui situs berbasis web yaitu ADMETlab 2.0 dan pkCSM. Prediksi absorpsi yang diuji adalah nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan permease sel Caco-2. Uji distribusi yang diukur adalah *Plasma Protein Binding* (PPB) dan *Blood Brain Barrier* (BBB), profil metabolik yang diukur adalah CYP *inhibitor* dan profil toksisitas yang diuji menggunakan uji AMES. Hasil prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme dan toksisitas dapat dilihat pada Tabel 3.

Nilai HIA menunjukkan derajat penyerapan zat aktif didalam usus manusia. Suatu senyawa dikategorikan dapat diabsorpsi dengan baik apabila nilai % HIA berada pada rentang 70-100%, cukup pada rentang 20- 70%, dan buruk pada rentang 0-20% (Cheng et al., 2013). Berdasarkan Tabel 3 terdapat 8 senyawa memiliki nilai HIA yang baik dan 2 senyawa berada direntang 20-70%. Niazirin memiliki nilai HIA 58,333% yang masuk ke dalam rentang cukup baik.

Tabel 2. Parameter Aturan Lipinski Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.)

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500 g/mol)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1.	1,3-dibenzil urea	240,30	2,47	2	1	Memenuhi
2.	1,4- naftokuinon	158,15	1,59	2	0	Memenuhi
3.	β -sitosterol	414,71	7,19	1	1	Memenuhi
4.	Lupeol asetat	468,75	7,67	0	2	Memenuhi
5.	Niazirin	279,29	0,20	3	6	Memenuhi
6.	β -sitosterol-3-O- β -D- galaktopiranosida	576,85	5,51	4	6	Memenuhi
7.	Pterigospermin	406,52	3,75	0	2	Memenuhi
8.	Asam klorogenat	354,31	-0,52	6	9	Memenuhi
9.	Sitogluside	576,85	5,55	4	6	Memenuhi
10.	Asam ellagik	302,19	1	4	8	Memenuhi

Tabel 3. Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.)

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksisitas (Uji AMES)
		HIA (%)	Caco-2 (10^{-6} cm/s)	PPB (%)	BBB	
1.	1,3-dibenzil urea	91,224	1,699	94,401	0,32	Tidak
2.	1,4- naftokuinon	97,602	1,417	91,810	0,437	Tidak
3.	β -sitosterol	94,464	1,201	98,314	0,781	Tidak
4.	Lupeol asetat	97,894	1,221	99,863	0,644	Tidak
5.	Niazirin	58,333	0,48	50,427	-0,65	Tidak
6.	β -sitosterol-3-O- β -D-galaktopiranosida	79,677	0,472	97,236	-0,785	Tidak
7.	Pterigospermin	90,428	1,139	97,949	0,581	Tidak
8.	Asam klorogenat	36,377	-0,84	67,186	-1,407	Tidak
9.	Sitogluside	79,677	0,472	97,236	-0,785	Tidak
10.	Asam ellagik	86,684	0,335	78,228	-1,272	Tidak

Selain itu, pemodelan sel Caco-2 digunakan untuk memprediksikan absorpsi zat aktif melalui rute oral secara in vitro. Pada model prediktif pkCSM, permeabilitas sel Caco-2 yang tinggi memiliki nilai $> 0.9 \times 10^{-6}$ cm/s. Senyawa 1,3-dibenzil urea; 1,4-naftokuinon; β -sitosterol; Lupeol asetat; pterigospermin memiliki nilai sel Caco-2 $> 0.9 \times 10^{-6}$ cm/s yang menunjukkan permeabilitas tinggi dalam menembus membran sel. Sedangkan niazirin memiliki nilai permeabilitas rendah yaitu $0,48 \times 10^{-6}$ cm/s.

Nilai *Plasma Protein Binding* (PPB) mempengaruhi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Nilai PPB $> 90\%$ menandakan bahwa obat terikat kuat dengan protein plasma sedangkan nilai PPB $< 90\%$ menandakan bahwa obat terikat lemah dengan protein plasma sehingga dapat terdistribusi dengan baik ke target kerjanya (Purwaniati, 2020). Berdasarkan Tabel 3, niazirin memiliki nilai PPB $< 90\%$.

Parameter distribusi lainnya adalah *Blood Brain Barrier* (BBB). Nilai BBB

menunjukkan konsentrasi suatu obat di otak. Parameter ini penting untuk mengetahui kemampuan obat menembus sawar darah otak. Pada model prediktif pkCSM, nilai BBB tergolong dalam dua kategori yakni nilai $> 0,3$ dianggap mudah melewati sawar darah otak sementara molekul dan nilai < -1 tidak terdistribusi dengan baik ke otak. Senyawa obat alzheimer didesain untuk ditargetkan pada Sistem Saraf Pusat (SSP). Berdasarkan Tabel 3, niazirin dapat menembus sawar darah otak dengan nilai BBB yaitu -0,65.

Sementara itu, profil toksisitas dilihat melalui parameter mutagenesitas dan karsinogenesitas menggunakan uji AMES. Uji AMES banyak digunakan untuk menilai potensi mutagenik suatu senyawa dengan menggunakan bakteri. Tes positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut mutagenik dan karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen (Mortelmans & Zeiger, 2000). Seluruh senyawa uji pada Tabel 3 tidak berpotensi mutagen ataupun karsinogen.

Tabel 4. Profil Prediksi Metabolisme Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.)

No.	Senyawa	Inhibitor CYP				
		1A2	2C19	2C9	2D6	3A4
1	Niazirin	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Profil metabolisme suatu obat dapat diketahui dengan menguji daya inhibisi senyawa tersebut terhadap enzim sitokrom. Enzim sitokrom P450 (CYP) merupakan superfamili dari isoenzim yang berperan penting dalam eliminasi obat melalui biotransformasi metabolik (Bibi, 2008). Terdapat lima isoform utama dari CYP450, di antaranya CYP1A, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 (Di, 2014). Penghambatan isoenzim ini merupakan salah satu penyebab utama interaksi obat terkait farmakokinetik yang menyebabkan efek samping toksik atau reaksi obat tak diinginkan akibat klirens yang lebih rendah dan akumulasi obat atau metabolitnya (Kirchmair et al., 2015). Berdasarkan Tabel 4 dapat diketahui bahwa niazirin diprediksi tidak berpotensi untuk menghambat kelima isoform utama dari enzim sitokrom P450.

Simpulan

Berdasarkan hasil pengujian *in silico* terhadap 10 senyawa metabolit sekunder tanaman kelor (*Moringa oleifera*), niazirin memiliki interaksi terbaik dengan reseptor BACE1 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -4,13 kkal/mol dengan konstanta inhibisi 943,16 μM . Interaksi dengan asam amino menunjukkan adanya ikatan hidrogen pada gugus alkoksi dengan asam amino ARG68 dan ASN175 serta interaksi hidrofobik pada gugus benzena dengan LEU228. Berdasarkan profil farmakokinetiknya, niazirin memiliki profil farmakokinetik yang baik dan dapat

menembus sawar darah otak yang sesuai dengan desain obat alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

- Bachurin, S. O., Bovina, E. V., & Ustyugov, A. A. (2017). Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Medicinal Research Reviews*, 37, 1186–1225.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.21434>
- Balamurugan, V., & Balakrishnan, V. (2013). *Preliminary Phytochemical, Pharmacognostic Evaluation and Antimicrobial Activity of Moringa Concanensis Nimmo Leaf 1,2**. 2(2), 243–247.
- Coimbra, J. R. M., Marques, D. F. F., Baptista, S. J., Pereira, C. M. F., Moreira, P. I., Dinis, T. C. P., Santos, A. E., & Salvador, J. A. R. (2018). Highlights in BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment. *Frontiers in Chemistry*, 6, 178.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00178>
- Cumming, J. N., Smith, E. M., Wang, L., Misiaszek, J., Durkin, J., Pan, J., Iserloh, U., Wu, Y., Zhu, Z., Strickland, C., Voigt, J., Chen, X., Kennedy, M. E., Kuvelkar, R., Hyde, L. A., Cox, K., Favreau, L., Czarniecki, M. F., Greenlee, W. J., ... Stamford, A. W. (2012). Structure based design of iminohydantoin BACE1 inhibitors: Identification of an orally available, centrally active BACE1 inhibitor. *Bioorganic and*

- Medicinal Chemistry Letters*, 22(7), 2444–2449.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.013>
- Das, B., & Yan, R. (2017). Role of BACE1 in Alzheimer's synaptic function. *Translational Neurodegeneration*, 6(1), 4–11.
<https://doi.org/10.1186/s40035-017-0093-5>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 21–37.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707306>
- El-Alfy, T. S., Ezzat, S. M., Hegazy, A. K., Amer, A. M. M., & Kamel, G. M. (2011). Isolation of biologically active constituents from *Moringa peregrina* (Forssk.) Fiori. (family: Moringaceae) growing in Egypt. *Pharmacognosy Magazine*, 7(26), 109–115.
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.80667>
- Kumar Bargah, R., & Das, C. (2014). Isolation and Characterization of Steroidal Glycoside from Chloroform Extract of the Stem Bark of *Moringa Pterygosperma* Gaertn. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology (An ISO)*, 3(12), 18319–18322.
<https://doi.org/10.15680/IJIRSET.2014.0312077>
- 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), 12791–12835.
<https://doi.org/10.3390/ijms160612791>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Mahaman, Y. A. R., Huang, F., Wu, M., Wang, Y., Wei, Z., Bao, J., Salissou, M. T. M., Ke, D., Wang, Q., Liu, R., Wang, J.-Z., Zhang, B., Chen, D., & Wang, X. (2018). Moringa Oleifera Alleviates Homocysteine-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Impairments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 1141–1159. <https://doi.org/10.3233/JAD-180091>
- Mortelmans, K., & Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1), 29–60.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(00\)00064-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107(00)00064-6)
- Musfiroh, I., Muchtaridi, M., Muhtadi, A., Diantini, A., Hasanah, A. N., Udin, L. Z., Susilawati, Y., Mustarichie, R., Kartasmita, R. E., & Ibrahim, S. (2013). Cytotoxicity studies of xanthorrhizol and its mechanism using molecular docking simulation and pharmacophore modelling. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(6), 7–15.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3602>
- Premi, M., & Sharma, H. K. (2017). Effect of extraction conditions on the bioactive compounds from *Moringa oleifera* (PKM 1) seeds and their identification using LC–MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 11(1), 213–225.
<https://doi.org/10.1007/s11694-016-9388-y>
- Ramachandran, B., Kesavan, S., & Rajkumar, T. (2016). Molecular

- Modeling and Docking of Small Molecule Inhibitors Against NEK2. *Bioinformation. Biomedical Informatics*, 12(2), 62–68.
- Rani, N. Z. A., Husain, K., & Kumolosasi, E. (2018). Moringa genus: A review of phytochemistry and pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 9(FEB), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01018>
- Sahakitpichan, P., Mahidol, C., Disadee, W., Ruchirawat, S., & Kanchanapoom, T. (2011). Unusual glycosides of pyrrole alkaloid and 4'-hydroxyphenylethanamide from leaves of *Moringa oleifera*. *Phytochemistry*, 72(8), 791–795. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.021>
- Sashidhara, K. V., Rosaiah, J. N., Tyagi, E., Shukla, R., Raghubir, R., & Rajendran, S. M. (2009). Rare dipeptide and urea derivatives from roots of *Moringa oleifera* as potential anti-inflammatory and antinociceptive agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(1), 432–436. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.018>
- Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B., & Irwin, J. J. (2002). Lead discovery using molecular docking. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(4), 439–446. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(02\)00339-3](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(02)00339-3)
- Sigala, P. A., Ruben, E. A., Liu, C. W., Piccoli, P. M. B., Hohenstein, E. G., Martínez, T. J., Schultz, A. J., & Herschlag, D. (2015). Determination of Hydrogen Bond Structure in Water versus Aprotic Environments To Test the Relationship Between Length and Stability. *Journal of the American Chemical Society*, 137(17), 5730–5740. <https://doi.org/10.1021/ja512980h>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J. Comput. Chem*, 31(2), 455–461.
- WHO. (2021). *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>