

Docking analysis of meniran plant (*Phyllanthus niruri* L.) against acetylcholinesterase inhibition in alzheimer's disease

Analisis docking tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap penghambatan asetilkolinesterase penyakit alzheimer

Ali Affan Silalahi ^{a*}, Fahma Shufyani ^b, Syati Manaharawan Siregar ^c,

^a Program Studi S-1 Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Haji Sumatera Utara, Sumatera Utara, Indonesia.

^b Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Institut Kesehatan Helvetia, Sumatera Utara, Indonesia.

^c Program Studi S-1 Manajemen, Fakultas Soshum dan Pendidikan, Universitas Haji Sumatera Utara, Sumatera Utara, Indonesia.

*Corresponding Authors: aliaffansilalahi@uinsu.ac.id

Abstract

Meniran plants (*Phyllanthus niruri* L.) are plants of the *Phyllanthus* genus. It is known that *Phyllanthus* genus plants contain astragaline, phyllanthine, hypopyllanthin compounds. Which is a flavonoid derivative that can function as an inhibitor of acetylcholinesterase enzyme against Alzheimer's disease. Based on the results of molecular docking, astragaline compounds have the best binding affinity compared to other compounds, namely -8.4 kcal/mol while the nativ ligand is -5.8 or in other words astragaline compounds derived from meniran plants (*Phyllanthus niruri* L.) can react when the drug binds to the target receptor in Alzheimer's disease. This type of research aims to determine the potential of compounds from the meniran plant (*Phyllanthus niruri* L.) by inhibiting acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. This study used molecular docking method with autodock vina program and visualized with discovery studio program. The conclusion of the study can be seen from the results of docking visualization which shows the form of hydrogen conventional that dominates the hydrophobic bond. The interaction that occurs on the active side of the protein indicates that the compound has the ability. In other words, the compound can react as a drug when it binds to the target receptor in Alzheimer's disease.

Kata Kunci: Alzheimer, Astragaline, in silico, meniran plant, Molecular Docking.

Abstrak

Tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tumbuhan genus *Phyllanthus*. Diketahui tumbuhan genus *Phyllanthus* memiliki kandungan senyawa astragaline, phyllanthine, hypopyllanthin. Yang merupakan turunan flavonoid yang dapat berfungsi sebagai menghambat enzim asetilkolinesterase terhadap penyakit Alzheimer. Berdasarkan hasil molecular docking, senyawa astragaline memiliki binding affinity yang paling baik dibandingkan senyawa lainnya yaitu -8,4 kkal/mol sedangkan nativ ligand nya yaitu -5,8 atau dengan kata lain senyawa astragaline yang berasal dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dapat bereaksi apabila obat berikatan dengan reseptor target pada penyakit alzheimer. Jenis penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari senyawa-senyawa dari tanaman meniran (*phyllanthus niruri* L.) dengan menghambat asetilkolinesterase pada penyakit Alzheimer. Dalam penelitian ini digunakan metode molecular docking dengan program autodock vina dan divisualisasikan dengan program discovery studio. Kesimpulan dari penelitian dapat dilihat dari hasil visualisasi docking yang menunjukkan berupa *hydrogen conventional* yang mendominasi ikatan *hydrophobic*. Interaksi yang terjadi pada sisi aktif protein tersebut, mengindikasikan bahwa

senyawa tersebut memiliki kemampuan. Dengan kata lain senyawa tersebut dapat bereaksi sebagai obat apabila berikatan dengan reseptor target pada penyakit Alzheimer.

Keyword: Alzheimer, Astragalin, in silico, meniran plant, Molecular Docking.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 05/12/2024,
Revised: 30/12/2024
Accepted: 13/01/2025
Available Online: 26/02/2025

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i1.731>

Pendahuluan

Indonesia memiliki banyak tanaman herbal yang sangat beraneka ragam, dan meniran adalah salah satunya. Meniran adalah hama tanaman padi yang telah banyak digunakan. Ada bukti bahwa beberapa tanaman obat yang mengandung flavonoid memiliki sifat antioksidan, antibakteri, antivirus, antiradang, antialergi, dan antikanker. Penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid menyebabkan efek antioksidan snyawa ini. Beberapa kondisi medis termasuk arterosclerosis, kanker, diabetes, Parkinson, dan Alzheimer. Dan radikal bebas dalam tubuh manusia telah diketahui berkontribusi pada penurunan kekebalan tubuh [1].

Penyakit Alzheimer adalah kondisi neurodegeneratif yang berpotensi fatal. Penyakit ini menyerang sekitar 50 juta orang di seluruh dunia. Penyakit ini akhirnya membuat pasien kehilangan kemampuan kognitif, memori, dan sel-sel otak, sehingga pasien bergantung sepenuhnya pada orang lain untuk bertahan hidup. Jumlah kasus penyakit ini telah meningkat di seluruh dunia dalam beberapa tahun terakhir, mengakibatkan kebutuhan akan obat yang lebih baik. Sumber obat alami sedang dipelajari, karena obat-obatan yang ada memiliki banyak efek samping [2].

Memantine adalah salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus (DA). Penggunaannya untuk DA ringan sangat berbeda dari pengobatan DA sedang hingga berat, tetapi memantine memperbaiki gejala pasien dengan DA sedang hingga berat dan memiliki profil keamanan dan tolerabilitas yang baik. Memantine dapat membantu pasien dengan DA sedang hingga berat melakukan aktivitas sehari-hari dan mengurangi gejala agitasi dengan meringankan gejala seperti gangguan memori dan penurunan kognitif [3].

Enzim asetilkolinesterase (AChE) adalah enzim yang bertanggung jawab atas enzim hidrolisis neurotransmitter asetilkolin dan juga merupakan target dari sebagian besar obat yang digunakan secara klinis untuk pengobatan alzheimer. Namun, obat-obatan ini hanya menyembuhkan gejala dan memiliki efek terapeutik yang terbatas. pengembangan metode yang berfokus pada enzim AchE dan target lain seperti butyl cholinesterase (BChE) [4].

Perubahan keadaan neuron atau kelompok neuron yang mengubah reaksinya terhadap rangsangan berikutnya disebut neuromodulasi. Ada banyak model yang digunakan untuk menjelaskan bagaimana Ach berfungsi pada sistem saraf pusat (SSP). Misalnya, ACh dianggap penting dalam respons terhadap ketidakpastian, sehingga peningkatan nada kolinergik memprediksi isyarat prediktif yang tidak dapat diandalkan dalam situasi yang diketahui, dan meningkatkan rasio signal-to-noise dalam lingkungan belajar. Model lain menunjukkan bahwa ACh meningkatkan loop saraf dan dinamika kartikal selama

pembelajaran dengan meningkatkan pengaruh input eferen fee-forward ke korteks yang membawa informasi sensorik dan mengurangi aktivitas umpan balik rangsang yang memediasi pengambilan [5].

Ulasan ini akan mendukung gagasan bahwa neurotransmisi kolinergik di otak terutama berfungsi sebagai neuromodulator dan berbeda dari kerja ACh pada sambungan neuromuskular. Kami mengusulkan bahwa fungsi ACh sebagai neuromodulator di otak adalah untuk meningkatkan pelepasan neurotransmitter sebagai tanggapan terhadap masukan lain, mendorong ledakan, dan/atau melepaskan tekanan tonik, tergantung pada sistem dan sub tipe saraf dan dist. Selain itu, ACh membantu plastisitas sinaptik di banyak area otak [6].

Metode molekuler docking berbasis in silico. Dengan cara ini, Anda dapat menemukan pola interaksi terbaik antara molekul ligand dan reseptor. Saat ini, penelitian komputasi sangat penting untuk berbagai aspek penelitian biologi dan medis. Salah satu keuntungan dari penerapan metode ini adalah bahwa dapat diamati dalam berbagai tahapan penemuan dan pembuatan obat [7].

Salah satu metode untuk mencari senyawa yang dapat digunakan sebagai kandidat obat adalah in silico. Metode ini memiliki banyak keuntungan, seperti dapat mengurangi jumlah hewan coba yang dibutuhkan dan digunakan selama percobaan dan dapat melihat mekanisme senyawa kandidat obat terhadap targetnya melalui visualisasi, yang dapat dilakukan dengan moleculer docking.

Astragaline, phyllanthine, dan hypopyllanthin adalah senyawa yang ditemukan pada tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Dengan menggunakan dua program penambatan, PyMol dan PyRx, pembandignya akan ditambatkan dengan enzim Asetilolinesterase selain obat [8]. Berdasarkan hal tersebut, maka perlu untuk melakukan penelitian hasil penambatan ini diharapkan sesuai dengan aktivitasnya untuk menghentikan penyakit Alzheimer.

Metode Penelitian

Bagian Eksperimental yang dilakukan di laboratorium Institut kesehatan helvetia medan, untuk mengetahui suatu gejala atau pengaruh yang timbul pada hewan tikus putih (*rattus norvegicus*), sebagai akibat adanya perlakuan tertentu. Harus dijelaskan dengan rincian yang cukup untuk memungkinkan orang lain mereplikasi dan mengembangkan hasil yang dipublikasikan.

Bahan dan Peralatan

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari dua yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini berupa laptop Asus -4L89KHMD dengan spesifikasi software Windows 11, memory 4GB, system type 64bit serta laptop terhubung dengan koneksi internet Telkomsel. Serta perangkat lunak yang digunakan pada penelitian ini yaitu aplikasi PyMol versi 1,7, Pyrx versi 0,8, situs website PubChem , situs website PassServer(Way2Drug), SwissTargetPrediction , situswebsite STRING, situs website National Central for Biotechnology information, situs website SWISS-MODEL, situs website SwissADME, situs website PROTOX, ProteinPlus.

Adapun bahan yang digunakann dalam penelitian ini yaitu sebagai berikut: Struktur 2D dan 3D dari senyawa daun meniran (*Phyllanthus ninuri* L.). Senyawa ligan yang digunakan dan telah diunduh dengan format sdf pada situs website PubChem

Pencarian dan Penyiapan Struktur 3D Senyawa :

Struktur 3D senyawa phyllanthine, hypopyllanthine, astragaline, dan memantine dapat diunduh pada situs wibsite PubChem dengan pilihan 3D conformer dalam format *sdf serta menyalin rantai canonical smiles. di situs website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) lalu di download dalam bentuk SDF.

Prediksi Aktivasi Biologi

Dalam menentukan aktivitas biologis masing-masing senyawa yang akan digunakan, dilakukan dengan cara memasukkan salinan canonical smiles kedalam situs wibsite PASS Online (Way2Drug) untuk menentukan aktivitas biologis yang sesuai dengan pemilihan target yang hendak dilakukan. Senyawa yang ditampilkan pada situs website tersebut akan menunjukkan nilai binding afinitas yang berbeda. Terdapat P1 dan P2 yang menentukan besar atau tidaknya pengaruh aktivitas biologis terhadap target biologis yang dipilih. Semakin besar nilainya, maka semakin besar juga pengaruhnya.

Identifikasi Protein Target

Senyawa yang telah dipersiapkan struktur 3D nya dan telah diketahui aktivitas biologisnya, selanjutnya dimasukkan pada situs website swiss target prediction dengan memilih homo sapiens sebagai objek perlakuannya. Selanjutnya akan keluar semua protein target yang terhubung dengan aktivitas biologis senyawa tersebut lalu didownload data protein target dalam format excel. Dilakukan penyalinan data dari file excel yang telah diunduh, untuk dimasukkan kedalam situs website STRING-db agar dapat dipastikan bahwa protein target yang diperoleh memiliki kaitan dengan target penyakit yang akan di docking sesuai KEGG pathways.

Penyiapan Struktur 3D Protein Target (Makromolekul)

Protein target yang dipilih sebagai target penghambatan perlu disiapkan struktur 3D nya untuk memudahkan dalam proses docking, dengan cara menyalin nama protein target kedalam situs website NCBI. Dipilih target paa pilihan homo sapiens dan diunduh file fasta nya untuk dilakukan pemodelan.

Preparation (Penyimpanan Struktur Ligan Dan Makromolekul)

a. Preparation Ligan

Adapun prosedur kerja dalam penyiapan ligan dilakukan dengan menggunakan open babel pada aplikasi PyRx. Dengan cara ligan yang telah diunduh dari website PubChem dalam format SDF diinput kedalam aplikasi PyRx yaitu pada open babel kemudian senyawa ligan tersebut diminized selected lalu di convert topdb kemudian disimpan dalam bentuk format pbdqt.

b. Preparation Makromolekul

Adapun prosedur kerja dalam penyimpanan makromolekul dilakukan dengan menggunakan Pymol. Dengan cara mencari file fasta protein melalui website NCBI lalu diinput kedalam aplikasi SwissMODEL. Kemudian diunduh model protein yang memiliki seq identity paling tinggi dalam format pbd.

Penambatan Molekul dan *scoring*

Adapun prosedur kerja dalam penyiapan makromolekul dilakukan dengan menggunakan PyRx dengan cara ligan dan makromolekul (protein) yang telah di preparasi dan diunduh dalam format pdb ditambahkan kedalam vina wizard yang terdapat pada aplikasi PyRx kemudian di klik forward lalu ditempatkan grid box disesuaikan dengan active site setiap protein setelah itu dilanjutkan dengan run vina dan ditunggu hasil scoringnya kemudian hasil tersebut disimpan.

Analisis hasil penambatan (*scoring*)

Adapun prosedur kerja dalam analisis hasil penambatan dilakukan dengan menggunakan PyMol dan website proteinPlus menggunakan hasil scoring yang telah dilakukan. Adapun prosedur kerja dalam visualisasi interaksi ikatan dalam bentuk 3D dan 2D dilakukan dengan menggunakan website proteinplus dengan cara hasil analisis dari pymol yang telah disimpan dalam bentuk pdb diinput kedalam proteinplus kemudian dilihat interaksinya secara 3D dan 2D.

Analisis ADME dan Toksisitas

Setelah proses analisis docking, perlu dilakukan analisis ADME dan toksisitas untuk melihat kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi jika senyawa tersebut digunakan sebagai obat dengan menggunakan situs website SwissADME. Selain itu analisis tingkat toksisitas pada senyawa juga sangat diperlukan untuk mempertimbangkan efek samping dari senyawa tersebut jika digunakan sebagai obat menggunakan situs website PROTOX

Penambatan Makromolekul dan Ligan

Penambatan makromolekul dengan ligan menggunakan *Autodock vina* yang terdapat pada *software PyRx*. Adapun hasil dari penambatan makromolekul dan ligan adalah sebagai berikut. penambatan makromolekul dan ligan yaitu untuk membantu dan mempelajari suatu obat baik interaksinya, kecocokan situs aktif pada protein serta menghitung energi interaksi dan ligan untuk menyocokkan dan menentukan ligan yang memiliki efektivitas yang baik. Hal ini dilakukan untuk mencapai konformasi yang optimal dari interaksi ligan dan makromolekul (Namita, et al,2011). Berdasarkan data scoring (binding affinity) dari hasil

docking antara ligan *phyllanthus niruri* L. astragaline, phyllanthine, hypopyllanthine. Dengan protein target (Acetylcholinesterase), bahwa tumbuhan *pyllanthus niruri* L. Dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Diantaranya memperoleh nilai kofirmasi ikatan yang kurang dari (-8,0) kkal/mol yaitu senyawa phyllantine, hypopyllantine namun hanya ada satu ligan uji yang memiliki nilai binding affinity yang tinggi. Dari interaksi pada ketiga protein target yaitu senyawa astragaline yang mengindikasikan ligan tersebut merupakan senyawa yang memiliki potensi paling bagus sebagai obat apabila berikatan dengan protein target senyawa dalam *phyllanthus niruri* L. Yang telah ditambahkan satu persatu pada protein asetilkolinesterase yang telah dipreparasi menggunakan aplikasi autodock vina. Berdsarkan hasil scoring dan docking yang dilakukan. Diperoleh tiga senyawa dari *phyllanthus niruri* L. Dengan protein asetilkolinesterase. Senyawa astragaline yang memiliki nilai ikatan -8,4 kkal/mol yang merupakan nilai konformasi energi terendah dan yang paling stabil. Hasil docking antara ligan kontrol atau *native ligan* dengan protein target memperoleh nilai ikatan sebesar -5,8 kkal/mol. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai ikatan nativ ligan nya lebih rendah dari pada senyawa astragaline atau dapat diartikan bahwa potensi senyawa astragaline pada *phyllanthus niruri* L. dalam berikatan protein target lebih baik dari nativ ligand-nya. Dan hasil docking merupakan nilai mutlak dari energi yang terbentuk. Dengan kata lainsenyawa astragaline yang berasal dari tanaman meniran dapat bereaksi sebagai obat apabila erikatan dengan reseptor

Visualisasi dan analisis interaksi hasil docking dilakukan untuk melihat hasil penambatan antara senyawa ligan dan protein yang digunakan. Hasil visualisasi ini berupa interaksi residu asam amino dengan ligan. Adanya inetraksi asam amino yang terlibat memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor neurotransmitter sehingga memiliki aktivitas penghambatan Area ikatan (*Binding site*) merupakan area dari pengikatan protein terhadap ligan yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. *Binding site* memperlihatkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik

Visualisasi hasil moleculer docking senyawa astragaline terhadap protein acetylcholinesterase dalam bentuk 3D dan 2D, menunjukkan bahwa pada senyawa astragaline terbentuk ikatan hidrogen konvensional. Diantaranya adalah ikatan *hydrophobic*. Seperti yang terlihat pada residu asam amino GLY14 dan TRP182 yang menandakan adanya aktivitas *hydrophobic*. Terbentuk pula yang paling mendominasi adalah ikatan hydrogen conventional seperti pada residu GLU185, GLY14. Tidak adanya interaksi Alkyl/Pi Alkyl senyawa astragaline.

Visualisasi hasil molekuler docking senyawa phyllantin terhadap protein acetylcholinesterase dalam bentuk 3D dan 2D, menunjukkan bahwa senyawa phyllantin memiliki asam amino dan residu yang bekerja pada sisi aktif yaitu pada ikatan van der waals THR75 dan ikatan hidrogen bekerja pada sisi aktif SER293 dan TYR72. Untuk interaksi Alkyl/Pi Alkyl bekerja pada TRP286, TYR341, LEU76, HIS284 dan TYR77 pada dari hasil visualisasi diatas dapat dilihat asam amino bekerja pada sisi aktif acetylcholinesterase senyawa phyllantin.

Visualisasi hasil molekuler docking senyawa hypopyllanthin dengan protein acetylcholinesterase dalam bentuk 3D dan 2D, pada senyawa hypopyllanthin asam amino dan residu yang bekerja pada sisi aktif yaitu ikatan hidrogen SER283, pada interaksi Alkyl/Pi Alkyl bekerja pada sisi aktif TYR77, TYR72, dan HIS184

Berdasarkan hasil penamabatan memantine 4.4 diperoleh 3 residu asam amino yang berikatan yaitu, HIS450, PRO235, LIG1. Yang dapat dilihat pada gambar 4.4 hasil tersebut dijadikan sebagai acuan untuk membandingkan residu asam amino yang berikatan pada ligan uji yaitu turunan flavonoid dalam menghambat reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA).

hasil Parameter farmakokinetik seperti penyerapan, distribusi, metabolise dan ekskresi dievaluas dalam ligan menggunakan swissADME. dari pengujian ini adalah untuk memberikan wawasan yang berguna dalam peroses pnelitian dan pengembangan obat.

Parameter P-glikoprotein (P-gp) mempunyai fungsi penting yaitu diekskresikan di dalam epitel usus bersama dengan proses mwtabolisme usus, yaitu sebagasebagai penghalang biokimia dari mukosa usus, bertanggung jawab untuk membatasi ketersediaan hayati dari beberapa obat oral. Hasil uji P-gp substrate menunjukkan bahwa phyllantine tidak berpotensi sebagai P-gp subtrat. Sedangkan senyawa lainnya berpotensi sebagai P-gp subtrat. Menurut senyawa lainnya yang berpotensi sbagaiP-gp subtrat maka berpotensi juga sebagai pengaktifan enzim dan protein. Hasil prediksi parameter distribusi obat meliputi BBB (Brain Blood Barrier) menunjukkan bahwa senyawa phyllantin dan hypopyllantine menunjukkan hasil "Yes" yang artinya senyawa tersebut menembus sistem saraf darah otak, karena memiliki sifat lipofil (larut lemak)

sama dengan sistem penyusun dari membran saraf darah otak. Senyawa yang baik untuk terapi seharusnya yang tidak dapat menembus sawar darah otak karena dalam proses distribusi akan lebih baik Blood brain barrier adalah lapisan difusi esensial penting dimana bertindak sebagai penghalang dari istem saraf pusat (SSP)

Hasil parameter distribusi menunjukkan 3 senyawa meniran tidak membentuk subtrat enzime CYP1A2, karena kareterisik dari subtrat enzim ini terdapat senyawa-senyawa planar, aromatis, poliaromatis, heterosiklis amida dan amina. Beberapa hidrokarbon aromatik polisklis (PAH) dan bagian dari sitokrom P450, yaitu suatu enzim katalisasi oksidasi dengan berbagai macam obat yang memiliki senyawa dan amino neuroaktif, sehingga dapat diartikan bahwa dari 3 senyawa 1 diantaranya dapat di metabolisme dengan baik oleh enzim CYP1A2 yaitu astragalin

Prediksi toksisitas menggunakan PROTOX online tool

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan protox web server, tujuannya untuk memprediksi toksisitas senyawa penting dari proses pengembangan desain obat. Hasil Pendekatan secara in sillico absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan pendektan toksisitas (ADMET) meningkatkan peluang proses penemuan obat dengan memprediksi berbagai sifat dari farmakokinetik senyawa bioaktif. Analisis farmakokinetik umumnya dimulai dengan identifikasi kemudian berlanjut melalui tahap pengoptimalan prospek, pemilihan dan pengembangan. Sebagian besar hasil dari program pengemangan obat telah ditentukan sebelumnya pada titik pemilihan kandidat dan bahkan satu parameter saja mungkin bertanggung jawab atas kegagalan obat [9].

Tujuan prediksi toksisitas pada molekul kecil. Prediksi toksisitas senyawa merupakan bagian penting dari proses pengembangan desain obat. Perkiraan toksisitas komputasi tidak hanya lebih cepat dari penentuan dosis toksik pada hewan, tetapi juga dapat membantu mengurangi jumlah percobaan hewan. Dalam pelaksanaan uji toksisitas virtual, protox web server memprediksi bagian titik akhir toksisitas [10]. Hasil prediksi toksisitas menggunakan protox web server didapat data hasil prediksi toksisitas seperti yang di tabel yaitu diperoleh data 1 senyawa terdapat pada kelas 5 (astragaline), dan 2 senyawa terdapat pada kelas 4 (phyllantin, hypopyllanthin). Pada penjelasan protox web server prediksi toksisitas dijelaskan bahwa semakin kecil angka maka semakin toksik prediksi suatu senyawa. Dan sebaliknya jika semakin besar angka maka semakin aman suatu senyawa tersebut

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Analisis lipinski rule of five senyawa ligan

Hasil aturan lipinski tersebut adalah molekul dapat dilanjutkan simulasi docking apabila berat molekul kurang dari 500 Da, nilai LOGP kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5 dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10

Ligan dengan BM>500 dalton akan sulit menembus membran baik dikulit maupun pencernaan. Seluruh ligan memiliki nilai BM>500 Dalton. MLogp merupakan perhitungan yang metaloorganik dan polimer. Nilai LogP secara sederhana, seperti molekul organik, kecuali metaloorganik dan polimer. Perhitungan MlogP relatif digunakan untuk mencari kandidat obat [11]. MlogP berbanding lurus dengan BM, saat nilai MlogP semakin besar maka BM juga akan semakin besar. Akibatnya semakin sulit suatu ligan untuk dicerna dalam tubuh, maka akan mengganggu metabolisme. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh ligan memiliki nilai LogP>5, namun nilai LogP tidak disarankan bernilai negatif karena akan bersifat hidrofilik sehingga menyebabkan suatu ligan tidak dapat melewati *lipid*

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat satu ligan yang memiliki nilai LogP negatif, yaitu astragaline jumlah HD dan HA menandakan bahwa semakin besar jumlah ikatan hidrogen, dengan demikian energi yang dibutuhkan untuk mengabsorpsi suatu ligan akan semakin besar [12]. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada ligan yang memiliki nilai HA>10 sementara pada HD juga tidak ligan. Aturan lipinski juga digunakan untuk mempertibangkan senyawa aktif yang dapat diadministrasikan secara oral, sehingga senyawa yang tidak memenuhi syarat lipinski tersebut tidak dapat diubah menjadi sediaan oral [13].

Analisis *Lipinski Rule Of Five* digunakan untuk mengetahui suatu senyawa yang dapat diserap oleh tubuh atau tidak menentukan sifat fisikokimia suatu senyawa saat melintasi membran sel didalam tubuh.

Adapun hasil yang digunakan dengan *Lipinski rule of five* didapat hasil bahwa dari keempat ligan uji hanya satu ligan yang memenuhi syarat dari *Lipinski rule of five* [14].

Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.), khususnya astragalin, memiliki potensi sebagai agen penghambat perkembangan penyakit Alzheimer melalui ikatan dengan protein acetylcholinesterase. Berdasarkan hasil molecular docking, astragalin memiliki nilai binding affinity (8,0 kkl/mol), yang menunjukkan kemampuannya untuk berinteraksi dengan reseptor target pada Alzheimer. Visualisasi interaksi penambatan antara senyawa aktif meniran dan obat perbandingan menunjukkan dominasi ikatan hidrogen konvensional, serta beberapa ikatan hidrofobik yang memperkuat kemampuan senyawa tersebut untuk menembus dinding sel dan berikatan dengan molekul reseptor target Alzheimer. Selain itu, hasil analisis ADMET mengonfirmasi karakteristik senyawa astragalin yang mendukung potensi pengembangan obat baru untuk Alzheimer.

Conflict of Interest

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan. Penelitian dan penulisan dilakukan secara independen, tanpa campur tangan atau kepentingan apa pun yang memengaruhi objektivitas dan integritas penelitian.

Acknowledgment

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Acharya D, Anshu S, 2008. Indigenous Herbal Medicines: Tribal Formulations and Traditional Herbal Practices. Jaipur: *Aavishkar Publishers Distributor*.
- [2] Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO, Ugwuja EI, Aja PM, 2023. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 1–18.
- [3] Agus K, Fauzi RK, 2004. Hidup sehat secara Alami. Dalam: Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami. Cet.1. Jakarta: *Agro Media Pustaka*.
- [4] Aitken, RJ, 2006. Sperm Function Tests and Fertility. *Int. Jour. Andrology*, 29 (1) :69-75.
- [5] Alamri KNH, Posang J, Nangoy E, 2021. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Donepezil dan Memantine Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif pada Penyakit Alzheimer. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 13(2), 218.
- [6] Alyidrus R, Ariastiw DA, Mardi Y, 2019. Ekstrak etanol daun meniran (*phyllanthus niruri* l.) terhadap mencit jantan (*mus musculus*) yang diinduksi asam asetat sebagai analgetik. *Media Farmasi*, 15(1), 51.
- [7] Banerjee D, 2020. The Impact Of Covid-19 Pandemic On Elderly Mental Health. *International Journal of Geriatric Psychiatry*.
- [8] Carboni L, Romoli B, Bate ST, Romualdi P, Zoli M, 2018. Increased Expression Of CRF And CRF-Receptors In Dorsal Striatum, Hippocampus, And Prefrontal Cortex After The Development Of Nicotine Sensitization In Rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 189, p. 12–20.
- [9] Collins VJ, 1996. Temperature regulation And Heart Problems. In: Collins VJ (ed). *Physiologic and Pharmacologic Bases Of Anesthesia*. Baltimore: *William & Wilkins*.

- [10] Ervina MN, Mulyono Y, 2019. Etnobotani Meniran Hijau (*Phyllanthus ninuri* L) Sebagai Potensi Obat Kayap Ular (Herpes Zoster) dalam Tradisi Suku Dayak Ngaju. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(1), 30–38.
- [11] Fakhirah MA, Banowati ND, Nurjanah Y, Nurulaini SN, Athaya S, Muchtaridi M, Rusdin A, Mardisanutol HT, 2023. In Silico Study of Black Pepper (*Piper nigrum* L.) Bioactive Compounds as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitors in Alzheimer’s Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2), 106–119.
- [12] Guyton AC, Hall JE, 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta : EGC. P. 208 – 212, 219 – 223, 277 – 282, 285 – 287.
- [13] Hasselmo ME, 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*.
- [14] Harvey D, 2000. *Modern Analytical Chemistry*. New York: *McGraw-Hill Comp*.