



Analisis In Silico Aktivitas Flavonoid Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Enzim β -Secretase (BACE1) Sebagai Target Terapi Alzheimer

Risah¹, Miftahul Jannah^{1*}, Tiara Primayanti¹, Jantje W. Souhay²

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam As-Syafi'iyah, Indonesia, 17411

²Program Studi Doktor Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Indonesia, 55281

*Corresponding author: mifta.frozi01@gmail.com

Submitted:
17 July 2025

Revised:
14 Oktober 2025

Accepted:
11 November 2025

Published:
20 November 2025

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer adalah jenis gangguan otak progresif yang menyebabkan penurunan kemampuan berpikir dan daya ingat akibat penumpukan protein yang disebut beta-amiloid ($A\beta$) di otak. Enzim yang disebut BACE1 berperan penting dalam pembentukan $A\beta$, menjadikannya target utama pengembangan pengobatan Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi dua senyawa dari daun *Centella asiatica*, yang dikenal sebagai alfa-terpineol dan beta-caryophyllene, sebagai inhibitor potensial BACE1 menggunakan metode berbasis komputer. Struktur molekul kedua senyawa ini diperoleh dari basis data PubChem, sementara prediksi aktivitas biologis dan toksisitasnya dilakukan menggunakan perangkat PASS Online dan ProTox-II. Hasil penelitian menunjukkan bahwa alfa-terpineol memiliki aktivitas biologis yang kuat sebagai *inhibitor glutamil endopeptidase II* ($P_a = 0,744$) dan *ubiquinol-sitokrom-c reduktase* ($P_a = 0,775$), sementara beta-kariofilen dapat berperan sebagai agen antiinflamasi dan stimulator Nrf2 ($P_a = 0,722$). Uji toksisitas menunjukkan bahwa alfa-terpineol memiliki LD_{50} sebesar 2830 mg/kg (kategori V) dan beta-kariofilen memiliki LD_{50} sebesar 5300 mg/kg (kategori VI), yang menunjukkan toksisitas rendah. Kedua senyawa ini juga memiliki kemampuan untuk melewati sawar darah-otak, yang merupakan fitur penting untuk obat yang menargetkan sistem saraf pusat. Oleh karena itu, alfa-terpineol dan beta-kariofilen berpotensi sebagai agen neuroprotektif alami yang dapat menghambat aktivitas BACE1 dan mengurangi pembentukan plak amiloid pada penyakit Alzheimer.

Kata Kunci: Alzheimer, BACE1, *Centella asiatica*, In silico

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a type of progressive brain disorder that causes a decline in thinking and memory due to the buildup of a protein called beta-amyloid ($A\beta$) in the brain. An enzyme called BACE1 plays a crucial role in producing $A\beta$, making it a primary target for developing treatments for Alzheimer's disease. This study aims to examine the potential of two compounds from the leaves of *Centella asiatica*, known as alpha-terpineol and beta-caryophyllene, as possible inhibitors of BACE1 using computer-based methods. The molecular structures of these two compounds were obtained from the PubChem database, while predictions for their biological activity and toxicity were made using PASS Online and ProTox-II tools. The results showed that alpha-terpineol exhibits strong biological activity as an inhibitor of glutamyl endopeptidase II ($P_a = 0.744$) and ubiquinol-cytochrome c reductase ($P_a = 0.775$), while beta-caryophyllene may act as an anti-inflammatory agent and a stimulator of Nrf2 ($P_a = 0.722$). Toxicity tests showed that alpha-terpineol has an LD_{50}

of 2830 mg/kg (category V) and beta-caryophyllene has an LD_{50} of 5300 mg/kg (category VI), indicating low toxicity. Both compounds are capable of crossing the blood-brain barrier, a critical property for drugs targeting the central nervous system. Therefore, alpha-terpineol and beta-caryophyllene show potential as natural neuroprotective agents by inhibiting BACE1 activity and reducing amyloid plaque formation associated with Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer, BACE1, *Centella asiatica*, *In silico*

How to cite :

Risah, Jannah, M., & Primayanti, T. (2025). Analisis *in silico* aktivitas flavonoid daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Enzim β -Secretase (BACE1) sebagai target terapi alzheimer. *Konservasi Hayati*, 21(2), 136-147.

DOI: <https://doi.org/10.33369/hayati.v21i2.43537>

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah sejenis kondisi neurodegeneratif yang menyebabkan penurunan kemampuan berpikir secara bertahap, kehilangan ingatan, dan perubahan perilaku seiring berjalannya waktu. Ini adalah salah satu bentuk demensia yang paling umum, terutama di kalangan orang lanjut usia, terutama mereka yang berusia di atas 65 tahun. Risiko terkena penyakit ini meningkat seiring bertambahnya usia, dan prevalensinya dapat meningkat hingga 3% setiap tahun pada orang yang berusia di atas 85 tahun (Kasprata & Harahap, 2023). Menurut WHO, Alzheimer juga terdaftar sebagai penyebab kematian ketujuh terbesar di negara-negara berpendapatan tinggi, menunjukkan bahwa dampaknya lebih dari sekedar masalah medis tetapi juga mempengaruhi masyarakat dan perekonomian (Wildah *et al.*, 2020).

Secara patofisiologis, penyakit Alzheimer berkaitan erat dengan akumulasi abnormal peptida Amyloid beta ($A\beta$) di otak, yang bersifat neurotoksik dan menjadi salah satu penanda utama penyakit ini. Plak ini muncul karena proses tidak normal dari protein APP (Amyloid Precursor Protein) yang dipotong oleh enzim BACE1 (β -secretase 1) menjadi $A\beta$. Jika aktivitas BACE1 terlalu tinggi, maka produksi $A\beta$ juga meningkat, sehingga menumpuk di otak dan merusak sel-sel saraf. Karena itu, $A\beta$ dan BACE1 menjadi dua tujuan utama dalam mencari obat pelindung saraf untuk menyembuhkan penyakit Alzheimer (Hardy & Solkoe 2002 dalam Das & Yan, 2019).

Konteks pencarian bahan alam yang berpotensi sebagai agen neuroprotektif adalah pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan merupakan tanaman herba tropis yang tergolong dalam famili Apiaceae, berasal dari daerah dataran rendah dan lahan rawa yang lembab di kawasan Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Tiongkok, dan India. Selain itu, tanaman ini juga ditemukan di wilayah Afrika, Australia, serta Madagaskar (Abbas *et al.*, 2021). Pegagan mengandung berbagai senyawa aktif termasuk terpenoid, yang dilaporkan memiliki potensi sebagai agen neuroprotektif, antioksidan, dan antiinflamasi. Beberapa senyawa yang telah diidentifikasi dari tanaman ini meliputi asiaticoside, madecassic acid, betulic acid, centelloside, germacrene, α -pinene, dan β -caryophyllene (Wahyuni *et al.*, 2025). Efek neuroprotektif dari *C. asiatica* telah dibuktikan melalui penelitian pada manusia maupun pada model sistem *in vivo* dan *in vitro* (Samor *et al.*, 2023).

Seiring dengan kemajuan teknologi komputasi, pendekatan *in silico* telah menjadi salah satu metode modern yang semakin banyak digunakan dalam penelitian penemuan obat, termasuk untuk penyakit Alzheimer. Metode ini menggunakan simulasi berbasis komputer untuk mengevaluasi potensi bioaktivitas suatu senyawa terhadap target biologis tertentu tanpa perlu melakukan uji laboratorium secara langsung. Dalam konteks Alzheimer, pendekatan *in silico* dapat digunakan untuk mengevaluasi interaksi senyawa-senyawa kandidat dengan protein target yang terlibat dalam patogenesis penyakit, seperti A β (Amyloid beta), BACE1 (*Beta-secretase 1*), protein tau dan reseptor NMDA (Liu *et al.*, 2021). Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun pegagan sebagai agen neuroprotektif terhadap target protein penyakit Alzheimer.

METODE

Penelitian ini menerapkan pendekatan *in silico* yang memungkinkan evaluasi potensi toksisitas senyawa kimia dilakukan secara cepat, efisien, dan ramah lingkungan. Kegiatan penelitian dilaksanakan di Yayasan Genetika dan Biodiversitas Indonesia, Malang, dengan memanfaatkan berbagai perangkat lunak berbasis daring (*online*) maupun *desktop*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini berupa *hardware* dan *software*. Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop Asus Vivobook dengan spesifikasi *processor* AMD Ryzen 3 7320U, RAM 8GB, dan penyimpanan internal SSD 256GB. Program yang digunakan meliputi Knapsack, IMPPAT (*Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics*), PubChem, Pass Online, Protox II, dan STRING. Bahan yang digunakan yaitu data senyawa daun pegagan (*C. Asiatica*) yang diakses menggunakan web Knapsack dan IMPPAT.

Prosedur Penelitian

Identifikasi Senyawa Daun Pegagan

Penelusuran senyawa aktif yang terkandung dalam daun pegagan (*Centella asiatica*) dilakukan menggunakan database Knapsack dan IMPPAT. Senyawa yang relevan diseleksi sesuai dengan *Lipinski's Rule Of Five* serta berdasarkan frekuensi kemunculan dan keterkaitannya dengan aktivitas neuroprotektif dalam literatur.

Pengambilan Struktur Senyawa

Struktur kimia dua dimensi dari senyawa terpilih diperoleh melalui pencarian pada basis data PubChem, kemudian diunduh dalam format SMILES beserta nomor CID masing-masing.

Prediksi Aktivitas Farmakologi

Senyawa-senyawa yang diperoleh dianalisis menggunakan PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) untuk memprediksi potensi aktivitas biologisnya, khususnya terkait aktivitas neuroprotektif, antikolinesterase, dan antioksidan. Nilai P_a (probabilitas aktif) $> 0,7$ menjadi acuan seleksi.

Prediksi Toksisitas

Evaluasi potensi toksisitas dilakukan menggunakan *ProTox-II*, mencakup prediksi LD₅₀, klasifikasi toksisitas, serta efek samping seperti hepatotoksitas dan mutagenisitas.

Penentuan Target Protein Berdasarkan Literatur

Pemilihan target protein didasarkan pada penelusuran literatur ilmiah terkini. Dua protein penting yang berperan dalam patogenesis penyakit Alzheimer, yaitu Amyloid beta (A β) dan BACE1 (β -secretase 1), dipilih karena keterlibatannya yang langsung dalam proses pembentukan plak A β , yang merupakan ciri khas penyakit Alzheimer.

Analisis Interaksi Protein-Protein (STRING)

Target protein yang didapat dieksplorasi menggunakan STRING untuk memetakan interaksi antar protein guna memahami keterlibatan molekuler dalam jaringan penyakit Alzheimer.

Analisis dan Interpretasi Data

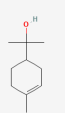
Seluruh data dari hasil prediksi (aktivitas farmakologi dan toksisitas) dianalisis secara deskriptif. Senyawa dengan potensi aktivitas neuroprotektif dan penghambatan asetilkolinesterase yang tinggi, serta memiliki tingkat toksisitas rendah, diprioritaskan sebagai kandidat obat alami potensial untuk Alzheimer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa Terpilih *Centella asiatica*

Berdasarkan pencarian pada basis data KnapSack dan IMPPAT ditemukan dua senyawa tripenoid utama pada *Centella asiatica*, yaitu α -terpineol, dan β -caryophyllene. Sedangkan struktur kimia 2D kedua senyawa diperoleh menggunakan database PubChem dan didapatkan nomor CID dan format SMILES (Tabel 1).

Tabel 1. Senyawa Terpilih Hasil Skrining

No	Nama Senyawa	CID	SMILE	Struktur 2D
1.	α -terpineol	17100	<chem>CC1=CCC(CC1)C(C)(C)O</chem>	
2.	β -caryophyllene	5281515	<chem>C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C</chem>	

Seperti terlihat pada Tabel 1, kedua senyawa yang ditemukan pada *C. asiatica*, telah teridentifikasi secara tepat menggunakan CID 17100 untuk α -terpineol dengan format SMILES CC1=CCC(CC1)C(C)(C)O, serta CID 5281515 untuk β -caryophyllene dengan format SMILES C/C1=C\CCC(=C)[C@H]2CC([C@@H]2CC1)(C)C. Daun pegagan yang mengandung senyawa terpenoid termasuk senyawa terpineol dan -caryophyllene. Menurut Yoo & Park (2012), senyawa terpenoid dari *C. asiatica* memiliki efek neuroprotektif yang

signifikan melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Aktivitas ini berperan penting dalam melindungi sistem saraf dari kerusakan yang berkaitan dengan penyakit Alzheimer.

Senyawa α -terpineol dan β -caryophyllene merupakan dua senyawa terpenoid yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, mampu menekan stres oksidatif, serta mengurangi pembentukan plak dan kerusakan jaringan saraf. β -caryophyllene juga berperan sebagai agen antiinflamasi yang bekerja melalui penghambatan jalur nuklir faktor kappa B (NF- κ B), yaitu jalur utama dalam pengaturan respons peradangan tubuh (Blevins *et al.*, 2022). Sementara itu, α -terpineol yang berasal dari berbagai tanaman menunjukkan potensi aktivitas neuroprotektif, antara lain melalui penghambatan enzim-enzim pemicu stres oksidatif dan perlindungan terhadap neuron dari toksisitas amiloid β , agen utama dalam patogenesis penyakit Alzheimer (Rajab *et al.*, 2022). Kombinasi dari aktivitas antioksidan dan antiinflamasi kedua senyawa ini menjanjikan sebagai pendekatan terapeutik dalam mengatasi penyakit neurodegeneratif, mengingat kedua proses tersebut memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit Alzheimer (Wahyuni *et al.*, 2025).

Prediksi Aktivitas Farmakologi

Prediction of activity spectra for substances (PASS) merupakan sebuah perangkat lunak yang berfungsi untuk memprediksi potensi aktivitas biologis umum dari senyawa organik yang memiliki karakteristik mirip dengan obat. Jika nilai Pa suatu senyawa lebih tinggi dibandingkan dengan Pi, maka senyawa tersebut cenderung memiliki kemungkinan besar menunjukkan aktivitas biologis yang diprediksi (Khaitova, 2023). Nilai Pa menunjukkan seberapa besar kemungkinan suatu senyawa memiliki aktivitas biologis. Jika $Pa > 0,7$, senyawa sangat berpotensi aktif dan mirip dengan senyawa obat. Pada rentang antara 0,5 - 0,7, senyawa masih memiliki peluang baik untuk dikembangkan. Sementara itu, $Pa < 0,5$ menunjukkan aktivitas biologis rendah dan peluang pengembangannya sebagai obat cukup kecil (Kartika *et al.*, 2024).

Tabel 2. Prediksi Aktivitas Senyawa Alpha-Terpineol

Pa	Pi	Aktivitas
0,862	0,005	<i>Respiratory analeptic</i>
0,804	0,005	<i>Analeptic</i>
0,744	0,018	<i>Glutamyl endopeptidase II inhibitor</i>
0,775	0,041	<i>Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor</i>

Tabel 3. Prediksi Aktivitas Senyawa Beta-Charophyllene

Pa	Pi	Aktivitas
0,847	0,005	<i>Apoptosis agonist</i>
0,792	0,003	<i>Transcription factor NF-kB stimulant</i>
0,760	0,004	<i>MMP9 expression inhibitor</i>
0,745	0,001	<i>Antiinflammatory</i>
0,722	0,002	<i>NF-E2- related factor 2 (Nrf2) stimulant</i>

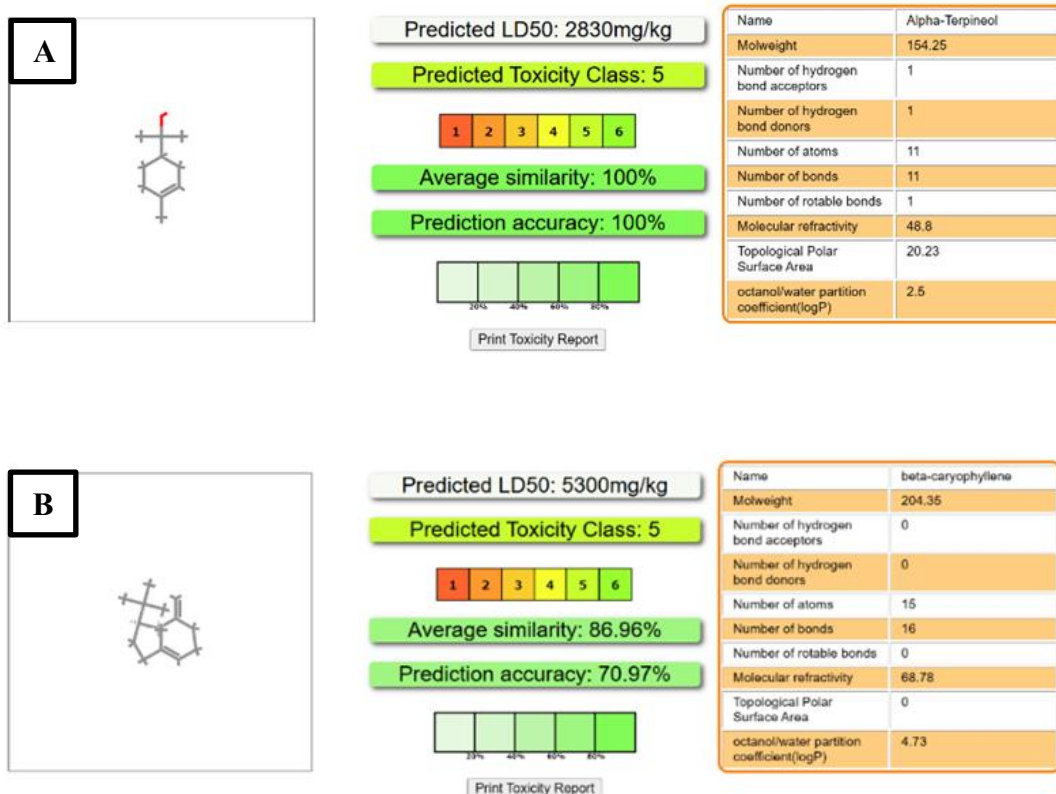
Hasil analisis aktivitas farmakologi pada senyawa α -terpineol dan β -caryophyllene menunjukkan sejumlah aktivitas biologis yang memiliki relevansi terhadap pengelolaan penyakit Alzheimer. Senyawa α -terpineol memiliki aktivitas sebagai *respiratory analeptic* (Pa: 0,862) dan *analeptic* umum (Pa: 0,804) (Tabel 2). Senyawa dengan aktivitas ini bekerja sebagai stimulan sistem saraf pusat yang dapat meningkatkan oksigenasi otak. Studi terdahulu menyatakan bahwa agen analeptik mampu mengaktifkan berbagai pusat pernapasan di otak, yang pada gilirannya mendukung aktivitas neurologis serta metabolisme neuron (Peppin *et al.*, 2021). Selain itu, α -terpineol juga menunjukkan aktivitas sebagai *glutamyl endopeptidase II inhibitor* dengan nilai Pa 0,744. Inhibitor enzim ini berperan penting dalam mencegah degradasi neuropeptida di otak, sehingga dapat mengurangi kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan. Dalam konteks penyakit Alzheimer, penghambatan enzim tersebut berpotensi mempertahankan keseimbangan neuropeptida dan secara tidak langsung mengurangi akumulasi peptida β -amiloid (Leissring, 2016). Sementara itu, aktivitas *ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor* (Pa: 0,775) juga teridentifikasi. Enzim ini merupakan bagian penting dari rantai transpor elektron mitokondria. Inhibitor terhadap enzim ini berpotensi mengatur produksi radikal bebas dan mencegah stres oksidatif yang berlebihan di dalam neuron, sehingga dapat memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan saraf yang terkait dengan penyakit Alzheimer (Swerdlow, 2018).

Senyawa β -caryophyllene memiliki aktivitas sebagai *Apoptosis agonist* dengan nilai Pa 0,847. Aktivitas sebagai *apoptosis agonist* pada senyawa β -caryophyllene menunjukkan potensi dalam merangsang kematian sel terprogram. Dalam konteks Alzheimer, aktivitas ini dapat memberikan manfaat terapeutik apabila diarahkan pada sel-sel saraf yang telah mengalami kerusakan berat akibat stres oksidatif atau toksisitas β -amiloid. Namun demikian, aktivitas ini perlu dikaji lebih lanjut untuk memastikan selektivitasnya agar tidak merusak neuron yang masih sehat (Zhang *et al.*, 2022). Senyawa β -caryophyllene juga menunjukkan aktivitas biologis yang relevan terhadap patogenesis Alzheimer, seperti sebagai antiinflamasi, penghambat ekspresi MMP-9, serta stimulan Nrf2 dan NF- κ B (Tabel 3). Aktivitas antiinflamasi dan penghambatan MMP-9 berperan penting dalam menjaga integritas sawar darah otak serta menurunkan neuroinflamasi, dua aspek utama dalam perlambatan progresi Alzheimer. Stimulasi terhadap faktor transkripsi Nrf2 berkontribusi dalam meningkatkan pertahanan antioksidan sel saraf, sedangkan modulasi NF- κ B, meskipun kompleks, dapat membantu mengatur respons imun dan survival neuron jika dikendalikan secara selektif (Camandola & Mattson, 2007; Baba *et al.*, 2022). Kombinasi aktivitas tersebut menunjukkan potensi β -caryophyllene sebagai agen neuroprotektif multifungsi.

Prediksi Toksisitas

Studi mengenai toksisitas akut dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui nilai LD₅₀ suatu obat. LD₅₀ sendiri diartikan sebagai dosis tunggal dari suatu zat yang secara statistik diperkirakan dapat menyebabkan kematian pada 50% populasi hewan uji (Yuniati *et al.*, 2023). Pengujian toksisitas terhadap senyawa dari daun pegagan menunjukkan nilai *Predicted* LD₅₀ sebesar 2.830 mg/kg pada senyawa α -terpineol, yang termasuk ke dalam kelas V toksisitas menurut standar GHS, menunjukkan bahwa senyawa ini masih berpotensi

berbahaya jika tertelan. Sedangkan senyawa β -caryophyllene memiliki nilai LD_{50} sebesar 5300 mg/kg, yang mengindikasikan tingkat toksisitas sangat rendah dan masuk ke dalam kelas VI toksisitas, artinya senyawa ini tidak menunjukkan efek toksik atau beracun secara signifikan jika tertelan (Gambar 1). Menurut Taibi *et al.* (2023) senyawa yang memiliki nilai LD_{50} di bawah 2.000 mg/kg, tergolong ke dalam Kelas IV, yang menandakan bahwa zat tersebut berbahaya jika dikonsumsi secara oral. Sementara itu, senyawa dengan nilai LD_{50} antara 2.000 hingga 5.000 mg/kg dikategorikan sebagai Kelas V, yang menunjukkan bahwa zat tersebut masih memiliki risiko toksik apabila tertelan.



Gambar 1. Hasil Uji Toksisitas Menggunakan Protox II, A.) Senyawa α -terpineol dan B) Senyawa β -caryophyllene

Berdasarkan hasil analisis prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II (Tabel 4), senyawa α -terpineol menunjukkan seluruh parameter toksisitas organik seperti hepatotoksitas, nefrotoksitas, neurotoksisitas, dan respiratori, menunjukkan hasil "inactive" dengan probabilitas tinggi ($> 0,7$), yang mengindikasikan bahwa senyawa ini tidak menunjukkan efek toksik spesifik pada organ-organ utama tubuh. Hanya parameter *Blood-Brain Barrier (BBB)* yang aktif dengan probabilitas 0,92, mengindikasikan bahwa senyawa ini mampu menembus sawar darah otak, sebuah karakteristik penting dalam terapi penyakit Alzheimer yang melibatkan sistem saraf pusat.

Tabel 4. Hasil ProTox-3.0 - *Prediction of TOXicity of Chemicals* pada Senyawa α -terpineol

Klasifikasi	Target	Shortand	Prediksi	Probabilitas
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0,72
Organ toxicity	Neurotoxicity	neuro	Inactive	0,58
Organ toxicity	Nephrotoxicity	nephro	Inactive	0,89
Organ toxicity	Respiratory toxicity	respi	Inactive	0,88
Organ toxicity	Cardiotoxicity	cardio	Inactive	0,95
Toxicity and point	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0,76
Toxicity and point	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0,99
Toxicity and point	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0,90
Toxicity and point	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0,64
Toxicity and point	BBB-barrier	bbb	Active	0,92

Hasil analisis pada senyawa β -caryophyllene pada Tabel 5 menunjukkan hampir seluruh parameter toksisitas juga menunjukkan status "*inactive*" dengan probabilitas tinggi. Hal ini menandakan keamanan biologis yang baik. Namun demikian, pada parameter *immunotoxicity*, senyawa ini menunjukkan hasil "*active*" meskipun dengan probabilitas rendah (0,54), yang menandakan potensi efek pada sistem imun yang perlu dikaji lebih lanjut. Sama seperti α -terpineol, β -caryophyllene juga menunjukkan kemampuan menembus BBB dengan probabilitas tinggi (0,97), memperkuat potensinya sebagai kandidat obat untuk gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer.

Tabel 5. Hasil ProTox-3.0 - *Prediction of TOXicity of Chemicals* pada Senyawa β -caryophyllene

Klasifikasi	Target	Shortand	Prediksi	Probabilitas
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0,80
Organ toxicity	Neurotoxicity	neuro	Inactive	0,51
Organ toxicity	Nephrotoxicity	nephro	Inactive	0,92
Organ toxicity	Respiratory toxicity	respi	Inactive	0,63
Organ toxicity	Cardiotoxicity	cardio	Inactive	0,81
Toxicity and point	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0,70
Toxicity and point	Immunotoxicity	immuno	Active	0,54
Toxicity and point	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0,95
Toxicity and point	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0,75
Toxicity and point	BBB-barrier	bbb	Active	0,97

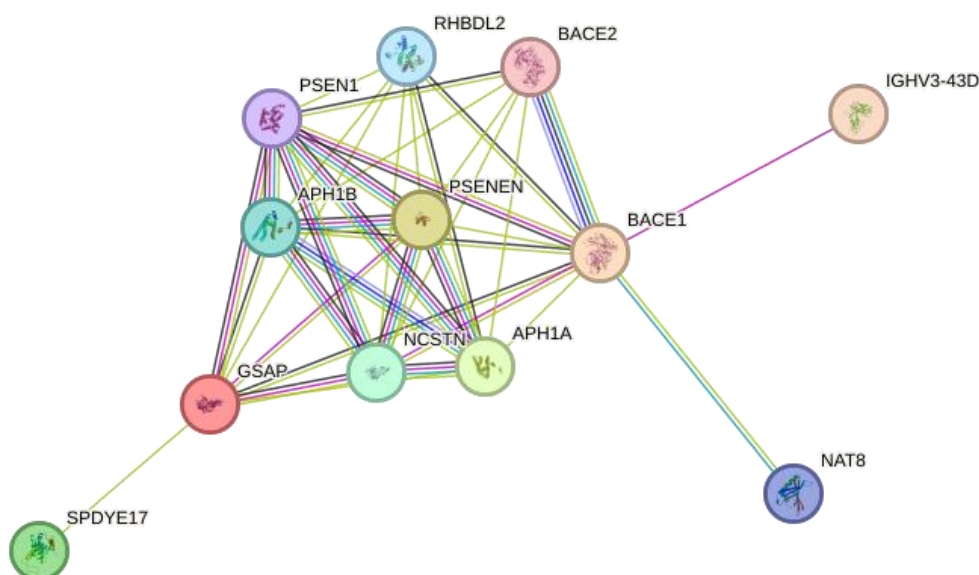
Protein Target Penyakit Alzheimer

BACE1 adalah enzim yang berperan penting dalam pembentukan peptida β -amiloid, yaitu fragmen protein beracun yang menjadi tanda khas dari penyakit Alzheimer. Enzim ini memotong protein Amyloid Precursor Protein (APP) di bagian luar sel, dan bekerja bersama dengan enzim γ -secretase untuk menghasilkan A β . A β kemudian berkumpul membentuk plak di otak (Sayad *et al.*, 2022). Jika aktivitas BACE1 terlalu tinggi, kadar A β di otak akan meningkat, menyebabkan stres oksidatif, gangguan pada pertukaran sinyal antar sel saraf, dan peradangan di otak. Oleh karena itu, menghambat aktivitas BACE1 adalah salah satu cara utama dalam mencari pengobatan untuk penyakit Alzheimer (Vassar *et al.*, 2014). Dalam penelitian ini, senyawa aktif yang ditemukan pada daun pegagan yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi diharapkan dapat mengurangi aktivitas BACE1 secara tidak langsung dengan memengaruhi jalur peradangan dan stres oksidatif.

Amyloid beta ($A\beta$) adalah peptida yang diciptakan dari proses pemecahan protein APP dan dikenal sebagai penyebab utama pembentukan plak amiloid di luar sel pada otak penderita Alzheimer (Sayad *et al.*, 2022). Kebanyakan $A\beta$ dapat mengganggu komunikasi antar sel saraf dan memicu respons imun yang merusak neuron. Selain itu, $A\beta$ juga bisa memicu terjadinya serta pembentukan tangles neurofibrillary, sehingga memperparah kerusakan jaringan otak. Senyawa aktif biologis yang memiliki sifat antioksidan dan neuroprotektif diduga mampu menghambat penumpukan $A\beta$ serta mencegah kerusakan neuron lebih lanjut (Selkoe & Hardy, 2016). Karena itu, dalam penelitian ini, $A\beta$ dipilih sebagai target utama untuk mengevaluasi kemampuan senyawa α -terpineol dan β -caryophyllene sebagai agen neuroprotektif.

Analisis Interaksi Protein

Analisis interaksi protein menggunakan database STRING dilakukan untuk memahami hubungan antara dua protein utama, yaitu GSAP (*Gamma-secretase activating protein*) dan BACE1 (*Beta-secretase 1*), dalam mekanisme penyakit Alzheimer. Awalnya, pencarian dilakukan dengan kata kunci Amyloid beta ($A\beta$) sebagai target protein. Tapi, hasil dari STRING justru menunjukkan GSAP sebagai protein yang paling terkait dengan proses pembentukan $A\beta$. Hal ini terjadi karena $A\beta$ bukanlah protein yang dihasilkan langsung dari gen, melainkan produk akhir dari pemrosesan protein APP oleh enzim seperti BACE1 dan kompleks γ -secretase yang diaktifkan oleh GSAP. Maka dari itu, GSAP digunakan sebagai representasi fungsi dari jalur pembentukan $A\beta$ dalam interaksi protein ini, menggantikan $A\beta$ sebagai target utama dalam penelitian.



Gambar 2. Hasil Interaksi Antar Protein Menggunakan Web STRING

Dengan menggunakan parameter nilai kepercayaan (*confidence score*) 0,400 dan batas 10 interaksi, diperoleh jaringan yang menunjukkan hubungan langsung antara GSAP dan BACE1, serta keterhubungan keduanya dengan protein lain seperti PSEN1, PSENEN, NCSTN, APOE4, dan APOE1B yang termasuk ke dalam kompleks γ -secretase. BACE1 bekerja sebagai enzim awal yang memotong protein APP di bagian β -site, sedangkan GSAP meningkatkan efisiensi kerja γ -secretase dalam menghasilkan peptida β -amiloid ($A\beta$).

Interaksi kuat antara kedua protein ini memperkuat dugaan bahwa keduanya memiliki peran yang saling melengkapi dalam pembentukan A β , yang menjadi penyebab utama akumulasi plak pada penyakit Alzheimer (Das & Yan, 2019).

Hasil dari STRING juga menunjukkan keterlibatan protein lain seperti BACE2, RHBBDL2, SPDYE17, IGHV3-43D, dan NAT8. Meskipun hubungan biologis dari beberapa protein tersebut terhadap Alzheimer masih belum sepenuhnya jelas, kehadiran mereka dalam jaringan memberikan gambaran umum mengenai lingkungan molekuler di mana BACE1 dan GSAP berperan. Dengan mengintegrasikan informasi tersebut dengan jalur KEGG (hsa05010), kedua protein ini terbukti berada dalam jalur utama penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, pemilihan GSAP dan BACE1 sebagai target dalam penelitian ini dapat dianggap valid dan mewakili dalam konteks studi *in silico* mengenai penghambatan pembentukan A β .

SIMPULAN

Berdasarkan temuan penelitian, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini berhasil mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif pada daun *C. asiatica*, khususnya alpha-terpineol dan beta-caryophyllene, sebagai kandidat agen neuroprotektif penyakit Alzheimer dengan menggunakan pendekatan *in silico*. Analisis bioinformatika menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang mendukung mekanisme neuroprotektif, seperti efek anti inflamasi dan antioksidan, dengan tingkat toksisitas yang rendah. Selain itu, kedua senyawa tersebut berinteraksi dengan protein target penting, yaitu Amiloid beta (A β) dan BACE1, yang terlibat dalam perkembangan penyakit Alzheimer. Secara keseluruhan, penelitian ini menyoroti bahwa pendekatan *in silico* efektif memberikan landasan ilmiah bagi pengembangan terapi alami berbasis senyawa dari daun *C. asiatica*.

REFERENSI

- Abbas, S., Latif, M.S., Shafie, N.S., Ghazali, M.I., Abidin, N.A.Z., Mustafa, M.K., & Kormin, F. (2021). A review of antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Centella asiatica* (L.) Urb. for the treatment of Alzheimer's disease. *Food Research*, 5(2), 1-17. DOI: 10.26656/fr.2017.5(2).355
- Baba, M.Z., Gomathy, S., & Wahedi, U. (2022). Role of Nrf 2 pathway activation in neurological disorder: A brief review. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 13(3), 229-238. DOI: 10.1177/0976500X221128855
- Blevins, L.K., Bach, A., Crawford, R., Zhou, J., Henriquez, J., Rizzo, M., Sermet, S., Khan, D.M.I.O., Turner, H., Small-Howard, A., & Kaminski, N. (2022). Evaluation of the anti-inflammatory effects of selected cannabinoids and terpenes from *Cannabis sativa* L. employing human primary leukocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 170, 113458. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113458
- Camandola, S., & Mattson, M.P. (2007). NF-kappa B as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(2), 123-132. DOI: 10.1517/14728222.11.2.123
- Das, B., & Yan, R. (2019). A close look at BACE1 inhibitor for Alzheimer's disease treatment. *CNS Drugs*, 33(3), 251-263. DOI: 10.1007/s40263-019-00613-7.A
- Kartika, W.A., Silalahi, A.A., Rambe, R., & Fattara, F.P. (2024). Molecular docking meniran

- (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap penghambatan enzim tyrosine kinase sebagai antikanker. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 07(02), 14–24. DOI: 10.32734/idjpcr.v7i2.17993
- Kasprata, H.N., & Harahap, H.S. (2023). Tinjauan Pustaka: Diagnosis dan tatalaksana demensia Alzheimer. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*, 10(3), 3471–3479. DOI: 10.33024/jikk.v10i12.12618
- Khaitova, M. (2023). Computer-aided evaluation of targets and biological activity spectra for new piperidine derivatives. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*, 20(4), 60–67. DOI: 10.23950/jcmk/13541
- Leissring, M.A. (2016). A β -Degrading proteases: Therapeutic potential in Alzheimer disease. *CNS Drugs*, 30(8), 667–675. DOI: 10.1007/s40263-016-0364-1
- Mattson, M.P., & Meffert, M.K. (2006). Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death and Differentiation*, 13(5), 852–860. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401837
- Peppin, J.F., Pergolizzi, J.V., Fudin, J., Meyer, T.A., & Raffa, R.B. (2021). History of respiratory stimulants. *Journal of Pain Research*, 14, 1043–1049. DOI: 10.2147/JPR.S298607
- Rajab, B.S., Albukhari, T.A., Khan, A.A., Refaat, B., Almehmadi, S.J., Nasreldin, N., Elshopakey, G.E., & El-Boshy, M. (2022). Antioxidative and anti-inflammatory protective effects of β -caryophyllene against amikacin-induced nephrotoxicity in rat by regulating the Nrf2/AMPK/AKT and NF- κ B/TGF- β /KIM-1 molecular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 1–12. DOI: 10.1155/2022/4212331
- Samor, V.A., Anggraini, S., Pratama, K.J., & Rusmiyanto, N.A.P. (2023). Pemanfaatan pegagan (*Centella asiatica*) dalam mendukung kesehatan otak: Potensi untuk pengobatan penyakit neurodegeneratif di Kelurahan Way Huwi, Lampung Selatan. *Jurnal Pengabdian Farmasi Malahayati*, 6(2), 193–199. DOI: 10.33024/jpfdm.v6i2.13884
- Sayad, A., Najafi, S., Hussien, B.M., Abdullah, S.T., Movahedpour, A., Taheri, M., & Hajiesmaeili, M. (2022). The emerging roles of the β -Secretase BACE1 and the long non-coding RNA BACE1-AS in human diseases: A focus on neurodegenerative diseases and cancer. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1–10. DOI: 10.3389/fnagi.2022.853180
- Selkoe, D.J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595–608. DOI: 10.15252/emmm.201606210
- Swerdlow, R.H. (2018). Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 62(3), 1403–1416. DOI: 10.3233/JAD-170585
- Taibi, M., Elbouzidi, A., Ouahhoud, S., Loukili, E.H., Ou-Yahya, D., Ouahabi, S., Alqahtani, A.S., Noman, O.M., Addi, M., Bellaouchi, R., Asehrou, A., Saalaoui, E., El Guerrouj, B., & Chaabane, K. (2023). Evaluation of antioxidant activity, cytotoxicity, and genotoxicity of *Ptychotis verticillata* essential oil: Towards novel breast cancer therapeutics. *Life*, 13(1586), 1–14. DOI: 10.3390/life13071586

- Vassar, R., Kuhn, P.H., Haass, S., Kennedy, M.E., Rajendran, L., Wong, P.C., & Lichtenthaler, S.F. (2014). Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: Current status and future prospects. *Journal of Neurochemistry*, 130(1), 4-28. DOI: 10.1111/jnc.12715
- Wahyuni, R., Saif, A.H., & Silitonga, M. (2025). *Centella asiatica*: Alzheimer's neuroprotective. *International Journal of Ecophysiology*, 07(01), 38-47. DOI: 10.32734/ijoe.v7i1.19423
- Wildah, S.K., Agustiani, S., Ramadhan, S.M., Gata, W., & Nawawi, H.M. (2020). Deteksi penyakit alzheimer menggunakan algoritma Naive Bayes dan correlation-based feature selection. *Jurnal Informatika*, 7(2), 166-173. DOI: 10.31294/ji.v7i2.8226
- Yoo, K.Y., & Park, S.Y. (2012). Terpenoids as potential anti-Alzheimer's disease therapeutics. *Molecules*, 17, 3524–3538. DOI: 10.3390/molecules17033524
- Yuniati, N.I., Islamiyati, D., Khasanah, N.A.H., & Husen, F. (2023). Perbandingan senyawa kuersetin dan kaempferol pada reseptor COX-2 sebagai agen antikanker kolorektal secara *in-silico*. *Jurnal Kesehatan dan Science*, 19(1), 98-107.
- Zhang, Y., Huang, Q., Wang, S., Liao, Z., & Jin, H. (2022). The food additive β -caryophyllene exerts its neuroprotective effects through the JAK2-STAT3-BACE1 pathway. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1-10. DOI: 10.3389/fnagi.2022.814432