E-ISSN: 3025-0994
Halaman 320-329
Volume 4 Nomor 4 Tahun 2026

Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Dari Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) Terhadap Reseptor AChE Sebagai Kandidat Obat Alzheimer

Zahiroh Bissilmi Kafah[1], Ginayanti Hadisoebroto[2], Baiq Vera El Viera[3]

[1,2,3] Program Studi Farmasi, Universitas Al-Ghifari
e-mail: zahirohb1@gmail.com

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan kadar asetilkolin di otak, sehingga penghambatan enzim Acetylcholinesterase (AChE) menjadi salah satu strategi terapi. Tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) mengandung berbagai metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat inhibitor AChE. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis sifat fisikokimia, ADME, toksisitas, serta aktivitas senyawa aktif tanaman pegagan terhadap reseptor AChE melalui metode *in silico*. Analisis ADME dan toksisitas digunakan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan keamanan, sedangkan *molecular docking* digunakan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan berdasarkan nilai energi bebas ikatan (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), serta interaksi residu asam amino. Penelitian dilakukan menggunakan 32 senyawa, 17 Senyawa mampu berikatan dengan reseptor AChE dan didapatkan 6 senyawa terbaik yakni asiatic acid, ursolic acid, corosolic acid, kaempferol, luteolin, dan isorhamnetin dengan ligan pembanding donepezil. Hasil menunjukkan bahwa senyawa luteolin dan Asiatic acid memiliki profil *drug-likeness* yang lebih baik sebagai kandidat paling potensial karena memiliki energi ikatan dan Konstanta Inhibisi yang rendah serta memiliki interaksi molekul yang hampir sama dengan *native ligand*. Sedangkan senyawa corosolic acid memiliki energi ikatan terendah, yaitu -11,32 kcal/mol, tetapi kurang baik dalam interaksi molekul dengan *native ligand*. Interaksi terjadi pada residu penting seperti PHE A : 295, TYR A : 72, SER A : 293, PHE A : 338, TYR A : 337, TYR A : 341, TRP A : 286, TRP A: 86, HIS A : 447. Dengan demikian, metabolit sekunder tanaman pegagan berpotensi sebagai inhibitor AChE untuk terapi Alzheimer.

Kata Kunci: Centella Asiatica, Acetylcholinesterase, Molecular Docking, ADME, Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by decreased acetylcholine levels in the brain, so inhibition of the Acetylcholinesterase (AChE) enzyme is one of the therapeutic strategies. The Gotu kola plant (Centella asiatica L.) contains various secondary metabolites that have the potential as AChE inhibitor candidates. This study aimed to analyze the physicochemical properties, ADME, toxicity, and activity of the active compounds of the

Gotu kola plant against the AChE receptor through in silico methods. ADME and toxicity analysis are used to predict pharmacokinetic and safety profiles, while molecular docking is used to evaluate binding affinity based on the value of the binding free energy (ΔG), inhibition constant (Ki), and amino acid residue interactions. The study was conducted using 32 compounds, 17 compounds were able to bind to the AChE receptor and 6 best compounds were obtained, namely asiatic acid, ursolic acid, corosolic acid, kaempferol, luteolin, and isorhamnetin with the reference ligand donepezil. The results showed that luteolin and Asiatic acid compounds had better drug-likeness profiles as the most potential candidates because they had low binding energies and inhibition constants, and had almost the same molecular interactions as the native ligand. Meanwhile, corosolic acid had the lowest binding energy, at -11.32 kcal/mol, but had poor molecular interactions with the native ligand. Interactions occurred at important residues such as PHE A: 295, TYR A: 72, SER A: 293, PHE A: 338, TYR A: 337, TYR A: 341, TRP A: 286, TRP A: 86, HIS A: 447. Thus, secondary metabolites of Centella asiatica have potential as AChE inhibitors for Alzheimer's therapy.

Keywords : Centella Asiatica, Acetylcholinesterase, Molecular Docking, ADME, Alzheimer's.

LATAR BELAKANG

Penyakit Alzheimer adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling umum pada populasi yang lebih tua, dengan onset khas setelah usia 65, dan ditandai dengan penurunan fungsi kognitif dan mental yang lambat, bertahap dan ireversibel. Selain itu, penyakit ini memerlukan kehilangan memori yang cukup besar dan ketidakmampuan untuk membentuk ingatan baru, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan perilaku (Vecchio *et al.*, 2021). Secara patologis Alzheimer disebabkan oleh akumulasi plak β-amiloid, pembentukan *neurofibrillary tangles* dari protein tau, serta gangguan sistem neurotransmiter asetilkolin yang berperan penting dalam proses belajar dan memori (Pozzi *et al.*, 2022).

Menurunnya kadar asetilkolin (ACh) di otak penderita Alzheimer disebabkan oleh peningkatan aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE) yang memecah ACh pada celah sinaptik. Oleh karena itu, penghambatan enzim AChE menjadi salah satu strategi terapeutik utama dalam memperbaiki fungsi kognitif pasien Alzheimer. Terapi dengan AChE inhibitor seperti donepezil, rivastigmine, dan galantamine terbukti dapat meningkatkan kadar ACh dan memperlambat penurunan fungsi memori, meskipun efeknya bersifat simptomatik dan tidak menghentikan progresivitas penyakit (Vecchio *et al*., 2021). Tidak ada bukti yang jelas tentang adanya perbedaan efikasi dari ketiga obat ini (Ratu, 2016 dalam Tri *et al*., 2020). Selain itu, penggunaan obat sintetik ini sering menimbulkan efek samping seperti mual, bradikardia, dan gangguan gastrointestinal, sehingga diperlukan alternatif pengobatan yang lebih aman dan efektif (Kausar, 2020).

Pegagan dengan nama ilmiah *Centella asiatica* L. (CA) umumnya dikenal sebagai Gotu Kola atau Indian Pennywort, adalah tanaman tropis, asli negara-negara Asia Tenggara Sahraei *et al*., (2022). Pepohonan herba abadi ini tumbuh di daerah rawa dan berasal dari daerah tropis Asia di benua India, Pakistan, Asia Tenggara, Malaysia, Indonesia, beberapa daerah beriklim sedang di Cina, Jepang, Korea dan Taiwan serta sabuk khatulistiwa Afrika

Selatan, Madagaskar dan Amerika Selatan (Bandopadhyay *et al*., 2023). Pegagan adalah anggota dari family Apiaceae (Umbelliferae). Pegagan dilaporkan memiliki efek antioksidan yang tinggi, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, dan memiliki efek neuroprotektif yang berpotensi dalam terapi Alzheimer. Dengan adanya efek neuroprotektif dari Pegagan, tanaman ini dapat mengurangi pengendapan dari β-amyloid di hipokampus dimana deposit β-amyloid membangkitkan inflamasi neuro dan neurovaskular yang akan berkontribusi dalam neurodegenerasi pada pasien dengan penyakit Alzheimer (Gargita *et al*., 2023).

Daun pegagan mengandung komponen fitokimia seperti alkaloid, flavanoid, tanin, terpenoid, saponin, steroid, dan protein (Hapsari *et al*., 2017). Berdasarkan pada penelitian yang pernah dilakukan didapatkan hasil bahwa pada ekstrak herbal kimia pegagan mengandung senyawa utama yang yaitu senyawa triterpenoid (Tri *et al.*, 2020).

Sahraei dkk (2022) meneliti dampak dari daun pegagan (CA) dan ekstrak batang dalam model hewan terhadap kerusakan memori. Gangguan memori diinduksi pada tikus dewasa oleh infus intraserebral dari bahan kimia neurotoksin, kemudian hewan yang mengalami gangguan memori secara oral diobati dengan 150-300 mg/kg ekstrak CA selama 21 hari. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengobatan CA sangat meningkatkan kinerja memori tikus, dengan meningkatkan skor memori kerja dalam tugas Y-maceze. Selain itu, pengobatan CA secara signifikan mencegah kehilangan sel saraf di hippocampus tikus yang terganggu memori. Studi ini menunjukkan bahwa CA memiliki efek menguntungkan pada memori dan fungsi kognitif.

Dalam penelitian ini, pendekatan komputasi (*in silico*) pada pegagan adalah salah satu metode pengembangan obat dengan tujuan mendapatkan suatu kandidat senyawa yang dapat digunakan sebagai obat alzheimer. Metabolit sekunder dari senyawa pada pegagan akan diuji sifat fisikokimia, ADME dan toksisitas, selanjutnya akan ditambatkan dengan reseptor AChE yang berikatan dengan ligan alami Donepezil. Hasil dari penambatan tersebut diharapkan dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas sebagai kandidiat obat Alzheimer.

METODE

Penelitian komputasi (*in silico*) ini diawali dengan preparasi makromolekul reseptor *Acetylcholinesterase* (AChE, PDB ID: 4EY7) yang diunduh melalui Protein Data Bank. Preparasi struktur protein meliputi pemisahan molekul air dan ligan alami yang dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio, kemudian dilakukan minimisasi energi stuktur 3D dari 32 senyawa ligan uji asal tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) yang bersumber dari basis data PubChem. Selanjutnya, seluruh senyawa uji dianalisis dengan prediksi toksisitas via server ProTox-III. Kemudian dievaluasi sifat fisikokimianya berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* dan dilanjutkan analisis profil farmakokinetik ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) melalui server pkCSM.

Simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*) dijalankan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools. Metode penambatan terlebih dahulu divalidasi melalui proses *redocking* ligan alami ke situs aktif reseptor AChE pada koordinat pusat X: -13,988; Y: -43,906; Z: 27,109 dengan dimensi ukuran *grid box* 40x40x40, di mana nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebesar 0.685 Å, energi bebas ikatan (ΔG) sebesar -11,46 (kcal/mol), dan

konstanta inhibisi (K_i) sebesar 4.01 µM . yang ditetapkan sebagai kriteria keberhasilan validasi. Setelah valid, sebanyak 17 senyawa uji yang lolos dan memenuhi parameter sampai dengan profil farmakokinetik ADMET ditambatkan pada koordinat spesifik yang sama untuk memperoleh energi bebas ikatan (ΔG),RMSD, *Konstanta Inhibisi* (K_i) serta pemetaan interaksi residu asam amino (ikatan hidrogen dan hidrofobik) kemudian dianalisis dan divisualisasikan dalam bentuk 2D dan 3D menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pegagan adalah tanaman asia tenggara yg tumbuh didaerah tropis dan dikenal secara etnofarmakologi memiliki aktivitas neuroprotektif sebagai kandidat solusi terapeutik dari penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE) yang menyebabkan penurunan asetilkolin di otak pada penderita alzheimer. Penelitian ini membuktikan secara komputasi (*in silico*) terkait potensi molekuler dari kandidat senyawa unggul metabolit sekunder tanaman pegagan berdasarkan hasil skrining virtual 32 senyawa uji menggunakan *web server* ProTox-III, pkCSM dan analisis *Lipinski's Rule of Five*.

Diperoleh 17 senyawa uji memenuhi parameter toksisitas,profil farmakokinetik dan fisikokimia, kemudian 17 senyawa uji ditambatkan pada koordinat spesifik validasi metode yang menunjukkan bahwa seluruh ligan mampu berikatan pada sisi aktif AChE. Ikatan kompleks ligan dengan reseptor tersebut memperkuat hasil uji in vivo yang dilakukan Sahraei dkk (2022) meneliti dampak dari daun pegagan dan ekstrak batang dalam model hewan terhadap kerusakan memori.

Gangguan memori diinduksi pada tikus dewasa oleh infus intraserebral dari bahan kimia neurotoksin, tikus mengalami gangguan memori secara oral diobati dengan 150-300 mg/kg ekstrak pegagan selama 21 hari. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengobatan pegagan sangat meningkatkan kinerja memori tikus, dengan meningkatkan skor memori kerja dalam tugas Y-maceze.

Selain itu, pengobatan pegagan secara signifikan mencegah kehilangan sel saraf di hippocampus tikus yang terganggu memori dan memperbaiki fungsi kognitif. Setelah 17 senyawa uji ditambatkan pada sisi aktif reseptor AChE dilakukan pemetaan interaksi residu asam amino dan divisualisasikan dalam bentuk 2D dan 3D menggunakan BIOVIA Discovery Studio dan diperoleh 6 senyawa terbaik, kemudian diambil 2 senyawa unggul yang paling potensial untuk kandidat pengobatan terapi Alzheimer. Berikut hasil skrining identifikasi dan analisis senyawa uji yang disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil skrining identifikasi dan analisis senyawa uji tanaman pegagan terhadap protein target menggunakan *web server* ProTox-III, pkCSM dan *Lipinski's Rule of Five*

Total awal Senyawa uji	Setelah skrining uji toksisitas, farmakokinetik dan fisikokimia	Senyawa uji terbaik	Kandidat senyawa unggul
Madecassic Acid, Asiatic Acid, Betulinic Acid, Ursolic acid, Maslinic Acid, Corosolic Acid, Carotenoids, Squalene, Masticadienonic acid, Asiaticumine A, Centelloside D, Quercetin, Kaempferol, Rutin, Luteolin, Apigenin, Naringin, Hesperidin, Myricetin, Isorhamnetin, Anthocyanins, Catechin, Gallic acid, Caffeic acid, Chlorogenic Acid, Ferulic Acid, p-Coumaric acid, Sinapic acid, Protocatechuic acid, β-Sitosterol, Stigmasterol, Campesterol	Madecassic acid, Asiatic acid, Betulinic acid, Ursolic acid, Maslinic acid, Corosolic acid, Kaempferol, Luteolin, Apigenin, Isorhamnetin, Gallic acid, Caffeic acid, p-coumaric acid, Masticadienonic acid, Asiaticumine A, Ferulic Acid, Sinapic Acid	Asiatic acid, Ursolic Acid, Corosolic Acid, Kaempferol, Luteolin, Isorhamnetin	luteolin dan Asiatic acid
Total = 32 Senyawa	Total = 17 senyawa	Total = 6 senyawa	Total = 2 senyawa

Studi *molecular docking* (penambatan molekul) dapat digunakan untuk memprediksi bioaktivitas suatu senyawa sebelum dilakukannya analisa percobaan di laboratorium. Keunggulan dari metode ini dapat mengurangi penggunaan hewan coba, alat, bahan dan biaya, serta dapat memvisualisasikan mekanisme ligan terhadap targetnya dan optimasi

bentuk senyawa dari ligan tersebut (Mirza, 2019). Proses penambatan terhadap ligan senyawa uji dilakukan menggunakan prosedur yang sama seperti pada tahap validasi metode (*redocking*), yaitu dengan mempertahankan lokasi sisi aktif reseptor yang identik seperti pada tahap *redocking* ligan pembanding Donepezil. Koordinat *grid box* yang digunakan dalam penelitian ini ditetapkan pada X: -13.988; Y: -43.906; dan Z: 27.109, karena pada posisi tersebut diperoleh nilai RMSD terbaik sebesar 0.685 Å dengan menggunakan metode GA Dock ligan.

Evaluasi afinitas ligan terhadap reseptor dilakukan berdasarkan beberapa parameter, yaitu nilai RMSD, energi bebas ikatan (ΔG), Ki, dan jenis residu asam amino yang terlibat dalam interaksi, serta jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk. Nilai ΔG menunjukkan kekuatan afinitas antara ligan dan reseptor, dimana semakin kecil nilai energi ikatan yang dihasilkan, maka semakin tinggi pula afinitas ligan terhadap reseptor tersebut dan *Konstanta Inhibisi* (Ki) semakin kecil nilai yang di dapatkan maka semakin tinggi daya hambat terhadap reseptor. Ligan uji yang menunjukkan kesamaan residu asam amino serta jumlah ikatan hidrogen dengan *native ligand* (ligan alami) mengindikasikan adanya kemiripan pola interaksi dan kesamaan interaksi tersebut dapat mencerminkan potensi aktivitas biologis yang serupa. Pada penelitian ini, proses *molecular docking* dilakukan terhadap seluruh ligan yang telah melalui tahap optimasi menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools. Hasil *docking* senyawa terbaik dari seluruh ligan yang dapat berikatan terhadap reseptor Acetylcholinesterase (AChE) disajikan pada tabel 2.

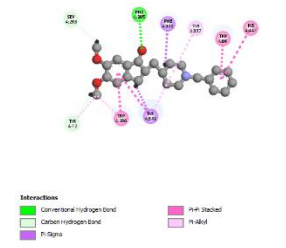
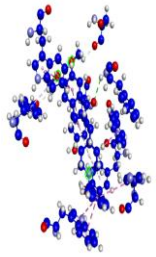
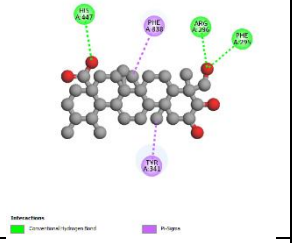
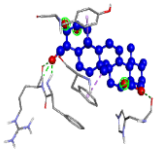
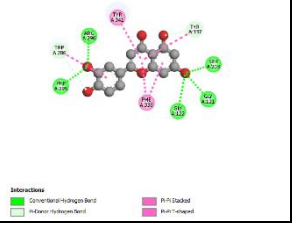
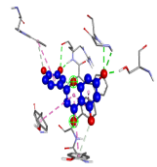
Tabel 2. Perbandingan Hasil Penambatan Molekul Senyawa Ligan Uji Terbaik Dengan Native Ligan

No.	Nama Ligan	Parameter				
		RMSD (Å)	**ΔG (kcal/mol)**	**Ki (μM)**	**Residu Asam Amino**	**Interaksi Molekul**
1.	**Donepezil (Native Ligan)**	0.685	-11.46	4.01	PHE A : 295 TYR A : 72 SER A : 293 PHE A : 338 TYR A : 337 TYR A : 341 TRP A : 286 TRP A : 86 HIS A : 447	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrogen Pi-Sigma Pi-Alkyl Pi-Sigma Pi-Sigma Pi-Pi Stacked Pi-Pi Stacked
2.	Asiatic acid	0.041	-9.29	0.156	PHE A : 295 HIS A : 447	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrogen

					PHE A : 338 TYR A : 341	Pi-Sigma Pi-Sigma
3.	Ursolic Acid	0.016	-10.35	0.026	HIS A : 447 TRP A : 286 TYR A : 341 PHE A : 338	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrogen Pi-Sigma Pi-Sigma
4.	Corosolic Acid	0.058	-11.32	0.005	PHE A : 338 TYR A : 341 TRP A : 286	Pi-Sigma Pi-Sigma Ikatan Hidrogen Donor Pi
5.	Kaempferol	0.037	-9.55	0.1008	SER A : 293 TYR A : 337 TYR A : 341	Ikatan Hidrogen Ikatan Hidrogen Donor Pi Pi-Pi Stacked
6.	Luteolin	0.481	-9.56	0.098	TYR A : 337 TRP A : 286 PHE A : 295 PHE A : 338 TYR A : 341	Ikatan Hidrogen Donor Pi Ikatan Hidrogen Donor Pi Ikatan Hidrogen Pi-Pi Stacked Pi–Pi T-shaped
7.	Isorhamnetin	0.110	-9.73	0.073	TYR A : 337 PHE A : 295 TYR A : 341 TRP A : 286 PHE A : 338	Ikatan Hidrogen Donor Pi Ikatan Hidrogen Pi-Alkyl Pi-Sigma Pi-Pi Stacked

Hasil *molecular docking* ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa aktif dari pegagan berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor AChE yang dapat mendukung terapi penyakit Alzheimer. Penghambatan enzim AChE merupakan salah satu strategi terapi pada penyakit Alzheimer, karena Acetylcholinesterase (AChE) merupakan enzim kunci dalam sistem kolinergik otak yang berperan dalam hidrolisis neurotransmitter asetilkolin (ACh) pada sinaps untuk mengakhiri transmisi sinyal kolinergik, dan oleh karena itu fungsi AChE sangat vital untuk kognisi, memori, dan pembelajaran (Grabowska *et al*., 2025). Analisis residu asam amino menunjukkan bahwa beberapa ligan uji berinteraksi dengan residu penting pada sisi aktif enzim AChE seperti PHE A : 295, TYR A : 72, SER A : 293, PHE A : 338, TYR A : 337, TYR A : 341, TRP A : 286, TRP A: 86, HIS A : 447 melalui interaksi ikatan hidrogen, Pi-Pi Stacked, Pi-Sigma, dan Pi-Alkyl. Interaksi tersebut berperan dalam menstabilkan kompleks ligan–reseptor yang menunjukkan bahwa senyawa aktif dari pegagan berpotensi berikatan pada sisi aktif enzim AChE.

Tabel 3. Kesimpulan data berdasarkan hasil penelitian senyawa unggul pada tanaman pegagan yang berperan penting dalam menghambat reseptor AChE terhadap penyakit alzheimer

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme		Ekskresi	
	CaCo2 (>0.9)	IA (>30%)	VDss (>0,45)	LogBB (>0,3)	LogPS (>-2)	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor	Cl	OCT2
KODE ID 4EY7 (Donepezil) Ligan pembanding	1.273	93.707	1.266	0.157	-1.464	√	√	0.987	√
Asiatic acid	0.479	62.855	-1.095	0.538	-4.419	-	-	0.202	-
Luteolin	0.096	81.13	1.153	-0.907	-2.251	-	-	0.495	-
	Kelas Toksisitas		Aturan Lipinskie			Visualisasi 2D		Visualisasi 3D	
4EY7 (Donepezil)	4		memenuhi						
Asiatic acid	4		Memenuhi						
Luteolin	5		Memenuhi						

Berdasarkan hasil analisis yang tersaji pada tabel 3 menunjukkan bahwa senyawa unggul yang didapat adalah senyawa luteolin (golongan flavonoid) dan asiatic acid (golongan

triterpenoid). Senyawa luteolin memiliki berat molekul yang rendah sebesar 286.24 g/mol dan nilai log p sebesar 2.28, nilai kelarutan air (logS) -3.094 (log mol/L), nilai VDss sebesar 1.153 *(log L/kg)* sehingga berpotensi memiliki keseimbangan yang baik antara kelarutan dan permeabilitas membran dan mendukung sebagai kandidat obat oral. Selain itu, Menurut (Kunjumon et al., 2022) senyawa flavonoid berperan sebagai antioksidan kuat dalam menghambat stres oksidatif terkait degenerasi saraf. Dan juga, dilaporkan berkontribusi terhadap kegiatan biologis yang dapat mendukung neuroproteksi pada Alzheimer karena sifat antioksidannya mampu menetralkan radikal bebas yang menjadi salah satu faktor patogenik penyakit Alzheimer (Rahmat & Putri, 2024).

Sedangkan Asiatic acid menunjukkan nilai logBB positif sebesar 0.538 yang mengindikasikan potensi penetrasi ke otak memenuhi parameter penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, sehingga senyawa ini mampu menembus BBB (*Blood-Brain Barrier*) dan memiliki potensi terapeutik yang lebih besar. Dalam jurnal (Sutardi, 2016) menyebutkan bahwa Triterpenoid berfungsi meningkatkan fungsi mental dan memberi efek menenangkan.

Senyawa ini juga dapat merevitalisasi pembuluh darah sehingga memperlancar peredaran darah menuju otak. Selain itu, Asiatic acid juga memenuhi parameter profil keamanan metabolisme dan eksresi seperti luteolin yang rendah risiko interaksi obat dibandingkan dengan donepezil yang bertindak sebagai inhibitor enzim sitokrom P450 (CYP2D6 dan CYP3A4). Sifat inhibitor terhadap isoenzim tertsebut meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat-obat, terutama pada pasien yang menggunakan terapi kombinasi. Kondisi ini dapat memengaruhi kadar obat dalam plasma dan berpotensi meningkatkan risiko efek samping apabila tidak dikelola dengan baik.

SIMPULAN

Meskipun corosolic acid memiliki energi ikatan terendah, luteolin dan asiatic acid teridentifikasi sebagai kandidat inhibitor AChE paling potensial. Kedua senyawa ini menunjukkan profil kemiripan obat (*drug-likeness*) yang baik, tingkat toksisitas yang aman, serta pola interaksi residu asam amino yang paling identik dengan obat standar Donepezil. Senyawa hasil komputasi tersebut layak dilanjutkan dan dikonfirmasi ke tahap analisis selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

Bandopadhyay, S., Mandal, S., Ghorai, M., Kumar, N., Kumar, M., Arabinda, R., Jarosław, G., Pérez, J. M., Lastra, D., & Dey, A. (2023). *Therapeutic Properties And Pharmacological Activities Of Asiaticoside And Madecassoside : A Review*. *September 2022*, 593–608. Https://Doi.Org/10.1111/Jcmm.17635

Gargita, I. N., Guna, A., & Yustiantara, I. P. S. (2023). *Potensi Pegagan (Centella Asiatica) Sebagai Pengobatan Alzheimer*. *2*, 1–12.

Grabowska, W., Bijak, M., Szelenberger, R., Gorniak, L., Podogrocki, M., Harmata, P., & Cichon, N. (2025). *Acetylcholinesterase As A Multifunctional Target In Amyloid- Driven Neurodegeneration : From Dual-Site Inhibitors To Anti-Agregation Strategies*. 1–18.

Hapsari, W. S., Yuliastuti, F., Putri, M., & Pradani, K. (2017). *Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Herba Pegagan Dan Analisa Rendemen*. 471–476.

Kausar, M. A. (2020). *Ache Inhibition Study For Alzheimer ' S Disease Treatment : An In-Silico Study*. *32*(24), 119–125. Https://Doi.Org/10.9734/JPRI/2020/V32i2430817

Kunjumon, R., John, A., & Baby, S. (2022). Phytomedicine Plus Centella Asiatica : Secondary Metabolites , Biological Activities And Biomass Sources. *Phytomedicine Plus*, *2*(1), 100176. Https://Doi.Org/10.1016/J.Phyplu.2021.100176

Mirza, D. M. (2019). *STUDI IN SILICO DAN IN VITRO AKTIVITAS DAUN Marsilea Crenata C Presl . Oleh : DENIS MERY MIRZA STUDI IN SILICO DAN IN VITRO AKTIVITAS DAUN Marsilea Crenata C Presl .*

Pozzi, F. E., Conti, E., Appollonio, I., & Ferrarese, C. (2022). *Predictors Of Response To Acetylcholinesterase Inhibitors In Dementia : A Systematic Review*.

Rahmat, S., & Putri, A. S. (2024). *No Title*. *04*.

Sahraei, R., Aminyavari2, S., Hosseini, M., Hassanzadeh-Taheri, M., & Foadoddini3, M. (2022). *Research Paper: The Ameliorative Impact Of*. *13*(1), 25–34.

Sutardi. (2016). *KANDUNGAN BAHAN AKTIF TANAMAN PEGAGAN DAN KHASIATNYA UNTUK MENINGKATKAN SISTEM IMUN TUBUH Bioactive Compounds In Pegagan Plant And Its Use For Increasing Immune System*. Https://Doi.Org/10.21082/Jp3.V35n3.2016.P121-130

Sugiyono. (2021). Metode Penelitian Pendidikan (Kuantitatif, Kualitatif, Kombinasi, R&D Dan Penelitian Pendidikan). Alfabeta.

Sugiyono. (2022). Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan R&D. Alfabeta.

Tri, Y., Reubun, A., Kumala, S., & Setyahadi, S. (2020). *Penghambatan Enzim Asetilkolinesterase Dari Ekstrak Herba Pegagan (Centella Asiatica (L .) Urb), Ekstrak Daun Kelor (Moringa Oleifera Lam .) Dan Kombinasinya Inhibition Of Acetylcholinesterase By Extracts Of Gotu Kola (Centella Asiatica (L .) Urb), Moringa (Moringa Oleifera Lam .) Leaves , And Their Combinations*. *17*(02), 451–458.

Vecchio, I., Sorrentino, L., Paoletti, A., Marra, R., & Arbitrio, M. (2021). *The State Of The Art On Acetylcholinesterase Inhibitors In The Treatment Of Alzheimer ' S Disease*. Https://Doi.Org/10.1177/11795735211029113