

**ANALISIS POTENSI ASAM OLEAT DAN ALFA TOKOFEROL UNTUK
MENINGKATKAN PROTEIN *BRAIN DERIVED NEUROTROPIC
FACTOR* OTAK: STUDI DOKING MOLEKULER DAN ADMETOKS**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:
REGITA HERLIANDA CAHYANI
2008260145

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

**ANALISIS POTENSI ASAM OLEAT DAN ALFA TOKOFEROL UNTUK
MENINGKATKAN PROTEIN *BRAIN DERIVED NEUROTROPIC
FACTOR* OTAK: STUDI DOKING MOLEKULER DAN ADMETOKS**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan
Sarjana Kedokteran**

HALAMAN JUDUL



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:
REGITA HERLIANDA CAHYANI
2008260145

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu@ac.id



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Regita Herlianda Cahyani
NPM : 2008260145
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : ANALISIS POTENSI ASAM OLEAT DAN ALFA TOKOFEROL
UNTUK MENINGKATKAN PROTEIN BRAIN DRIVED
NEUROTROPIC FACTOR OTAK: STUDI DOKING
MOLEKULER DAN ADMETOKS

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 12 Juli 2024

Pembimbing,

(Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes)
NIDN: 0105048103

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya Saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah Saya nyatakan dengan benar.

Nama : Regita Herlianda Cahyani

NPM : 2008260145

Judul Skripsi : ANALISIS POTENSI ASAM OLEAT DAN ALFA TOKOFEROL UNTUK
MENINGKATKAN PROTEIN *BRAIN DERIVED NEUROTROPIC*
FACTOR OTAK: STUDI DOKING MOLEKULER DAN ADMETOKS

Demikianlah pernyataan ini Saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 12 Juli 2024



Regita Herlianda Cahyani

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Puji serta syukur saya panjatkan kehadirat Allah Subhanahu Wata'ala atas segala Rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Saya menyadari dalam penulisan skripsi ini apabila tanpa adanya dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangat sulit dalam proses penyelesaian skripsi ini. Oleh karena itu, penuli mengucapkan terima kasih kepada :

1. Orang tua saya tercinta, Juherman HS dan Almidayati yang telah mendidik, membimbing dan mengasuh saya dengan penuh rasa cinta dan kasih sayang yang begitu besar dan tulus serta tidak pernah berhenti memberikan dorongan, perhatian dan doa terhadap saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan benar.
2. Adik saya Muhammad Fahrezy Herlanda, yang selalu menjadi alasan penulis untuk lebih keras lagi dalam berjuang karena dialah termasuk orang yang menjadikan penulis untuk mejadi kuat dan lebih semangat.
3. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd, M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, petunjuk, dan arahan kepada penulis dalam kegiatan juga penyusunan skripsi ini.
5. dr, Luhu Avianto Tapiheru, Sp.S selaku dosen penguji 1, terimakasih atas bimbingan, kritik, saran, dan selaluu meluangkan waktunya disela kesibukan.
6. Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA).,Sp.PA selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan arahan dan koreksi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

7. Kepada Rafly Fahrezy Nasution, yang telah kebersamai penulis selama penyusunan dan pengerjaan skripsi dalam kondisi apapun, memberikan semangat, menemani, dan memotivasi penulis dalam proses penyusunan skripsi ini
8. Immanuelle Kezia, S.Si., M.Biomed dan Arya Noviardy yang telah mengajarkan peneliti dalam melakukan molecular docking.
9. Teman-teman saya, Indri Atikah, Fyrzhira Maisa, Nurul Nazla, Malika Sayyidina, Jihan Afifah, Putri Ridha, Tiara Dwi, Tiara Aulia, WD. Dian, Putri Awliya, Ardian Syahjulfikhram Dimas, terima kasih telah memberikan dukungan, motivasi, dan menghibur penuli untuk menyelesaikan skripsi
10. Untuk diri saya sendiri terima kasih karena sudah mampu berjuang sampai ditahap ini, terima kasih karena sudah selalu kuat dalam menghadapi situasi apapun, tetap semangat dan jangan putus asa.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan dan penyelesaian Tugas Akhir ini. Oleh sebab itu, kritik dan saran akan sangat bermanfaat bagi penulis. Semoga Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi pihak pembaca.

Medan, 12 Juli 2024

Regita Herlianda Cahyani

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Regita Herlianda Cahyani

NPM : 2008260145

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan Ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

**“ANALISIS POTENSI ASAM OLEAT DAN ALFA TOKOFEROL UNTUK
MENINGKATKAN PROTEIN *BRAIN DERIVED NEUROTROPIC FACTOR*
OTAK: STUDI DOKING MOLEKULER DAN ADMETOKS”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir Saya selama tetap mencantumkan nama Saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini Saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 12 Juli 2024

Yang Menyatakan

(Regita Herlianda Cahyani)

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN



Jalan Gedung Arca No.53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061)7363488
Website: fk@umsu.ac.id

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Regita Herlianda Cahyani

NPM : 2008260145

Judul : Analisis Potensi Asam Oleat dan Alfa Tokoferol Untuk Meningkatkan Protein Brain Derived Neurotropic Factor Otak: Studi Doking Molekuler dan Admetoks

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd, M.Kes)
NIDN:0105048103

Penguji 1

(dr. Luhu Aviganto Tapiheru, Sp. S)

Penguji 2

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.
Ked(PA), Sp. PA)

Mengetahui,



Dekan FK UMSU

(dr. Siti Mashiana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN: 0116098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 27 Juli 2024

ABSTRAK

Pendahuluan: Penurunan kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) memiliki kaitan yang erat terhadap penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Hal ini menyebabkan adanya penurunan fungsi kognitif, memori, dan perilaku akibat dari penurunan protein BDNF yang memiliki fungsi utama sebagai penjaga pertumbuhan saraf, plastisitas, ketahanan saraf, serta menjadi perisai penting terhadap degenerasi saraf. **Tujuan** dari penelitian ini adalah untuk menganalisis interaksi antara ligan asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein BDNF dengan *docking* molekuler, serta menganalisis ADMETox senyawa asam oleat dan alfa tokoferol. **Metode:** penelitian ini adalah deskriptif analitik. Doking molekuler menggunakan aplikasi Autodock tools, LigandScout, Discovery Studio, dan Marvin Sketch. Analisis ADMETox menggunakan situs SwissADME, ADMETlab 2.0, dan ProTox-II. **Hasil Penelitian:** energi pengikatan senyawa asam oleat terhadap BDNF, TrkB, dan CREB adalah -3.13 kcal/mol, -6.13 kcal/mol, dan -3.70 kcal/mol. Hasil energi pengikatan senyawa alfa tokoferol terhadap BDNF, TrkB, dan CREB adalah -5.67 kcal/mol, -8.04 kcal/mol, dan -7.04 kcal/mol. ADMETox ditemukan bahwa senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memenuhi *Lipinski rule of five* dan tidak menghambat enzim sitokrom P450. **Kesimpulan :** Asam oleat dan alfa tokoferol memiliki ikatan terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB serta aman untuk dikonsumsi secara oral.

Kata Kunci : Alfa Tokoferol, Asam Oleat, Brain Derived Neurotropic Factor

ABSTRACT

Introduction: Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are closely related to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. This causes a decrease in cognitive function, memory and behavior due to a decrease in the BDNF protein which has the main function of protecting nerve growth, plasticity, nerve resilience, as well as being an important shield against nerve degeneration. **Objective:** of this research is to analyze the interaction between the oleic acid and alpha tocopherol ligands with the BDNF protein by molecular docking, as well as to analyze the ADMETox compounds of oleic acid and alpha tocopherol. **Methods:** This research is descriptive analytical. Molecular docking uses the Autodock tools, LigandScout, Discovery Studio, and Marvin Sketch applications. ADMETox analysis uses the SwissADME, ADMETlab 2.0, and ProTox-II sites. **Results:** the binding energy of oleic acid compounds to BDNF, TrkB, and CREB is -3.13 kcal/mol, -6.13 kcal/mol, and -3.70 kcal/mol. The binding energy results for alpha tocopherol compounds on BDNF, TrkB, and CREB are -5.67 kcal/mol, -8.04 kcal/mol, and -7.04 kcal/mol. ADMETox found that alpha tocopherol and oleic acid compounds fulfill Lipinski's rule of five and do not inhibit cytochrome P450 enzymes. **Conclusion:** Oleic acid and alpha tocopherol bind to BDNF, TrkB and CREB proteins and are safe for oral consumption.

Keywords: Alpha-Tocopherol, Brain Derived Neurotropic Factor, Oleic Acid

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)	5
2.2 Tropomyosin-Related Kinase B (TrkB)	6
2.3 cAMP Response Element-Binding Protein (CREB)	8
2.4 Sintesis BDNF	9
2.5 BDNF: Peran BDNF pada Alzheimer dan Parkinson	10
2.6 Asam Oleat	12
2.7 Alfa Tokoferol	13
2.8 Analisis ADMETOKS.....	14
2.9 Molecular Docking	16
2.10 Kerangka Teori	17

2.11 Kerangka Konsep	18
2.12 Hipotesis	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	19
3.1 Definisi Operasional	19
3.2 Jenis Penelitian	20
3.3 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian.....	20
3.4 Sampel Penelitian	20
3.5 Teknik Pengumpulan Data	20
3.5.1 Bahan dan Alat.....	20
3.6 Analisis Data	20
3.6.1 Analisis in siliko.....	20
3.7 Metode Analisis Data	22
3.8 Alur Penelitian.....	22
3.8.1 In Siliko.....	22
3.8.2 Admetoks	23
BAB 4 HASIL PENELITIAN	24
4.1 Hasil Penelitian.....	24
4.1.1 Hasil analisis ADMETOX senyawa Alfa Tokoferol, Asam Oleat, dan Donepezil.....	24
4.1.2 Hasil pencarian struktur senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat	26
4.1.3 Hasil Pencarian struktur protein BDNF, TrkB, dan CREB .	28
4.1.4 Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan.....	29
4.1.5 Hasil Visualisasi Ligand-Protein <i>Complex</i>	30
4.2 Pembahasan	36
BAB 5 PENUTUP.....	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Definisi Operasional	19
Tabel 4. 1 Hasil Analisa Kemiripan Obat	24
Tabel 4. 2 Hasil Analisa Farmakokinetika	25
Tabel 4. 3 Hasil Analisa Toksisitas.....	26
Tabel 4. 4 Struktur Ligan Asam Oleat	27
Tabel 4. 5 Struktur Ligan Alfa Tokoferol	27
Tabel 4. 6 Struktur Protein BDNF	28
Tabel 4. 7 Hasil simulasi doking molekuler.....	29

DAFTAR SINGKATAN

BDNF	: BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
TRKB	: TROPOMYOSIN-RELATED KINASE B
AMILOID-B	: BETA AMILOID
CREB	: CAMP RESPONSE ELEMENT-BINDING PROTEIN
PI3K	: KINASE FOSFATIDIL INOSITOL-3
PKA	: PROTEIN KINASE A
PKC	: PROTEIN KINASE C
GSK3B	: GLIKOGEN SINTASE KINASE-3B
UPS	: UBIQUITIN-PROTEASOME
PDE4	: FOSFODIESTERASE 4
MMP	: METALLOPROTEINASE
NP	: PLAK NEURITIK
NFT	: NEUROFIBRILLARY TANGLE
APP	: AMYLOID PRECURSOR PROTEIN
CYP	: CYTOCHROME
HBA	: HYDROGEN BOND ACCEPTOR
HBD	: HYDROGEN BOND DONOR
EP	: ENERGI PENGIKATAN
KP	: KONSTANTA PENGHAMBATAN
BM	: BERAT MOLEKUL
GLY	: GLYSIN
ASP	: ASAM ASPARTAT
THR	: TREONIN
TYR	: TYROSIN
ASN	: ASPARAGIN
CYS	: CYSTEINE
ARG	: ARGININ
LYS	: LYSIN
PRO	: PROLIN
TRP	: TRIPTOFAN
VAL	: VALIN
GLN	: GLUTAMINA
ALA	: ALANIN
ILE	: ISELEUSIN
PHE	: PHENILALANIN
LEU	: LEUSIN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sintesis BDNF.....	9
Gambar 2.2 Patofisiologi Alzheimer.....	10
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	18
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	18
Gambar 3.1 Alur Penelitian In Siliko.....	22
Gambar 3.2 Alur Penelitian Admetoks	23
Gambar 4. 1 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat dengan BDNF	30
Gambar 4. 2 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol dengan BDNF	31
Gambar 4. 3 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-TrkB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-TrkB	32
Gambar 4. 4 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-TrkB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-TrkB	33
Gambar 4. 5 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-CREB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-CREB	34
Gambar 4. 6 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-CREB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-CREB	34
Gambar 4. 7 (A) Visualisasi 3D Donepezil-BDNF, (B) Visualisasi 2D Donepezil- CREB	35
Gambar 4. 8 (A) Visualisasi 3D Donepezil-TrkB, (B) Visualisasi 2D Donepezil- TrkB	35
Gambar 4. 9 (A) Visualisasi 3D Donepezil-CREB, (B) Visualisasi 2D Donepezil- CREB	36

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Beban global penyakit neurodegeneratif terus meningkat secara mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2019, jumlah pasien penyakit *Alzheimer* dan demensia lainnya 160,84% lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah pasien demensia pada tahun 1990, yaitu 51,62 juta (95% UI, 44,28 menjadi 59,02 juta).¹ Demikian pula, penyakit Parkinson mempengaruhi sekitar 10 juta orang di seluruh dunia, dengan peningkatan tahunan sebesar 4%.² Tren yang memprihatinkan ini menekankan urgensi pengembangan strategi pelindung saraf yang efektif untuk mengatasi peningkatan prevalensi kondisi yang melemahkan ini.

Defisiensi *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dilaporkan berkaitan erat dengan berbagai penyakit neurodegeneratif tertentu. Pada penyakit *Alzheimer*, berkurangnya kadar BDNF berkontribusi pada akumulasi plak *amiloid* beracun dan perubahan struktural otak, yang menyebabkan kerusakan progresif pada sel-sel otak.³ Selanjutnya pada penyakit *Parkinson* dilaporkan adanya hubungan antara defisiensi BDNF dengan *degenerasi neuron* penghasil *dopamin* di *substansia nigra*.³ Hal ini menyebabkan pasien *Parkinson* mengalami penurunan produksi hormon dopamin yang berfungsi untuk mengontrol gerakan dan keseimbangan tubuh.⁴ Sedangkan pada penyakit *Huntington*, defisiensi BDNF memperburuk efek protein *huntingtin mutan*, yang memicu kematian neuron.⁵

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan faktor *neurotropik* untuk sel-sel otak, berperan mendasar dalam mendukung kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan *diferensiasi neuron*.⁶ Protein BDNF bertindak sebagai penjaga pertumbuhan, *plastisitas*, dan ketahanan saraf, menjadi perisai penting terhadap degenerasi saraf.⁶ Pengaturan yang kompleks dimana saat BDNF menstimulasi dan mengontrol pertumbuhan neuron baru dari sel induk saraf (*neurogenesis*), dan protein BDNF serta mRNA telah diidentifikasi di sebagian besar di berbagai area

otak,⁷ dari proses-proses ini sangat penting untuk mempertahankan fungsi otak yang optimal.⁸ BDNF memberikan efek perlindungannya melalui berbagai meka-

nisme dimana BDNF meningkatkan kelangsungan hidup neuron dengan mencegah *apoptosis* dan merangsang pertumbuhan dan percabangan proses neuron, meningkatkan konektivitas dan aliran informasi di dalam otak.⁹ Selain itu, BDNF memainkan peran penting dalam pembelajaran dan pembentukan memori dan aspek fundamental yang terpengaruh secara negatif pada banyak penyakit *neurodegeneratif*.¹⁰ Mengingat peran penting BDNF dalam sistem saraf, ada minat yang berkembang dalam mengeksplorasi strategi untuk mempertahankan atau meningkatkan level fokus yang signifikan dalam penelitian saat ini.⁷

Eksresi BDNF di otak dapat ditingkatkan melalui olahraga, pembatasan kalori, *intellectual stimulation*, dan berbagai perawatan untuk mengurangi depresi (seperti antidepresan dan terapi *electroconvulsive*).¹¹ Selain itu, konsumsi berbagai sumber *alpha-tocopherol* dan asam oleat dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi BDNF.^{12,13}

Alfa tokoferol, suatu bentuk vitamin E, memiliki sifat antioksidan kuat yang bertindak sebagai perisai untuk melindungi sel-sel otak dari kerusakan oksidatif. Di luar perannya sebagai antioksidan, alfa tokoferol menunjukkan potensi meningkatkan kadar BDNF.¹⁴ Alfa tokoferol banyak terdapat pada sayuran berdaun hijau, kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak nabati. Asam oleat, yang ditemukan dalam minyak zaitun extra virgin, alpukat, kacang-kacangan, dan biji-bijian, menawarkan sumber makanan tambahan yang berpotensi meningkatkan kadar BDNF.¹⁵ Sejumlah penelitian telah mengindikasikan bahwa peningkatan asupan alfa tokoferol dalam makanan dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar BDNF, yang menunjukkan jalan potensial untuk mengurangi risiko kondisi neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer.¹⁶

Demikian pula asam oleat, yang banyak ditemukan dalam buah-buahan diantaranya Zaitun, Alpukat, dan berbagai minyak nabati dilaporkan dapat memelihara kesehatan saraf. Asam oleat tidak hanya menunjukkan sifat anti-inflamasi tetapi juga menunjukkan efek pelindung saraf.¹⁷ Penelitian di bidang ini menunjukkan bahwa asam oleat dapat berperan dalam merangsang produksi BDNF,⁶ memberikan manfaat potensial untuk fungsi kognitif dan memori.⁸ Memasukkan makanan kaya asam oleat ke dalam makanan menjanjikan sebagai

strategi untuk meningkatkan kadar BDNF,¹⁸ yang berkontribusi pada upaya yang lebih luas untuk mengatasi penyakit neurodegeneratif.¹⁹

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana potensi asam oleat dan alfa tokoferol sebagai ligan dalam meningkatkan ekspresi BDNF, TrkB, dan CREB dapat dijelaskan melalui studi *docking* molekuler dan Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMETOKS)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dalam penelitian ini adalah menganalisis interaksi antara ligan asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein BDNF dengan *docking* molekuler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis interaksi antara asam oleat dan protein BDNF, TrkB, dan CREB dengan *docking* molekuler.
2. Menganalisis interaksi antara alfa tokoferol dan protein BDNF, TrkB, dan CREB melalui pendekatan *docking* molekuler.
3. Menganalisis ADMETOKS dari kandungan asam oleat dan alfa tokoferol dengan menggunakan situs SwissADME, ADMETlab 2.0, dan ProTox-II.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Menyediakan informasi mengenai zat aktif alfa tokoferol dan asam oleat yang paling efektif berikatan dengan protein BDNF, TrkB dan CREB membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut guna mengisolasi kandidat senyawa-senyawa tersebut.
2. Menyediakan dasar informasi untuk penelitian selanjutnya dalam melakukan prediksi properti ADMETOKS (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas), alfa tokoferol dan asam olea

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

Protein BDNF merupakan anggota turunan dari neurotropin, dimana BDNF memiliki peranan dalam area saraf yang kompleks, mengatur banyak fungsi yang penting untuk pengembangan, pemeliharaan, dan kelangsungan hidup neuron.⁸ Eksplorasi komprehensif peran BDNF yang beraneka ragam dalam sistem saraf telah mengungkap signifikansinya dalam berbagai domain dimana masing-masing berkontribusi pada kompleksitas dinamika saraf.⁸ Kemampuannya untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi sel punca saraf merupakan dasar untuk pembentukan neuron baru, sebuah proses yang penting untuk pengembangan berkelanjutan dan kapasitas adaptif sistem saraf.²⁰ Selain itu, pengaruh BDNF meluas ke plastisitas sinaptik, di mana BDNF secara aktif mendorong pembentukan dan penguatan koneksi sinaptik antara neuron. Plastisitas sinaptik ini adalah landasan pembelajaran dan memori, menggarisbawahi peran penting BDNF dalam proses kognitif.²¹

Sifat neurotropik BDNF digarisbawahi oleh perannya dalam kelangsungan hidup dan pertumbuhan saraf. Berfungsi sebagai faktor neurotropik, BDNF bertindak sebagai pelindung, mendukung kelangsungan hidup dan perluasan neuron yang ada.¹³ Mekanisme perlingkungannya meluas hingga melindungi neuron dari proses neurodegeneratif dan apoptosis, memastikan pemeliharaan populasi neuron yang sehat. Selain itu, keterlibatan BDNF dalam pertumbuhan dan panduan akson sangat penting untuk pembentukan jaringan saraf yang kompleks, yang penting untuk konektivitas yang tepat di seluruh otak.⁸

Dampak BDNF melampaui neurobiologi dasar dan meluas ke ranah fungsi kognitif tingkat tinggi. Hubungan antara tingkat BDNF dan proses kognitif seperti pembelajaran, memori, dan pengaturan suasana hati telah dipelajari secara ekstensif. Ekspresi BDNF yang meningkat terkait dengan peningkatan kinerja kognitif, sementara tingkat penurunan terlibat dalam penurunan kognitif dan gangguan neurodegeneratif, menyoroti konsekuensi yang luas dari disregulasi

BDNF.⁸ Ekspresi BDNF pada sistem saraf pusat dipengaruhi oleh berbagai faktor di otak, seperti stroke, stres, iskemia, dan hipoglikemia. Mekanisme kompleks di mana BDNF memberikan efeknya termasuk mengikat reseptor TrkB, memulai kaskade jalur pensinyalan intraseluler yang mendorong kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan diferensiasi saraf.²¹ Selain itu, BDNF memainkan peran penting dalam regulasi ekspresi gen, mengaktifkan gen yang terlibat dalam proses seluler penting seperti pertumbuhan neuron, produksi neurotransmitter, dan plastisitas sinaptik. Selain itu, BDNF memodulasi pelepasan neurotransmitter, meningkatkan pelepasan neurotransmitter utama seperti glutamat dan dopamin, sehingga mendukung peningkatan komunikasi dan pembelajaran saraf.⁸

Dari sudut pandang klinis, pemahaman tentang peran BDNF dalam kesehatan saraf membuka jalan yang menarik untuk intervensi terapeutik yang potensial. Upaya penelitian yang sedang berlangsung sedang mengeksplorasi pengembangan mimetik BDNF, pendekatan terapi gen untuk secara langsung meningkatkan ekspresi BDNF di otak, dan intervensi gaya hidup yang mempromosikan produksi BDNF alami melalui kegiatan seperti olahraga dan modifikasi pola makan. Strategi-strategi ini menjanjikan dalam mengatasi penyakit neurodegeneratif dan penurunan kognitif.⁸

Meskipun ada kemajuan yang signifikan, berbagai aspek fungsi dan mekanisme pengaturan BDNF masih menjadi teka-teki. Arah penelitian di masa depan termasuk mengungkap interaksi yang kompleks antara BDNF dan jalur pensinyalan lainnya dalam sistem saraf, menyelidiki perannya di daerah dan sirkuit otak tertentu yang terkait dengan fungsi kognitif dan emosional yang berbeda, dan mengembangkan strategi terapeutik yang dipersonalisasi berdasarkan tingkat BDNF individu dan respons terhadap intervensi.¹³

2.2 Tropomyosin-Related Kinase B (TrkB)

Neurotrophin adalah molekul keluarga gen yang terkait dengan faktor pertumbuhan saraf. Reseptor neurotrophin dikategorikan menjadi dua kelompok berdasarkan afinitas pengikatannya terhadap neurotrophin. Salah satunya adalah

keluarga reseptor *Tropomyosin-Related Kinase* (Trk) berafinitas tinggi, yang meliputi TrkB.

Di antara neurotropin dan reseptornya, BDNF dan kinase B terkait tropomiosin (TrkB) diperkaya di SSP. Di SSP, jalur pensinyalan BDNF-TrkB memenuhi berbagai fungsi sepanjang hidup, seperti kelangsungan hidup sel, migrasi, pertumbuhan akson dan dendrit, sinaptogenesis, transmisi sinaptik, dan remodeling sinapsis.²²

Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) dan reseptornya yang berhubungan dengan tropomiosin kinase B (TrkB) menurun secara signifikan pada awal penyakit Alzheimer.²³ Faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) dan reseptornya yang berhubungan dengan tropomiosin kinase B (TrkB) menurun pada otak dengan gangguan kognitif ringan atau penyakit Alzheimer. Karena pensinyalan BDNF/TrkB bertanggung jawab atas pertumbuhan, perlindungan, dan plastisitas saraf, disfungsi sebagai konsekuensi akumulasi amiloid- β ($A\beta$) di otak dihipotesiskan mendasari gangguan sinaptik dan kognitif yang terkait dengan Alzheimer.²³

Sementara itu, terdapat juga bukti eksperimental yang menunjukkan bahwa sinyal BDNF/TrkB mungkin merupakan pengatur penting pemrosesan amiloidogenik. Misalnya, produksi $A\beta$ dalam sel yang dikultur dikurangi dengan pengobatan BDNF, sementara produksi $A\beta$ difasilitasi oleh kekurangan BDNF.²³

BDNF dan TrkB hadir di situs prasinaps dan pascasinaps di neuron. BDNF presinaptik mendorong pelepasan neurotransmitter (misalnya glutamat dan GABA) melalui kaskade pensinyalan TrkB-MAP kinase-synapsin. Telah dilaporkan bahwa protein pengikat myosin VI (Myo6) dan Myo6 (GIPC1) dapat membentuk kompleks untuk melibatkan TrkB, yang mungkin diperlukan untuk fungsi prasinaptik yang dimediasi BDNF-TrkB dan plastisitas sinaptik.³

2.3 cAMP Response Element-Binding Protein (CREB)

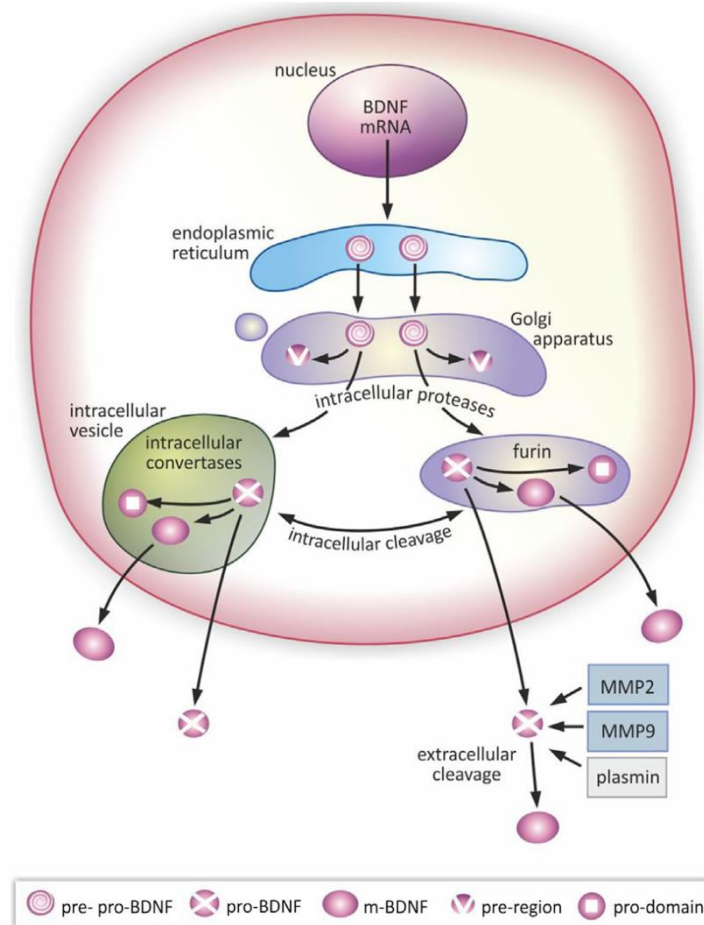
cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) adalah protein intraseluler yang mengatur ekspresi gen yang penting. Neurotropin, seperti (BDNF), merupakan pengatur penting selama perkembangan saraf dan plastisitas sinaptik. CREB adalah salah satu pengatur utama respons neurotropin karena CREB terfosforilasi berikatan dengan urutan spesifik dalam promotor BDNF dan mengatur transkripsinya.²⁴

CREB adalah faktor transkripsi penting untuk mengatur BDNF dan pembentukan memori. Perlu disebutkan bahwa ekspresi gen yang dimediasi CREB meningkat di hipokampus selama LTP.²⁵ Telah diketahui bahwa faktor transkripsi CREB memainkan peran penting dalam kognitif. CREB adalah target molekuler penting yang mendasari pembelajaran dan memori. Ekspresi gen yang dimediasi oleh CREB diperlukan untuk memori jangka panjang dan plastisitas sinaptik.²⁵

Aktivasi kinase yang bergantung pada cAMP dan Ca²⁺/calmodulin melalui fosforilasi CREB di Ser133 menyebabkan pemicuan pensinyalan CREB dan aktivasi transkripsional CREB yang memainkan peran penting dalam transkripsi gen selama plastisitas sinaptik. Fosforilasi dan aktivasi CREB dilakukan melalui aktivasi beberapa jalur kinase termasuk fosfoinositida 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), protein kinase A (PKA) dan protein kinase C (PKC).²⁵ Sebaliknya, glikogen sintase kinase-3 β (GSK3 β) melalui fosforilasi pada serine-129 menyebabkan inaktivasi CREB. Disosiasi subunit pengatur dan katalitik dari protein kinase (PKA) yang bergantung pada cAMP serta degradasi subunit pengaturnya oleh sistem ubiquitin-proteasome (UPS) mengatur aktivitasnya.²⁵ Fosfodiesterase spesifik cAMP, fosfodiesterase 4 (PDE4) melalui katalisis hidrolisis cAMP, memainkan peran penting dalam regulasi tingkat cAMP intraseluler. Selain itu, PDE4 sangat diekspresikan di subwilayah CA1 hipokampus dan di area ini terlibat dalam induksi potensiasi jangka panjang. Oleh karena itu, PDE4 di hipokampus kemungkinan memainkan peran penting dalam proses memori yang dimediasi oleh sinyal cAMP. Penghambatan aktivitas

pensinyalan cAMP-PKA melemahkan memori jangka panjang tetapi tidak melemahkan memori jangka pendek dan stimulasi jalur ini menginduksi LTP persisten dan meningkatkan memori.²⁵

2.4 Sintesis BDNF



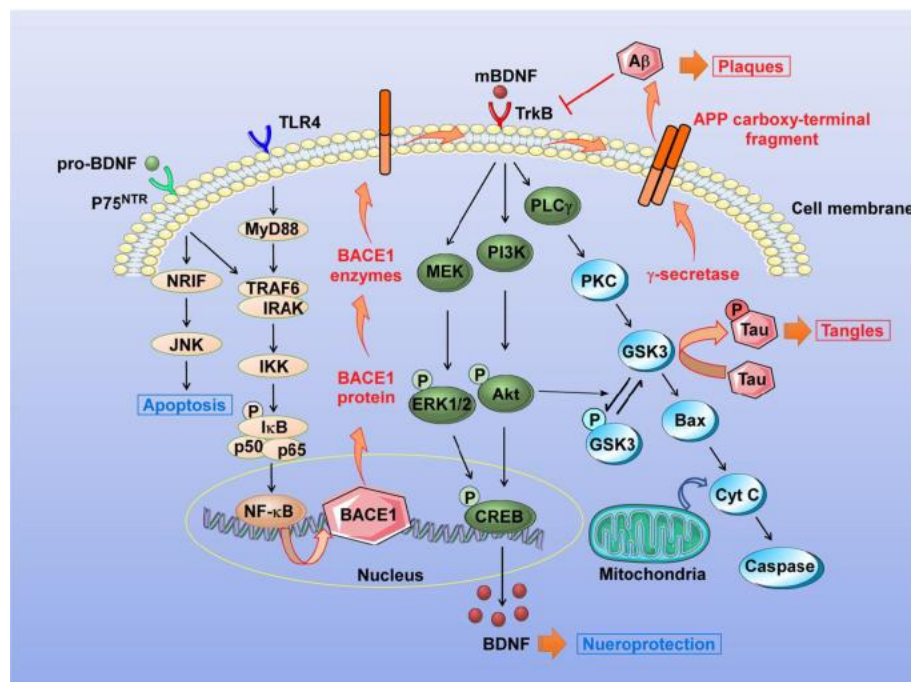
Gambar 2.1 Sintesis BDNF¹¹

Pada Gambar 1, Sintesis dan pematangan BDNF melewati beberapa langkah yaitu intraseluler dan ekstraseluler. Pada jalur intraseluler, urutan prekursor pre-pro-BDNF diproduksi di retikulum endoplasma dan diangkut ke aparatus Golgi. Pembelahan intraseluler melepaskan pra-wilayah dan membentuk pro-BDNF. Selanjutnya, prodomain juga dilepaskan, menghasilkan BDNF matang (m-BDNF). Pembentukan m-BDNF, yang terjadi pada vesikel intraseluler, mengangkut neurotropin ke terminal akson dan dilepaskan melintasi membran prasinaps ke

dalam ruang ekstraseluler. Enzim yang berperan pada fase intraseluler adalah convertase dan furin. Melalui jalur ekstraseluler, pro-BDNF dilepaskan ke wilayah ekstraseluler dan diproses oleh metalloproteinase 2 dan 9 (MMP2 dan MMP9), plasmin, dan protease ekstraseluler.¹¹

2.5 BDNF: Peran BDNF pada Alzheimer dan Parkinson

Interaksi yang kompleks antara faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF) dan *neurodisease* dengan BDNF menampilkan kontribusi yang berbeda untuk setiap patologi dalam spektrum yang beragam ini. Di bidang *neurodisease*, penurunan dalam tingkat BDNF muncul sebagai penentu kritis dalam perkembangan gangguan seperti penyakit Alzheimer dan Parkinson.⁸ Pengurangan ini secara kompleks mempengaruhi kelangsungan hidup neuronal, neurogenesis, dan fungsi kognitif. Menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasari interaksi antara BDNF dan patofisiologi penyakit ini memberikan wawasan berharga tentang intervensi terapeutik potensial yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis BDNF dan meringankan perkembangan penyakit.²⁶



Gambar 2.2 Patofisiologi Alzheimer³

BDNF dan reseptornya, TrkB, diekspresikan secara luas di otak. Jalur yang terkait dengan perubahan rangsangan saraf dipicu oleh pengikatan BDNF ke TrkB. Selain itu, BDNF/TrkB memunculkan banyak jalur pensinyalan intraseluler lainnya, seperti protein kinase teraktivasi mitogen/protein kinase yang diatur sinyal ekstraseluler (MAPK/ERK), PI3K, dan fosfolipase C γ /protein kinase C (PLC γ /PKC). Pada gilirannya, ekspresi BDNF dimodulasi sebagian oleh fosforilasi CREB dengan cara yang bergantung pada Ca^{2+} . Selain itu, terdapat elemen respons Ca^{2+} (CRE) pada gen BDNF untuk memediasi transkripsi BDNF.³ Pada neuron postsinaptik, masuknya Ca^{2+} mendorong fosforilasi CREB melalui pengikatan pada CRE, menghasilkan aktivasi transkripsi BDNF. Pada Alzheimer BDNF terlibat dalam akumulasi $A\beta$, fosforilasi Tau, respons neuroinflamasi, dan apoptosis. Seperti dibahas sebelumnya, defisit terkait AD dalam proses memori berhubungan dengan penurunan tingkat BDNF di sinapsis. Secara khusus, $A\beta$ telah terbukti mengganggu pemrosesan BDNF baik dalam cara yang bergantung pada aktivitas maupun tidak bergantung pada aktivitas.³ Di otak, BDNF terutama disintesis di badan sel neuron dan sel glial dan kemudian diangkut ke terminal prasinaps dan dendrit pascasinaps. Lokalisasi BDNF dan reseptornya, tropomyosin receptor kinase B (TrkB), ke sinapsis glutamat mengatur pelepasan neurotransmitter, aktivitas saluran ion, pencarian jalur aksonal, dan rangsangan saraf. Penipisan BDNF dikaitkan dengan fosforilasi protein Tau, akumulasi $A\beta$, peradangan saraf dan apoptosis neuron. Stimulasi BDNF menyebabkan defosforilasi Tau melalui aktivasi sinyal TrkB. Bukti yang berkembang juga menunjukkan bahwa pensinyalan BDNF memainkan peran penting dalam memodulasi $A\beta$ pada Alzheimer.³

Alzheimer dikaitkan dengan akumulasi peptida β -amiloid ($A\beta$) di otak dengan peningkatan tingkat mikrotubulus protein Tau yang terhiperfosforilasi. Gangguan metabolisme peptida β -amiloid mengakibatkan pembentukan plak neuritik (NP), dimana protein Tau hiperfosforilasi menyebabkan pembentukan neurofibrillary tangle (NFT).²⁶ yaitu agregat protein Tau yang tidak dapat larut sehingga *microtubule* menjadi terurai dan akson terputus. Pada membran sel terdapat beta amyloid yang tersusun oleh Amyloid Precursor Protein (APP) yang

berfungsi sebagai pertumbuhan dan perbaikan sel tidak dapat larut dan berkumpul menjadi plak yang bersifat toksik. Dikarenakan plak tersebut mengakibatkan sel-sel otak mati sehingga tidak saling terkoneksi, yang pada akhirnya menghancurkan memori.²⁷

Memahami keterlibatan dari BDNF dalam *neurodisease* tidak hanya menyoroti mekanisme patofisiologis tetapi juga mengungkapkan jalur terapeutik yang menjanjikan yang dapat mendefinisikan paradigma pengobatan di masa depan.

- 1) Peningkatan BDNF : Strategi yang bertujuan untuk meningkatkan tingkat BDNF mencakup berbagai modal, termasuk terapi gen, agen farmakologis, dan intervensi gaya hidup seperti olahraga.²⁸ Meningkatkan tingkat BDNF memiliki potensi untuk memberikan dukungan neurotropik yang kuat, menyajikan jalan yang menjanjikan untuk mengurangi perkembangan penyakit di berbagai patologi CNS.²⁹
- 2) Pengobatan Neuroprotektif : Pendekatan terapeutik sinergis yang bersamaan menargetkan jalur neuroprotektif bersama dengan peningkatan BDNF bertujuan untuk meningkatkan ketahanan saraf secara komprehensif. Dengan memperkuat pertahanan molekuler yang kompleks terhadap berbagai tantangan yang ditimbulkan oleh penyakit saraf sentral, strategi ini menyajikan pendekatan keseluruhan untuk perlindungan saraf dan modifikasi penyakit³⁰

2.6 Asam Oleat

Asam oleat, asam lemak tak jenuh tunggal yang terjadi secara alami, telah menarik perhatian karena potensi untuk meningkatkan kesehatan otak. Awalnya terkenal dengan manfaat kardiovaskularnya, penelitian terbaru menekankan interaksi beragam dengan sistem saraf pusat, menampilkan sifat neuroprotektif dan kognitif.³¹ Komposisi kimia asam oleat yang berbeda, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$, terdiri dari rantai 18 karbon dengan satu tak jenuh (hubungan ganda) pada atom karbon kesembilan. Fitur struktural ini memperkenalkan karakteristik yang mempengaruhi solubilitas, interaksi

membran, dan dampak fisiologis. Interaksi yang kompleks dari struktur asam oleat mengungkapkan potensi modulasi berbagai proses fisiologis dalam tubuh.^{31,32}

- 1) Neuroproteksi: Properti anti-inflamasi asam oleat melindungi terhadap peradangan kronis, yang terlibat dalam penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson.³³
- 2) Peningkatan aliran darah: Dengan meningkatkan sirkulasi, asam oleat memastikan pengiriman oksigen dan nutrisi yang optimal ke sel-sel otak, mempromosikan fungsi kognitif dan kesehatan saraf.³¹
- 3) Meningkatkan BDNF: Pengaruh asam oleat berpotensi meningkatkan perkembangan otak dan daya tahan dengan mempromosikan produksi BDNF, faktor neurotropik yang penting yang bertanggung jawab untuk neurogenesis dan plastisitas sinaptik.³⁴
- 4) Mendukung fungsi mitokondria: Properti antioksidan dan metabolik-meningkatkan asam oleat mengoptimalkan produksi energi dalam mitokondria saraf, melindungi terhadap stres oksidatif.³⁵
- 5) Modulasi neurotransmiter: Asam oleat dapat mempengaruhi serotonin dan dopamin, pemain kunci dalam regulasi suasana hati dan fungsi kognitif, menunjukkan manfaat potensial untuk kondisi seperti depresi dan kecemasan.³⁶

2.7 Alfa Tokoferol

Vitamin E, yang mencakup delapan tokoferol dan tokotrienol merupakan salah satu kandungan yang memiliki antioksidan. Alfa tokoferol, dengan rumus $C_{29}H_{50}O_2$,³⁷ memiliki struktur yang berbeda yang penting untuk sifat antioksidan dan neuroprotektifnya. Memiliki cincin kromanol dengan kelompok hidroksil (-OH) dan ekor hidrofobik yang panjang, struktur ini memungkinkan integrasi yang lancar ke dalam membran sel.³⁸

Di luar fungsi antioksidan yang mapan, interaksi alfa tokoferol dengan otak mengungkapkan narasi yang meyakinkan tentang manfaat potensial:

- 1) Neuroproteksi: kekuatan antioksidan alfa tokoferol melindungi neuron terhadap stres oksidatif, faktor kunci dalam penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson.³⁹
- 2) Peningkatan fungsi kognitif: Studi menunjukkan bahwa kadar alfa tokoferol yang memadai dapat berkontribusi pada peningkatan memori, pembelajaran, dan kinerja kognis secara keseluruhan.⁴⁰
- 3) Properti anti-inflamasi: Kemampuan alfa tokoferol untuk meredakan peradangan dapat menawarkan perlindungan terhadap kondisi neurologis seperti stroke dan *multiple sclerosis*.⁴¹
- 4) Mendukung sinyal neuronal: Vitamin kuat ini memainkan peran dalam mempertahankan membran sel yang sehat dan memfasilitasi komunikasi antara neuron, berpotensi mengoptimalkan fungsi otak.⁴⁰

2.8 Analisis ADMETOKS

Dalam area kompleksnya penemuan obat, secara khusus menangani gangguan neurologis yang terkait dengan BDNF. Analisis ADMETOKS ini mencakup Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas. Analisis ADMETOKS menyoroti sifat farmakokinetik dan farmakodinamika yang kompleks dari kandidat obat potensial.⁴²

Dalam konteks terapi berbasis BDNF, di mana tantangan unik berlimpah, pentingnya analisis ADMETOKS menjadi prioritas. Kompleksitas lebih lanjut timbul dari degradasi yang cepat yang difasilitasi oleh enzim, terutama yang termasuk dalam keluarga cytochrome P450 (CYP).⁴³ Analisis ADMETOKS berfungsi sebagai pendekatan strategis untuk mengatasi permasalahan ini, menawarkan wawasan prediktif tentang penyerapan, distribusi, stabilitas metabolik, dan potensi toksisitas yang terkait dengan agen terapeutik berbasis BDNF.

Sejalan dengan penambatan molekular, evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (ADMET). Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan Lipinski

(*rule of five*).⁴⁴ Aturan Lipinski yaitu ditentukan untuk mengamati permeabilitas obat dalam melakukan difusi pasif terhadap lipid bilayer pada tubuh target. Persyaratan Lipinski terdiri dari berat molekul (BM) tidak boleh di atas 500 Da, tidak memiliki nilai koefisien partisi (logP) yang lebih dari 5, jumlah ikatan donor dan ikatan hidrogen harus kurang dari 5, serta akseptor ikatan yang dimiliki harus lebih kecil dari 10.⁴⁵

Pentingnya analisis ADMETOKS untuk terapi berbasis BDNF ditekankan oleh perannya dalam memprediksi penyerapan dan distribusi agen-agen ini. Faktor-faktor seperti solubilitas dan protein ikatan dianalisis untuk mendapatkan wawasan tentang efisiensi dengan obat mencapai lokasi yang dituju di dalam otak. Sama pentingnya adalah penilaian stabilitas metabolik, dengan fokus yang tajam pada interaksi dengan enzim CYP dan jalur metabolik lainnya.⁴⁶ Aspek analisis ini membantu dalam mengidentifikasi strategi untuk mencegah degradasi yang cepat, dengan demikian meningkatkan waktu paruh obat dan efektivitas keseluruhan.⁴⁶ Analisis ADMETOKS menyelidiki penilaian toksisitas potensial yang terkait dengan terapi berbasis BDNF. Analisis ini mengeksplorasi spektrum efek berbahaya, termasuk stres oksidatif, genotoksitas, dan toksisitas organ, dengan relevansi khusus untuk terapi yang menargetkan area kompleks dari sistem saraf.⁴⁷ Komponen-komponen kunci dari analisis ADMETOKS berkisar dari dalam prediksi *insilico*, menggunakan alat komputasi untuk memperkirakan berbagai sifat, untuk analisis *invitro*, melakukan eksperimen terkontrol untuk memeriksa aspek-aspek spesifik seperti interaksi enzim CYP, permeabilitas sel, dan stabilitas metabolik.⁴⁸ Selain itu, studi *in vivo* yang melibatkan model hewan lebih banyak berkontribusi pada kedalaman pemahaman, mengevaluasi kinerja obat dalam skenario dunia nyata dan menyoroti farmakokinetik dan potensi efek sampingnya.⁴⁹

Aplikasi analisis ADMETOKS dalam penelitian BDNF meliputi mengoptimalkan sistem pengiriman, merancang prodrug atau molekul yang tidak aktif secara farmakologi yang membutuhkan transformasi enzimatik untuk melepaskan senyawa bentuk aktif dalam tubuh sebelum memberikan efek terapi, dan mengidentifikasi kandidat obat yang lebih aman dan lebih efektif. Analisis ini membimbing pengembangan sistem pengiriman obat inovatif, seperti nanopartikel

atau vektor, untuk meningkatkan penetrasi penghalang darah-otak dan melindungi BDNF dari degradasi. Selain itu, desain prodrug, yang melibatkan pembuatan versi modifikasi kimia BDNF, memungkinkan aktivasi enzim saat mencapai situs target, sehingga meningkatkan ketersediaan dan efektivitas.⁴⁹

2.9 Molecular Docking

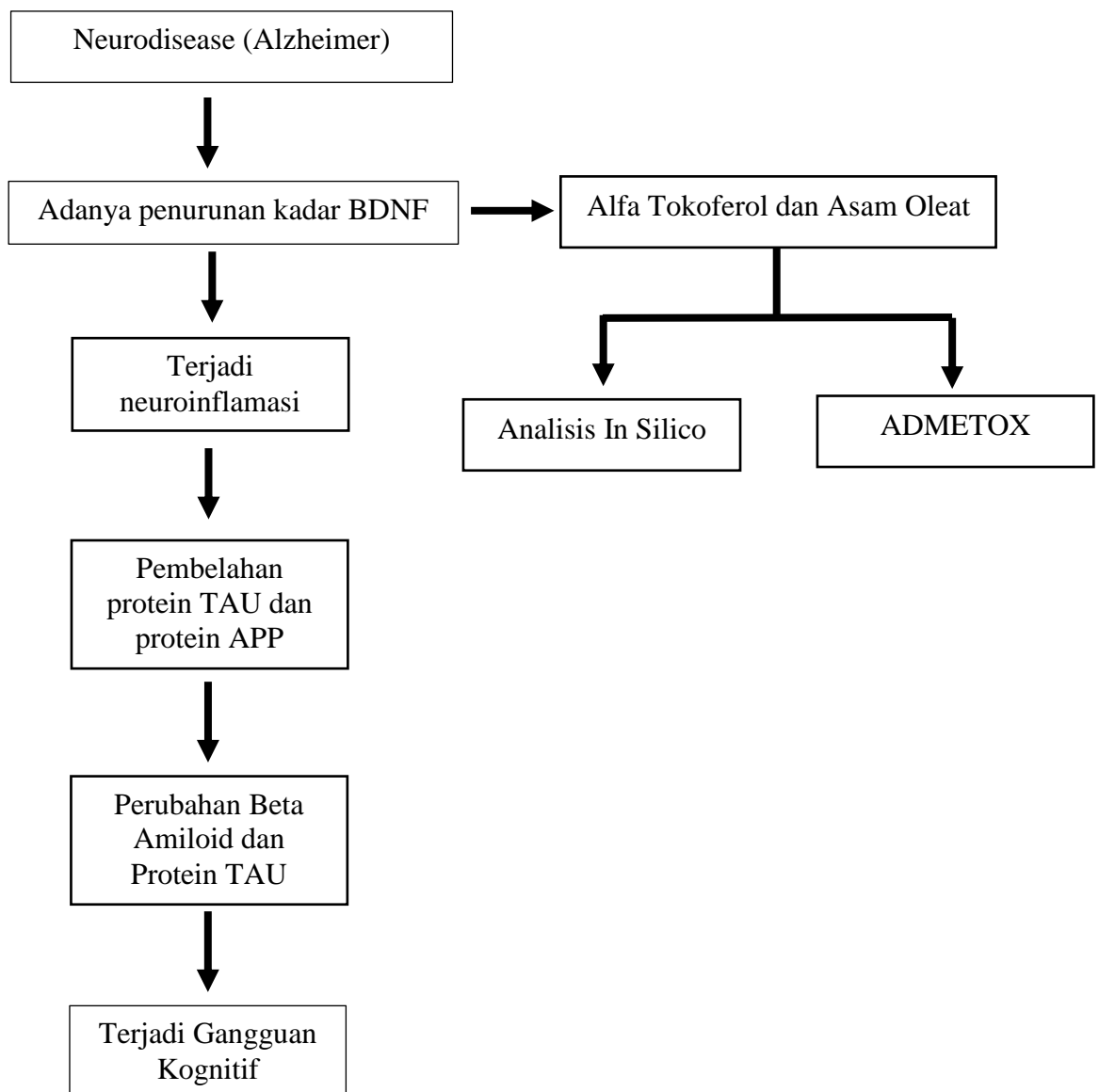
Docking molekuler adalah teknik komputasi, merupakan interaksi antara molekul obat potensial dan protein sasaran. Metode ini memainkan peran penting dalam mengungkap bagaimana ligan, yang mewakili kandidat obat, berinteraksi dengan reseptor masing-masing. Pengetahuan yang diperoleh dari *docking* molekuler sangat penting dalam mengukur efektivitas potensial dan membimbing pengembangan terapi baru.^{50,51} *Docking* molekuler pada dasarnya memprediksi bagaimana ligan dan reseptor dapat berinteraksi berdasarkan faktor-faktor seperti bentuk komplementer, interaksi yang diisi, dan kekuatan hidrofobik. Melalui pemeriksaan berbagai potensi posisi, simulasi komputasi mengungkapkan mode ikatan yang paling menguntungkan secara energi, menyoroti potensi efektivitas dan spesifisitas ligan.⁵²

Aplikasi praktis dari *docking* molekuler beragam di bidang penemuan obat, berfungsi sebagai alat dalam pemeriksaan virtual, secara efisien menelusuri perpustakaan besar kandidat obat potensial untuk mengidentifikasi lead dengan afinitas pengikat tinggi yang diprediksi untuk protein target.⁵³ Pendekatan ini secara signifikan menyederhanakan waktu dan biaya yang terkait dengan metode pemeriksaan eksperimental tradisional. Selain itu, dalam optimasi lead, *docking* molekuler masuk ke dalam permainan dengan menyempurnakan struktur lead yang menjanjikan, meningkatkan kesesuaian mereka dengan protein target, dan potensi meningkatkan potensi dan selektivitas mereka. Teknik ini juga merupakan bagian integral dari desain obat rasional, memungkinkan para peneliti untuk menciptakan molekul obat baru dengan afinitas dan spesifisitas yang lebih tinggi untuk target mereka, sehingga membuka jalan untuk terapi yang lebih efektif dan lebih aman.⁵⁴

Afinitas pengikatan menentukan kekuatan interaksi ligan-reseptor. Semakin negatif afinitas pengikatannya, semakin kuat interaksi ligan-reseptor dan semakin baik pula prediksi doking molekulnya.⁵⁵

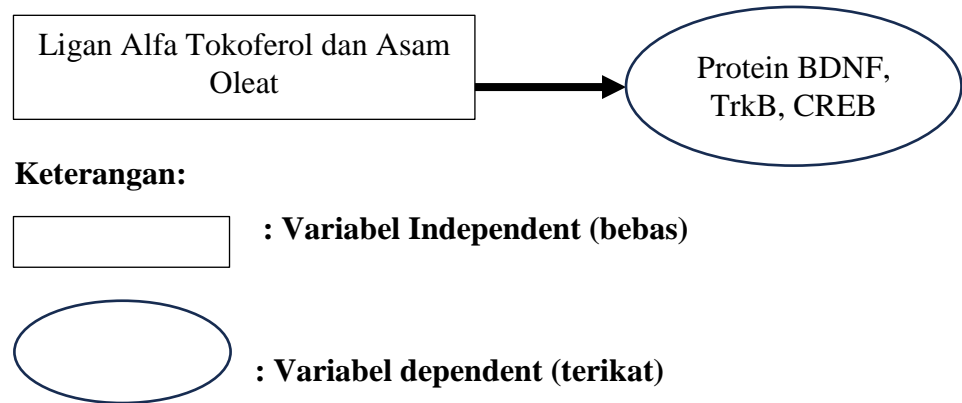
Menggunakan metodologi *docking* canggih, termasuk fungsi skor yang mempertimbangkan berbagai faktor biokimia dan fisik, meningkatkan akurasi simulasi. Interpretasi yang hati-hati dari hasil adalah yang terpenting, mengakui bahwa prediksi pendukung adalah model, dan keterbatasan mereka harus dipertimbangkan untuk pengambilan keputusan yang terinformasi.^{54,56}

2.10 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.11 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

2.12 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

Ha: Ada hubungan interaksi antara ligan alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, CREB

H0: Tidak ada hubungan interaksi antara ligan alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, CREB

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1 Protein BDNF, TrkB, dan CREB	Protein BDNF (1B8M), TrkB (4AT5), dan CREB (2JAM) yang diperoleh dari <i>Uniprot</i>	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan (< 0 kcal/mol) dan konstanta penghambatan (< 100 uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan
2 Ligan/zat aktif berupa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat	Struktur ligan diperoleh dari situs Pubchem yaitu Tokoferol (86472) dan Asam Oleat (445639)	Interaksi antara ligan dan protein	Numerik	Semakin kecil energi pengikatan (< 0 kcal/mol) dan konstanta penghambatan (< 100 uM) maka semakin baik interaksi antara protein dan ligan

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan deskriptif analitik dari hasil data *docking* molekuler pada senyawa alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, dan CREB dan data analisis ADMETOKS pada senyawa alfa tokoferol dan asam oleat.

3.3 Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian

Pelaksanaan penelitian selama 2 bulan dan di fakultas kedokteran UMSU.

3.4 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah ligan alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, dan CREB.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

3.5.1 Bahan dan Alat

Bahan utama yang digunakan adalah struktur ligan yaitu zat aktif berupa alfa tokoferol, asam oleat, protein BDNF, TrkB, dan CREB yang diperoleh dari PDB (<https://www.rcsb.org/>). Aplikasi yang digunakan adalah *Autodock tools*, *Mgl tools*, *LigPlot+* dan *Marvin Sketch*, *Pymol*, dan *Notepad++*.

3.6 Analisis Data

3.6.1 Analisis in siliko

3.6.1.1 Pencarian Struktur Ligan dan Protein Target

Struktur ligan diperoleh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yaitu Tokoferol (86472) dan Asam Oleat (445639). Selanjutnya, struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file *.sdf.

Sekuens asam amino penyusun protein BDNF (1B8M), TrkB (4AT5), dan CREB (2JAM) yang diperoleh dari *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk *.pdb.

3.6.1.2 Pemodelan struktur 3D protein

Struktur 3D dari protein target diprediksi dengan metode *X-ray* yaitu dengan menghilangkan molekul air, menambahkan muatan, buang pelarut dan membuang *native* ligan menggunakan *Autodock tools*.

3.6.1.3 Docking Molekuler

Simulasi *docking* antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, dan CREB dengan *software Autodock tools*. Protokol *docking* terdiri atas tiga tahap, yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan *docking*.

3.6.1.4 Analisis interaksi ikatan antara protein dengan ligan

Hasil analisis *docking* selanjutnya akan divisualisasi dengan menggunakan *software Ligandscout*. Analisis interaksi antara protein dengan ligan dilakukan untuk melihat besar energi pengikatan dan konstanta penghambatan.

3.6.1.5 Analisis Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas

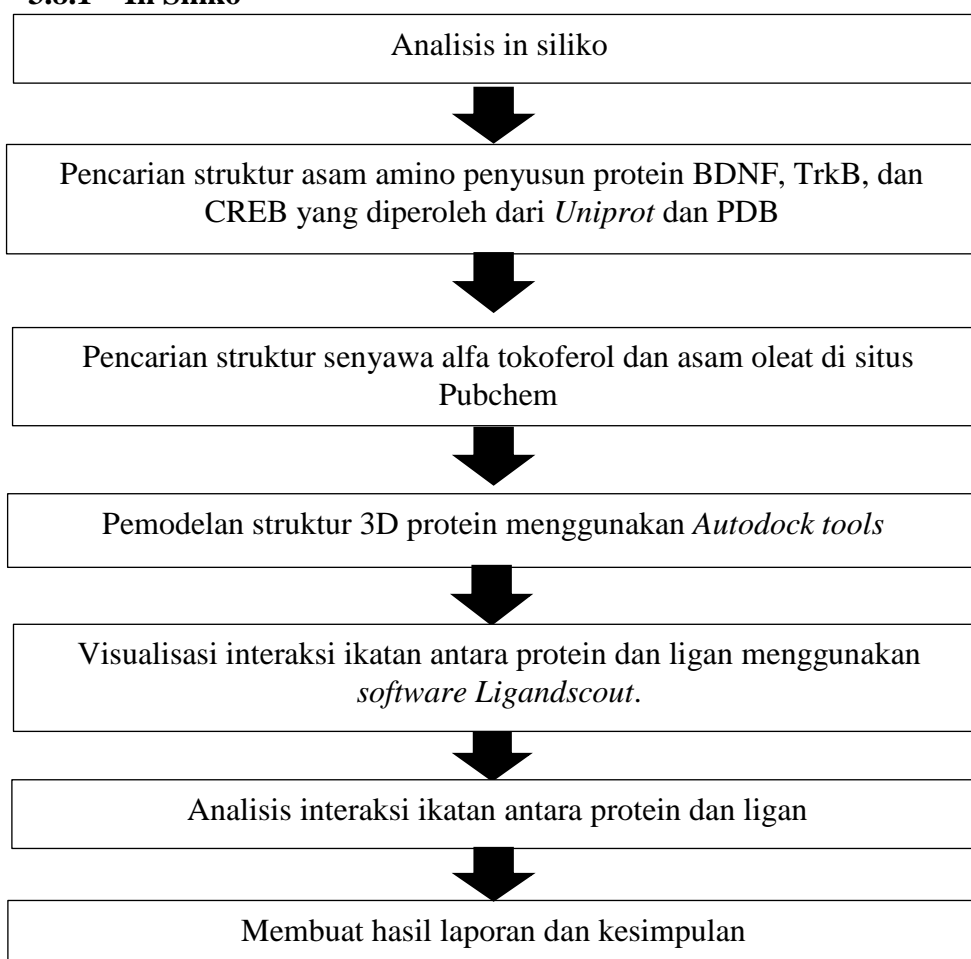
Analisis ADMETOKS dilakukan dengan mencari data senyawa ligan pada situs SwissADME, ADMETlab 2.0, dan ProTox-II. Data yang dihasilkan selanjutnya diinterpretasikan berdasarkan analisis toksisitas, farmakologi senyawa, penghambatan terhadap enzim sitokrom P450 (CYP), serta pemenuhan aturan *Lipinski rule of five*.

3.7 Metode Analisis Data

Hasil analisis docking divisualisasikan menggunakan software Autodock tools, Mgl tools, LigPlot+ dan Marvin Sketch. Analisis interaksi protein-ligan dilakukan untuk mengetahui jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, antara lain ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan ikatan van der Waals, serta dilakukan evaluasi energi ikatan dan titik ikatan antara ligan dengan senyawa aktif.

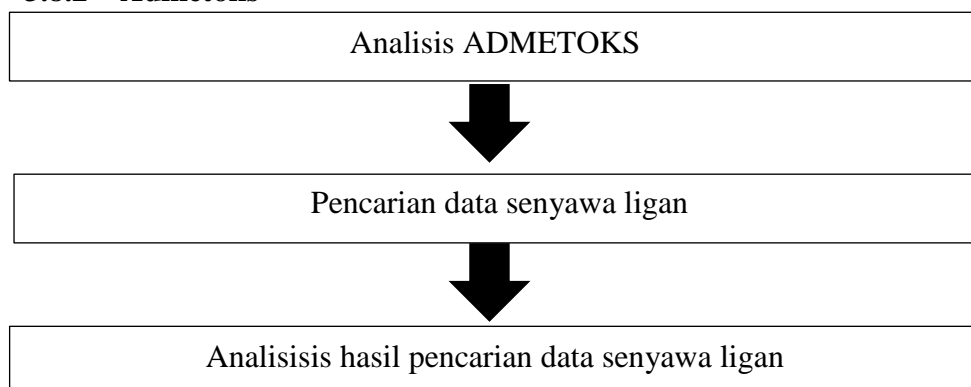
3.8 Alur Penelitian

3.8.1 In Siliko



Gambar 3.1 Alur Penelitian In Siliko

3.8.2 Admetoks



Gambar 3.2 Alur Penelitian Admetoks

BAB 4
HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Hasil analisis ADMETOX senyawa Alfa Tokoferol, Asam Oleat, dan Donepezil

Tabel 4. 1. Hasil Analisa Kemiripan Obat

Senyawa	Kemiripan Obat			Lipinski	Kelas
	MW g/mol	HBA	HBD		
Alfa Tokoferol	430.71	2	1	8.29	Yes kelas 5
Asam Oleat	282.46	2	1	5.65	Yes kelas 2
Donepezil	379.49	4	0	4.191	Yes kelas 4

Keterangan: MW: *Molecular Weight*; HBA: *Hydrogen Bond Acceptor*; HBD: *Hydrogen Bond Donor*. Berat molekul adalah jumlah massa semua atom dalam satu molekul dari senyawa tersebut.⁵⁷ *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA) merujuk pada jumlah atom dalam molekul yang dapat menerima ikatan hidrogen dari donor ikatan hidrogen yang merujuk pada jumlah atom dalam molekul yang dapat mendonorkan ikatan hidrogen kepada akseptor ikatan hidrogen.⁵⁸ Log P adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan koefisien partisi suatu senyawa antara dua pelarut yang tidak bercampur. Log P adalah logaritma dari rasio konsentrasi senyawa dalam dua fase ini. Ini adalah ukuran penting dari lipofilisitas (kecenderungan untuk larut dalam lemak) senyawa tersebut.⁴⁴

Pada tabel 4.1 menunjukkan bahwa berat molekul senyawa alfa tokoferol dan asam oleat lebih kecil dari 500 dalton (g/mol). HBA senyawa alfa tokoferol dan asam oleat kurang dari 5 dan HBD senyawa alfa tokoferol dan asam oleat kurang dari 5. Senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki koefisien Log P lebih dari 5.

Tabel 4. 2. Hasil Analisa Farmakokinetika

Senyawa	Farmakokinetika						
	Absorpsi Gastrointest inal	Sawar darah- otak	Inhibitor CYP				
			CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4
Alfa	<i>Low</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
Tokoferol							
Asam Oleat	<i>High</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
Donepezil	<i>High</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>

Keterangan: CYP: Cytochrome P450. Absorpsi gastrointestinal melibatkan analisis beberapa parameter penting yang menentukan bagaimana suatu senyawa atau obat diserap melalui saluran pencernaan dan memasuki sirkulasi sistemik.⁵⁹ Sawar darah otak adalah struktur pelindung di dalam sistem saraf pusat yang terdiri dari sel-sel endotel yang sangat terikat rapat, yang membatasi perpindahan zat dari darah ke otak. Sawar darah otak memainkan peran krusial dalam menentukan sejauh mana obat atau senyawa kimia dapat mencapai otak dan berinteraksi dengan jaringan saraf.⁶⁰ Inhibitor CYP adalah Cytochrome P450 yang merupakan keluarga besar enzim yang berperan dalam metabolisme berbagai senyawa kimia, termasuk obat-obatan dan bahan kimia lingkungan.⁶¹

Pada tabel 4.2 farmakokinetika senyawa alfa tokoferol penyerapan di gastrointestinal rendah. Penyerapan di gastrointestinal senyawa Asam oleat tinggi tetapi senyawa ini masih belum dapat menembus sawar darah otak. Pada analisa penghambatan enzim sitokrom P450 (CYP), senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak menghambat enzim CYP sedangkan obat donepezil menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4.

Tabel 4. 3. Hasil Analisa Toksisitas

Senyawa	Toksisitas					
	Toksisitas akut oral	Sensitasi kulit	Karsinogenitas	Toksisitas Paru	LC50 FM	LC50 DM
Alfa Tokoferol	--	+++	---	--	6.279	6.342
Asam Oleat	---	+++	---	++	3.702	4.393
Donepezil	--	--	---	+++	5.338	6.367

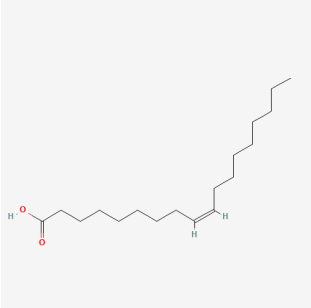
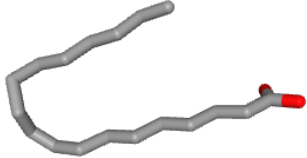
Keterangan: LC50FM: *Lethal Concentration 50% for Fish Models*; LC50DM : *Lethal Concentration 50% for Daphnia Models*. Tanda "+" dan "-" dalam analisis toksisitas adalah indikator sederhana namun penting yang menunjukkan apakah suatu senyawa memiliki atau tidak memiliki potensi toksisitas atau efek spesifik lainnya. Interpretasi hasil ini membantu dalam pengembangan dan penilaian keamanan senyawa kimia atau obat-obatan. Untuk titik akhir klasifikasi, nilai probabilitas prediksi diubah menjadi enam simbol: 0-0,1(---), 0,1-0,3(--), 0,3-0,5(-), 0,5-0,7(+), 0,7-0,9(++), dan 0,9-1,0(+++).⁶² LC50FM mengacu pada konsentrasi mematikan yang menyebabkan 50% kematian ikan kecil fathead dalam 96 jam ($-\log_{10} [(mg/L)/(1000 \times Mw)]$). Nilai LC50 yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat toksik bagi ikan, sedangkan nilai yang lebih tinggi menunjukkan toksisitas yang lebih rendah.⁶³ LC50DM menunjukkan konsentrasi mematikan yang menyebabkan 50% kematian *Daphnia magna* dalam 48 jam ($-\log_{10} [(mg/L)/(1000 \times Mw)]$). LC50 yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat toksik bagi *daphnia*, sedangkan nilai yang lebih tinggi menunjukkan toksisitas yang lebih rendah.⁶⁴

Senyawa alfa tokoferol dan asam oleat aman untuk dikonsumsi secara oral dan tidak menimbulkan efek karsinogenik di dalam tubuh. Tetapi kedua senyawa memiliki efek seperti alergi jika terpapar pada kulit dan senyawa asam oleat juga memiliki efek jika terpapar pada paru-paru.

4.1.2 Hasil pencarian struktur senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat

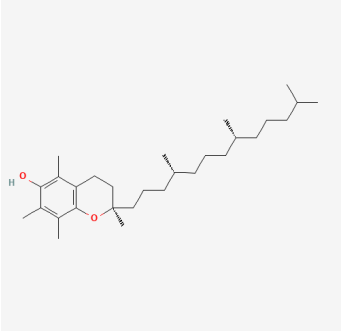
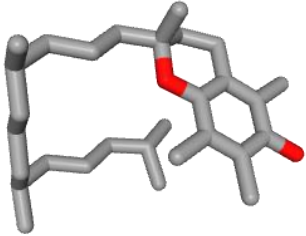
Pencarian struktur senyawa aktif diperoleh dari situs database *Pubchem National Library of Medicine* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Tabel 4. 4. Struktur Ligan Asam Oleat

Nama ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Asam oleat		

Hasil pencarian struktur senyawa asam oleat dengan nomor ID: 445639. Senyawa asam oleat memiliki *Isomeric* SMILES: CCCCCCCC/C=C\CCCCCCCC(=O)O dengan formula $C_{18}H_{34}O_2$. Senyawa ini memiliki berat molekul 282.5g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) yaitu *(Z)-octadec-9-enoic acid* dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445639>).

Tabel 4. 5. Struktur Ligan Alfa Tokoferol

Nama Ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Alfa tokoferol		



Hasil pencarian struktur senyawa alfa tokoferol dengan nomor ID: 14985. Senyawa alfa tokoferol memiliki *Isomeric* SMILES: CC1=C(C2=C(CC[C@@](O2)(C)CCC[C@H](C)CCC[C@H](C)CCCC(C)C)(=C1O)C dengan formula $C_{29}H_{50}O_2$. Senyawa ini memiliki berat molekul 430.7g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and*

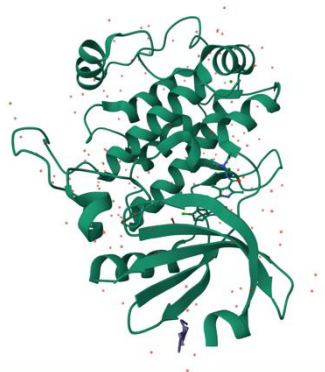
Applie Chemistry (IUPAC) yaitu *(2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol* dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14985>)

4.1.3 Hasil Pencarian struktur protein BDNF, TrkB, dan CREB

Protein BDNF dengan nomor ID: 1B8M diterbitkan pada tanggal 09 Februari 1999 dan tidak bermutasi. Protein ini memiliki rantai A dan B dengan resolusi 2.75 Å yang tidak memiliki native ligand. BDNF dapat diakses melalui situs web (<https://www.rcsb.org/structure/1B8M>)

Tabel 4. 6. Struktur Protein BDNF, TrkB, dan CREB

Nama Protein	Struktur 3D Protein
<i>Brain Derived Neurotropic Factor</i>	
<i>Tropomyosin-Related Kinase B</i>	

*cAMP Response**Element-**Binding Protein*

4.1.4 Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan

Dari hasil simulasi doking molekular, didapatkan hasil berupa Energi Pengikatan (EP) dan Konstanta Penghambatan (KP).

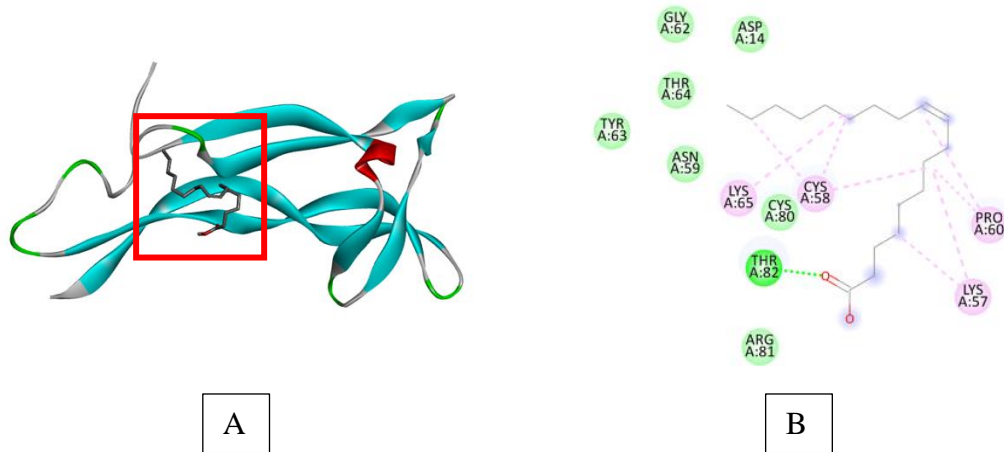
Tabel 4. 7. Hasil simulasi doking molekular

Komponen	BDNF		TrkB		CREB	
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)
Asam Oleat	-3.13	5080	-6.13	32.23	-3.70	1930
Alfa	-5.67	69.46	-8.04	1.27	-7.04	6.94
Tokoferol						

Energi pengikatan yang paling tinggi untuk protein-protein terhadap asam oleat adalah TrkB dengan asam oleat dengan nilai -6.12 kcal/mol. Selanjutnya energi tertinggi pada protein-protein terhadap alfa tokoferol adalah TrkB dengan alfa tokoferol dengan nilai -8.04.

4.1.5 Hasil Visualisasi Ligand-Protein Complex

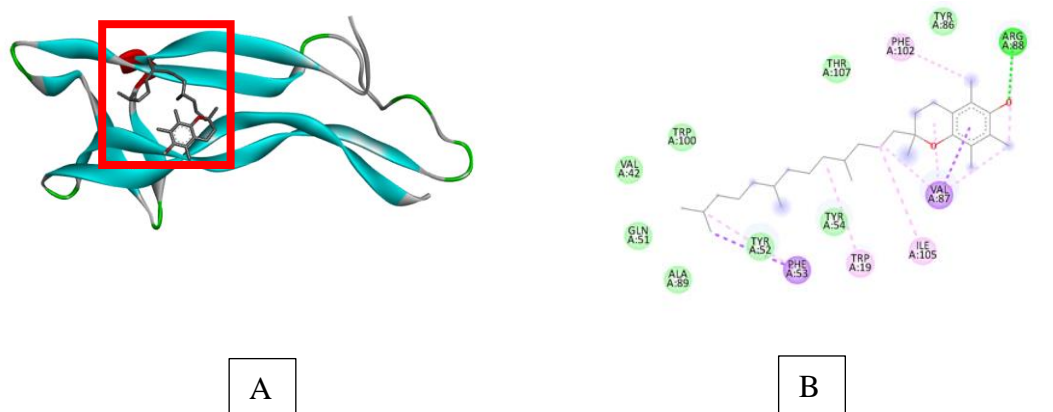
4.1.5.1 Visualisasi interaksi Asam Oleat dengan BDNF



Gambar 4. 1 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat dengan BDNF. Conventional Hydrogen Bond ■ van der Waals ■ Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 3 interaksi yaitu interaksi van der waals, ikatan hydrogen, dan ikatan alkil. Interaksi Van der Waals yaitu asam amino Glysin (GLY) 62, Asam Aspartat (ASP) 14, Treonin (THR) 64, Tyrosin (TYR) 63, Asparagin (ASN) 59, Cysteine (CYS) 80, Arginin (ARG) 81. Ikatan Hidrogen yaitu THR 82, dan ikatan Alkil yaitu Lysin (LYS) 65, CYS 58, Prolin (PRO) 60, dan LYS 57. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan BDNF yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 82, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino LYS 65, CYS 58, Prolin (PRO) 60, dan LYS 57.

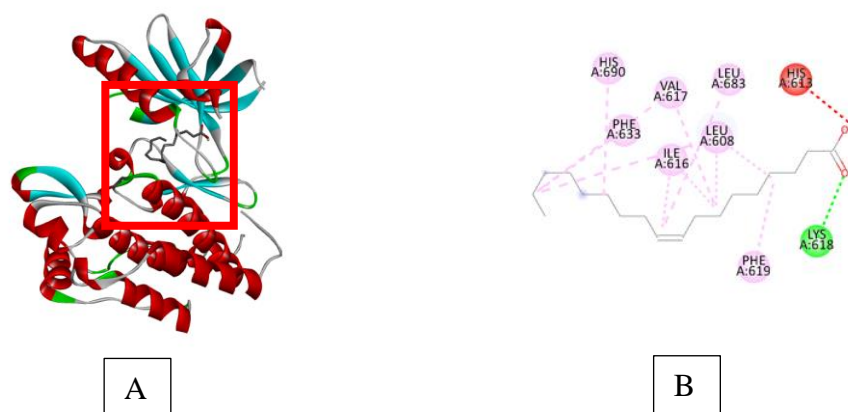
4.1.5.2 Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan BDNF



Gambar 4. 2 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol dengan BDNF. van der Waals ■ Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-Sigma ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 5 interaksi yaitu interaksi van der waals, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, ikatan pi-alkil dan ikatan alkil. Interaksi Van der Waals yaitu TYR 86, THR 107, Triptofan (TRP) 100, Valin (VAL) 42, Glutamina (GLN) 51, Alanin (ALA) 89, TYR 52, TYR 54. Ikatan Hidrogen yaitu ARG 88, Ikatan Pi-Sigma Phenilalanin (PHE) 53 dan VAL 87, Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu PHE 102, Iseleusin (ILE) 105, TRP 19. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan BDNF yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino ARG 88 dan VAL 87, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino PHE 102, dan PHE 53.

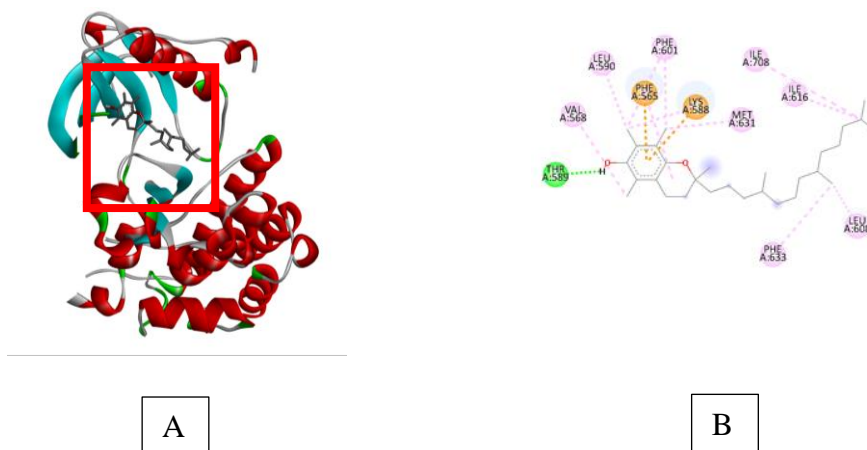
4.1.5.3 Visualisasi Interaksi Asam Oleat dengan TrkB



Gambar 4. 3 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-TrkB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-TrkB. Conventional Hydrogen Bond ■ Unfavorable Donor-Donor ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein TrkB menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan *unfavorable donor-donor*, ikatan pi-alkil dan ikatan alkil. Ikatan Hidrogen yaitu LYS 618, Ikatan *Unfavorable Donor-Donor* yaitu, Histidin (HIS) 613 Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu HIS 690, VAL 617, Leusin (LEU) 683, PHE 633, ILE 616, LEU 608, dan PHE 619. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan TrkB yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino HIS 613 dan LYS 618, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino HIS 690, VAL 617, LEU 683, PHE 633, ILE 616, LEU 608, dan PHE 619.

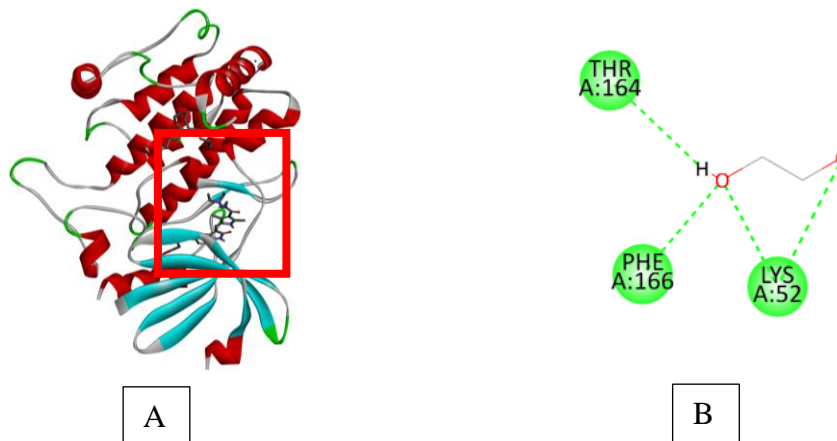
4.1.5.4 Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan TrkB



Gambar 4. 4 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-TrkB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-TrkB. Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-Cation ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein TrkB menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-kation, ikatan pi-alkil, dan ikatan alkil. Ikatan Hidrogen yaitu THR 589, Ikatan Pi-kation PHE 565 dan LYS 588. Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu VAL 568, LEU 590, PHE 601, ILE 708, ILE 616, Metionin (MET) 631, PHE 633, LEU 608. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan TrkB yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 589, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino.

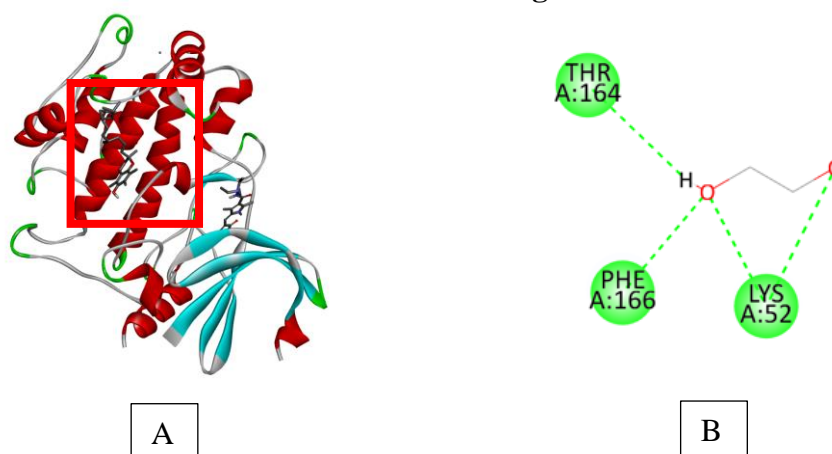
4.1.5.5 Visualisasi Interaksi Asam Oleat dengan CREB



Gambar 4. 5 (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-CREB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu THR 164, PHE 166, dan LYS 52. Selanjutnya Asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52

4.1.5.6 Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan CREB

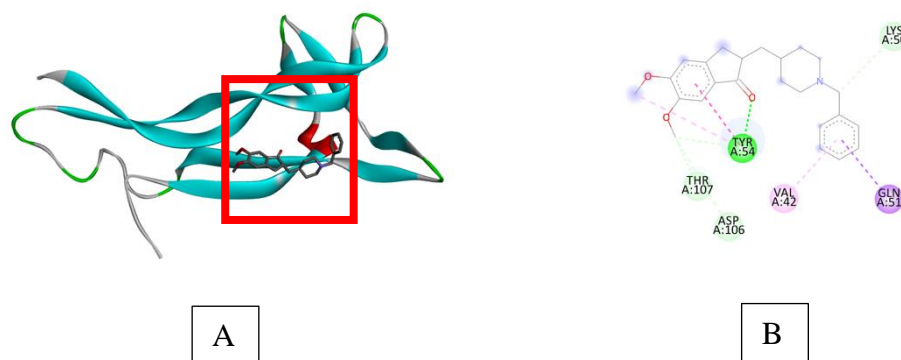


Gambar 4. 6 (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-CREB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu

THR 164, PHE 166, dan LYS 52. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52.

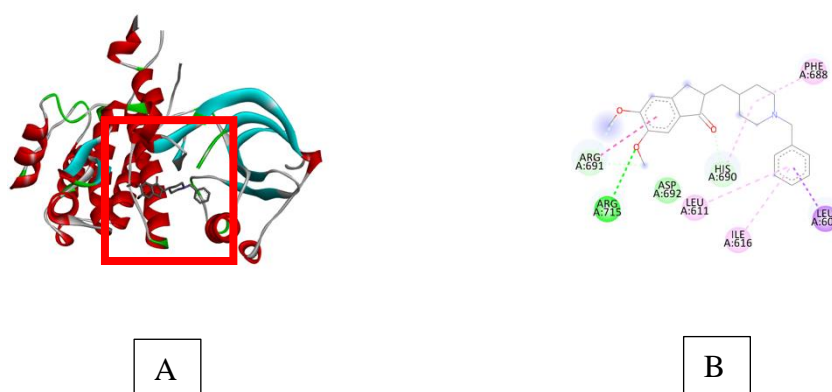
4.1.5.7 Visualisasi Interaksi Donepezil dengan BDNF



Gambar 4. 7 (A) Visualisasi 3D Donepezil-BDNF, (B) Visualisasi 2D Donepezil-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■ Carbon Hydrogen Bond ■ Pi-Sigma ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, dan ikatan pi-alkil. Ikatan Hidrogen yaitu TYR 54, ikatan Pi Alkil yaitu VAL 42, ikatan Pi-Sigma yaitu GLN 51, dan ikatan Carbon Hydrogen Bond yaitu LYS 50, THR 107, dan ASP 106.

4.1.5.8 Visualisasi Interaksi Donepezil dengan TrkB



Gambar 4. 8 (A) Visualisasi 3D Donepezil-TrkB, (B) Visualisasi 2D Donepezil-TrkB. van der Waals ■ Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-sigma ■ Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein TrkB menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan van der Waals, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, dan ikatan alkil. Ikatan Hidrogen yaitu ARG 715, ikatan Alkil yaitu PHE 688, LEU 611, dan ILE 616. ikatan Pi-Sigma yaitu LEU 608, dan ikatan van der Waals yaitu ARG 691, ASP 692, dan HIS690.

4.1.5.9 Visualisasi Interaksi Donepezil dengan CREB



Gambar 4. 9 (A) Visualisasi 3D Donepezil-CREB, (B) Visualisasi 2D Donepezil-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein CREB Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu THR 164, PHE 166, dan LYS 52. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa donepezil dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52.

4.2 Pembahasan

Analisis ADMETox dilakukan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik dan toksikologi dari suatu senyawa obat selama tahap awal pengembangan obat. Tujuan utama dari analisis ini adalah untuk memprediksi bagaimana obat akan berperilaku di dalam tubuh dan apakah obat tersebut aman digunakan⁶⁵ Tabel kelas merujuk pada kategori atau klasifikasi yang digunakan untuk menilai sejauh mana suatu senyawa memenuhi kriteria tertentu agar dianggap sebagai calon obat yang potensial. Klasifikasi ini sering digunakan untuk menyaring dan memprioritaskan senyawa dalam proses pengembangan obat.⁶⁶ Aturan Lipinski

dirancang untuk menilai kemampuan obat dalam menembus membran lipid melalui difusi pasif di tubuh target. Kriteria Lipinski meliputi berat molekul yang tidak boleh melebihi 500 Da, nilai koefisien partisi (logP) yang tidak lebih dari 5, jumlah donor dan penerima ikatan hidrogen yang harus kurang dari 5, serta akseptor ikatan yang tidak lebih dari 10.⁴⁵ Pada hasil kemiripan obat (*Drug-likeness*), senyawa tokoferol dan asam oleat masuk ke dalam *Lipinski rule of five* sehingga kedua senyawa ini dapat menjadi kandidat obat.

Pada tingkat toksisitas, senyawa tokoferol masuk ke kelas 5 yang artinya senyawa ini memiliki tingkat toksisitas yang rendah. Dari hasil analisa farmakokinetika senyawa aktif, oleat tinggi diserap pada sistem gastrointestinal tetapi senyawa ini masih belum dapat menembus sawar darah otak.

Tidak semua senyawa dapat menembus sawar darah otak karena sawar darah otak adalah penghalang selektif yang melindungi otak dari zat-zat yang berpotensi berbahaya, termasuk racun dan patogen.⁶⁰ Alasan mengapa sebuah senyawa mungkin tidak dapat menembus sawar darah otak meskipun senyawa tersebut berguna untuk terapi pada penyakit neurodegeneratif adalah ukuran molekul yang besar cenderung tidak dapat menembus sawar darah otak. Cara mengatasi hal ini bisa dilakukan dengan cara mengubah struktur kimia senyawa menjadi lebih kecil menggunakan teknologi nanopartikel atau liposom untuk mengantarkan obat melewati sawar darah otak untuk meningkatkan kelarutan lipid atau mengurangi ikatan protein plasma.⁶⁷ Namun, berdasarkan Kyoung et al, 2024 bahwa senyawa asam oleat dapat menembus sawar darah otak melalui Emulsi *Saturated Fatty Acid* (SFA).⁶⁸ Emulsi SFA membuka sawar darah otak dalam waktu 30 menit setelah infus arteri karotis intra-karotis. Pembukaan sawar darah otak ditunjukkan menggunakan pewarnaan biru tripan dan analisis TEM. Hal ini menunjukkan pembukaan sawar darah otak yang jauh lebih besar dan penghantaran obat yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penggunaan emulsi SFA dapat menjadi strategi yang bermanfaat untuk pembukaan sawar darah otak dan peningkatan penghantaran obat ke otak.⁶⁸ Alfa tokoferol dapat menembus sawar darah otak melalui lipoprotein. Alfa-tokoferol sering kali diangkut dalam darah melalui lipoprotein,

terutama lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Lipoprotein ini berinteraksi dengan reseptor lipoprotein di sel endotel sawar darah otak. Ketika lipoprotein ini berikatan dengan reseptornya, alfa-tokoferol dapat diangkut melintasi sawar darah otak melalui mekanisme transpor reseptor.⁶⁹

Menurut *Food and Drug Administration United States* (2023), batas maksimal dosis harian yang direkomendasikan untuk alfa-tokoferol adalah 100mg.⁷⁰ Alfa tokoferol dapat ditemukan pada makanan sehari-hari yaitu tanaman kelor, minyak zaitun, biji bunga matahari, bayam, dan alpukat.⁷¹ Asam oleat dapat ditemukan pada tanaman kelor, minyak zaitun, alpukat, daging hewani.⁷² Pada asam oleat FDA tidak menetapkan dosis spesifik untuk asam oleat. Namun, asam oleat adalah komponen utama dalam makanan sehari-hari dan konsumsi asam lemak tak jenuh tunggal dianggap sehat dalam konteks diet yang seimbang.⁷³

Pada analisa penghambatan enzim sitokrom P450 (CYP), senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak menghambat enzim CYP sedangkan obat donepezil menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4. Artinya donepezil lebih toksik di dalam tubuh karena membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk aktif. Donepezil juga lebih mudah menumpuk di dalam tubuh karena hanya beberapa enzim CYP saja yang memetabolisme obat ini sehingga dapat menimbulkan efek toksik di dalam tubuh. Senyawa alfa tokoferol dan asam oleat aman untuk dikonsumsi secara oral dan tidak menimbulkan efek karsinogenik di dalam tubuh. Menurut Farina N, 2017, bahwa penggunaan suplementasi Vitamin E pada penderita Gangguan kognitif ringan (MCI) tidak menunjukkan adanya bahaya.⁷⁴

Asam oleat memiliki energi pengikatan paling tinggi dengan TrkB. Namun, energi pengikatan pada asam oleat terhadap BDNF dan CREB juga memiliki nilai negatif. Protein TrkB dan BDNF berperan penting dalam pembelajaran dan memori.⁷⁵ Menurut Sakurai K, et al 2021 konsumsi lemak setiap hari, terutama asam oleat, memiliki efek menguntungkan terhadap penurunan kognitif.⁷⁶

Energi pengikatan antara protein dan ligan, semakin negatif hasil yang di

dapat maka semakin kuat pula ikatan ligan-protein tersebut.⁷⁷ Dari hasil energi pengikatan maka dapat disimpulkan senyawa tersebut memiliki ikatan terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB. Pada hasil konstanta penghambatan, senyawa yang memiliki nilai dibawah 100 mikromolar dapat disebut sebagai *potent inhibitor*. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai diatas 100 mikromolar disebut sebagai *nonpotent inhibitor*. *Potent inhibitor* memiliki arti bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan tinggi untuk berinteraksi dengan protein target. Senyawa alfa tokoferol dapat disebut sebagai *potent inhibitor*.⁷⁷

Tahun penerbitan protein penting untuk mengidentifikasi kelompok residu asam amino^{78 79}. Kelompok residu asam amino semakin terbaru pada tahun ini.⁷⁹ Hal ini harus diperhitungkan untuk menghindari hilangnya atau hilangnya gugus residu asam amino.⁶⁵ Karena dapat berikatan dengan ligan yang diuji, gugus residu asam amino penting dalam simulasi molekuler.⁸⁰

Pada protein BDNF, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak memiliki kesamaan pada asam amino residu. Hal ini diartikan senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki *active site* yang tersebar dipermukaan protein. Pada protein TrkB, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki kesamaan pada asam amino residu di PHE633, ILE616, DAN LEU608. Hal ini menyatakan asam oleat dan alfa tokoferol memiliki 3 tempat *active site* yang sama. Pada protein CREB, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki kesamaan pada asam amino residu di THR164, PHE166, LYS52. Hal ini menyatakan asam oleat dan alfa tokoferol memiliki di semua tempat *active site* yang sama. Sisi aktif (*active site/binding site*) enzim adalah daerah spesifik pada makromolekul itu dimana substrat akan terikat dan mengalami reaksi kimia. *Active site* dapat menentukan fungsi biologis tertentu, Lokasi *active site* itu akan mengubah fungsi biologis. Studi doking berperan penting untuk memprediksi *active site* protein pada pengikatan dengan ligan.⁸¹ Situs pengikatan protein ini dapat diidentifikasi melalui blind docking, dan residu asam amino yang terlibat dalam situs pengikatan ini dapat diprediksi.⁸² Asam amino residu di situs pengikatan membantu menentukan posisi dan orientasi ligan dalam situs aktif protein. Ini penting untuk memastikan bahwa ligan terikat dengan cara yang optimal untuk

memodulasi aktivitas protein.⁸³

BAB 5

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan yang telah dipaparkan mengenai hubungan antara alfa tokoferol dan asam oleat terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB maka dapat disimpulkan:

1. Asam oleat memiliki interaksi terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB
2. Alfa Tokoferol memiliki interaksi antara alfa tokoferol terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB
3. Pada analisis ADMETox ditemukan bahwa senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memenuhi *Lipinbski rule of five* dan tidak menghambat enzim sitokrom P450 sehingga kedua senyawa ini aman untuk dijadikan sediaan obat oral.

5.2 Saran

Hasil dari penelitian ini masih memerlukan pengembangan lebih lanjut melalui:

1. Analisis dinamika molecular untuk mengetahui interaksi senyawa alfa tokoferol dan asam oleat terhadap fungsi fisiologis tubuh melalui metode komputasi.
2. Analisis *In vivo* yang dilakukan kepada hewan coba untuk mengkonfirmasi apakah ikatan antara senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki hubungan yang baik terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.937486
2. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.776847
3. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener.* 2022;11(1). doi:10.1186/s40035-022-00279-0
4. Sidorova YA, Volcho KP, Salakhutdinov NF. Neuroregeneration in Parkinson's Disease: From Proteins to Small Molecules. *Curr Neuropharmacol.* 2018;17(3):268-287. doi:10.2174/1570159x16666180905094123
5. Speidell A, Bin Abid N, Yano H. Brain-Derived Neurotrophic Factor Dysregulation as an Essential Pathological Feature in Huntington's Disease: Mechanisms and Potential Therapeutics. *Biomedicines.* 2023;11(8):2275. doi:10.3390/biomedicines11082275
6. Colucci-D'amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor bdnf, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1-29. doi:10.3390/ijms21207777
7. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Archives of Medical Science.* 2015;11(6):1164-1178. doi:10.5114/aoms.2015.56342
8. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci.* 2019;13. doi:10.3389/fncel.2019.00363
9. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Balistreri CR. A Brief Overview on BDNF-Trk Pathway in the Nervous System: A Potential Biomarker or Possible Target in Treatment of Multiple Sclerosis? *Front Neurol.* 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.917527
10. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6827. doi:10.3390/ijms23126827

11. Mudjihartini N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan: sebuah tinjauan. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 2021;4(3). doi:10.18051/JBiomedKes.2021
12. Babich O, Larina V, Ivanova S, et al. Phytotherapeutic Approaches to the Prevention of Age-Related Changes and the Extension of Active Longevity. *Molecules*. 2022;27(7):2276. doi:10.3390/molecules27072276
13. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6827. doi:10.3390/ijms23126827
14. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;107:86-95. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014
15. Jeon S, Lee CH, Liu QF, Kim GW, Koo BS, Pak SC. Alteration in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) after treatment of mice with herbal mixture containing *Euphoria longana*, *Houttuynia cordata* and *Dioscorea japonica*. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;22(1). doi:10.1186/s40199-014-0077-2
16. Rarinca V, Nicoara MN, Ureche D, Ciobica A. Exploitation of Quercetin's Antioxidative Properties in Potential Alternative Therapeutic Options for Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2023;12(7). doi:10.3390/antiox12071418
17. Song J, Kim YS, Lee DH, et al. Neuroprotective effects of oleic acid in rodent models of cerebral ischaemia. *Sci Rep*. 2019;9(1):10732. doi:10.1038/s41598-019-47057-z
18. Katayama S, Corpuz HM, Nakamura S. Potential of plant-derived peptides for the improvement of memory and cognitive function. *Peptides (NY)*. 2021;142. doi:10.1016/j.peptides.2021.170571
19. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B, Golab-Janowska M, Nowacki P, Szczuko M. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in Stroke Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/6676247
20. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777. doi:10.3390/ijms21207777

21. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579-593. doi:10.1007/s10571-017-0510-4
22. Ohira K, Hayashi M. *A New Aspect of the TrkB Signaling Pathway in Neural Plasticity*. Vol 7.; 2009.
23. Devi L, Ohno M. TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting β -amyloidosis in 5XFAD mice. *Transl Psychiatry*. 2015;5. doi:10.1038/tp.2015.55
24. Wang H, Xu J, Lazarovici P, Quirion R, Zheng W. cAMP Response Element-Binding Protein (CREB): A Possible Signaling Molecule Link in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*. 2018;11. doi:10.3389/fnmol.2018.00255
25. Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2020;257. doi:10.1016/j.lfs.2020.118020
26. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines*. 2022;10(5). doi:10.3390/biomedicines10051143
27. Nisa H, Sinuraya RK. BIOMARKER miRNA-146a SEBAGAI DETEKSI DINI YANG EFEKTIF UNTUK ALZHEIMER. *Farmaka*. 2019;15(2).
28. Matei B, Winters-Stone KM, Raber J. Examining the Mechanisms behind Exercise's Multifaceted Impacts on Body Composition, Cognition, and the Gut Microbiome in Cancer Survivors: Exploring the Links to Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants*. 2023;12(7):1423. doi:10.3390/antiox12071423
29. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines*. 2022;10(5):1143. doi:10.3390/biomedicines10051143
30. Liu W, Wang X, O'Connor M, Wang G, Han F. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities. *Neural Plast*. 2020;2020:1-13. doi:10.1155/2020/1969482
31. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):284. doi:10.3390/nu13020284

32. Shramko VS, Polonskaya Y V., Kashtanova E V., Stakhneva EM, Ragino YI. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. doi:10.3390/biom10081127
33. Castellano JM, Garcia-Rodriguez S, Espinosa JM, Millan-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic Acid Exerts a Neuroprotective Effect Against Microglial Cell Activation by Modulating Cytokine Release and Antioxidant Defense Systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683. doi:10.3390/biom9110683
34. Scarfò G, Piccarducci R, Daniele S, Franzoni F, Martini C. Exploring the Role of Lipid-Binding Proteins and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders: A Focus on the Neuroprotective Effects of Nutraceutical Supplementation and Physical Exercise. *Antioxidants*. 2022;11(11):2116. doi:10.3390/antiox11112116
35. Jiang S, Liu H, Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*. 2021;10(8):1854. doi:10.3390/foods10081854
36. Fernandes M, Mutch D, Leri F. The Relationship between Fatty Acids and Different Depression-Related Brain Regions, and Their Potential Role as Biomarkers of Response to Antidepressants. *Nutrients*. 2017;9(3):298. doi:10.3390/nu9030298
37. Alpha-Tocopherol | C29H50O2 | CID 14985 - PubChem.
38. Saini RK, Keum YS. Tocopherols and tocotrienols in plants and their products: A review on methods of extraction, chromatographic separation, and detection. *Food Research International*. 2016;82:59-70. doi:10.1016/j.foodres.2016.01.025
39. da Cunha Germano BC, de Moraes LCC, Idalina Neta F, et al. Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11191. doi:10.3390/ijms241311191
40. Lakhan R, Sharma M, Batra K, Beatty FB. The Role of Vitamin E in Slowing Down Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Healthcare*. 2021;9(11):1573. doi:10.3390/healthcare9111573
41. La Torre ME, Cianciulli A, Monda V, et al. α -Tocopherol Protects Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia. *Molecules*. 2023;28(8):3340. doi:10.3390/molecules28083340
42. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery

- Design. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1916.
doi:10.3390/pharmaceutics15071916
43. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12808. doi:10.3390/ijms222312808
 44. Nusantoro YR, Fadlan A. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*. 2020;5(2):114. doi:10.12962/j25493736.v5i2.7881
 45. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;101:89-98. doi:10.1016/j.addr.2016.05.007
 46. Salo-Ahen OMH, Alanko I, Bhadane R, et al. Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery and Pharmaceutical Development. *Processes*. 2020;9(1):71. doi:10.3390/pr9010071
 47. Xuan L, Ju Z, Skonieczna M, Zhou P, Huang R. Nanoparticles- induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm (Beijing)*. 2023;4(4). doi:10.1002/mco2.327
 48. Dulsat J, López-Nieto B, Estrada-Tejedor R, Borrell JI. Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. *Molecules*. 2023;28(2):776. doi:10.3390/molecules28020776
 49. Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, Nandi SK. Role of animal models in biomedical research: a review. *Lab Anim Res*. 2022;38(1):18. doi:10.1186/s42826-022-00128-1
 50. Iwaloye O, Ottu PO, Olawale F, et al. Computer-aided drug design in anti-cancer drug discovery: What have we learnt and what is the way forward? *Inform Med Unlocked*. 2023;41:101332. doi:10.1016/j.imu.2023.101332
 51. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, et al. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci Rep*. 2023;13(1):13398. doi:10.1038/s41598-023-40160-2
 52. Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2023;154(7):683-707. doi:10.1007/s00706-023-03076-1

53. Yang C, Chen EA, Zhang Y. Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era. *Molecules*. 2022;27(14):4568. doi:10.3390/molecules27144568
54. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4574. doi:10.3390/ijms20184574
55. Wang H. Prediction of protein-ligand binding affinity via deep learning models. *Brief Bioinform*. 2024;25(2). doi:10.1093/bib/bbae081
56. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4331. doi:10.3390/ijms20184331
57. Putra AMJ. Sifat-sifat Substansi Pangan Fungsional Yang Aman. *INDONESIA NATURAL RESEARCH PHARMACEUTICAL JOURNAL*. 2016;1(1).
58. Opo FADM, Rahman MM, Ahammad F, Ahmed I, Bhuiyan MA, Asiri AM. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-83626-x
59. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Saunders; 2007. Accessed August 6, 2024. https://www-sciencedirect-com.translate.google.com/topics/medicine-and-dentistry/gastrointestinal-absorption?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
60. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *European Neuropsychopharmacology*. 2002;12:495-501. www.elsevier.com/locate/euroneuro
61. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23). doi:10.3390/ijms222312808
62. Wang D, Zheng J, Sun X, Xie L, Yang Y. Study on the Pharmacological Mechanism of Icaritin for the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques. *Metabolites*. 2024;14(1). doi:10.3390/metabo14010001
63. Renantha RR, Liga AR, Tanugroho CB, Denovian LX, Budiyanoto SLAZ, Parikesit AA. Flavonoids as potential inhibitors of dengue virus 2

- (DENV2) envelope protein. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2022;10(4):660-675. doi:10.56499/jppres22.1375_10.4.660
64. Boros BV, Dascalu D, Ostafe V, Isvoran A. Assessment of the Effects of Chitosan, Chitooligosaccharides and Their Derivatives on *Lemna minor*. *Molecules.* 2022;27(18). doi:10.3390/molecules27186123
65. Opo FADM, Rahman MM, Ahammad F, Ahmed I, Bhuiyan MA, Asiri AM. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-83626-x
66. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition.* 14th ed. McGraw-Hill Education; 2023.
67. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1). doi:10.1186/s12987-020-00230-3
68. Sung KS, Cho WH, Cha SH, et al. Saturated Fatty Acid Emulsions Open the Blood–Brain Barrier and Promote Drug Delivery in Rat Brains. *MDPI.* 2024;16(246).
69. Lee P, Ulatowski LM. Vitamin E: Mechanism of Transport and Regulation in the CNS. Published online 2018. doi:10.1002/iub.1993
70. Huang Y, He C, Hu Z, et al. The beneficial effects of alpha-tocopherol on intestinal function and the expression of tight junction proteins in differentiated segments of the intestine in piglets. *Food Sci Nutr.* 2023;11(2):677-687. doi:10.1002/fsn3.3103
71. Terada H, Tamura Y. Determination of dl-alpha-tocopherol acetate and dl-alpha-tocopherol in foods by HPLC using post-column photochemical reaction. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2004;45(6). <http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/tp0130-1.html>
72. Marcelino G, Hiane PA, Freitas K de C, et al. Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081826
73. Salvatore SR, Vitturi DA, Fazzari M, Jorkasky DK, Schopfer FJ. Evaluation of 10-Nitro Oleic Acid Bio-Elimination in Rats and Humans. *Sci Rep.* 2017;7. doi:10.1038/srep39900

74. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD002854.pub4
75. Numakawa T, Odaka H. The Role of Neurotrophin Signaling in Age-Related Cognitive Decline and Cognitive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14). doi:10.3390/ijms23147726
76. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of oleic acid on the preservation of cognitive functions in Japanese elderly individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):1-10. doi:10.3390/nu13020284
77. Kezia I, Erlina L, Mudjihartini N, Fadilah F. Article Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. *Eksakta: Berkala Ilmiah Bidang MIPA*. 2023;24:179-192. doi:10.24036/eksakta/vol24-iss02/401
78. Ojo OA, Ojo AB, Okolie C, et al. Deciphering the interactions of bioactive compounds in selected traditional medicinal plants against alzheimer's diseases via pharmacophore modeling, auto-QSAR, and molecular docking approaches. *Molecules*. 2021;26(7). doi:10.3390/molecules26071996
79. Boittier ED, Tang YY, Buckley ME, Schuurs ZP, Richard DJ, Gandhi NS. Assessing molecular docking tools to guide targeted drug discovery of cd38 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1-19. doi:10.3390/ijms21155183
80. Selvaraj R, Devi SK. *IN SILICO MOLECULAR DOCKING STUIDES OF MURICIN J, MURICIN K AND MURICIN L COMPOUND FROM A. MURICATA AGAINST APOPTOTIC PROTEINS (CASPASE-3, CASPASE-9 AND β -ACTIN)*. <https://www.researchgate.net/publication/346084546>
81. Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem*. 2023;154(7):683-707. doi:10.1007/s00706-023-03076-1
82. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18). doi:10.3390/ijms20184331
83. Maia EHB, Assis LC, de Oliveira TA, da Silva AM, Taranto AG. Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Front Chem*. 2020;8. doi:10.3389/fchem.2020.00343

Potensi Neuroprotektif Asam Oleat dan Alfa Tokoferol Pada Fungsi Memori: Studi Insiliko Docking dan ADMEToks

Emni Purwoningsih¹, Regita Herlianda Cahyani²

¹Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia

Email: emnipurwoningsih@umsu.ac.id

Abstrak: Pendahuluan: Penurunan kadar *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) memiliki kaitan yang erat terhadap penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Hal ini menyebabkan adanya penurunan fungsi kognitif, memori, dan perilaku akibat dari penurunan protein BDNF yang memiliki fungsi utama sebagai penjaga pertumbuhan saraf, plastisitas, ketahanan saraf, serta menjadi perisai penting terhadap degenerasi saraf. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis interaksi antara ligan asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein BDNF dengan *docking* molekuler, serta menganalisis ADMETox senyawa asam oleat dan alfa tokoferol. Metode: penelitian ini adalah deskriptif analitik. Doking molekuler menggunakan aplikasi Autodock tools, LigandScout, Discovery Studio, dan Marvin Sketch. Analisis ADMETox menggunakan situs SwissADME, ADMETlab 2.0, dan ProTox-II. Hasil Penelitian: energi pengikatan senyawa asam oleat terhadap BDNF, TrkB, dan CREB adalah -3.13 kcal/mol, -6.13 kcal/mol, dan -3.70 kcal/mol. Hasil energi pengikatan senyawa alfa tokoferol terhadap BDNF, TrkB, dan CREB adalah -5.67 kcal/mol, -8.04 kcal/mol, dan -7.04 kcal/mol. ADMETox ditemukan bahwa senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memenuhi *Lipinski rule of five* dan tidak menghambat enzim sitokrom P450. Kesimpulan : Asam oleat dan alfa tokoferol memiliki ikatan terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB serta aman untuk dikonsumsi secara oral.

Kata Kunci : Alfa Tokoferol, Asam Oleat, BDNF

Neuroprotective Potential of Oleic Acid and Alpha Tocopherol on Memory Function: In-Silico Docking and ADMETox

Abstract: *Introduction: Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are closely related to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. This causes a decrease in cognitive function, memory and behavior due to a decrease in the BDNF protein which has the main function of protecting nerve*

*growth, plasticity, nerve resilience, as well as being an important shield against nerve degeneration. Objective: of this research is to analyze the interaction between the oleic acid and alpha tocopherol ligands with the BDNF protein by molecular docking, as well as to analyze the ADMETox compounds of oleic acid and alpha tocopherol. Methods: This research is descriptive analytical. Molecular docking uses the Autodock tools, LigandScout, Discovery Studio, and Marvin Sketch applications. ADMETox analysis uses the SwissADME, ADMETlab 2.0, and ProTox-II sites. Results: the binding energy of oleic acid compounds to BDNF, TrkB, and CREB is -3.13 kcal/mol, -6.13 kcal/mol, and -3.70 kcal/mol. The binding energy results for alpha tocopherol compounds on BDNF, TrkB, and CREB are -5.67 kcal/mol, -8.04 kcal/mol, and -7.04 kcal/mol. ADMETox found that alpha tocopherol and oleic acid compounds fulfill Lipinski's rule of five and do not inhibit cytochrome P450 enzymes. **Conclusion:** Oleic acid and alpha tocopherol bind to BDNF, TrkB and CREB proteins and are safe for oral consumption.*

Keywords: Alpha-Tocopherol, BDNF, Oleic Acid

Pendahuluan

Beban global penyakit neurodegeneratif terus meningkat secara mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2019, jumlah pasien penyakit *Alzheimer* dan demensia lainnya 160,84% lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah pasien demensia pada tahun 1990, yaitu 51,62 juta (95% UI, 44,28 menjadi 59,02 juta).¹ Demikian pula, penyakit Parkinson mempengaruhi sekitar 10 juta orang di seluruh dunia, dengan peningkatan tahunan sebesar 4%.² Tren yang memprihatinkan ini menekankan urgensi pengembangan strategi pelindung saraf yang efektif untuk mengatasi peningkatan prevalensi kondisi yang melemahkan ini.

Defisiensi *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dilaporkan berkaitan erat dengan berbagai penyakit neurodegeneratif tertentu. Pada penyakit *Alzheimer*, berkurangnya kadar BDNF berkontribusi pada akumulasi plak *amiloid* beracun dan perubahan struktural otak, yang menyebabkan kerusakan progresif pada sel-sel otak.³ Selanjutnya pada penyakit *Parkinson* dilaporkan adanya hubungan antara defisiensi BDNF dengan *degenerasi neuron* penghasil *dopamin* di *substansia nigra*.³ Hal ini menyebabkan pasien *Parkinson* mengalami penurunan produksi hormon *dopamin* yang berfungsi untuk

mengontrol gerakan dan keseimbangan tubuh.⁴ Sedangkan pada penyakit *Huntington*, defisiensi BDNF memperburuk efek protein *huntingtin* mutan, yang memicu kematian neuron.⁵

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan faktor *neurotropik* untuk sel-sel otak, berperan mendasar dalam mendukung kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan *diferensiasi neuron*.⁶ Protein BDNF bertindak sebagai penjaga pertumbuhan, *plastisitas*, dan ketahanan saraf, menjadi perisai penting terhadap degenerasi saraf.⁶ Pengaturan yang kompleks dimana saat BDNF menstimulasi dan mengontrol pertumbuhan neuron baru dari sel induk saraf (*neurogenesis*), dan protein BDNF serta mRNA telah diidentifikasi di sebagian besar di berbagai area otak,⁷ dari proses-proses ini sangat penting untuk mempertahankan fungsi otak yang optimal.⁸ BDNF memberikan efek perlindungannya melalui berbagai mekanisme dimana BDNF meningkatkan kelangsungan hidup neuron dengan mencegah *apoptosis* dan merangsang pertumbuhan dan percabangan proses

neuron, meningkatkan konektivitas dan aliran informasi di dalam otak.⁹ Selain itu, BDNF memainkan peran penting dalam pembelajaran dan pembentukan memori dan aspek fundamental yang terpengaruh secara negatif pada banyak penyakit *neurodegeneratif*.¹⁰

Mengingat peran penting BDNF dalam sistem saraf, ada minat yang berkembang dalam mengeksplorasi strategi untuk mempertahankan atau meningkatkan level fokus yang signifikan dalam penelitian saat ini.⁷

Ekspresi BDNF di otak dapat ditingkatkan melalui olahraga, pembatasan kalori, *intellectual stimulation*, dan berbagai perawatan untuk mengurangi depresi (seperti antidepresan dan terapi *electroconvulsive*).¹¹ Selain itu, konsumsi berbagai sumber *alpha-tocopherol* dan asam oleat dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi BDNF.^{12,13} Alfa tokoferol, suatu bentuk vitamin E, memiliki sifat antioksidan kuat yang bertindak sebagai perisai untuk melindungi sel-sel otak dari kerusakan oksidatif. Di luar perannya sebagai antioksidan, alfa tokoferol menunjukkan potensi meningkatkan kadar BDNF.¹⁴

Alfa tokoferol banyak terdapat pada sayuran berdaun hijau, kacang-kacangan, biji-bijian, dan minyak nabati. Asam oleat, yang ditemukan dalam minyak zaitun extra virgin, alpukat, kacang-kacangan, dan biji-bijian, menawarkan sumber makanan tambahan yang berpotensi meningkatkan kadar BDNF.¹⁵ Sejumlah penelitian telah mengindikasikan bahwa peningkatan asupan alfa tokoferol dalam makanan dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar BDNF, yang menunjukkan jalan potensial untuk mengurangi risiko kondisi neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer.¹⁶

Demikian pula asam oleat, yang banyak ditemukan dalam buah-buahan diantaranya Zaitun, Alpukat, dan berbagai minyak nabati dilaporkan dapat memelihara kesehatan saraf. Asam oleat tidak hanya menunjukkan sifat anti-inflamasi tetapi juga menunjukkan efek pelindung saraf.¹⁷ Penelitian di bidang ini menunjukkan bahwa asam oleat dapat berperan dalam merangsang produksi BDNF,⁶ memberikan manfaat potensial untuk fungsi kognitif dan memori.⁸ Memasukkan makanan kaya asam oleat

ke dalam makanan menjanjikan sebagai strategi untuk meningkatkan kadar BDNF,¹⁸ yang berkontribusi pada upaya yang lebih luas untuk mengatasi penyakit neurodegeneratif.¹⁹

Metode

Penelitian ini menggunakan deskriptif analitik dari hasil data *docking* molekuler pada senyawa alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, dan CREB dan data analisis ADMETOKS pada senyawa alfa tokoferol dan asam oleat.

1. Pencarian Struktur Ligan dan Protein Target

Struktur ligan diperoleh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yaitu Tokoferol (86472) dan Asam Oleat (445639). Selanjutnya, struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file *.sdf. Sekuens asam amino penyusun protein BDNF (1B8M), TrkB (4AT5), dan CREB (2JAM) yang diperoleh dari *Uniprot* (<https://www.uniprot.org/>) dan PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk *.pdb.

2. Pemodelan Struktur 3D Protein

Struktur 3D dari protein target diprediksi dengan metode *X-ray* yaitu dengan menghilangkan molekul air, menambahkan muatan, buang pelarut dan membuang *native* ligan menggunakan *Autodock tools*.

3. Docking Molekuler

Simulasi *docking* antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein BDNF, TrkB, dan CREB dengan *software Autodock tools*. Protokol *docking* terdiri atas tiga tahap, yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan *docking*.

4. Analisis interaksi ikatan antara protein dengan ligan

Hasil analisis *docking* selanjutnya akan divisualisasi dengan menggunakan *software Ligandscout*. Analisis interaksi antara protein dengan ligan dilakukan untuk melihat besar energi pengikatan dan konstanta penghambatan.

5. Analisis Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas

Analisis ADMETOKS dilakukan dengan mencari data senyawa ligan pada situs SwissADME, ADMETlab 2.0, dan ProTox-II. Data yang

dihasilkan selanjutnya diinterpretasikan berdasarkan analisis toksisitas, farmakologi senyawa, penghambatan terhadap enzim sitokrom P450 (CYP), serta pemenuhan aturan *Lipinski rule of five*.

6. Metode Analisis Data

Hasil analisis *docking* divisualisasikan menggunakan *software Autodock tools*, *Mgl tools*, *LigPlot+* dan *Marvin Sketch*. Analisis interaksi protein-ligan dilakukan untuk mengetahui jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, antara lain ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik dan ikatan van der Waals, serta dilakukan evaluasi energi ikatan dan titik ikatan antara ligan dengan senyawa aktif.

Hasil

1. Hasil analisis ADMETOX senyawa Alfa Tokoferol, Asam Oleat, dan Donepezil

Tabel 1. Hasil Analisa Kemiripan Obat

Compounds	Kemiripan Obat			Lipinski	Kelas
	MW g/mol	HBA	HBD		
Alfa Tokoferol	430.71	2	1	8.29	Yes kelas 5
Asam Oleat	282.46	2	1	5.65	Yes kelas 2
Donepezil	379.49	4	0	4.191	Yes kelas 4

Keterangan: MW: *Molecular Weight*; HBA: *Hydrogen Bond Acceptor*; HBD: *Hydrogen Bond Donor*. Berat molekul adalah jumlah massa semua atom dalam satu molekul dari senyawa tersebut.⁵⁷ HBA merujuk pada jumlah

atom dalam molekul yang dapat menerima ikatan hidrogen dari donor ikatan hidrogen yang merujuk pada jumlah atom dalam molekul yang dapat mendonorkan ikatan hidrogen kepada akseptor ikatan hidrogen (HBA).⁵⁸ Log P adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan koefisien partisi suatu senyawa antara dua pelarut yang tidak bercampur. Log P adalah logaritma dari rasio konsentrasi senyawa dalam dua fase ini. Ini adalah ukuran penting dari lipofilisitas (kecenderungan untuk larut dalam lemak) senyawa tersebut.⁴⁴

Pada tabel kelas merujuk pada kategori atau klasifikasi yang digunakan untuk menilai sejauh mana suatu senyawa memenuhi kriteria tertentu agar dianggap sebagai calon obat yang potensial. Klasifikasi ini sering digunakan untuk menyaring dan memprioritaskan senyawa dalam proses pengembangan obat.⁶⁶

Tabel 2. Hasil Analisa

Farmakokinetika

Senyawa	Farmakokinetika						
	Absorpsi		Inhibitor CYP				
	Gastrintestinal	Sawar darah-otak	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Alfa	Low	No	No	No	No	No	No
Tokoferol	Low	No	No	No	No	No	No
Asam Oleat	High	No	No	No	No	No	No
Donepezil	High	Yes	No	No	No	Yes	Yes

Keterangan: CYP: Cytochrome P450. Absorpsi gastrointestinal melibatkan analisis beberapa parameter penting yang menentukan bagaimana suatu senyawa atau obat diserap melalui saluran pencernaan dan memasuki sirkulasi sistemik.⁵⁹ Sawar darah otak adalah struktur pelindung di dalam sistem saraf pusat yang terdiri dari sel-sel endotel yang sangat terikat rapat,

yang membatasi perpindahan zat dari darah ke otak. Sawar darah otak memainkan peran krusial dalam menentukan sejauh mana obat atau senyawa kimia dapat mencapai otak dan berinteraksi dengan jaringan saraf.⁶⁰ Inhibitor CYP adalah Cytochrome P450 yang merupakan keluarga besar enzim yang berperan dalam metabolisme berbagai senyawa kimia, termasuk obat-obatan dan bahan kimia lingkungan.⁶¹

Dari hasil Analisa farmakokinetika senyawa aktif, oleat tinggi diserap pada Analisis gastrointestinal tetapi senyawa ini masih belum dapat menembus sawar darah otak. Pada Analisa penghambatan enzim sitokrom P450 (CYP), senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak menghambat enzim CYP sedangkan obat donepezil menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4.

Tabel 3. Hasil Analisis Toksisitas

Senyawa	Toksisitas					
	Toksitas akut oral	Sensitasi kulit	Karsinogenesis	Toksitas Paru	LC50 FM	LC50 DM
Alfa	--	+++	--	--	6.279	6.342
Tokoferol	--	+++	--	++	3.702	4.393
Asam Oleat	--	+++	--	++	3.702	4.393
Donepezil	--	--	--	+++	5.338	6.367

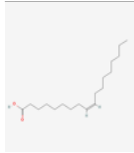

Keterangan: LC50FM: *Lethal Concentration 50% for Fish Models*; LC50DM : *Lethal Concentration 50% for Daphnia Models*. Tanda "+" dan "-" dalam analisis toksisitas adalah indikator sederhana namun penting yang menunjukkan apakah suatu senyawa memiliki atau tidak memiliki potensi toksisitas atau efek spesifik lainnya. Interpretasi hasil ini membantu dalam pengembangan dan penilaian keamanan senyawa kimia atau obat-obatan. Untuk titik akhir klasifikasi, nilai probabilitas prediksi diubah menjadi enam simbol: 0-0,1(---), 0,1-0,3(--), 0,3-0,5(-), 0,5-0,7(+), 0,7-0,9(++), dan 0,9-1,0(+++).⁶² LC50FM mengacu pada konsentrasi mematikan yang menyebabkan 50% kematian ikan kecil fathead dalam 96 jam ($-\log_{10} [(mg/L)/(1000 \times Mw)]$). Nilai LC50 yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat toksik bagi ikan, sedangkan nilai yang lebih tinggi menunjukkan toksisitas yang lebih rendah.⁶³

LC50DM menunjukkan konsentrasi mematikan yang menyebabkan 50% kematian *Daphnia magna* dalam 48 jam ($-\log_{10} [(mg/L)/(1000 \times Mw)]$). LC50 yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut sangat toksik bagi

daphnia, sedangkan nilai yang lebih tinggi menunjukkan toksisitas yang lebih rendah.⁶⁴

2. Hasil pencarian struktur senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat

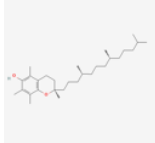
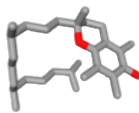
Tabel 4. Struktur Ligan Asam Oleat

Oleat		
Nama ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Asam oleat		

Hasil pencarian struktur senyawa asam oleat dengan nomor ID: 445639. Senyawa asam oleat memiliki *Isomeric SMILES*:

CCCCCCCC/C=C\CCCCCCCC(=O)O dengan formula $C_{18}H_{34}O_2$. Senyawa ini memiliki berat molekul 282.5g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)* yaitu (*Z*)-*octadec-9-enoic acid* dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pound/445639>).

Tabel 5. Struktur Ligan Alfa Tokoferol



Nama Ligan	Struktur 2D ligan	Struktur 3D ligan
Alfa tokoferol		

Hasil pencarian struktur senyawa alfa tokoferol dengan nomor ID: 14985. Senyawa alfa tokoferol memiliki Isomerik SMILES: CC1=C(C2=C(CC[C@@](O2)(C)CCC[C@H](C)CCC[C@H](C)CCCC(C)C(=C1O)C)C dengan formula $C_{29}H_{50}O_2$. Senyawa ini memiliki berat molekul 430.7g/mol. Senyawa ini memiliki nama *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)* yaitu *(2R)-2,5,7,8-tetramethyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydrochromen-6-ol* dan hasil pencarian ini diperoleh pada situs web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pound/14985>)

3. Hasil Pencarian struktur protein BDNF, TrkB, dan CREB

Protein BDNF dengan nomor ID: 1B8M diterbitkan pada tanggal 09 Februari 1999 dan tidak bermutasi. Protein ini memiliki rantai A dan B dengan resolusi 2.75 Å yang tidak memiliki native ligand. BDNF dapat diakses melalui situs web (<https://www.rcsb.org/structure/1B8M>)

Tabel 6. Struktur Protein BDNF, TrkB, dan CREB

Nama Protein	Struktur 3D Protein
Brain Derived Neurotrophic Factor	
Tropomyosin-Related Kinase B	

Komponen Bioaktif	BDNF		TrkB		CREB	
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)
Asam Oleat	-3.13	5080	-6.13	32.23	-3.70	1930
Alfa Tokoferol	-5.67	69.46	-8.04	1.27	-7.04	6.94

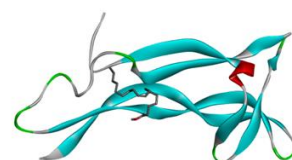
4. Hasil Analisis Interaksi Antara Protein dan Ligan

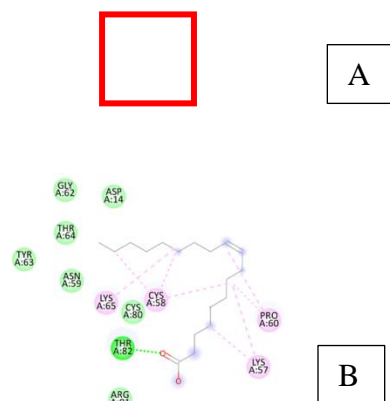
Dari hasil simulasi doking molekular, didapatkan hasil berupa Energi Pengikatan (EP) dan Konstanta Penghambatan (KP).

Tabel 7. Hasil simulasi doking molekular

Energi pengikatan yang paling tinggi untuk protein-protein terhadap asam oleat adalah TrkB dengan asam oleat dengan nilai -6.12 kcal/mol. Selanjutnya energi tertinggi pada protein-protein terhadap alfa tokoferol adalah TrkB dengan alfa tokoferol dengan nilai -8.04.

5. Visualisasi interaksi Asam Oleat dengan BDNF



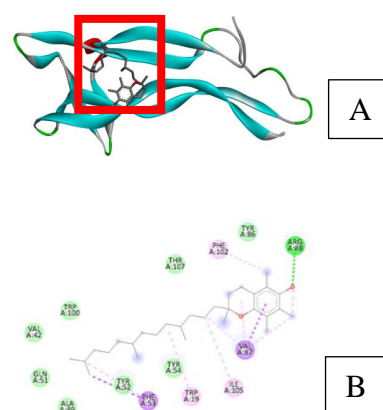


Gambar 10. (A) Visualisasi 3D Asam Oleat dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat dengan BDNF. Conventional Hydrogen Bond ■ van der Waals ■ Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 3 interaksi yaitu interaksi van der waals, ikatan hydrogen, dan ikatan alkil. Interaksi Van der Waals yaitu asam amino Glysin (GLY) 62, Asam Aspartat (ASP) 14, Treonin (THR) 64, Tyrosin (TYR) 63, Asparagin (ASN) 59, Cysteine (CYS) 80, Arginin (ARG) 81. Ikatan Hidrogen yaitu THR 82, dan ikatan Alkil yaitu Lysin (LYS) 65, CYS 58, Prolin (PRO) 60, dan LYS 57. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan BDNF yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 82, kemudian

yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino LYS 65, CYS 58, Prolin (PRO) 60, dan LYS 57.

6. Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan BDNF

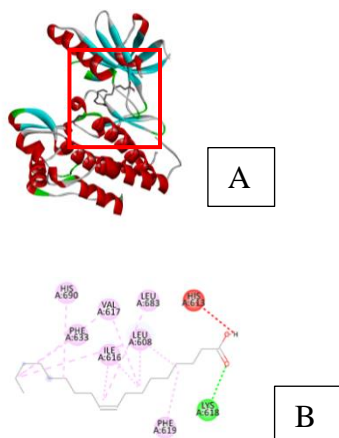


Gambar 11. (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol dengan BDNF, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol dengan BDNF. van der Waals ■ Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-Sigma ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 5 interaksi yaitu interaksi van der waals, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, ikatan pi-alkil dan ikatan alkil. Interaksi Van der Waals yaitu TYR 86, THR 107, Triptofan (TRP) 100, Valin (VAL) 42, Glutamina (GLN) 51, Alanin (ALA) 89, TYR 52, TYR 54.

Ikatan Hidrogen yaitu ARG 88, Ikatan Pi-Sigma Phenilalanin (PHE) 53 dan VAL 87, Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu PHE 102, Isoleusin (ILE) 105, TRP 19. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan BDNF yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam ARG 88 dan VAL 87, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino PHE 102, dan PHE 53.

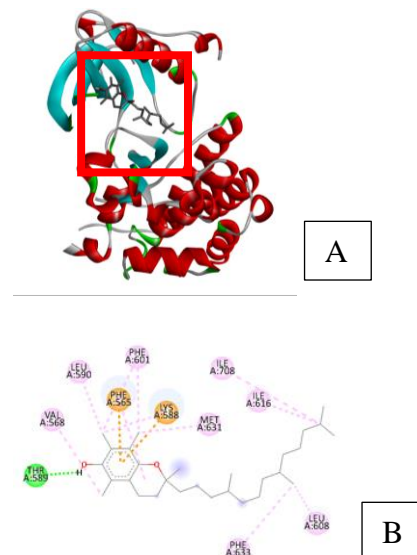
7. Visualisasi Interaksi Asam Oleat dengan TrkB



Gambar 12. (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-TrkB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-TrkB. Conventional Hydrogen Bond ■ Unfavorable Donor-Donor ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein TrkB menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan *unfavorable donor-donor*, ikatan pi-alkil dan ikatan alkil. Ikatan Hidrogen yaitu LYS 618, Ikatan *Unfavorable Donor-Donor* yaitu, Histidin (HIS) 613 Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu HIS 690, VAL 617, Leusin (LEU) 683, PHE 633, ILE 616, LEU 608, dan PHE 619. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan TrkB yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino HIS 613 dan LYS 618, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino HIS 690, VAL 617, LEU 683, PHE 633, ILE 616, LEU 608, dan PHE 619.

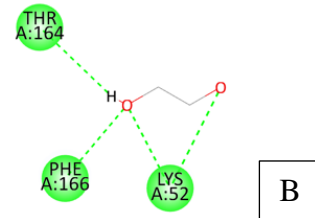
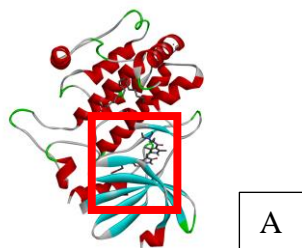
8. Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan TrkB



Gambar 13. (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-TrkB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-TrkB. Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-Cation ■ Alkyl ■ Pi-Alkyl ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein TrkB menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-kation, ikatan pi-alkil, dan ikatan alkil. Ikatan Hidrogen yaitu THR 589, Ikatan Pi-kation PHE 565 dan LYS 588. Ikatan Alkil dan Pi Alkil yaitu VAL 568, LEU 590, PHE 601, ILE 708, ILE 616, Metionin (MET) 631, PHE 633, LEU 608. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan TrkB yang memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 589, kemudian yang memiliki ikatan H-R yaitu pada asam amino.

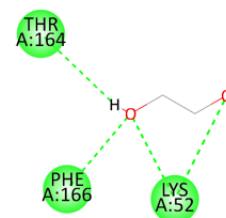
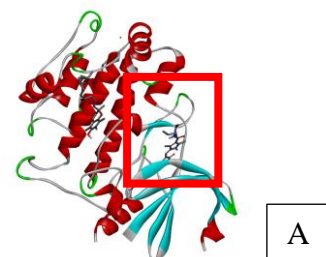
9. Visualisasi Interaksi Asam Oleat dengan CREB



Gambar 14. (A) Visualisasi 3D Asam Oleat-CREB, (B) Visualisasi 2D Asam Oleat-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi Asam Oleat dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu THR 164, PHE 166, dan LYS 52. Selanjutnya Asam amino residu pada interaksi senyawa asam oleat dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52

10. Visualisasi Interaksi Alfa Tokoferol dengan CREB



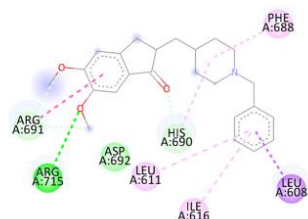
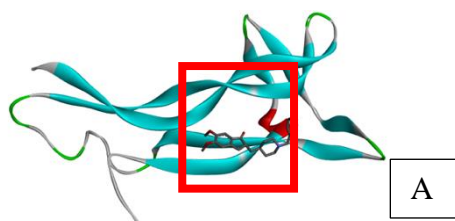
B

B

Gambar 15. (A) Visualisasi 3D Alfa Tokoferol-CREB, (B) Visualisasi 2D Alfa Tokoferol-CREB. Conventional Hydrogen Bond ■

Pada hasil visualisasi 2D interaksi alfa tokoferol dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu THR 164, PHE 166, dan LYS 52. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa alfa tokoferol dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52.

11. Visualisasi Interaksi Donepezil dengan BDNF



Gambar 7. (A) Visualisasi 3D Donepezil-BDNF, (B) Visualisasi 2D Donepezil-CREB. Conventional

Hydrogen Bond ■

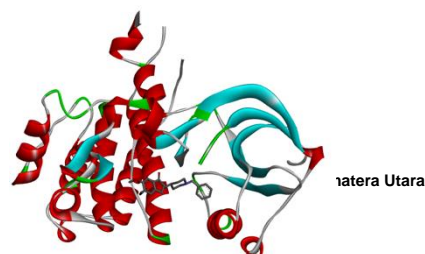
Carbon Hydrogen Bond ■

Pi-Sigma ■ Pi-Alkyl ■

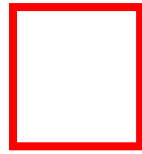
Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, dan ikatan pi-alkil. Ikatan Hidrogen yaitu TYR 54, ikatan Pi Alkil yaitu VAL 42, ikatan Pi-Sigma yaitu GLN 51, dan ikatan Carbon Hydrogen Bond yaitu LYS 50, THR 107, dan ASP 106.

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, dan ikatan pi-alkil. Ikatan Hidrogen yaitu TYR 54, ikatan Pi Alkil yaitu VAL 42, ikatan Pi-Sigma yaitu GLN 51, dan ikatan Carbon Hydrogen Bond yaitu LYS 50, THR 107, dan ASP 106.

12. Visualisasi Interaksi Donepezil dengan TrkB

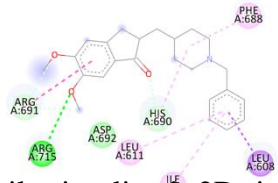


latara Utara



A

Gambar 8. (A) Visualisasi 3D Donepezil-TrkB, (B) Visualisasi 2D Donepezil-TrkB. Van der Waals ■ Conventional Hydrogen Bond ■ Pi-sigma ■ Alkyl ■

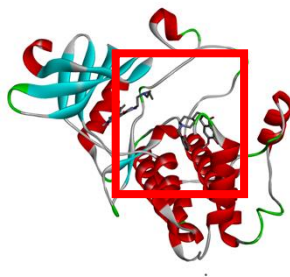


B

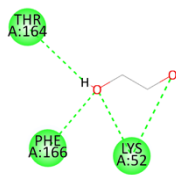
Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein BDNF menunjukkan terdapat 4 interaksi yaitu, ikatan hydrogen, ikatan pi-sigma, dan ikatan pi-alkil. Ikatan Hidrogen yaitu TYR 54, ikatan Pi Alkil yaitu VAL 42, ikatan Pi-Sigma yaitu GLN 51, dan ikatan Carbon Hydrogen Bond yaitu LYS 50, THR 107, dan ASP 106.

B

13. Visualisasi Interaksi Donepezil dengan CREB



A



Gambar 9. (A) Visualisasi 3D Donepezil-CREB, (B) Visualisasi 2D Donepezil-CREB. Conventional Hydrogen Bond

Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein CREB Pada hasil visualisasi 2D interaksi donepezil dengan protein CREB menunjukkan terdapat 1 interaksi yaitu, ikatan hidrogen. Ikatan Hidrogen yaitu THR 164, PHE 166,

dan LYS 52. Selanjutnya asam amino residu pada interaksi senyawa donepezil dan CREB hanya memiliki ikatan H-O yaitu pada asam amino THR 164, PHE 166, dan LYS 52.

Pembahasan

Analisis ADMETox dilakukan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik dan toksikologi dari suatu senyawa obat selama tahap awal pengembangan obat. Tujuan utama dari analisis ini adalah untuk memprediksi bagaimana obat akan berperilaku di dalam tubuh dan apakah obat tersebut aman digunakan⁶⁵ Tabel kelas merujuk pada kategori atau klasifikasi yang digunakan untuk menilai sejauh mana suatu senyawa memenuhi kriteria tertentu agar dianggap sebagai calon obat yang potensial. Klasifikasi ini sering digunakan untuk menyaring dan memprioritaskan senyawa dalam proses pengembangan obat.⁶⁶ Aturan Lipinski dirancang untuk menilai kemampuan obat dalam menembus membran lipid melalui difusi pasif di tubuh target. Kriteria Lipinski meliputi berat molekul yang tidak

boleh melebihi 500 Da, nilai koefisien partisi (logP) yang tidak lebih dari 5, jumlah donor dan penerima ikatan hidrogen yang harus kurang dari 5, serta akseptor ikatan yang tidak lebih dari 10.⁴⁵ Pada hasil kemiripan obat (*Drug-likeness*), senyawa tokoferol dan asam oleat masuk ke dalam *Lipinski rule of five* sehingga kedua senyawa ini dapat menjadi kandidat obat.

Pada tingkat toksisitas, senyawa tokoferol masuk ke kelas 5 yang artinya senyawa ini memiliki tingkat toksisitas yang rendah. Dari hasil analisa farmakokinetika senyawa aktif, oleat tinggi diserap pada sistem gastrointestinal tetapi senyawa ini masih belum dapat menembus sawar darah otak.

Tidak semua senyawa dapat menembus sawar darah otak karena sawar darah otak adalah penghalang selektif yang melindungi otak dari zat-zat yang berpotensi berbahaya, termasuk racun dan patogen.⁶⁰ Alasan mengapa sebuah senyawa mungkin tidak dapat menembus sawar darah otak meskipun senyawa tersebut berguna untuk terapi pada penyakit neurodegeneratif adalah

ukuran molekul yang besar cenderung tidak dapat menembus sawar darah otak. Cara mengatasi hal ini bisa dilakukan dengan cara mengubah struktur kimia senyawa menjadi lebih kecil menggunakan teknologi nanopartikel atau liposom untuk mengantarkan obat melewati sawar darah otak untuk meningkatkan kelarutan lipid atau mengurangi ikatan protein plasma.⁶⁷ Namun, berdasarkan Kyoung et al, 2024 bahwa senyawa asam oleat dapat menembus sawar darah otak melalui Emulsi *Saturated Fatty Acid* (SFA).⁶⁸ Emulsi SFA membuka sawar darah otak dalam waktu 30 menit setelah infus arteri karotis intra-karotis. Pembukaan sawar darah otak ditunjukkan menggunakan pewarnaan biru tripan dan analisis TEM. Hal ini menunjukkan pembukaan sawar darah otak yang jauh lebih besar dan penghantaran obat yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penggunaan emulsi SFA dapat menjadi strategi yang bermanfaat untuk pembukaan sawar darah otak dan peningkatan penghantaran obat ke otak.⁶⁸ Alfa tokoferol dapat menembus sawar

darah otak melalui lipoprotein. Alfa-tokoferol sering kali diangkut dalam darah melalui lipoprotein, terutama lipoprotein densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Lipoprotein ini berinteraksi dengan reseptor lipoprotein di sel endotel sawar darah otak. Ketika lipoprotein ini berikatan dengan reseptornya, alfa-tokoferol dapat diangkut melintasi sawar darah otak melalui mekanisme transpor reseptor.⁶⁹

Menurut *Food and Drug Administration United States* (2023), batas maksimal dosis harian yang direkomendasikan untuk alfa-tokoferol adalah 100mg.⁷⁰ Alfa tokoferol dapat ditemukan pada makanan sehari-hari yaitu tanaman kelor, minyak zaitun, biji bunga matahari, bayam, dan alpukat.⁷¹ Asam oleat dapat ditemukan pada tanaman kelor, minyak zaitun, alpukat, daging hewani.⁷² Pada asam oleat FDA tidak menetapkan dosis spesifik untuk asam oleat. Namun, asam oleat adalah komponen utama dalam makanan sehari-hari dan konsumsi asam lemak tak jenuh

tunggal dianggap sehat dalam konteks diet yang seimbang.⁷³

Pada analisa penghambatan enzim sitokrom P450 (CYP), senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak menghambat enzim CYP sedangkan obat donepezil menghambat enzim CYP2D6 dan CYP3A4. Artinya donepezil lebih toksik di dalam tubuh karena membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk aktif. Donepezil juga lebih mudah menumpuk di dalam tubuh karena hanya beberapa enzim CYP saja yang memetabolisme obat ini sehingga dapat menimbulkan efek toksik di dalam tubuh. Senyawa alfa tokoferol dan asam oleat aman untuk dikonsumsi secara oral dan tidak menimbulkan efek karsinogenik di dalam tubuh. Menurut Farina N, 2017, bahwa penggunaan suplementasi Vitamin E pada penderita Gangguan kognitif ringan (MCI) tidak menunjukkan adanya bahaya.⁷⁴

Asam oleat memiliki energi pengikatan paling tinggi dengan TrkB. Namun, energi pengikatan pada asam oleat terhadap BDNF dan CREB juga memiliki nilai negatif.

Protein TrkB dan BDNF berperan penting dalam pembelajaran dan memori.⁷⁵ Menurut Sakurai K, et al 2021 konsumsi lemak setiap hari, terutama asam oleat, memiliki efek menguntungkan terhadap penurunan kognitif.⁷⁶

Energi pengikatan antara protein dan ligan, semakin negatif hasil yang di dapat maka semakin kuat pula ikatan ligan-protein tersebut.⁷⁷ Dari hasil energi pengikatan maka dapat disimpulkan senyawa tersebut memiliki ikatan terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB. Pada hasil konstanta penghambatan, senyawa yang memiliki nilai dibawah 100 mikromolar dapat disebut sebagai *potent inhibitor*. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai diatas 100 mikromolar disebut sebagai *nonpotent inhibitor*. *Potent inhibitor* memiliki arti bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan tinggi untuk berinteraksi dengan protein target. Senyawa alfa tokoferol dapat disebut sebagai *potent inhibitor*.⁷⁷

Tahun penerbitan protein penting untuk mengidentifikasi kelompok residu asam amino^{78 79}.

Kelompok residu asam amino semakin terbarukan pada tahun ini.⁷⁹ Hal ini harus diperhitungkan untuk menghindari hilangnya atau hilangnya gugus residu asam amino.⁶⁵ Karena dapat berikatan dengan ligan yang diuji, gugus residu asam amino penting dalam simulasi molekuler.⁸⁰

Pada protein BDNF, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat tidak memiliki kesamaan pada asam amino residu. Hal ini diartikan senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki *active site* yang tersebar dipermukaan protein. Pada protein TrkB, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki kesamaan pada asam amino residu di PHE633, ILE616, DAN LEU608. Hal ini menyatakan asam oleat dan alfa tokoferol memiliki 3 tempat *active site* yang sama. Pada protein CREB, senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memiliki kesamaan pada asam amino residu di THR164, PHE166, LYS52. Hal ini menyatakan asam oleat dan alfa tokoferol memiliki di semua tempat *active site* yang sama. Sisi aktif (*active site/binding site*) enzim adalah daerah spesifik pada

makromolekul itu dimana substrat akan terikat dan mengalami reaksi kimia. Active site dapat menentukan fungsi biologis tertentu, Lokasi active site itu akan mengubah fungsi biologis. Studi doking berperan penting untuk memprediksi *active site* protein pada pengikatan dengan ligan.⁸¹ Situs pengikatan protein ini dapat diidentifikasi melalui blind docking, dan residu asam amino yang terlibat dalam situs pengikatan ini dapat diprediksi.⁸² Asam amino residu di situs pengikatan membantu menentukan posisi dan orientasi ligan dalam situs aktif protein. Ini penting untuk memastikan bahwa ligan terikat dengan cara yang optimal untuk memodulasi aktivitas protein.⁸³

Kesimpulan

Terdapat interaksi antara senyawa asam oleat terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB. Terdapat interaksi antara alfa tokoferol terhadap protein BDNF, TrkB, dan CREB. Pada analisis ADMETox ditemukan bahwa senyawa alfa tokoferol dan asam oleat memenuhi *Lipinbski rule of five* dan tidak

menghambat enzim sitokrom P450 sehingga kedua senyawa ini aman untuk dijadikan sediaan obat oral.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian saya.

Daftar Pustaka

1. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.937486
2. Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2021;9. doi:10.3389/fpubh.2021.776847
3. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener.* 2022;11(1). doi:10.1186/s40035-022-00279-0
4. Sidorova YA, Volcho KP, Salakhutdinov NF. Neuroregeneration in Parkinson's Disease: From Proteins to Small Molecules. *Curr Neuropharmacol.* 2018;17(3):268-287. doi:10.2174/1570159x16666180905094123
5. Speidell A, Bin Abid N, Yano H. Brain-Derived Neurotrophic Factor Dysregulation as an Essential Pathological Feature in Huntington's Disease: Mechanisms and Potential Therapeutics. *Biomedicines.* 2023;11(8):2275. doi:10.3390/biomedicines11082275
6. Colucci-D'amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor bdnf, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1-29. doi:10.3390/ijms21207777
7. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Archives of Medical Science.* 2015;11(6):1164-1178. doi:10.5114/aoms.2015.56342
8. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell*

- Neurosci. 2019;13.
doi:10.3389/fncel.2019.00363
9. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Balistreri CR. A Brief Overview on BDNF-Trk Pathway in the Nervous System: A Potential Biomarker or Possible Target in Treatment of Multiple Sclerosis? *Front Neurol.* 2022;13.
doi:10.3389/fneur.2022.917527
 10. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6827.
doi:10.3390/ijms23126827
 11. Mudjihartini N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan: sebuah tinjauan. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan.* 2021;4(3).
doi:10.18051/JBiomedKes.2021
 12. Babich O, Larina V, Ivanova S, et al. Phytotherapeutic Approaches to the Prevention of Age-Related Changes and the Extension of Active Longevity. *Molecules.* 2022;27(7):2276.
doi:10.3390/molecules27072276
 13. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6827.
doi:10.3390/ijms23126827
 14. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2021;107:86-95.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014
 15. Jeon S, Lee CH, Liu QF, Kim GW, Koo BS, Pak SC. Alteration in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) after treatment of mice with herbal mixture containing *Euphoria longana*, *Houttuynia cordata* and *Dioscorea japonica*. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;22(1).
doi:10.1186/s40199-014-0077-2
 16. Rarinca V, Nicoara MN, Ureche D, Ciobica A. Exploitation of Quercetin's Antioxidative Properties in Potential Alternative Therapeutic Options for Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants.* 2023;12(7).
doi:10.3390/antiox12071418
 17. Song J, Kim YS, Lee DH, et al. Neuroprotective effects of oleic acid in rodent models of cerebral ischaemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):10732.
doi:10.1038/s41598-019-47057-z

18. Katayama S, Corpuz HM, Nakamura S. Potential of plant-derived peptides for the improvement of memory and cognitive function. *Peptides (NY)*. 2021;142. doi:10.1016/j.peptides.2021.170571
19. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B, Golab-Janowska M, Nowacki P, Szczuko M. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in Stroke Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/6676247
20. Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7777. doi:10.3390/ijms21207777
21. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579-593. doi:10.1007/s10571-017-0510-4
22. Ohira K, Hayashi M. A New Aspect of the TrkB Signaling Pathway in Neural Plasticity. *Vol 7.*; 2009.
23. Devi L, Ohno M. TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting β -amyloidosis in 5XFAD mice. *Transl Psychiatry*. 2015;5. doi:10.1038/tp.2015.55
24. Wang H, Xu J, Lazarovici P, Quirion R, Zheng W. cAMP Response Element-Binding Protein (CREB): A Possible Signaling Molecule Link in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*. 2018;11. doi:10.3389/fnmol.2018.00255
25. Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2020;257. doi:10.1016/j.lfs.2020.118020
26. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines*. 2022;10(5). doi:10.3390/biomedicines10051143
27. Nisa H, Sinuraya RK. BIOMARKER miRNA-146a SEBAGAI DETEKSI DINI YANG EFEKTIF UNTUK ALZHEIMER. *Farmaka*. 2019;15(2).
28. Matei B, Winters-Stone KM, Raber J. Examining the

- Mechanisms behind Exercise's Multifaceted Impacts on Body Composition, Cognition, and the Gut Microbiome in Cancer Survivors: Exploring the Links to Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants*. 2023;12(7):1423. doi:10.3390/antiox12071423
29. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines*. 2022;10(5):1143. doi:10.3390/biomedicines10051143
30. Liu W, Wang X, O'Connor M, Wang G, Han F. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities. *Neural Plast*. 2020;2020:1-13. doi:10.1155/2020/1969482
31. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):284. doi:10.3390/nu13020284
32. Shramko VS, Polonskaya Y V., Kashtanova E V., Stakhneva EM, Ragino YI. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. doi:10.3390/biom10081127
33. Castellano JM, Garcia-Rodriguez S, Espinosa JM, Millan-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic Acid Exerts a Neuroprotective Effect Against Microglial Cell Activation by Modulating Cytokine Release and Antioxidant Defense Systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683. doi:10.3390/biom9110683
34. Scarfò G, Piccarducci R, Daniele S, Franzoni F, Martini C. Exploring the Role of Lipid-Binding Proteins and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders: A Focus on the Neuroprotective Effects of Nutraceutical Supplementation and Physical Exercise. *Antioxidants*. 2022;11(11):2116. doi:10.3390/antiox11112116
35. Jiang S, Liu H, Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*. 2021;10(8):1854. doi:10.3390/foods10081854
36. Fernandes M, Mutch D, Leri F. The Relationship between Fatty Acids and Different Depression-Related Brain Regions, and Their Potential Role as Biomarkers of Response to Antidepressants. *Nutrients*. 2017;9(3):298. doi:10.3390/nu9030298

37. Alpha-Tocopherol | C29H50O2 | CID 14985 - PubChem. Technology and Drug Delivery Design. Pharmaceuticals. 2023;15(7):1916. doi:10.3390/pharmaceutics15071916
38. Saini RK, Keum YS. Tocopherols and tocotrienols in plants and their products: A review on methods of extraction, chromatographic separation, and detection. *Food Research International*. 2016;82:59-70. doi:10.1016/j.foodres.2016.01.025
39. da Cunha Germano BC, de Morais LCC, Idalina Neta F, et al. Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11191. doi:10.3390/ijms241311191
40. Lakhan R, Sharma M, Batra K, Beatty FB. The Role of Vitamin E in Slowing Down Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Healthcare*. 2021;9(11):1573. doi:10.3390/healthcare9111573
41. La Torre ME, Cianciulli A, Monda V, et al. α -Tocopherol Protects Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia. *Molecules*. 2023;28(8):3340. doi:10.3390/molecules28083340
42. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. Pharmaceuticals. 2023;15(7):1916. doi:10.3390/pharmaceutics15071916
43. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12808. doi:10.3390/ijms222312808
44. Nusantoro YR, Fadlan A. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*. 2020;5(2):114. doi:10.12962/j25493736.v5i2.7881
45. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;101:89-98. doi:10.1016/j.addr.2016.05.007
46. Salo-Ahen OMH, Alanko I, Bhadane R, et al. Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery and Pharmaceutical Development. *Processes*. 2020;9(1):71. doi:10.3390/pr9010071
47. Xuan L, Ju Z, Skonieczna M, Zhou P, Huang R.

- Nanoparticles- induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm (Beijing)*. 2023;4(4). doi:10.1002/mco2.327
48. Dulsat J, López-Nieto B, Estrada-Tejedor R, Borrell JI. Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. *Molecules*. 2023;28(2):776. doi:10.3390/molecules28020776
 49. Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, Nandi SK. Role of animal models in biomedical research: a review. *Lab Anim Res*. 2022;38(1):18. doi:10.1186/s42826-022-00128-1
 50. Iwaloye O, Ottu PO, Olawale F, et al. Computer-aided drug design in anti-cancer drug discovery: What have we learnt and what is the way forward? *Inform Med Unlocked*. 2023;41:101332. doi:10.1016/j.imu.2023.101332
 51. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, et al. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci Rep*. 2023;13(1):13398. doi:10.1038/s41598-023-40160-2
 52. Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2023;154(7):683-707. doi:10.1007/s00706-023-03076-1
 53. Yang C, Chen EA, Zhang Y. Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era. *Molecules*. 2022;27(14):4568. doi:10.3390/molecules27144568
 54. Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4574. doi:10.3390/ijms20184574
 55. Wang H. Prediction of protein-ligand binding affinity via deep learning models. *Brief Bioinform*. 2024;25(2). doi:10.1093/bib/bbae081
 56. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4331. doi:10.3390/ijms20184331
 57. Putra AMJ. Sifat-sifat Substansi Pangan Fungsional Yang Aman. *INDONESIA NATURAL RESEARCH PHARMACEUTICAL JOURNAL*. 2016;1(1).
 58. Opo FADM, Rahman MM, Ahammad F, Ahmed I, Bhuiyan MA, Asiri AM. Structure based

- pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-83626-x
59. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Saunders; 2007. Accessed August 6, 2024. https://www-sciencedirect-com.translate.google.com/topics/medicine-and-dentistry/gastrointestinal-absorption?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc
60. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *European Neuropsychopharmacology.* 2002;12:495-501. www.elsevier.com/locate/euro-neuro
61. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome p450 enzymes and drug metabolism in humans. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23). doi:10.3390/ijms222312808
62. Wang D, Zheng J, Sun X, Xie L, Yang Y. Study on the Pharmacological Mechanism of Icariin for the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques. *Metabolites.* 2024;14(1). doi:10.3390/metabo14010001
63. Renantha RR, Liga AR, Tanugroho CB, Denovian LX, Budiyanto SLAZ, Parikesit AA. Flavonoids as potential inhibitors of dengue virus 2 (DENV2) envelope protein. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2022;10(4):660-675. doi:10.56499/jppres22.1375_10.4.660
64. Boros BV, Dascalu D, Ostafe V, Isvoran A. Assessment of the Effects of Chitosan, Chitooligosaccharides and Their Derivatives on Lemna minor. *Molecules.* 2022;27(18). doi:10.3390/molecules27186123
65. Opo FADM, Rahman MM, Ahammad F, Ahmed I, Bhuiyan MA, Asiri AM. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-83626-x
66. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition.

- 14th ed. McGraw-Hill Education; 2023.
67. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1). doi:10.1186/s12987-020-00230-3
 68. Sung KS, Cho WH, Cha SH, et al. Saturated Fatty Acid Emulsions Open the Blood–Brain Barrier and Promote Drug Delivery in Rat Brains. *MDPI*. 2024;16(246).
 69. Lee P, Ulatowski LM. Vitamin E: Mechanism of Transport and Regulation in the CNS. Published online 2018. doi:10.1002/iub.1993
 70. Huang Y, He C, Hu Z, et al. The beneficial effects of alpha-tocopherol on intestinal function and the expression of tight junction proteins in differentiated segments of the intestine in piglets. *Food Sci Nutr*. 2023;11(2):677-687. doi:10.1002/fsn3.3103
 71. Terada H, Tamura Y. Determination of dl-alpha-tocopherol acetate and dl-alpha-tocopherol in foods by HPLC using post-column photochemical reaction. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2004;45(6). <http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/tp0130-1.html>
 72. Marcelino G, Hiane PA, Freitas K de C, et al. Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. *Nutrients*. 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081826
 73. Salvatore SR, Vitturi DA, Fazzari M, Jorkasky DK, Schopfer FJ. Evaluation of 10-Nitro Oleic Acid Bio-Elimination in Rats and Humans. *Sci Rep*. 2017;7. doi:10.1038/srep39900
 74. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer’s dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(1). doi:10.1002/14651858.CD002854.pub4
 75. Numakawa T, Odaka H. The Role of Neurotrophin Signaling in Age-Related Cognitive Decline and Cognitive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14). doi:10.3390/ijms23147726
 76. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of oleic acid on the preservation of cognitive functions in Japanese elderly individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):1-10. doi:10.3390/nu13020284
 77. Kezia I, Erlina L, Mudjihartini N, Fadilah F. Article

- Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. *Eksakta : Berkala Ilmiah Bidang MIPA*. 2023;24:179-192. doi:10.24036/eksakta/vol24-iss02/401
78. Ojo OA, Ojo AB, Okolie C, et al. Deciphering the interactions of bioactive compounds in selected traditional medicinal plants against alzheimer's diseases via pharmacophore modeling, auto-QSAR, and molecular docking approaches. *Molecules*. 2021;26(7). doi:10.3390/molecules26071996
79. Boittier ED, Tang YY, Buckley ME, Schuurs ZP, Richard DJ, Gandhi NS. Assessing molecular docking tools to guide targeted drug discovery of cd38 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1-19. doi:10.3390/ijms21155183
80. Selvaraj R, Devi SK. IN SILICO MOLECULAR DOCKING STUIDES OF MURICIN J, MURICIN K AND MURICIN L COMPOUND FROM A. MURICATA AGAINST APOPTOTIC PROTEINS (CASPASE-3, CASPASE-9 AND β -ACTIN). <https://www.researchgate.net/publication/346084546>
81. Mohanty M, Mohanty PS. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatsh Chem*. 2023;154(7):683-707. doi:10.1007/s00706-023-03076-1
82. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18). doi:10.3390/ijms20184331
83. Maia EHB, Assis LC, de Oliveira TA, da Silva AM, Taranto AG. Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Front Chem*. 2020;8. doi:10.3389/fchem.2020.00343

