

Studi *Molecular Docking* dan Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Bioaktif Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Protein BACE1 sebagai Kandidat Anti-Alzheimer

Vandy Aditya Setia^{1*}, Juanita Venusia¹⁾

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera

*Email: vandyaditya123@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit *Alzheimer* merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai oleh akumulasi peptida β -amiloid akibat aktivitas enzim β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1), sehingga enzim tersebut menjadi target potensial dalam pengembangan terapi. Bawang putih (*Allium sativum*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai inhibitor BACE1. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif bawang putih terhadap protein BACE1 melalui pendekatan *molecular docking* dan analisis profil farmakokinetika secara *in silico*. Struktur protein BACE1 diperoleh dari Protein Data Bank (PDB), sedangkan struktur ligan diperoleh dari PubChem. Preparasi protein dan ligan dilakukan menggunakan AutoDock Tools, dilanjutkan dengan validasi docking, *molecular docking* menggunakan AutoDock Tools, visualisasi interaksi menggunakan Discovery Studio Visualizer, serta prediksi profil farmakokinetika menggunakan SwissADME. Hasil validasi docking menunjukkan nilai RMSD sebesar 0,51 Å, yang mengindikasikan bahwa metode yang digunakan valid. Ligan alami memiliki afinitas pengikatan tertinggi dengan nilai energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -6,49 kkal/mol. Di antara 10 senyawa bawang putih yang diuji, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* menunjukkan afinitas terbaik dengan nilai ΔG sebesar -4,05 kkal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) sebesar 1,08 mM, diikuti oleh linalool dengan nilai ΔG sebesar -3,93 kkal/mol dan K_i sebesar 1,32 mM. Kedua senyawa memiliki persentase kemiripan residu tertinggi terhadap ligan alami (50%) serta berinteraksi dengan residu katalitik ASP32, ASP228 dan ILE118, yang menunjukkan kemiripan mekanisme pengikatan pada sisi aktif BACE1. Prediksi sifat fisikokimia menunjukkan bahwa senyawa-senyawa uji memiliki karakteristik yang mendukung sebagai kandidat obat. Berdasarkan hasil tersebut, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* berpotensi menjadi kandidat inhibitor BACE1 yang paling menjanjikan dan layak untuk dikembangkan lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo* sebagai kandidat anti-Alzheimer.

Kata kunci: *Alzheimer*; *molecular docking*; neuroprotektif; BACE1; *Allium sativum* L.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of β -amyloid peptides resulting from the activity of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1), making this enzyme a potential target for therapeutic development. Garlic (*Allium sativum*) is known to contain various bioactive compounds with potential BACE1 inhibitory activity. This study aimed to evaluate the potential of garlic bioactive compounds against the BACE1 protein using a *molecular docking* approach and *in silico* pharmacokinetic profile analysis. The BACE1 protein structure was obtained from the Protein Data Bank (PDB), while ligand structures were retrieved from PubChem. Protein and ligand preparation was performed using AutoDock Tools, followed by docking validation, *molecular docking* using AutoDock Tools,

visualization of molecular interactions using Discovery Studio Visualizer, and prediction of pharmacokinetic profiles using SwissADME. The docking validation results showed an RMSD value of 0.51 Å, indicating that the docking method was valid. The native ligand exhibited the highest binding affinity, with a binding free energy (ΔG) of -6.49 kcal/mol. Among the 10 garlic compounds investigated, *S*-Allylmercapto-L-Cysteine demonstrated the best binding affinity, with a ΔG of -4.05 kcal/mol and an inhibition constant (K_i) of 1.08 mM, followed by linalool, with a ΔG of -3.93 kcal/mol and a K_i of 1.32 mM. Both compounds exhibited the highest percentage of residue similarity to the native ligand (50%) and interacted with the catalytic residues ASP32, ASP228, and ILE118, suggesting similarities in their binding interactions at the BACE1 active site. The predicted physicochemical properties indicated that the tested compounds possessed characteristics that may support their potential as drug candidates. Based on these findings, *S*-Allylmercapto-L-Cysteine may represent the most promising BACE1 inhibitor candidate among the compounds investigated and warrants further evaluation through in vitro and in vivo studies as a potential anti-Alzheimer's agent.

Keywords: Alzheimer; molecular docking; neuroprotective; BACE1; *Allium sativum* L.

PENDAHULUAN

Penyakit *Alzheimer's disease* merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia pada populasi lanjut usia. Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif secara bertahap yang meliputi gangguan memori, kemampuan belajar, berpikir, bahasa, orientasi, fungsi eksekutif, hingga perubahan perilaku dan kepribadian yang semakin memburuk seiring perkembangan penyakit [1]. Pada stadium lanjut, penderita kehilangan kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri sehingga memerlukan bantuan penuh dari orang lain. Selain menurunkan kualitas hidup pasien, penyakit Alzheimer juga memberikan dampak psikologis, sosial, dan ekonomi yang besar bagi keluarga maupun sistem pelayanan kesehatan. Seiring meningkatnya angka harapan hidup dan bertambahnya proporsi populasi lansia di berbagai negara, prevalensi penyakit Alzheimer diperkirakan akan terus meningkat dan menjadi salah satu tantangan utama dalam bidang kesehatan masyarakat global [2].

Menurut laporan terbaru dari *World Health Organization* (WHO) dan *Alzheimer's Disease International* (ADI), lebih dari 55 juta orang di seluruh dunia hidup dengan demensia, dan sekitar 60–70% kasus di antaranya disebabkan oleh penyakit Alzheimer. Jumlah tersebut diproyeksikan meningkat hingga lebih dari 139 juta kasus pada tahun 2050 apabila belum ditemukan strategi pencegahan dan terapi yang efektif [3]. Peningkatan prevalensi ini tidak hanya meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas, tetapi juga menyebabkan beban ekonomi yang sangat besar akibat tingginya biaya pengobatan, perawatan jangka panjang, serta hilangnya produktivitas pasien maupun anggota keluarga yang menjadi *caregiver*. Hingga saat ini belum tersedia terapi yang mampu menyembuhkan penyakit Alzheimer secara menyeluruh [4].

Patogenesis penyakit Alzheimer bersifat multifaktorial dan melibatkan berbagai mekanisme molekuler yang saling berinteraksi. Mekanisme tersebut meliputi akumulasi peptida β -amiloid ($A\beta$), hiperfosforilasi protein tau yang membentuk neurofibrillary tangles, stres oksidatif, neuroinflamasi kronis, disfungsi mitokondria, gangguan homeostasis kalsium, hingga kematian neuron secara progresif [5]. Di antara berbagai mekanisme tersebut, pembentukan dan deposisi plak β -amiloid dianggap sebagai salah satu peristiwa awal yang memicu rangkaian proses patologis lainnya. Akumulasi β -amiloid menyebabkan gangguan komunikasi antar neuron, meningkatkan stres oksidatif dan respons inflamasi di jaringan otak, serta berkontribusi terhadap hilangnya sinaps dan degenerasi neuron yang berujung pada penurunan fungsi kognitif [6].

Obat-obatan yang telah disetujui untuk penggunaan klinis, seperti inhibitor asetilkolinesterase (donepezil, rivastigmine, dan galantamine) serta antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yaitu memantine, umumnya hanya memberikan perbaikan gejala secara simptomatik tanpa mampu menghentikan atau membalikkan proses neurodegenerasi yang mendasari penyakit [7]. Meskipun beberapa terapi biologis terbaru yang menargetkan β -amiloid mulai dikembangkan, efektivitas klinisnya masih menjadi perdebatan dan penggunaannya memiliki keterbatasan, seperti biaya yang tinggi, risiko efek samping, serta

ketersediaan yang terbatas. Oleh karena itu, pencarian kandidat obat baru yang mampu menghambat proses pembentukan β -amiloid sejak tahap awal masih menjadi fokus utama penelitian penyakit Alzheimer [8].

Salah satu target molekuler yang paling banyak diteliti dalam pengembangan terapi Alzheimer adalah *Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1* (BACE1). Enzim ini merupakan β -sekrease yang berperan menginisiasi pemotongan *amyloid precursor protein* (APP) melalui jalur amiloidogenik sehingga menghasilkan fragmen yang selanjutnya diproses oleh γ -sekrease menjadi peptida β -amiloid [9]. Peningkatan ekspresi maupun aktivitas BACE1 telah dilaporkan berkorelasi dengan meningkatnya produksi β -amiloid pada otak penderita Alzheimer [10]. Oleh karena itu, penghambatan aktivitas BACE1 dipandang sebagai salah satu pendekatan terapeutik yang rasional karena dapat menurunkan pembentukan β -amiloid sejak tahap awal sebelum terbentuk plak amiloid yang bersifat neurotoksik. Berbagai penelitian *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico* telah menunjukkan bahwa inhibitor BACE1 berpotensi memperlambat perkembangan penyakit dengan mengurangi akumulasi β -amiloid [11].

Meskipun demikian, berbagai inhibitor sintesis BACE1 yang telah dikembangkan masih menghadapi sejumlah kendala, antara lain toksisitas, rendahnya selektivitas terhadap target, kemampuan penetrasi sawar darah otak (*blood-brain barrier*) yang terbatas, serta munculnya efek samping pada penggunaan jangka panjang [12]. Selain itu, beberapa kandidat obat gagal pada uji klinis karena tidak menunjukkan manfaat klinis yang memadai atau menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Kondisi tersebut mendorong eksplorasi senyawa bioaktif dari bahan alam sebagai alternatif kandidat inhibitor BACE1 yang diharapkan memiliki keamanan lebih baik, toksisitas lebih rendah, serta aktivitas farmakologis yang menjanjikan [13].

Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber kandidat inhibitor BACE1 adalah *Allium sativum* L. atau bawang putih. Tanaman ini telah lama dimanfaatkan sebagai bahan pangan sekaligus obat tradisional di berbagai negara dan diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, terutama golongan organosulfur. Senyawa-senyawa utama yang terkandung di dalamnya antara lain allicin, ajoene, *diallyl sulfide* (DAS), *diallyl disulfide* (DADS), *diallyl trisulfide* (DATS), *S-allyl cysteine* (SAC), dan *S-allyl mercaptocysteine* (SAMC) [14]. Selain itu, sejumlah senyawa organosulfur bawang putih memiliki bobot molekul relatif rendah dan karakteristik lipofilisitas yang berpotensi mendukung penetrasi melalui sawar darah otak. Karakteristik fisikokimia tersebut menjadikan senyawa organosulfur menarik untuk dikaji sebagai kandidat neuroprotektif, meskipun kemampuan menembus BBB tetap bergantung pada sifat masing-masing senyawa, termasuk polaritas, kemampuan membentuk ikatan hidrogen, dan derajat ionisasinya [12].

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker, kardioprotektif, serta neuroprotektif. Aktivitas neuroprotektif tersebut berkaitan dengan kemampuannya dalam menekan pembentukan radikal bebas, mengurangi respons inflamasi pada jaringan saraf, melindungi fungsi mitokondria, menghambat apoptosis neuron, serta berpotensi memodulasi pembentukan β -amiloid melalui interaksi dengan target molekuler yang terlibat dalam patogenesis penyakit Alzheimer [15].

Perkembangan kimia komputasi memungkinkan proses penemuan kandidat obat dilakukan secara lebih cepat dan efisien melalui pendekatan *molecular docking* [16]. Metode ini digunakan untuk memprediksi afinitas dan pola interaksi antara ligan dengan protein target berdasarkan energi ikatan dan residu asam amino yang berperan dalam pembentukan kompleks. Pendekatan *molecular docking* banyak dimanfaatkan pada tahap awal penemuan obat karena mampu menyaring kandidat senyawa yang memiliki potensi aktivitas biologis sebelum dilakukan pengujian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, analisis sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* secara *in silico* juga dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi [17].

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian mengenai studi *molecular docking* senyawa organosulfur bawang putih (*Allium sativum* L.) terhadap protein BACE1 menjadi penting untuk dilakukan sebagai langkah awal dalam mengidentifikasi kandidat inhibitor BACE1 yang berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi penyakit Alzheimer. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai afinitas ikatan, jenis interaksi molekuler, serta potensi aktivitas biologis masing-masing senyawa bioaktif terhadap protein

BACE1, sehingga dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dalam pengembangan obat antialzheimer berbasis bahan alam [18].

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan satu unit laptop dengan spesifikasi sebagai berikut: *operating system* Windows 11. Perangkat lunak (*software*) yang digunakan dalam penelitian ini meliputi AutoDockTools-1.5.7, Avogadro, dan Discovery Studio 2025. Website yang digunakan pada penelitian ini yaitu Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), MolView (<https://molview.org/>), serta KNApSack (<https://www.knapsackfamily.com/>).

Pemilihan Kode Protein

Struktur tiga dimensi protein target diperoleh dari RCSB PDB dalam format .pdb. Protein yang digunakan pada penelitian ini adalah *Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1* (BACE1) dengan kode PDB ID 4XXS. Struktur tersebut dipilih karena memiliki resolusi kristalografi 1,86 Å, yang menunjukkan kualitas struktur beresolusi tinggi sehingga sesuai digunakan dalam studi molecular docking. Selain itu, protein 4XXS merupakan protein wild-type (tanpa mutasi), sehingga dapat merepresentasikan kondisi alami protein target. Struktur ini terkompleks dengan ligan inhibitor yaitu (4aR,6R,8aS) - 8a - (2,4-difluorophenyl) - 6 - (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) - 4, 4a, 5, 6, 8, 8a - hexahydropyrano [3,4-d] [1,3] thiazin-2-amine, yang digunakan sebagai ligan referensi untuk menentukan binding site dan memvalidasi metode *molecular docking*.

Setelah diunduh, struktur protein dipreparasi dengan memisahkan ligan alaminya dari protein untuk menghindari gangguan selama proses *molecular docking*. Tahapan ini kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan menggunakan *software* Discovery Studio untuk memastikan bahwa seluruh ligan dan molekul lain seperti air atau residu yang tidak diperlukan telah dihilangkan secara menyeluruh. Proses ini penting agar hasil *molecular docking* yang diperoleh lebih akurat dan hanya mencerminkan interaksi antara protein dengan ligan uji yang digunakan.

Penyiapan Senyawa Uji

Senyawa-senyawa yang digunakan sebagai calon ligan dalam proses molecular docking merupakan senyawa organosulfur yang terkandung dalam bawang putih (*Allium sativum* L.). Senyawa-senyawa tersebut dipilih berdasarkan berbagai literatur ilmiah yang melaporkan kandungan fitokimia bawang putih serta aktivitas biologisnya, khususnya sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Senyawa utama yang digunakan dalam penelitian ini meliputi allicin, ajoene, *diallyl sulfide* (DAS), *diallyl disulfide* (DADS), *diallyl trisulfide* (DATS), *S-allyl cysteine* (SAC), dan *S-allyl mercaptocysteine* (SAMC) yang merupakan komponen bioaktif dominan pada bawang putih.

Struktur dua dimensi masing-masing senyawa diperoleh dari basis data PubChem dalam format Structure Data File (*.sdf). Selanjutnya, struktur ligan dipreparasi dan dikonversi ke format yang sesuai untuk proses *molecular docking*. Senyawa-senyawa yang dipilih kemudian diseleksi berdasarkan sifat fisikokimia menggunakan aturan *Lipinski's Rule of Five* melalui situs SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Pengujian dilakukan dengan memasukkan kode SMILES masing-masing senyawa untuk mengevaluasi parameter seperti berat molekul kurang dari 500 Dalton, jumlah *Hydrogen Bond Donors* (HBD) kurang dari 5, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) kurang dari 10, serta nilai log P (MLOGP) kurang dari 5. Seleksi ini bertujuan untuk memastikan bahwa senyawa memiliki karakteristik yang baik sebagai kandidat obat secara oral.

Struktur tiga dimensi senyawa yang telah memenuhi kriteria kemudian diperoleh melalui situs MolView dalam format file (.mol) dan diverifikasi kembali menggunakan database PubChem untuk memastikan kesesuaian struktur kimianya. Selanjutnya, senyawa dioptimasi menggunakan *software* Avogadro dengan metode optimasi geometri (*optimize geometry*) guna memperoleh konformasi struktur yang paling stabil.

Hasil optimasi ini kemudian disimpan dalam format file Protein Data Bank (*.pdb) untuk digunakan dalam proses *molecular docking* lebih lanjut.

Validasi *Molecular Docking*

Validasi proses *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak AutodockTools-1.5.7. Tahap awal proses preparasi, struktur protein dipersiapkan dengan menghilangkan molekul air, menambahkan atom hidrogen polar, serta menetapkan muatan parsial (misalnya muatan *Kollman Charge* dan *Compute Gasteiger*). Ligan asli juga dipersiapkan dengan optimasi geometri. Selanjutnya, dilakukan penentuan *grid box* yang mencakup area sisi aktif protein, biasanya berdasarkan koordinat ligan asli, sehingga proses docking terfokus pada lokasi pengikatan yang relevan.

Setelah parameter ditentukan, proses validasi *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak docking (misalnya AutoDockTools) dengan algoritma tertentu seperti *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA). Hasil validasi docking kemudian dianalisis dengan membandingkan posisi ligan hasil *molecular docking* terhadap posisi ligan asli dalam struktur kristal [18].

Konsep validasi *molecular docking* yaitu melakukan pemisahan protein dari ligan alami yang berikatan, kemudian dilakukan pengikatan kembali pada protein target. *Grid box* yang digunakan untuk validasi docking disesuaikan dengan ukuran ligan alami, *Grid Spacing* = 0.375 Å, *Grid Size* = 32 x 16 x 20 *Grid Centre* = (17.108, -38.696, -9.291). Validasi dapat dikatakan berhasil apabila nilai RMSD yang didapatkan kurang dari 2 Å.

Molecular Docking Senyawa Uji

Proses *molecular docking* dilakukan pada senyawa uji yang telah memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* dan telah dioptimasi geometri serta frekuensinya menggunakan perangkat lunak Avogadro dengan *force field* MMFF94. Proses *molecular docking* menghasilkan berkas keluaran berformat .dlg yang berisi informasi mengenai afinitas ikatan dan konformasi interaksi antara ligan dengan protein target. Hasil *molecular docking* kemudian dievaluasi berdasarkan nilai energi ikatan bebas (*binding free energy*, ΔG), di mana senyawa dengan nilai ΔG paling rendah dianggap memiliki afinitas pengikatan yang paling tinggi terhadap BACE1. Selanjutnya, senyawa terbaik dianalisis lebih lanjut melalui visualisasi interaksi residu asam amino pada sisi aktif protein dan dibandingkan dengan pola interaksi senyawa referensi untuk mengevaluasi potensi aktivitasnya sebagai kandidat inhibitor BACE1 [18].

Visualisasi Interaksi Senyawa Potensial dengan Protein Target

Senyawa uji dengan nilai ΔG terendah bersama senyawa referensi, yaitu (4aR,6R,8aS) - 8a - (2,4-difluorophenyl) - 6 - (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) - 4, 4a, 5, 6, 8, 8a - hexahydropyrano [3,4-d] [1,3] thiazin-2-amine, dikomplekskan dengan protein target untuk dilakukan analisis visualisasi interaksi. Proses ini menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2025, sehingga dapat diamati jenis dan pola ikatan yang terbentuk antara ligan dengan residu asam amino pada protein target. Interaksi yang diamati meliputi ikatan hidrogen (*hydrogen bond*) yang berperan penting dalam meningkatkan spesifisitas dan kestabilan kompleks, interaksi hidrofobik seperti *alkyl* dan *pi-alkyl* yang berkontribusi terhadap afinitas pengikatan, serta interaksi gaya van der Waals yang meskipun lemah namun berperan dalam menstabilkan posisi ligan dalam kantong aktif [18].

Selain itu, juga dapat diamati interaksi π lainnya seperti *pi-pi stacking* atau *pi-sigma* apabila terdapat cincin aromatik pada struktur ligan, serta kemungkinan interaksi elektrostatik seperti *pi-anion* atau *pi-cation*. Keseluruhan jenis interaksi ini dianalisis untuk memahami kekuatan dan kestabilan kompleks ligan-protein, serta untuk mengevaluasi potensi senyawa sebagai inhibitor terhadap protein target.

HASIL DAN PEMBAHASAN

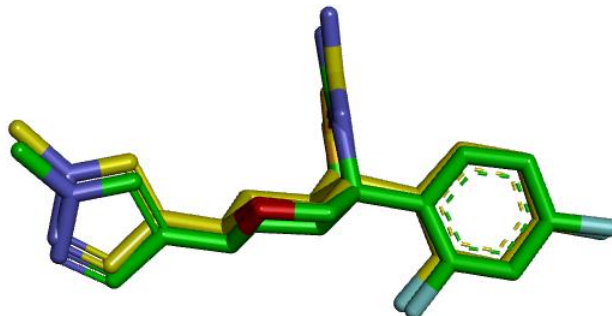
Protein yang digunakan dalam penelitian ini dipilih berdasarkan beberapa kriteria, yaitu memiliki resolusi kurang dari 3 Å, tidak mengalami mutasi, serta ditentukan menggunakan metode *X-ray Diffraction* sehingga memiliki kualitas struktur yang baik untuk analisis *molecular docking*. Protein yang dipilih adalah β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) yang berasal dari organisme *Homo sapiens*

dengan kode PDB 4XXS. BACE1 merupakan enzim aspartil protease yang berperan dalam tahap awal pemotongan *amyloid precursor protein* (APP) sehingga menghasilkan peptida β -amiloid yang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit Alzheimer.

Dalam penelitian ini digunakan protein target BACE1 (PDB ID: 4XXS) untuk mengevaluasi afinitas senyawa uji berupa senyawa organosulfur yang terkandung dalam bawang putih (*Allium sativum* L.). Senyawa-senyawa tersebut diperkirakan mampu menghambat aktivitas BACE1 sehingga berpotensi menurunkan pembentukan β -amiloid yang menjadi salah satu penyebab utama perkembangan penyakit Alzheimer. Pendekatan *molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa uji dengan protein target serta memperkirakan kekuatan ikatan berdasarkan nilai energi ikatan bebas (*binding free energy*, ΔG).

Struktur protein 4XXS dipilih karena memiliki kualitas yang baik, ditunjukkan oleh metode penentuan struktur menggunakan *X-ray Diffraction* dengan resolusi 1,86 Å serta tidak mengalami mutasi. Kualitas struktur protein sangat memengaruhi akurasi hasil *molecular docking*, sehingga pemilihan struktur dengan resolusi tinggi menjadi aspek penting dalam studi *molecular docking*. Selain itu, struktur ini terikat dengan ligan ko-kristal berupa (4aR,6R,8aS) - 8a - (2,4-difluorophenyl) - 6 - (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) - 4, 4a, 5, 6, 8, 8a - hexahydropyrano [3,4-d] [1,3] thiazin-2-amine yang digunakan sebagai ligan referensi untuk menentukan lokasi sisi aktif protein serta sebagai pembanding dalam evaluasi hasil *molecular docking*.

Penggunaan ligan alami ini juga berfungsi sebagai referensi dalam validasi metode *molecular docking* agar hasil yang diperoleh lebih akurat dan dapat dipercaya. Validasi dilakukan dengan metode redocking dan menghasilkan nilai RMSD sebesar 0.51 Å. Nilai tersebut menunjukkan bahwa proses validasi dapat dikatakan berhasil karena kurang dari 2 Å, yang menandakan bahwa metode *molecular docking* mampu memprediksi posisi dan orientasi ligan secara mendekati kondisi eksperimental [21]. Hasil validasi *molecular docking* dapat diamati melalui visualisasi *overlay* antara ligan asli dan ligan hasil *molecular docking* pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Visualisasi Validasi *Molecular Docking*

Hasil visualisasi validasi *molecular docking* menunjukkan adanya superimposisi antara ligan referensi (berwarna hijau) dan ligan hasil *redocking* (berwarna kuning). Kedua ligan memperlihatkan kesesuaian orientasi yang baik, terutama pada bagian inti cincin aromatik. Meskipun demikian, masih terdapat sedikit pergeseran posisi pada beberapa gugus substituen, khususnya yang mengarah ke sisi samping dan bagian bawah molekul. Tingkat kesesuaian posisi antara ligan hasil *redocking* dan ligan referensi mengindikasikan bahwa metode *molecular docking* yang digunakan mampu mereproduksi konformasi dan orientasi ligan di dalam sisi aktif protein dengan tingkat akurasi yang mendekati struktur hasil eksperimen [16].

Selanjutnya, untuk menilai potensi senyawa sebagai kandidat obat yang dapat diberikan secara oral, dilakukan evaluasi terhadap sifat fisikokimia berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Hasil analisis parameter tersebut disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil prediksi fisikokimia senyawa berdasarkan hukum lima Lipinski.

Senyawa Aktif	Berat Molekul (g/mol) ≤500 g/mol	HBA ≤10	HBD ≤5	mLogP ≤5
Ajoene	234.41	1	0	2.1
Allicin	162.27	1	0	1.18
Alliin	177.22	4	2	-2.88
<i>Allyl-mercaptan</i>	74.14	0	0	1.22
<i>Diallyl-disulfide</i>	146.27	0	0	2.35
<i>Diallyl-trisulfide</i>	178.34	0	0	2.35
Linalool	154.25	1	1	2.59
<i>S-allylcysteine</i>	161.22	3	2	-1.93
		3	2	-1.93
<i>S-Allylmercapto-L-Cysteine</i>	193.29			
Vinyldithiin	142.24	0	0	1.86

Keterangan :

1. HBA (*Hydrogen Bond Acceptor*)
2. HBE / HBD (*Hydrogen Bond Donor*)
3. MlogP (*Molecular LogP*)

Berdasarkan Tabel 1, seluruh senyawa aktif yang dianalisis dari bawang putih (*Allium sativum* L.) memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, yaitu memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) tidak lebih dari 10, jumlah *hydrogen bond donor* (HBD) tidak lebih dari 5, serta nilai lipofilitas (mLogP) di bawah 5. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki sifat fisikokimia yang mendukung bioavailabilitas oral sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat.

Meskipun seluruh senyawa memenuhi aturan Lipinski, masing-masing memiliki karakteristik fisikokimia yang berbeda sehingga dapat memengaruhi kemampuan berinteraksi dengan protein target. Senyawa seperti linalool memiliki nilai mLogP yang relatif lebih tinggi (2,59), menunjukkan sifat yang lebih lipofilik sehingga berpotensi memiliki permeabilitas membran yang lebih baik. Sebaliknya, senyawa seperti alliin, *S-allylcysteine*, dan *S-allylmercapto-L-cysteine* memiliki nilai mLogP negatif, yang menunjukkan sifat lebih hidrofilik sehingga cenderung memiliki kelarutan air yang lebih baik, meskipun kemampuan penetrasi membrannya dapat lebih rendah. Perbedaan sifat tersebut dapat memengaruhi proses absorpsi, distribusi, serta afinitas pengikatan senyawa terhadap protein target.

Selain itu, variasi jumlah HBA dan HBD pada setiap senyawa berpengaruh terhadap kemampuan pembentukan ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada protein target. Semakin sesuai jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, semakin besar peluang terbentuknya interaksi yang stabil antara ligan dan protein. Oleh karena itu, meskipun seluruh senyawa memenuhi aturan Lipinski, analisis lanjutan menggunakan *molecular docking* diperlukan untuk mengevaluasi afinitas dan pola interaksi masing-masing senyawa terhadap protein BACE1 [20].

Langkah selanjutnya dilakukan *molecular docking* terhadap senyawa aktif terpilih dari bawang putih (*Allium sativum* L.). Hasil *docking* senyawa uji terhadap protein target *Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1* (BACE1) disajikan pada Tabel 2. Senyawa yang diuji meliputi ajoene, allicin, alliin, *allyl-mercaptan*, *diallyl-disulfide*, *diallyl-trisulfide*, linalool, *S-allylcysteine*, *S-allylmercapto-L-cysteine*, dan vinyldithiin, yang merupakan komponen bioaktif utama bawang putih.

Parameter utama yang digunakan dalam analisis ini adalah energi ikatan bebas (*binding free energy*, ΔG). Nilai ΔG menggambarkan kekuatan interaksi antara ligan dengan protein target, di mana semakin negatif nilai ΔG menunjukkan afinitas pengikatan yang semakin tinggi serta kompleks ligan–protein yang semakin stabil. Dengan demikian, senyawa yang memiliki nilai ΔG paling rendah diperkirakan memiliki potensi aktivitas biologis yang lebih baik sebagai kandidat inhibitor BACE1.

Protein BACE1 merupakan enzim aspartil protease yang berperan dalam tahap awal pemotongan *amyloid precursor protein* (APP) sehingga menghasilkan peptida β -amiloid ($A\beta$), yang merupakan komponen utama pembentukan plak amiloid pada penyakit Alzheimer. Peningkatan aktivitas BACE1 diketahui berkontribusi terhadap akumulasi $A\beta$ di jaringan otak, sehingga penghambatan enzim ini menjadi salah satu strategi terapeutik yang menjanjikan dalam pengembangan obat anti-Alzheimer.

Berdasarkan hasil *molecular docking*, seluruh senyawa aktif bawang putih menunjukkan kemampuan untuk berinteraksi dengan sisi aktif protein BACE1 dengan variasi nilai energi ikatan bebas (ΔG). Perbedaan nilai ΔG tersebut mencerminkan adanya variasi afinitas pengikatan masing-masing senyawa terhadap protein target, di mana senyawa dengan nilai ΔG yang lebih negatif diperkirakan memiliki afinitas dan kestabilan kompleks ligan–protein yang lebih baik. Oleh karena itu, analisis terhadap nilai energi ikatan bebas serta pola interaksi residu asam amino diperlukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif bawang putih yang memiliki potensi paling tinggi sebagai kandidat inhibitor BACE1 dalam pengembangan terapi penyakit Alzheimer. Berikut ini disajikan hasil nilai energi ikatan bebas senyawa aktif bawang putih terhadap protein BACE1.

Tabel 2. Nilai energi ikatan bebas, residu asam amino, konstanta inhibisi, dan % kemiripan senyawa Bioaktif Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap BACE1

Protein Target	Senyawa Aktif	Residu Asam Amino	Konstanta Inhibisi (Ki)	Energi Ikatan Bebas	% Kemiripan
BACE1	Ligan Alami	THR231, ASP228, LEU30, ASP32, ILE118, ILE126	17,59 μ M	-6,49 kkal/mol	-
	Ajoene	TYR71, TRP76, PHE108	1,85 mM	-3,73 kkal/mol	0%
	Allicin	TRP115, TRP76, ILE118, TYR71, PHE108, ASP32	7,35 mM	-2,91 kkal/mol	33,3%
	Alliin	PHE108, TYR71, TRP76, SER35, ASP32, GLY34	1,08 mM	-4,05 kkal/mol	16,6%
	Allyl-mercaptan	TRP115, LEU30, ILE118, PHE108, TYR71	29,28 mM	-2,09 kkal/mol	33,3%
	Diallyl-disulfide	ILE118, TYR71, LEU30, TRP115, PHE108, TRP76	12,42 mM	-2,60 kkal/mol	33,3%
	Diallyl-trisulfide	TRP115, LEU30, ILE118, PHE108, VAL69, TRP76, TYR71	8,96 mM	-2,79 kkal/mol	33,3%

Linalool	TRP76, TYR21, PHE108, ILE118 , TRP115, LEU30 , ASP32	1,32 mM	-3,93 kkal/mol	50%
<i>S-allylcysteine</i>	ASP32 , ASP228 , TYR21, TRP76, VAL69, PHE108	1,49 mM	-3,85 kkal/mol	33,3%
<i>S-Allylmercapto-L-Cysteine</i>	ASP32 , ASP228 , PHE108, ILE118 , TYR71, TRP76, VAL69	1,08 mM	-4,05 kkal/mol	50%
Vinyldithiin	PHE108, TYR71, TRP76, ILE118	1,76 mM	-3,76 kkal/mol	16,6%

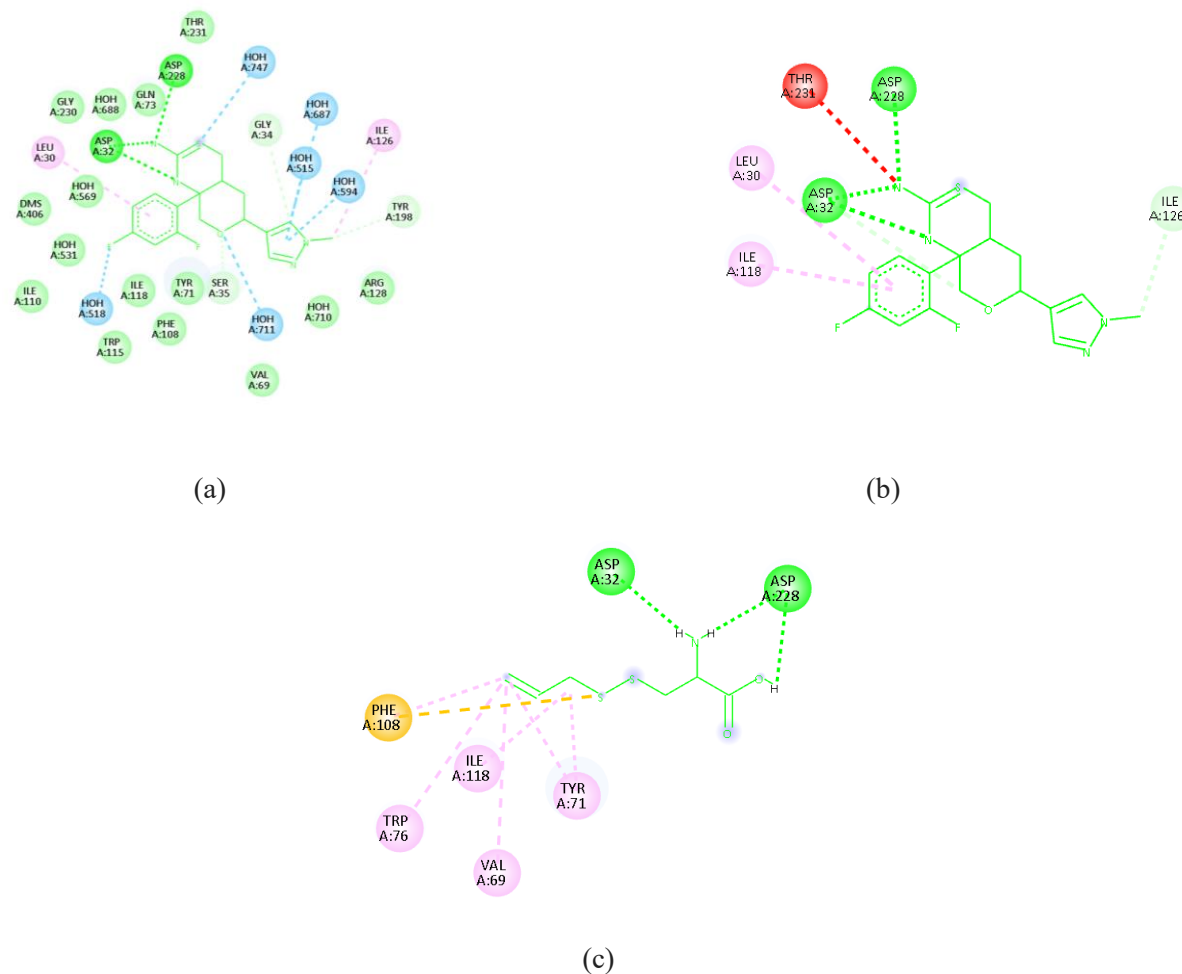
Berdasarkan hasil *molecular docking*, seluruh senyawa uji menunjukkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang relatif rendah, sehingga mengindikasikan bahwa semua senyawa mampu berinteraksi secara spontan dengan protein target. Semakin negatif nilai ΔG , maka semakin kuat afinitas dan semakin stabil kompleks yang terbentuk antara ligan dan protein [16]. Dalam penelitian ini, ligan alami menunjukkan performa terbaik dengan nilai ΔG sebesar -4,05 kkal/mol dan K_i yang paling kecil yaitu 1,08 mM, sehingga dapat dijadikan sebagai acuan dalam mengevaluasi potensi senyawa uji lainnya.

Di antara senyawa yang diuji, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* menunjukkan afinitas pengikatan terbaik dengan nilai energi ikatan (ΔG) sebesar -4,05 kkal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) sebesar 1,08 mM. Namun, afinitas pengikatan senyawa ini masih lebih rendah dibandingkan ligan alami, yang memiliki nilai ΔG sebesar -6,49 kkal/mol dan K_i sebesar 0,01759 mM. Nilai ΔG ligan alami yang lebih negatif dan nilai K_i yang lebih rendah menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap BACE1 dibandingkan *S-Allylmercapto-L-Cysteine*. Meskipun demikian, dibandingkan dengan senyawa bioaktif bawang putih lainnya yang diuji, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* merupakan kandidat yang paling menjanjikan karena memiliki nilai ΔG paling negatif, nilai K_i paling rendah, serta persentase kemiripan residu interaksi yang tinggi. Hasil ini menunjukkan bahwa *S-Allylmercapto-L-Cysteine* berpotensi berinteraksi dengan BACE1, tetapi afinitas pengikatannya masih belum menyamai ligan alami berdasarkan parameter docking yang diperoleh.

Senyawa Linalool dan *S-allylmercapto-L-cysteine* memiliki persentase kemiripan residu tertinggi terhadap ligan alami, yaitu sebesar 50%. Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa mampu berinteraksi dengan sebagian residu penting pada sisi aktif BACE1 yang juga dikenali oleh ligan alami, sehingga berpotensi menghambat aktivitas enzim melalui mekanisme yang serupa. Walaupun memiliki persentase kemiripan residu yang sama, *S-allylmercapto-L-cysteine* menunjukkan afinitas yang sedikit lebih baik dibandingkan linalool, hal ini ditunjukkan oleh nilai energi ikatan bebas yang lebih negatif (-4,05 kkal/mol) dan konstanta inhibisi yang lebih kecil (1,08 mM) dibandingkan linalool (-3,93 kkal/mol; 1,32 mM). Nilai ΔG yang lebih negatif serta K_i yang lebih rendah ini menunjukkan pembentukan kompleks ligan-protein yang lebih stabil dan potensi penghambatan yang lebih baik [20].

Senyawa lain seperti allicin, *allyl-mercaptan*, *diallyl-disulfide*, *diallyl-trisulfide*, dan *S-allylcysteine* menunjukkan persentase kemiripan residu sebesar 33,3%. Hal tersebut menunjukkan bahwa masing-masing senyawa memiliki kesamaan interaksi dengan sekitar sepertiga residu yang berikatan dengan ligan alami, sehingga diperkirakan masih mampu berikatan pada daerah aktif BACE1 meskipun tidak seoptimal senyawa dengan kemiripan residu 50%. Di antara semua senyawa tersebut, *S-allylcysteine* menunjukkan afinitas pengikatan terbaik dengan nilai energi ikatan bebas -3,85 kkal/mol dan K_i 1,49 mM. Nilai ini lebih baik dibandingkan allicin (-2,91 kkal/mol), *diallyl-trisulfide* (-2,79 kkal/mol), *diallyl-disulfide* (-2,60 kkal/mol), dan *allyl-mercaptan* (-2,09 kkal/mol). Hal ini juga menunjukkan bahwa *S-allylcysteine* membentuk kompleks yang lebih stabil dengan protein target dibandingkan senyawa lain.

Sementara itu, aliin dan vinylidithiin menunjukkan persentase kemiripan residu sebesar 16,6%. Persentase tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa hanya memiliki sedikit kesamaan residu yang berinteraksi dengan ligan alami, sehingga mekanisme pengikatannya diperkirakan berbeda. Meskipun demikian, keduanya tetap mampu membentuk kompleks yang stabil dengan protein target, ditunjukkan oleh nilai energi ikatan bebas yang negatif. Satu-satunya senyawa yang memiliki persentase kemiripan residu sebesar 0% yaitu senyawa ajoene, yang menunjukkan bahwa residu asam amino yang berinteraksi tidak sama dengan residu yang dikenali oleh ligan alami. Hal ini menunjukkan bahwa ajoene kemungkinan berikatan pada posisi atau orientasi yang berbeda di dalam kantong pengikatan protein BACE1. Meskipun tidak memiliki kesamaan residu dengan ligan alami, tetapi senyawa ajoene tetap menghasilkan nilai energi ikatan bebas yang negatif (-3,73 kkal/mol) dan nilai K_i sebesar 1,85 mM, sehingga masih mampu berinteraksi secara spontan dengan protein target.



Gambar 2. Interaksi antara ligan dengan protein BACE1

Keterangan : (a) Ligan alami sebelum validasi docking, (b) Ligan alami setelah validasi docking, (c) *S-Allylmercapto-L-Cysteine*

Perbedaan nilai energi ikatan bebas (ΔG) pada masing-masing senyawa uji dipengaruhi oleh karakteristik struktur kimianya, seperti ukuran molekul, jumlah dan posisi gugus fungsional, serta kemampuan dalam membentuk interaksi dengan residu asam amino pada sisi aktif protein BACE1. Keberadaan gugus amino dan karboksilat yang merupakan gugus polar dapat bertindak sebagai donor atau akseptor ikatan hidrogen. [23]. Ikatan hidrogen merupakan salah satu interaksi yang sangat berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan-protein sehingga nilai ΔG menjadi lebih negatif. Semakin banyak dan semakin kuat interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, *van der Waals*, maupun interaksi

elektrostatik, maka nilai ΔG akan semakin negatif yang menunjukkan afinitas pengikatan semakin kuat dan kompleks ligan-protein semakin stabil [24].

Interaksi antara ligan dan protein dalam studi ini melibatkan beberapa jenis gaya ikatan, antara lain ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, gaya *van der Waals*, serta kemungkinan interaksi elektrostatik. Ikatan hidrogen berperan penting dalam meningkatkan kestabilan kompleks ligan-protein, sedangkan interaksi hidrofobik dan gaya *van der Waals* membantu mempertahankan ligan tetap berada pada kantong pengikatan protein. Selain itu, interaksi dengan residu katalitik BACE1 seperti ASP32, ASP228 dan ILE118 diperkirakan memberikan kontribusi terhadap afinitas pengikatan beberapa ligan karena kedua residu tersebut merupakan bagian penting dari sisi aktif enzim.

Berdasarkan interpretasi Gambar 2, terlihat bahwa (a) ligan alami sebelum validasi docking dan (b) ligan alami setelah validasi docking memiliki kesamaan lokasi pengikatan pada kantong aktif protein BACE1. Struktur kristal maupun hasil redocking sama-sama memperlihatkan interaksi dengan residu katalitik asam aspartat 32 (ASP32), asam aspartat 228 (ASP228) dan isoleusin 118 (ILE118). Kesamaan tersebut menunjukkan bahwa protokol docking mampu mereproduksi mode pengikatan ligan alami dengan baik, sehingga metode yang digunakan dapat dianggap valid untuk proses *molecular docking* senyawa uji.

Pada Gambar 2(c), yaitu interaksi *S-Allylmercapto-L-Cysteine* dengan protein BACE1. Senyawa ini membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan asam aspartat 32 (ASP32) dan asam aspartat 228 (ASP228), serta interaksi π -sulfur dengan fenilalanin 108 (PHE108). Selain itu, terdapat interaksi hidrofobik dengan triptofan 76 (TRP76), tirosin 71 (TYR71), isoleusin 118 (ILE118), dan valin 69 (VAL69). ASP32 dan ASP228 merupakan bagian dari *catalytic dyad*, yaitu dua residu asam aspartat yang berperan penting dalam aktivitas katalitik BACE1 sebagai protease aspartat. Kedua residu tersebut berperan dalam aktivasi molekul air dan katalisis hidrolisis ikatan peptida pada substrat, termasuk protein prekursor amiloid, yang menghasilkan peptida β -amiloid [25].

Oleh karena itu, interaksi senyawa dengan residu katalitik tersebut mengindikasikan potensi untuk memengaruhi pengikatan substrat atau lingkungan katalitik BACE1. Kesamaan interaksi dengan residu yang terlibat dalam pengikatan ligan alami menunjukkan bahwa *S-Allylmercapto-L-Cysteine* berpotensi menempati kantong aktif BACE1 melalui mode pengikatan yang serupa. Adanya interaksi dengan residu katalitik ASP32, ASP 228 dan ILE 118, yang juga berperan dalam pengikatan ligan alami, menunjukkan bahwa *S-Allylmercapto-L-Cysteine* berpotensi menempati kantong aktif BACE1 melalui mekanisme yang serupa dengan ligan alami.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *molecular docking*, beberapa senyawa bioaktif bawang putih menunjukkan potensi sebagai inhibitor terhadap protein BACE1. Validasi *docking* menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,51 Å, yang memenuhi kriteria validasi ($\text{RMSD} < 2 \text{ Å}$), sehingga metode *docking* yang digunakan dinilai mampu mereproduksi posisi pengikatan ligan alami dan layak digunakan untuk mengevaluasi senyawa uji. Ligan alami menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi dengan nilai energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -6,49 kkal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) sebesar 0,01759 mM, sehingga digunakan sebagai kontrol pembanding. Di antara senyawa uji, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* menunjukkan afinitas terbaik dengan nilai ΔG sebesar -4,05 kkal/mol dan K_i sebesar 1,08 mM, diikuti oleh linalool dengan nilai ΔG sebesar -3,93 kkal/mol dan K_i sebesar 1,32 mM. Kedua senyawa memiliki persentase kemiripan residu tertinggi terhadap ligan alami, yaitu 50%. Interaksi antara ligan dan protein melibatkan residu penting seperti ASP32, ASP228, TYR71, TRP76, PHE108, ILE118, LEU30, dan VAL69 melalui ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, π -sulfur, π -alkyl, serta interaksi nonkovalen lainnya. Meskipun menjadi kandidat dengan afinitas terbaik di antara senyawa bioaktif bawang putih yang diuji, afinitas pengikatannya masih lebih rendah dibandingkan ligan alami, yang ditunjukkan oleh nilai energi ikatan yang lebih negatif dan konstanta inhibisi yang lebih kecil pada ligan alami. Kesamaan residu yang berinteraksi dengan ligan alami menunjukkan adanya kemiripan mekanisme pengikatan pada sisi aktif (*binding site similarity*). Oleh karena itu, *S-Allylmercapto-L-Cysteine* berpotensi menjadi kandidat inhibitor BACE1 yang paling menjanjikan di

antara senyawa bioaktif bawang putih yang diuji dan layak untuk diteliti lebih lanjut melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan penulis jurnal yang sudah membantu dalam menulis jurnal dan melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] K. T. Sumadewi, D. A. A. S. Astini, L. G. Evayanti, and S. Harkitasari, "Integrasi Senam Otak dan Toga Untuk Pencegahan Demensia Alzheimer Pada Lansia di Desa Celuk," *Warmadewa Minesterium Medical Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 17–25, Jan. 2026.
- [2] H. Sya'diyah, *Buku Monograf Pengembangan Home Care Perawatan Mandiri di Rumah untuk Peningkatan Kemandirian Lansia dengan Demensia*. Optimal Untuk Negeri, 2026.
- [3] R. J. Alfirdausy and S. Bahri, "Implementasi Algoritma K-Nearest Neighbor untuk Klasifikasi Diagnosis Penyakit Alzheimer," *Techno.Com*, vol. 22, no. 3, pp. 635–642, Aug. 2023.
- [4] D. B. Solihah, D. Wahyono, and I. Hapsari, "Narrative Review: Dampak Kepatuhan Minum Obat Terhadap Kesehatan dan Efisiensi Biaya Pengobatan," *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, vol. 22, no. 2, pp. 77–83, Dec. 2025.
- [5] A. W. Rivarti, F. F. Zubaedi, H. S. Harahap, N. Nurhidayati, and L. O. Saputri, "Potensi Omega-3 Bulu Babi (*Sea Urchin*) dalam Kontrol Progresivitas Demensia Alzheimer," *Jurnal Kedokteran (Unram Medical Journal)*, vol. 11, no. 4, pp. 1213–1218, Dec. 2022.
- [6] S. Kusumawati, I. W. Widyantara, H. M. B. Bolly, A. Fitriah, G. D. Sari, *et al.*, *Sistem Saraf dan Jiwa: Anatomi, Gangguan, dan Penanganan*. Jakarta: PT Bukuloka Literasi Bangsa, 2025.
- [7] A. G. M. Sianturi, "Stadium, diagnosis, dan tatalaksana penyakit Alzheimer: Stages, diagnosis, and management of Alzheimer's disease," *Majalah Kesehatan Indonesia*, vol. 2, no. 2, pp. 39–44, 2021.
- [8] S. Amanda, M. Ihsan, M. Nurdiansyah, and Perawati, "Potensi Stimulasi Sensorik Gamma Noninvasif pada Pasien Geriatri dengan Penyakit Alzheimer: Tinjauan Literatur," *Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)*, vol. 9, no. 1, pp. 30–42, Jan. 2026.
- [9] J. Zhao, X. Liu, W. Xia, Y. Zhang, and C. Wang, "Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease," *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 13, Art. no. 137, 2020, doi: 10.3389/fnmol.2020.00137.
- [10] K. D. Apriali, E. Triana, M. I. Farhani, A. Khoirunnisa, and Y. A. Nur'aini, "Studi Penambatan Molekul dan Prediksi ADMET Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Inhibitor BACE1 pada Penyakit Alzheimer," *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol. 12, no. 1, pp. 58–67, Jun. 2022.
- [11] S. Velankar, S. K. Burley, G. Kurisu, J. C. Hoch, and J. L. Markley, "The protein data bank archive," in *Structural Proteomics: High-Throughput Methods*, pp. 3–21, 2021.
- [12] A. N. Choirunniza and S. Z. Azkiyah, "Molecular docking, pharmacokinetic, and toxicity studies of Momordica balsamina as BACE1 inhibitors," *Jurnal Farmasi IKIFA*, vol. 4, no. 2, pp. 54–66, 2025.
- [13] P. Tedeschi, M. Nigro, A. Travagli, M. Catani, A. Cavazzini, S. Merighi, and S. Gessi, "Therapeutic Potential of Allicin and Aged Garlic Extract in Alzheimer's Disease," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 13, Art. no. 6950, Jun. 2022.

- [14] K. Siti, V. K. Putri, A. R. Nazda, M. M. Ariq, P. Febby, H. G. Pinon, and N. R. Fajri, "Studi in silico senyawa bioaktif dalam bawang putih (*Allium sativum* L.) sebagai inhibitor HMG-CoA reduktase," *Pharmacoscript*, vol. 9, no. 1, pp. 12–37, 2026.
- [15] E. M. Hegazy, A. Sabry, and W. K. B. Khalil, "Neuroprotective Effects of Onion and Garlic Root Extracts Against Alzheimer's Disease in Rats: Antimicrobial, Histopathological, and Molecular Studies," *BioTechnologia*, vol. 103, no. 2, pp. 153–167, Jun. 2022.
- [16] S. Amin, S. L. Farwah, and R. Fathurrahman, "Tinjauan Literatur: Pendekatan Komputasi dan Sintesis Turunan Flavonoid sebagai Kandidat Obat Antidiabetes Tipe 2," *Jurnal Kolaboratif Sains*, vol. 8, no. 11, pp. 7499–7508, Nov. 2025.
- [17] A. P. Febbiana, T. R. T. Moerbi, W. D. Savita, D. Natashya, D. R. Heldestasia, N. Nurnahari, dan M. S. Yusuf, "Studi In Silico Potensi Senyawa Jambu Biji (*Psidium guajava*) sebagai Inhibitor α -Amilase dan α -Glukosidase," *Jurnal Sains dan Kesehatan*, vol. 6, no. 2, pp. 34–46, 2025.
- [18] D. S. Spassov, "Binding affinity determination in drug design: Insights from lock and key, induced fit, conformational selection, and inhibitor trapping models," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 13, p. 7124, 2024.
- [19] B. Larbaoui and R. Menad, "Single-click molecular docking via SwiftDock: A new virtual screening tool using AutoDock4," *Computational and Structural Biotechnology Reports*, vol. 1, p. 100017, 2024.
- [20] N. Nerdy and S. P. Nasution, "Analisis in silico profil fisikokimia dan ADMET flavonoid daun buas-buas (*Premna serratifolia* L.)," *Jurnal Dunia Farmasi*, vol. 10, no. 3, pp. 230–250, 2026.
- [21] V. A. Setia and S. Miranti, "Studi in silico interaksi senyawa bioaktif anggur terhadap protein SOD1 sebagai kandidat neuroprotektif pada amyotrophic lateral sclerosis," *Journal of Clinical dan Pharmaceutical Innovation*, vol. 1, no. 3, pp. 20–32, 2026.
- [22] N. S. Aulia, M. S. Fareza, T. H. Wijaya, N. Hasan, P. K. Cahyaningrum, and A. Wahyudi, "Efek penambatan senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin terhadap protein LSD1," *Journal of Applied Science for Pharmaceuticals and Health*, vol. 2, no. 1, pp. 42–51, Jun. 2025, doi: 10.20884/1.jasph.2025.2.1.16466.
- [23] R. Ferdiansyah, S. A. Ardiansyah, R. Rachmaniar, and I. Yuniar, "Pengaruh pembentukan kokristal menggunakan koformer asam karboksilat dengan metode solvent evaporation dan solvent drop grinding terhadap bioavailabilitas zat aktif," *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 12, no. 1, pp. 28–38, 2021.
- [24] A. A. Putri, Z. Bachtiar, D. F. Pratiwi, and H. Khotimah, "Analisis in silico interaksi enzim esterase dari Enterobacter terhadap berbagai turunan paraben sebagai kajian awal potensi biodegradasi," *Greensphere: Journal of Environmental Chemistry*, vol. 5, no. 1, pp. 30–36, 2025.
- [25] M. Hernández-Rodríguez, J. Correa-Basurto, A. Gutiérrez, J. Vitorica, and M. C. Rosales-Hernández, "Asp32 and Asp228 determine the selective inhibition of BACE1 as shown by docking and molecular dynamics simulations," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 124, pp. 1142–1154, 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.08.028.