



Kajian Literatur: Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Terapi Penyakit Neurodegeneratif Berbasis Produk Alam

Saeful Amin

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Rizka Sri Jayanty

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Kec. Cibeureum, Kab. Tasikmalaya, Jawa Barat 46196

rizkasrij6@email.com

Abstract. *Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's represent major global health problems with increasing prevalence alongside the growth of the elderly population, while current therapies remain mostly symptomatic and fail to effectively slow disease progression. This highlights the urgent need for novel therapeutic strategies, one of which is the exploration of natural products rich in bioactive compounds with neuroprotective activities, including flavonoids, alkaloids, terpenoids, phenanthrenes, and phytoestrogens. This literature review aims to analyze the role of medicinal chemistry in optimizing the potential of natural bioactive compounds as therapeutic candidates for neurodegenerative diseases. The study population includes scientific articles related to medicinal chemistry and neurodegenerative therapy based on natural compounds, while the sample consists of publications that meet specific inclusion criteria. The method employed is a literature review by examining in silico findings such as molecular docking, molecular dynamics simulation, MM-GBSA, ADME/Tox, and DFT analysis, complemented with in vitro and in vivo data. The results indicate that various natural compounds exhibit strong binding affinity to key enzyme targets (AChE, BChE, BACE1), stable protein–ligand interactions, and favorable pharmacokinetic and toxicity profiles. Several compounds also demonstrate multi-target mechanisms consistent with the complex pathogenesis of neurodegenerative disorders. In conclusion, medicinal chemistry plays a crucial role in accelerating the identification, evaluation, and validation of natural product-based drug candidates that are more effective, safe, and sustainable for modern neurodegenerative therapy.*

Keywords: *bioactive compounds, medicinal chemistry, neurodegenerative*

Abstrak. Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya populasi lanjut usia, sementara terapi yang ada saat ini sebagian besar masih bersifat simptomatik sehingga belum efektif memperlambat progresi penyakit. Hal ini menegaskan perlunya strategi baru dalam pengembangan obat, salah satunya melalui eksplorasi produk alam yang kaya akan senyawa bioaktif dengan aktivitas neuroprotektif,

Received Oktober 1, 2025; Revised Februari 13, 2026; Accepted Februari 23, 2026

*Rizka Sri Jayanty, rizkasrij6@gmail.com

seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, fenantrena, dan fitoestrogen. Kajian literatur ini bertujuan untuk menganalisis peran kimia medisinal dalam mengoptimalkan potensi senyawa bioaktif produk alam sebagai kandidat terapi penyakit neurodegeneratif. Populasi penelitian meliputi artikel ilmiah terkait kimia medisinal dan terapi neurodegeneratif berbasis senyawa alam, sedangkan sampelnya adalah publikasi yang memenuhi kriteria inklusi. Metode yang digunakan adalah studi literatur dengan menelaah hasil *in silico* berupa *molecular docking*, *molecular dynamics simulation*, MM-GBSA, ADME/Tox, serta analisis DFT, yang dilengkapi dengan data *in vitro* dan *in vivo*. Hasil kajian menunjukkan bahwa berbagai senyawa alami memiliki afinitas ikatan tinggi terhadap target enzim kunci (AChE, BChE, BACE1), stabilitas kompleks protein–ligan yang baik, serta profil farmakokinetik dan toksisitas yang mendukung. Beberapa senyawa bahkan menunjukkan mekanisme kerja multi-target yang sesuai dengan kompleksitas patogenesis penyakit neurodegeneratif. Disimpulkan bahwa pendekatan kimia medisinal berperan penting dalam mempercepat identifikasi, evaluasi, dan validasi kandidat obat alami yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan untuk terapi modern penyakit neurodegeneratif.

Kata kunci: kimia medisinal, neurodegeneratif, senyawa bioaktif.

LATAR BELAKANG

Penyakit neurodegeneratif adalah gangguan progresif pada sistem saraf yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif, motorik, dan kualitas hidup penderitanya. Prevalensi penyakit ini terus meningkat seiring bertambahnya populasi lanjut usia, sehingga menjadi salah satu tantangan besar di bidang kesehatan global (Amin *et al.*, 2025). Data *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2021 menunjukkan bahwa gangguan neurologis merupakan penyumbang utama *disability-adjusted life-years* (DALYs) dan *years lived with disability* (YLDs), dengan peningkatan beban sebesar 18,2% sejak tahun 1990 dan memengaruhi lebih dari 40% populasi dunia (Wang *et al.*, 2024). Beberapa penyakit yang termasuk dalam kategori neurodegeneratif, seperti Alzheimer, Parkinson, demensia dengan badan Lewy, Huntington, dan amyotrophic lateral sclerosis (ALS) merupakan kontributor utama terhadap tingginya beban kesehatan tersebut. Hingga saat ini, terapi yang tersedia sebagian besar masih bersifat simptomatik, sehingga belum mampu memperlambat progresi penyakit secara efektif.

Menurut Mursal *et al.*, 2024, patogenesis penyakit neurodegeneratif umumnya berkaitan dengan berbagai mekanisme biologis, termasuk stres oksidatif, eksitotoksitas, misfolding dan agregasi protein, neuroinflamasi, serta disfungsi mitokondria. Kompleksitas mekanisme ini berkontribusi pada kematian neuron secara progresif dan menurunkan fungsi otak, yang pada akhirnya berdampak pada penurunan kualitas hidup.

Kondisi ini mempertegas perlunya pendekatan terapeutik yang lebih efektif dan menyeluruh. Produk alam dan senyawa bioaktif di dalamnya menjadi sorotan penting karena memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan kemampuan modulasi jalur sinyal seluler yang berpotensi besar dalam memberikan efek neuroprotektif. Oleh karena itu, pengembangan strategi terapi baru menjadi kebutuhan yang mendesak.

Produk alam telah lama digunakan dalam praktik pengobatan tradisional dan kini menjadi sumber penting senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan sebagai terapi modern. Berbagai golongan fitokimia, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan fenolik, terbukti memiliki aktivitas neuroprotektif melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, serta modulasi jalur sinyal seluler (Hastuti et al., 2022). Penelitian lebih lanjut juga menunjukkan bahwa fitokimia dari tanaman lokal, termasuk bawang lanang, pepaya, dan kayu secang, memiliki kapasitas antioksidan tinggi serta kemampuan melindungi neuron dari kerusakan akibat stres oksidatif dan neuroinflamasi (Amin et al., 2025). Fakta ini memperkuat bahwa biodiversitas alam menyediakan sumber daya yang melimpah untuk penemuan kandidat obat baru berbasis produk alam.

Selain itu, kajian terbaru menunjukkan bahwa polifenol, khususnya flavonoid, memiliki aktivitas neuroprotektif yang luas melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, serta modulasi fungsi mitokondria dan jalur sinyal seluler (Sharifi-Rad et al., 2020). Aktivitas ini menjadikan polifenol sebagai kandidat penting dalam pengembangan terapi berbasis produk alam untuk penyakit neurodegeneratif. Lebih jauh lagi, berbagai bioaktif lain dari produk alam, termasuk alkaloid, terpenoid, stilben, dan saponin, dilaporkan mampu menurunkan akumulasi protein toksik, menghambat stres oksidatif, serta mengatur homeostasis kalsium, yang seluruhnya berkontribusi pada perlindungan neuron (Mohd Sairazi & Sirajudeen, 2020).

Dalam konteks ini, kimia medisinal memiliki peran yang sangat penting sebagai penghubung antara penemuan senyawa bioaktif dari produk alam dengan pengembangan terapi modern. Pendekatan kimia medisinal memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam mengenai aktivitas biologis suatu senyawa, termasuk hubungan struktur-aktivitas (SAR), mekanisme molekuler, hingga optimasi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik (Maharani et al., 2025). Selain itu, perkembangan teknologi komputasi seperti *molecular docking*, *quantitative structure-activity relationship* (QSAR), dan desain obat berbasis struktur semakin memperkuat kontribusi kimia medisinal dalam

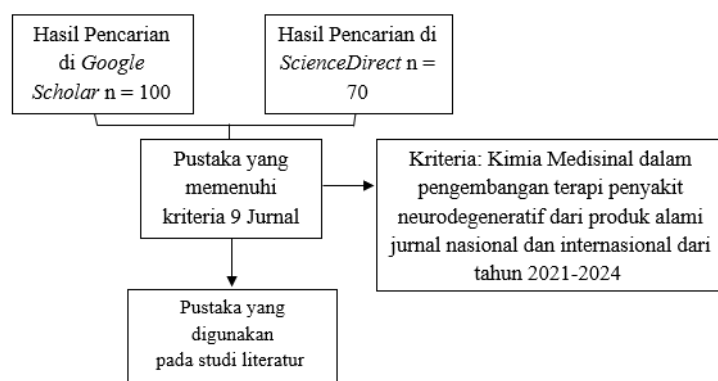
mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat berbasis produk alam untuk penyakit neurodegeneratif (Martinengo et al., 2025).

Namun, masih terbatasnya kajian yang mengintegrasikan eksplorasi senyawa bioaktif produk alam dengan pendekatan kimia medisinal secara sistematis untuk penyakit neurodegeneratif. Mayoritas penelitian masih berfokus pada uji *in vitro* dan *in vivo* tanpa dukungan pemodelan komputasi yang dapat mempercepat validasi kandidat obat. Oleh karena itu, urgensi penelitian ini adalah menghadirkan sintesis literatur yang menekankan peran kimia medisinal dalam menjembatani potensi produk alam dengan kebutuhan terapi modern.

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian literatur ini bertujuan untuk menganalisis secara komprehensif peran kimia medisinal dalam pengembangan terapi penyakit neurodegeneratif berbasis produk alam melalui pendekatan *in silico*. Studi ini berfokus pada identifikasi, evaluasi, dan validasi senyawa bioaktif alami sebagai kandidat obat potensial dengan memanfaatkan berbagai metode komputasi seperti *molecular docking*, *molecular dynamics simulation*, MM-GBSA, ADME/Tox, hingga analisis DFT. Dengan meninjau berbagai penelitian yang mengeksplorasi target terapeutik penting, seperti asetilkolinesterase (AChE), butirilkolinesterase (BChE), β -secretase (BACE1), hingga reseptor estrogen- β (ER β), studi ini bertujuan untuk menegaskan kontribusi senyawa bioaktif sebagai agen neuroprotektif.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan menggunakan database *Google Scholar* dan *ScienceDirect* dengan kata kunci "neurodegeneratif," "senyawa bioaktif," dan "kimia medisinal" (2019-2025). Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dipilih dan dianalisis untuk mengeksplorasi peran kimia medisinal dalam pengembangan terapi penyakit neurodegeneratif berbasis produk alam.



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian Literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pencarian literatur didapatkan bahwa:

Tabel 1. Hasil Review Artikel

Senyawa Bioaktif	Metode Uji	Hasil	Referensi
Alkaloid (CID 102267534, CID 15161648, dan CID 12441)	Molecular docking, MM-GBSA, ADME/Tox, simulasi dinamika molekul (MD), Density Functional Theory (DFT)	Dari 2500 senyawa produk alam yang disaring menggunakan basis data IMPPAT diperoleh tiga kandidat senyawa yang menunjukkan afinitas ikatan lebih tinggi terhadap enzim asetilkolinesterase (AChE) dibanding. donepezil sebagai kontrol, dengan stabilitas kompleks protein ligan yang baik dalam simulasi MD serta profil farmakokinetik dan toksisitas yang mendukung. Hasil uji <i>in silico</i> yang mencakup molecular docking, MM-GBSA, simulasi dinamika molekul, ADME/Tox, hingga analisis DFT, secara konsisten memperlihatkan afinitas tinggi, stabilitas ikatan yang kuat, dan karakteristik <i>drug-likeness</i> yang baik.	(Islam et al., 2024)
Flavonoid (Apigenin, Epicatechin,	Molecular docking	Dari delapan senyawa yang diuji secara <i>in silico</i> , rutin menampilkan afinitas ikatan paling tinggi terhadap ketiga	(Ishola et al., 2021)

Eriodictyol, Hesperetin, Luteolin, Rutin, Tangeritin, dan Taxifolin)		enzim target dengan nilai energi lebih baik dibandingkan donepezil, sedangkan taxifolin dan tangeritin juga menunjukkan aktivitas mendekati kontrol. Analisis ADME memperlihatkan hampir semua flavonoid dapat menjadi kandidat obat oral yang baik. Akan tetapi, hanya tangeritin yang diprediksi mampu melintasi sawar darah otak.	
Apigenin, Quercetin, Wogonin, dan Bacopaside X	Molecular docking, molecular dynamics, analisis MM-PBSA, ADME/Tox	Bacopaside X menunjukkan energi ikatan paling rendah (-17.87 kcal/mol) dan stabilitas kompleks tertinggi, diikuti oleh quercetin dan apigenin. Analisis MD memperlihatkan konformasi stabil dengan RMSD rendah dan interaksi hidrogen yang kuat pada residu aktif AChE. Uji <i>in vitro</i> mendukung hasil <i>in silico</i> , di mana bacopaside X, quercetin, apigenin, dan wogonin mampu menghambat AChE dengan potensi tinggi (IC ₅₀ berturut-turut 12.78, 12.73, 13.83, dan 15.48 μ M), mendekati efektivitas donepezil.	(Shoukat et al., 2023)
Fenantrena (propyl 3-hydroxy-10,13-dimethyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-3H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-carboxylate)	Molecular docking, molecular dynamics simulation, ADME/Tox	Senyawa fenantrena baru (A-1) dari <i>Grewia tiliaefolia</i> yang menunjukkan aktivitas antioksidan kuat serta potensi signifikan sebagai inhibitor asetilkolinesterase (AChE). Analisis <i>in silico</i> memperlihatkan afinitas ikatan paling tinggi terhadap AChE dibandingkan reseptor GABA dan AMPA, dengan hasil docking dan simulasi dinamika molekul yang	(Rajput et al., 2023)

		menegaskan stabilitas kompleks protein ligan. Uji ADME dan parameter Lipinski menunjukkan senyawa ini memiliki sifat <i>drug-likeness</i> yang baik, mampu melintasi sawar darah otak, serta aman untuk dikembangkan lebih lanjut.	
Fraksi n-heksana daun <i>Marsilea crenata</i> (Semanggi) yaitu hydromorphone, 17 α -methyl-5-androstene-3 β ,17 β -diol, dioctylamine, dan 2-amino-3-(hexadecyloxy)-1-propanol	Molecular docking	Tujuh senyawa menunjukkan afinitas ikatan dengan ER β melalui interaksi kunci pada residu asam amino His475, Glu305, dan Arg346, yang merupakan situs farmakofor penting dari 17 β -estradiol. Nilai afinitas terbaik ditunjukkan hydromorphone (-8.8 kcal/mol) meski masih lebih rendah dibandingkan ligan kontrol 17 β -estradiol (-10.5 kcal/mol). Aktivitas ini menunjukkan potensi fitoestrogen dalam fraksi n-heksana <i>Marsilea crenata</i> sebagai agen neuroprotektif, terutama pada kondisi defisiensi estrogen pascamenopause yang terkait dengan gangguan neurodegeneratif.	(Ma'arif et al., 2020)
Flavonoid (quercetin, kaempferol, daidzein, genistein, glycitin, equol, formononetin, biochanin A) dan non-flavonoid (α -amyrin, β -amyrin, pinosterol, eudesmin)	Molecular docking	Senyawa fitoestrogen khususnya α -amyrin dan β -amyrin, memiliki afinitas kuat terhadap reseptor TLR2 (6NIG) yang berperan dalam proses inflamasi neurodegeneratif. Hasil <i>in silico</i> melalui molecular docking memperlihatkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang lebih baik dibandingkan kontrol 17 β -estradiol, didukung oleh interaksi residu kunci pada sisi aktif TLR2. Analisis ADME menegaskan kedua senyawa ini dapat menembus sawar darah otak,	(Muslikh et al, 2023)

sementara uji toksisitas menunjukkan profil keamanan yang baik.

Labiatic acid (PubChem 5281792) dari senyawa aktif <i>Momordica balsamina</i>.	Molecular docking dari aktif	Labiatic acid dari <i>Momordica balsamina</i> berpotensi sebagai inhibitor BACE1, target kunci dalam pembentukan β-amiloid pada Alzheimer's disease. Hasil <i>in silico</i> memperlihatkan afinitas ikatan yang lebih baik dibanding ligan alami dan mendekati donepezil, dengan interaksi pada residu aktif yang relevan. Profil ADME menegaskan bahwa senyawa ini memenuhi aturan <i>drug-likeness</i>, meskipun keterbatasan dalam absorpsi gastrointestinal dan ketidakmampuannya menembus sawar darah otak menjadi hambatan. Analisis toksisitas menunjukkan sifat relatif aman.	(Choirunni et al, 2025)
Hydroxychavicol, eugenol, quercetin, catechin, aurone, anthocyanidin, caryophyllene, germacrene D, α-selinene, dan 1,2,3,4,5,6,7-heptazacycloicosane dari daun sirih merah.	Molecular docking dengan AutoDockTools dan PyRx.	Dari 60 ligan uji, 13 senyawa lolos penapisan virtual dengan energi pengikatan $\leq -6,9$ kkal/mol. Senyawa terbaik adalah 1,2,3,4,5,6,7-heptazacycloicosane dengan energi $-8,6$ kkal/mol dan konstanta inhibisi $0,4888 \mu\text{M}$, lebih baik dibandingkan Thioflavin T dan Tacrine. Senyawa ini berikatan pada residu kunci enzim BChE (Trp-82, Tyr-332, Asp-70, His-438) yang menunjukkan mekanisme penghambatan kompetitif maupun nonkompetitif. Analisis ADME menegaskan sebagian besar senyawa memenuhi aturan Lipinski, sedangkan uji toksisitas menunjukkan mayoritas berada pada	(Putri et al., 2023)

			kategori III (sedikit toksik), relatif lebih aman dibandingkan Tacrine.
6-paradol (CID 94378) tanaman jahe	(CID dari docking	Molecular	Kompleks 6-paradol–ChAT memiliki energi ikatan -288,926 kJ/mol yang lebih stabil dibandingkan kontrol choline (-148,28 kJ/mol). Interaksi 6-paradol melibatkan residu penting pada sisi aktif enzim, seperti ILE330, ASP414, GLU437 (ikatan hidrogen), serta HIS324 dan TYR552 (interaksi hidrofobik). (Bare et al., 2022)
Flavonoid diterpenoid tanaman <i>Andrographis paniculata</i>	dan dari docking	Molecular	Senyawa wogonin dan oroxylin A memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap target protein tersebut. Selain itu, andropanolide mampu menekan produksi mediator proinflamasi (NO, TNF- α , IL-6) pada mikroglia teraktivasi, sedangkan deoxyelephantopin menunjukkan efek neurotropik dengan meningkatkan pertumbuhan neurit pada sel PC12. (Yang et al., 2025)

Melalui serangkaian metode *in silico* seperti *molecular docking*, *molecular dynamics simulation*, MM-GBSA, ADME/Tox, serta analisis DFT, peneliti mampu mengidentifikasi, mengevaluasi, dan memvalidasi senyawa bioaktif dari produk alam secara lebih cepat dan efisien. Pendekatan ini memudahkan seleksi kandidat obat sejak tahap awal, dengan mempertimbangkan kekuatan afinitas ligan terhadap target protein, stabilitas ikatan, farmakokinetik, dan keamanan toksikologinya. Hal tersebut menjadi penting mengingat penyakit neurodegeneratif, terutama penyakit alzheimer, melibatkan mekanisme kompleks yang menuntut senyawa aktif dengan aktivitas spesifik, penetrasi sawar darah otak yang baik, serta toksisitas rendah.

Salah satu target utama yang banyak diteliti adalah enzim asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BChE) yang berperan dalam degradasi neurotransmiter asetilkolin. Enzim AChE dan BChE merupakan target terapeutik utama dalam pengobatan penyakit alzheimer karena berperan dalam degradasi asetilkolin,

neurotransmitter penting yang mendukung fungsi kognitif. Inhibisi terhadap enzim ini dapat meningkatkan ketersediaan asetilkolin di sinaps, sehingga memperbaiki fungsi memori dan proses belajar pada pasien dengan penurunan kognitif. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif produk alam memiliki potensi kuat sebagai inhibitor AChE maupun BChE. Berbagai kelompok senyawa seperti flavonoid, alkaloid, triterpenoid, fenantrena, maupun fitoestrogen telah diidentifikasi memiliki afinitas ikatan tinggi, interaksi residu yang stabil, serta sifat farmakokinetik yang mendukung untuk dikembangkan sebagai kandidat obat.

Studi Islam *et al.*, 2024 memberikan kontribusi penting dengan mengidentifikasi tiga senyawa alkaloid yaitu CID 102267534, CID 15161648, dan CID 12441 dari basis data tanaman obat tradisional yang menunjukkan potensi tinggi sebagai inhibitor AChE. Ketiga senyawa ini memiliki nilai energi ikatan lebih rendah dibandingkan donepezil sebagai control yang berarti interaksi pengikatan lebih kuat. Analisis docking memperlihatkan bahwa residu aktif AChE terlibat dalam pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang stabil dengan ligan, sementara simulasi dinamika molekul (250 ns) mengonfirmasi kestabilan kompleks protein–ligan dengan fluktuasi RMSD yang rendah. Hasil ini semakin diperkuat oleh analisis MM-GBSA yang menunjukkan energi bebas ikatan yang lebih baik daripada kontrol, serta profil ADME/Tox yang memenuhi aturan Lipinski dengan prediksi toksisitas rendah.

Temuan serupa diperoleh pada studi Ishola *et al.*, 2021 yang mengevaluasi delapan flavonoid dari *Andrographis paniculata*. Dari uji docking, rutin muncul sebagai ligan paling kuat dengan energi ikatan terendah terhadap tiga target enzim utama, yaitu AChE, BChE, dan MAO. Mekanisme interaksinya melibatkan residu-residu kunci yang berperan dalam stabilitas ikatan ligan protein, sehingga mendukung potensinya sebagai inhibitor multitarget. Namun, rutin memiliki kelemahan dalam memenuhi aturan Lipinski sehingga berisiko pada ketersediaan hayati rendah. Sebaliknya, tangeritin meskipun memiliki afinitas sedikit lebih rendah, justru unggul karena diprediksi mampu menembus sawar darah otak (BBB), yang merupakan prasyarat penting bagi senyawa yang ditujukan untuk terapi neurodegeneratif. Hal ini menegaskan bahwa evaluasi *drug-likeness* dan prediksi farmakokinetik sama pentingnya dengan afinitas ikatan dalam pemilihan kandidat obat.

Pada penelitian Shoukat *et al.*, 2023 pada *Bacopa monnieri* menjadi penting karena tidak hanya menggunakan pendekatan *in silico* tetapi juga mengombinasikannya dengan uji *in vitro*. Dari hasil docking, bacopaside X, quercetin, apigenin, dan wogonin menunjukkan energi ikatan yang sangat kompetitif terhadap AChE. Simulasi dinamika molekul mengonfirmasi stabilitas kompleks, sementara perhitungan MM-PBSA mendukung energi bebas ikatan yang konsisten rendah. Hasil ini selaras dengan uji biologis *in vitro* yang memperlihatkan nilai IC₅₀ ketiga senyawa tersebut mendekati donepezil.

Sementara itu, studi Putri *et al.*, 2023 pada senyawa aktif daun *Piper crocatum* mengidentifikasi 1,2,3,4,5,6,7-heptazacycloicosane sebagai kandidat terbaik untuk menghambat BChE. Senyawa ini memiliki energi pengikatan -8,6 kkal/mol, lebih baik dibandingkan ligan alami Thioflavin T (-7,0 kkal/mol) maupun kontrol Tacrine (-6,8 kkal/mol). Analisis interaksi molekul menunjukkan keterlibatan residu penting BChE seperti Trp-82, Tyr-332, Asp-70, dan His-438 yang mendukung mekanisme penghambatan kompetitif maupun nonkompetitif. Selain afinitas yang baik, profil ADME memperlihatkan sebagian besar senyawa daun sirih merah memenuhi aturan Lipinski, sementara analisis toksisitas menunjukkan mayoritas berada pada kategori III (sedikit toksik) dan relatif lebih aman dibandingkan Tacrine yang tergolong kategori II.

Selain enzim kolinesterase, β -secretase (BACE1) juga merupakan target penting dalam terapi alzheimer karena berperan dalam pembentukan peptida β -amiloid yang menjadi komponen utama plak neuritik di otak penderita Alzheimer. Akumulasi β -amiloid diketahui memicu stres oksidatif, inflamasi, serta kematian neuron, sehingga penghambatan BACE1 merupakan strategi potensial dalam menekan progresivitas penyakit. Kimia medisinal berperan penting dalam mengidentifikasi senyawa bioaktif alami yang dapat menghambat aktivitas BACE1 melalui prediksi interaksi molekul dan evaluasi profil farmakokinetik sejak tahap awal.

Penelitian Choirunniza, 2025 yang mengevaluasi 40 senyawa aktif dari *Momordica balsamina* menunjukkan bahwa labiatenic acid (CID 5281792) merupakan kandidat paling potensial sebagai inhibitor BACE1. Hasil *molecular docking* memperlihatkan energi pengikatan -8,4 kkal/mol, lebih baik dibandingkan ligan alami (-8,1 kkal/mol), meskipun sedikit lebih rendah dari donepezil (-8,7 kkal/mol). Interaksi molekul melibatkan residu penting enzim BACE1 seperti GLU72, SER71, TYR132,

TRP137, dan VAL130, yang berperan dalam mekanisme katalitik pembentukan β -amiloid. Analisis ini menegaskan bahwa labiatenic acid mampu berikatan pada situs aktif enzim dengan stabilitas tinggi, mendukung potensinya sebagai inhibitor.

Lebih lanjut, evaluasi ADME menunjukkan bahwa labiatenic acid memenuhi aturan Lipinski dan memiliki skor bioavailabilitas yang baik (0,56). Namun, senyawa ini memiliki keterbatasan berupa absorpsi gastrointestinal rendah serta tidak dapat menembus sawar darah otak (BBB), yang menjadi tantangan dalam aplikasinya sebagai terapi neurodegeneratif. Analisis toksisitas menempatkan senyawa ini pada kategori V (LD50 5000 mg/kg), yang berarti relatif aman dengan risiko toksisitas minimal, meskipun terdapat indikasi nefrotoksitas dan imunitoksitas ringan.

Jalur hormonal juga memainkan peran penting dalam neuroproteksi, terutama yang berkaitan dengan penurunan kadar estrogen pada wanita pascamenopause. Estrogen diketahui memiliki fungsi protektif pada sistem saraf melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, serta peningkatan plastisitas sinaps. Reseptor estrogen- β (ER β) menjadi salah satu target penting dalam konteks ini, di mana agonis alami yang mampu berikatan dengan ER β berpotensi dikembangkan sebagai agen neuroprotektif alternatif untuk menggantikan fungsi estrogen endogen.

Penelitian Ma'arif *et al.*, 2020 pada daun *Marsilea crenata* mengidentifikasi 34 senyawa terprediksi dari fraksi n-heksana, dengan tujuh di antaranya dipilih berdasarkan analisis ADME karena mampu melewati sawar darah otak (BBB) dan berpotensi sebagai agonis ER β . Senyawa seperti hydromorphone, 17 α -methyl-5-androstene-3 β ,17 β -diol, dioctylamine, dan 2-amino-3-(hexadecyloxy)-1-propanol menunjukkan nilai energi ikatan yang kompetitif dengan ligan endogen 17 β -estradiol. Interaksi molekuler melibatkan residu kunci seperti His475, Glu305, dan Arg346, yang juga merupakan bagian dari farmakofor penting ligan alami. Meskipun afinitasnya masih sedikit lebih rendah dibandingkan estradiol, keberhasilan identifikasi senyawa fitoestrogen ini menunjukkan bahwa *Marsilea crenata* berpotensi sebagai sumber kandidat terapi alami untuk neurodegenerasi akibat defisiensi estrogen.

Temuan ini diperkuat oleh penelitian Muslikh, 2023 yang mengevaluasi berbagai fitoestrogen flavonoid dan non-flavonoid terhadap reseptor TLR2, yang turut terlibat dalam mekanisme inflamasi pada neurodegenerasi. Hasil docking menunjukkan bahwa α -amyrin dan β -amyrin memiliki energi ikatan paling rendah (-9,51 dan -9,30 kkal/mol)

dibandingkan kontrol 17 β -estradiol (-8,66 kkal/mol). Interaksi residu dengan His318, Asp327, Tyr326, dan Phe325 pada TLR2 menegaskan potensi kedua senyawa dalam modulasi sinyal inflamasi. Analisis ADME memperlihatkan bahwa α - dan β -amyrin memenuhi aturan Lipinski, mampu menembus BBB, serta memiliki toksisitas rendah (kelas VI, LD50 > 5000 mg/kg).

Selain itu, senyawa 6-paradol dari *Zingiber officinale* berpotensi sebagai inhibitor enzim choline acetyltransferase (ChAT). Hasil *molecular docking* memperlihatkan energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan ligan alami choline, dengan interaksi pada residu kunci sisi katalitik enzim. Temuan ini menegaskan bahwa selain flavonoid, alkaloid, dan terpenoid, senyawa fenolik dari jahe juga memiliki peluang besar untuk dikembangkan sebagai kandidat terapi alzheimer melalui pendekatan kimia medisinal (Bare et al., 2022).

Dari hasil yang ditemui, penelitian ini sejalan dengan kajian literatur Amin *et al.*, 2025 yang menegaskan bahwa kimia medisinal memiliki peran krusial dalam pengembangan terapi pengobatan neurodegeneratif. Melalui pendekatan *in silico*, senyawa bioaktif dari produk alam dapat dievaluasi secara komprehensif mulai dari afinitas ikatan terhadap target enzim, stabilitas interaksi, hingga profil farmakokinetik dan toksisitas. Pendekatan ini tidak hanya mempercepat proses seleksi kandidat obat, tetapi juga menekan biaya penelitian dengan meminimalisasi kegagalan pada tahap uji *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini memperlihatkan bahwa kimia medisinal berfungsi sebagai fondasi awal dalam penemuan obat modern yang berbasis sumber daya alam.

Hal ini diperkuat oleh studi literatur Husen *et al.*, 2025 yang menyatakan bahwa kimia medisinal mampu menjadi jembatan antara eksplorasi produk alam dengan terapi modern. Melalui teknik komputasi, senyawa-senyawa aktif yang secara tradisional digunakan dapat dipetakan secara molekuler, sehingga mekanisme interaksinya dengan target biologis lebih mudah dipahami. Dengan demikian, kimia medisinal tidak hanya berperan dalam validasi ilmiah dari penggunaan empiris tanaman obat, tetapi juga dalam membuka peluang pengembangan terapi baru yang lebih aman dan efektif.

KESIMPULAN

Temuan utama menunjukkan bahwa berbagai senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, fenantrena, fitoestrogen, dan terpenoid memiliki potensi kuat sebagai inhibitor enzim kunci (AChE, BChE, BACE1), agonis reseptor ER β , serta modulator TLR2. Hasil

in silico melalui molecular docking, simulasi dinamika molekul, MM-GBSA, dan analisis ADME/Tox menunjukkan sebagian besar senyawa memiliki afinitas ikatan tinggi, stabilitas interaksi yang baik, serta profil farmakokinetik dan toksisitas yang mendukung. Keterbatasan utama dari penelitian ini adalah masih minimnya integrasi dengan data *in vitro* dan *in vivo*, serta adanya sejumlah senyawa yang meskipun menjanjikan, memiliki keterbatasan dalam penyerapan, bioavailabilitas, atau kemampuan menembus sawar darah otak. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu mengkombinasikan pendekatan *in silico* dengan validasi eksperimental untuk memastikan efektivitas dan keamanan kandidat obat. Secara praktis, hasil kajian ini memberikan implikasi bahwa produk alam dengan dukungan pendekatan kimia medisinal dapat dijadikan dasar dalam penemuan obat baru yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan untuk terapi neurodegeneratif, sekaligus mendorong pemanfaatan biodiversitas lokal sebagai sumber inovasi farmasi modern.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Dewi Maharani, K.(2025). Eksplorasi Senyawa Bioaktif Tumbuhan Lokal Sebagai Antioksidan Neuroprotektif Untuk Terapi Alzheimer. *Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1369–1375.
- Aqidatun Naffiah Choirunniza, S. Z. A. (2025). Molecular Docking, Pharmacokinetic, And Toxicity Studies Of Momordica balsamina AS BACE1 Inhibitors. *Jurnal Farmasi IKIFA*, 4(2), 54–66.
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Ujiana, W. O., Ra'o, P. Y. S., & Pada, K. (2022). Kajian in Silico 6-Paradol Sebagai Herbal Alternatif Pengobatan Penyakit Alzheimer. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2), 1–8. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i2.289>
- Desinta Nurohman Husen, Saeful Amin, Karina Budi Arti, & Maesaroh Maesaroh. (2025). Kimia Medisinal dan Masa Depan Pengobatan. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(2), 304–319. <https://doi.org/10.55606/klinik.v4i2.3989>
- Faisal Akhmal Muslikh, Rizki Rahmadi Pratama, M. E. G. (2023). Senyawa Fitoestrogen Untuk Potensi Terapi Penyakit Neurodegeneratif Terhadap Reseptor Tlr2: Pendekatan In Silico. *Accident Analysis and Prevention*, 183(2), 153–164.
- Hastuti, M. S., Wibowo, R. M., Muchlis, A., Nur, A., Hamzah, Z., Aini, Q., Prameswari, R., & Selatan, T. (2022). Pengenalan Penyakit Neurodegenerative Pada Lansia. *Prosiding Seminar Nasional LPPM UMJ*, 1–5. <http://jurnal.umj.ac.id/index.php/semnaskat>
- Ishola, A. A., Oyinloye, B. E., Ajiboye, B. O., & Kappo, A. P. (2021). Molecular docking studies of flavonoids from *Andrographis paniculata* as potential acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitors towards the treatment of neurodegenerative diseases. *Biointerface Research in*

- Applied Chemistry*, 11(3), 9871–9879.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC113.98719879>
- Islam, M. T., Aktaruzzaman, M., Saif, A., Hasan, A. R., Sourov, M. M. H., Sikdar, B., Rehman, S., Tabassum, A., Abeed-Ul-Haque, S., Sakib, M. H., Muhib, M. M. A., Setu, M. A. A., Tasnim, F., Rayhan, R., Abdel-Daim, M. M., & Raihan, M. O. (2024). Identification of acetylcholinesterase inhibitors from traditional medicinal plants for Alzheimer's disease using in silico and machine learning approaches. *RSC Advances*, 14(47), 34620–34636. <https://doi.org/10.1039/d4ra05073h>
- Ma'arif, B., Jatmiko, R. A., Megawati, D. S., Annisa, R., Sugihantoro, H., Muchlisin, M. A., Laswati, H., & Agil, M. (2020). Analisis in Silico Senyawa Fitokimia dari Fraksi n-Heksana Daun Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) sebagai Agen Neuroprotektif. *Journal of Islamic Pharmacy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.18860/jip.v5i1.9180>
- Maharani, A. D., Amin, S., Fauzan, N. N., & Sopiyan, N. (2025). Peran Senyawa Bioaktif Tumbuhan untuk Penyakit Degeneratif : Tinjauan Kimia Medisinal. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(2), 187–197.
- Martinengo, B., Diamanti, E., Uliassi, E., & Bolognesi, M. L. (2025). Medicinal Chemistry: A Key Driver in Achieving the Global Sustainable Development Goals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 68(7), 6916–6931. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c03016>
- Mohd Sairazi, N. S., & Sirajudeen, K. N. S. (2020). Natural Products and Their Bioactive Compounds: Neuroprotective Potentials against Neurodegenerative Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 5–7. <https://doi.org/10.1155/2020/6565396>
- Mursal, M., Kumar, A., Hasan, S. M., Hussain, S., Singh, K., Kushwaha, S. P., Arif, M., Kumar Singh, R., Singh, D., Mohammad, A., & Fatima, S. K. (2024). Role of natural bioactive compounds in the management of neurodegenerative disorders. *Intelligent Pharmacy*, 2(1), 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.09.006>
- Putri, R. G., Safithri, M., Husnawati, H., & Kurniasih, R. (2023). Penambatan Molekuler Senyawa Aktif Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Butirilkinesterase sebagai Kandidat Antialzheimer. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(1), 68. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.59676.68-85>
- Rajput, A., Sharma, P., Kumar, N., Kaur, S., & Arora, S. (2023). Neuroprotective activity of novel phenanthrene derivative from *Grewia tiliaefolia* by in vitro and in silico studies. *Scientific Reports*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29446-7>
- Saeful Amin, Reva Puspa Rizkia Nurassyifa, Najla Nisa Awalia, F. B. K. (2025). Literatur Review: Peran Kimia Medisinal dalam Penanganan Alzheimer dan Penyakit Neurodegeneratif. *Indonesian Research Journal on Education*, 5, 1079–1085.
- Sharifi-Rad, M., Lankatillake, C., Dias, D. A., Docea, A. O., Mahomoodally, M. F., Lobine, D., Chazot, P. L., Kurt, B., Tumer, T. B., Moreira, A. C., Sharopov, F., Martorell, M., Martins, N., Cho, W. C., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2020). Impact of natural compounds on neurodegenerative disorders: From preclinical to

- pharmacotherapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041061>
- Shoukat, S., Zia, M. A., Uzair, M., Attia, K. A., Abushady, A. M., Fiaz, S., Ali, S., Yang, S. H., & Ali, G. M. (2023). Bacopa monnieri: A promising herbal approach for neurodegenerative disease treatment supported by in silico and in vitro research. *Heliyon*, 9(11), e21161. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21161>
- Wang, S., Jiang, Y., Yang, A., Meng, F., & Zhang, J. (2024). The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases: An Unmet Medical and Social Need. *Aging and Disease*, 16(5), 0. <https://doi.org/10.14336/ad.2024.1071>
- YANG, M., WEI, H., XU, Y., & GAO, J. (2025). Exploring the potential mechanism of Andrographis paniculata compounds against neurodegenerative diseases based on network pharmacology and molecular docking. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 53(5), 100514. <https://doi.org/10.1016/j.cjac.2025.100514>