



Research article

Analisis Quercetin *Moringa oleifera* terhadap Inhibisi Acetylcholinesterase (AChE) pada Terapi Alzheimer dengan Pendekatan *In Silico*

JULIA ANGELINA SAFITRI¹, TAMAM JAUHAR², PETER GUNAWAN TANDEAN³,

ERIC MAYO DAGRADI⁴

^{1,2,3,4} Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

Alamat email penulis korespondensi: Tamamjauhar85@gmail.com

Abstract

Many plants contain active compounds that can be used to treat various diseases. One of these plants is *Moringa oleifera* Lam. (drumstick tree), which is known for its benefits in treating Alzheimer's disease. The active compound quercetin found in *Moringa oleifera* has the ability to inhibit acetylcholinesterase (AChE), one of the primary causes of Alzheimer's disease. Quercetin also has similar potential and functions to donepezil, a drug commonly used in Alzheimer's therapy. This study aimed to examine the role of quercetin in inhibiting AChE as part of Alzheimer's therapy using an *in silico* approach. The research utilized molecular docking, pharmacokinetic ADME predictions, and toxicity predictions to evaluate the active compound quercetin. The results showed that quercetin has similar potential to donepezil in inhibiting AChE, as they both share the same binding sites. Pharmacokinetic predictions revealed that quercetin is well-absorbed in the intestine and has better skin permeability compared to donepezil, although its ability to cross the Blood-Brain Barrier (BBB) is limited. Quercetin has a limited distribution in the body, a high binding affinity to plasma proteins, and acts as an inhibitor of CYP1A2 and CYP2C9 enzymes. Additionally, quercetin is effectively excreted by the body. It is predicted to have potential as an oral medication and is categorized as a class III compound based on its LD50 toxicity value

Keywords : *Alzheimer's disease, In silico, Acetylcholinesterase (AChE), Moringa oleifera, Quercetin.*

Abstrak

Sebagian besar tumbuhan memiliki kandungan zat aktif yang dapat digunakan sebagai pengobatan berbagai penyakit. Salah satu tumbuhan tersebut adalah daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.), yang diketahui bermanfaat dalam pengobatan penyakit Alzheimer. Kandungan senyawa aktif *quercetin* dalam *Moringa oleifera* mampu menghambat enzim *acetylcholinesterase* (AChE), salah satu penyebab utama penyakit Alzheimer. Selain itu, *quercetin* juga memiliki potensi dan fungsi yang serupa dengan donepezil, obat yang umum digunakan dalam terapi Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran senyawa *quercetin* yang terkandung dalam daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) terhadap inhibisi AChE pada terapi Alzheimer melalui studi *in silico*. Penelitian dilakukan menggunakan pendekatan *in silico* melalui *molecular docking*, prediksi farmakokinetik ADME, dan prediksi toksisitas pada senyawa aktif *quercetin*. Hasil studi menunjukkan bahwa *quercetin* memiliki potensi yang sama dengan donepezil sebagai kontrol dalam menghambat AChE, karena memiliki daerah ikatan yang sama. Parameter farmakokinetik menunjukkan bahwa *quercetin* dapat diabsorpsi dengan baik pada usus dan memiliki permeabilitas pada kulit yang lebih baik dibandingkan donepezil, meskipun kemampuannya dalam menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB) terbatas. *Quercetin* memiliki kemampuan distribusi yang terbatas dalam tubuh dan lebih banyak terikat pada protein plasma, berperan sebagai inhibitor enzim CYP1A2 dan CYP2C9, serta dapat diekskresikan dengan baik oleh tubuh. *Quercetin* diprediksi memiliki potensi sebagai obat oral dan termasuk dalam kategori toksisitas III berdasarkan nilai LD50.

Kata kunci : Penyakit Alzheimer, *In silico*, *Acetylcholinesterase* (AChE), daun kelor (*Moringa oleifera*), *Quercetin*.

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah salah satu jenis penyakit otak. Penyakit ini merupakan penyakit degeneratif, yang berarti akan memburuk seiring berjalannya waktu. Kerusakan atau hancurnya sel saraf (neuron) di bagian otak yang terlibat dalam proses berpikir, belajar, dan memori (fungsi kognitif) akan menyebabkan munculnya gejala (Alzheimer's Association, 2020; Alzheimer's Association, 2023). Secara umum gejala AD dapat dibagi menjadi kategori kognitif dan nonkognitif. Gejala kognitif meliputi perubahan memori, orientasi yang buruk terhadap tempat dan waktu, serta berkurangnya perhatian (Brust, 2019).

Sekitar 27,9% orang Indonesia menderita AD, dan lebih dari 4,2 juta orang di Indonesia menderita demensia (Nuryati & Handayani, 2024). *Acetylcholinesterase*

(AChE) merupakan enzim kolinergik yang terutama ditemukan pada pertemuan neuromuskular postsinaps (*postsynaptic neuromuscular junctions*), khususnya pada otot dan saraf. Enzim ini memecah atau menghidrolisis *acetylcholine* (ACh), yang merupakan neurotransmitter alami, menjadi asam asetat dan *choline* (Trang & Khandar, 2023). Menurut hipotesis kolinergik penurunan sintesis ACh merupakan penyebab utama AD. Donepezil adalah turunan piperidin yang berfungsi sebagai inhibitor AChE di pusat saraf, terutama digunakan untuk pengobatan AD. Obat ini meningkatkan ketersediaan ACh di sinaps dan transmisi kolinergik dengan mengikat AChE secara reversibel. Selain itu, obat ini juga bersifat sebagai neuroprotektif dengan meningkatkan jumlah reseptor nikotinik pada neuron kortikal. Efek samping paling umum dari donepezil meliputi mual, diare, dan muntah.

Daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.), salah satu tanaman dari keluarga *Moringaceae*, berasal dari India tetapi kini banyak tumbuh di negara Afrika dan Asia. Kandungan bioaktif di dalamnya termasuk vitamin, karotenoid, polifenol, asam fenolat, flavonoid, alkaloid, glukosinolat, isotiosianat, tannin, dan saponin. Dengan demikian tanaman ini dapat berfungsi sebagai antimikroba, antihiperkolesterolemia, antitumor, antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan (Mahaman *et al.*, 2018). *Quercetin* (3,5,7,30,40-pentahydroxyflavone), suatu flavonoid dominan, biasanya ditemukan pada tumbuhan yang dapat dimakan. *Quercetin* dapat melewati *blood-brain barrier* (BBB) dan memiliki efek neuroprotektif pada gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson (PD) dan AD (Qi *et al.*, 2020). *Quercetin* dapat menghambat AChE dengan cara berinteraksi secara hidrofobik dan membentuk ikatan hidrogen yang kuat dengan enzim tersebut. Hal ini menyebabkan aktivitas hidrolisis ACh berkurang, sehingga kadar ACh di celah sinaptik meningkat (Khan *et al.*, 2020).

Atas dasar latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas dari *Moringa oleifera* yang memiliki kandungan flavonoid yaitu *quercetin*, dan diharapkan mampu menjadi terapi alternatif untuk penyakit Alzheimer. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *in silico* dengan menguji senyawa aktif *quercetin* untuk mengetahui efek inhibisi *acetylcholinesterase* (AChE) pada penyakit Alzheimer.

Metode penelitian *in silico* memiliki kemampuan untuk membuat prediksi, saran, atau keputusan yang berdampak pada lingkungan nyata atau virtual dengan tingkat otonomi yang berbeda, serta berperan penting dalam menemukan calon obat yang menguntungkan dan hemat biaya.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian menggunakan *One Shot Experimental Study*. Penelitian ini menggunakan metode atau studi *in silico* dengan beberapa tahapan penyelesaian yaitu mengolah dan menginterpretasikan data yang diperoleh dari database dan perangkat lunak. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Komputasi dan Bioinformatika, CV. Delta Science, Situbondo, Jawa Timur, Indonesia untuk penelitian ini dilakukan selama bulan Maret sampai dengan bulan Juli 2024.

HASIL PENELITIAN

Membahas Kandungan Senyawa Aktif *Moringa oleifera*

Kandungan dari senyawa aktif yang terdapat pada *Moringa oleifera*, yaitu *quercetin* dapat diakses melalui web (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan struktur dari *acetylcholinesterase* (AChE) dapat diakses pada database Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Prediksi bioavailabilitas pada senyawa aktif *quercetin* dan senyawa kontrol donepezil dapat diakses melalui software WAY2DRUG PASS online. Interpretasi hasil dari prediksi kedua senyawa ini menggunakan nilai P_a (*Potensial Activity*).

Berdasarkan hasil analisis komparatif antara *quercetin* dan donepezil pada Tabel 1, dapat disimpulkan bahwa *quercetin* menunjukkan beberapa aktivitas biologis yang potensial, terutama sebagai *antioksidan* (nilai 0,872) dan *lipid peroxidase inhibitor* (0,788), yang lebih tinggi dibandingkan donepezil. Namun, dalam konteks aktivitas terkait sistem kolinergik, seperti inhibisi enzim *acetylcholinesterase* (AChE), *butyrylcholinesterase* (BuChE), stimulasi pelepasan asetilkolin, serta antagonisme terhadap reseptor kolinergik (termasuk reseptor muskarinik M3), *quercetin* tidak

menunjukkan potensi (nilai 0) jika dibandingkan dengan donepezil yang memiliki aktivitas cukup signifikan.

Tabel 1. Prediksi Bioavailabilitas Senyawa Aktif *Quercetin* dan Donepezil.

Parameter	<i>Quercetin</i>	Donepezil
<i>Acetylcholine neuromuscular blocking agent</i>	0.512	0.561
<i>Antioxidant</i>	0.872	0.000
<i>Lipid peroxidase inhibitor</i>	0.788	0.182
<i>Cholinergic</i>	0.000	0.788
<i>Butyrylcholinesterase inhibitor</i>	0.000	0.135
<i>Acetylcholine release stimulant</i>	0.000	0.128
<i>Cholinergic antagonist</i>	0.000	0.100
<i>Acetylcholine antagonist</i>	0.000	0.094
<i>Acetylcholine muscarinic antagonist</i>	0.000	0.081
<i>Acetylcholine M3 receptor antagonist</i>	0.000	0.065

Molecular docking digunakan untuk menunjukkan seberapa kuat *binding affinity* antara ligan dan protein reseptor. Hal ini bertujuan untuk mengetahui kekuatan prediksi dari interaksi antara reseptor dan ligan, yaitu semakin rendah atau negatif skornya, maka semakin tinggi afinitas pengikatannya. Berdasarkan data *molecular docking* yang telah dilakukan pada *acetylcholinesterase* (AChE), *binding affinity* atau energi yang dihasilkan donepezil sebagai kontrol lebih rendah dibandingkan *quercetin* sebagai senyawa aktif.

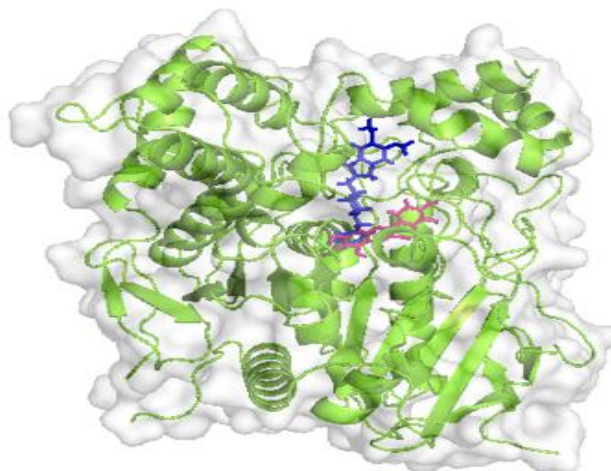
Lebih lanjut, hasil *molecular docking* terhadap AChE menunjukkan bahwa *binding affinity* donepezil lebih rendah (lebih negatif) dibandingkan *quercetin*, menandakan bahwa donepezil memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap target reseptor AChE. Hal ini konsisten dengan fungsinya sebagai obat standar dalam terapi penyakit Alzheimer.

Secara keseluruhan, meskipun quercetin tidak menunjukkan potensi dalam modulasi sistem kolinergik secara langsung, namun aktivitas antioksidan dan perannya sebagai inhibitor lipid peroksidasi menunjukkan bahwa senyawa ini masih memiliki relevansi terapeutik, khususnya dalam konteks stres oksidatif yang juga terlibat dalam patofisiologi penyakit neurodegeneratif. Oleh karena itu, quercetin berpotensi sebagai kandidat *adjuvant therapy* yang mendukung kerja agen kolinergik seperti donepezil.

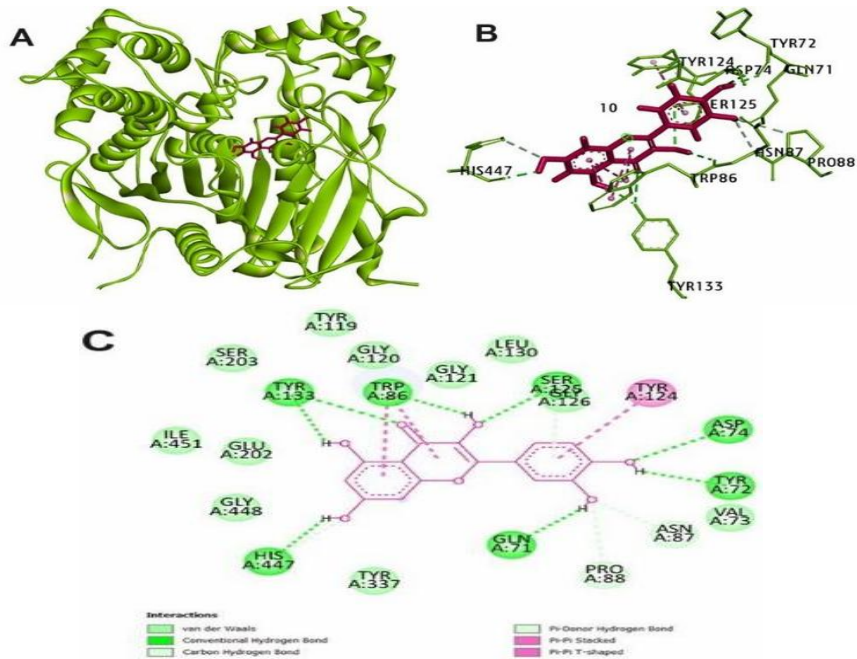
Tabel 2. Hasil *Molecular Docking* Prediksi Energi Ikatan Pada *Quercetin* dan Donepezil Terhadap Protein *Acetylcholinesterase* (AChE).

No.	Senyawa	Skor <i>Binding Affinity/Energi Senyawa</i>
1.	<i>Quercetin</i>	-352.2
2.	Donepezil	-417.2

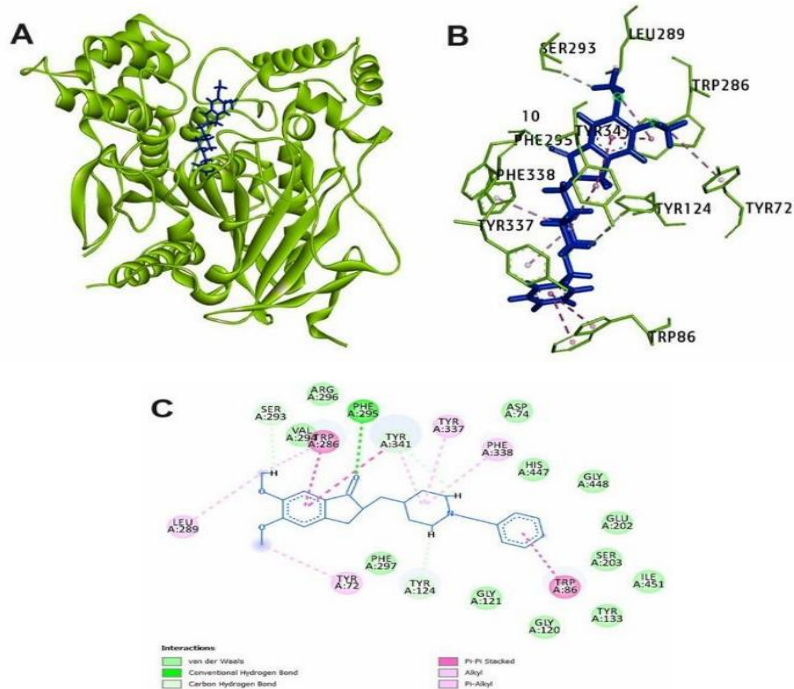
Hasil *molecular docking* sesuai dengan data pada (Tabel 2) menunjukkan bahwa *binding affinity* terhadap AChE yang dimiliki donepezil lebih rendah, yaitu -417.2 dibandingkan dengan *quercetin* yang bernilai -352.2. Meskipun donepezil sebagai kontrol memiliki energi ikatan yang lebih besar, namun *quercetin* tetap menunjukkan efektifitas terhadap AChE sebagai anti-Alzheimer.



Gambar 1. Tampilan 3D Kompleks *Quercetin* dan Donepezil terhadap Protein *Acetylcholinesterase* (AChE). Warna merah menunjukkan *quercetin*. Warna biru menunjukkan donepezil. Warna hijau menunjukkan protein *acetylcholinesterase* (AChE).



Gambar 2. Struktur 3D dan 2D Interaksi *Quercetin* terhadap Protein *Acetylcholinesterase* (AChE). A-B. Struktur 3D kompleks ligand–protein, C. Struktur 2D kompleks ligand–protein.



Gambar 3. Struktur 3D dan 2D Interaksi *Donepezil* terhadap Protein *Acetylcholinesterase* (AChE). A-B. Struktur 3D kompleks ligan–protein, C. Struktur 2D kompleks ligan–protein.

Binding site pada *quercetin* dan donepezil memiliki beberapa kesamaan, seperti pada *binding affinity*. Senyawa aktif *quercetin* dan donepezil menunjukkan interaksi yang berada di daerah inhibitor protein *acetylcholinesterase* (AChE). Berdasarkan gambar yang didapatkan, telah ditunjukkan bahwa *quercetin* dan donepezil memiliki sisi aktif pada *acetylcholinesterase* (AChE). Terdapat beberapa jenis ikatan pada senyawa aktif *quercetin* dan donepezil sebagai kontrol pada protein AChE, meliputi ikatan *van der waals*, *conventional hydrogen bond*, *carbon hydrogen bond*, *Pi-donor hydrogen bond*, *Pi-Pi stacked*, dan *Pi-Alkyl*. Energi ikatan yang dihasilkan *quercetin* dengan AChE menunjukkan ikatan yang lebih tinggi dari donepezil, yakni -352.2 kJ/mol. Energi yang dihasilkan donepezil dengan AChE menunjukkan ikatan yang lebih rendah, yakni -417.2 kJ/mol, sehingga semakin rendah energi ikatan, maka semakin kuat interaksi antara ligan senyawa aktif dengan protein target (Tang *et al.*, 2022). Pengikatan *quercetin* pada AChE juga memiliki daerah yang sama dengan daerah yang diikat oleh donepezil, yakni TRP86 dan TYR124 (Gambar 1).

Perilaku suatu zat kimia pada manusia dan lingkungan seringkali bergantung pada beberapa sifat fisikokimia yang dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitas, permeabilitas, absorpsi, transportasi dan persistensi dalam tubuh sehingga sering digunakan dalam penilaian paparan, bahaya toksikologi dan risiko zat kimia organik (Zang *et al.*, 2017). Parameter yang dapat digunakan adalah webserver SWISS ADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>). *Lipinski's Rule of Five* menyatakan beberapa kriteria fisikokimia yang perlu diperhatikan.

Tabel 3. Dekripsisi Molekul *Quercetin* pada *Moringa oleifera* dan Donepezil sebagai Kontrol.

No.	Keterangan Struktur SMILES	Senyawa	
		<i>Quercetin</i>	Donepezil
1.	Berat Molekul (g/mol)	302.24	379.49
2.	LogP	1.69	4.25
3.	<i>Atom count</i>	22	28
4.	<i>Hydrogen Bond Donors Count</i>	5	0
5.	<i>Hydrogen Bond Acceptors Count</i>	7	4
6.	<i>Rotatable Bonds (RB)</i>	1	6
7.	<i>Polar Surface Activity (PSA)</i>	131.36 Å	38.77 Å

Struktur yang terdapat dalam *quercetin* dan donepezil dapat dilihat pada (Tabel 3) dengan menunjukkan data berat molekul (BM) 302.24 g/mol untuk *quercetin* dan 379.49 g/mol untuk donepezil. Logaritma koefisiensi (logP) pada *quercetin* menunjukkan angka 1.99 sedangkan donepezil menunjukkan angka 3.83. Jumlah atom pada *quercetin* sebanyak 22 dan donepezil sebanyak 28. Jumlah *hydrogen bond donors count* pada *quercetin* adalah 5 sedangkan donepezil adalah 0. *Hydrogen bond acceptor* masing-masing antara *quercetin* dan donepezil adalah 7 dan 4. *Rotatable bonds* (RB) yang terdapat pada *quercetin* adalah 1, sedangkan pada donepezil adalah 6. *Quercetin* memiliki nilai PSA sebesar 131.36 Å, sedangkan donepezil memiliki nilai PSA sebesar 38.77 Å. Kedua senyawa aktif yaitu *quercetin* dan donepezil memenuhi kriteria Lipinski's.

Webserver dari program Deep-PK (<https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk/>) dapat digunakan untuk melakukan prediksi terkait absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari senyawa aktif *quercetin* yang terkandung dalam *Moringa oleifera*. Potensi *quercetin* sebagai obat perlu diamati, agar dapat diterima oleh tubuh secara menyeluruh dengan mengamati perbandingan secara fisikokimia dan farmakokinetik dari senyawa.

Menurut data Perbandingan Farmakokinetik *Quercetin* dan Donepezil ADME, pada absorpsi terkait permeabilitas pada Caco2, *quercetin* menunjukkan nilai -5.8 sedangkan donepezil menunjukkan nilai -4.94. Data tersebut menunjukkan bahwa *quercetin* dan donepezil dapat diserap dalam usus. Terkait dengan permeabilitas pada kulit, *quercetin* bernilai 0.23 dan donepezil -2.35. Donepezil memenuhi kriteria bioavailabilitas oral >20% dan >50%, sedangkan *quercetin* tidak. Distribusi terhadap *Blood-Brain Barrier* (BBB) pada *quercetin* dan donepezil masing-masing menunjukkan nilai -3.12 dan -2.33. Kategorikal data menunjukkan bahwa *quercetin* dinyatakan *non-penetrable*, yang berarti senyawa ini tidak dapat menembus BBB dengan efisien. *Quercetin* memiliki tingkat ikatan protein plasma yang sangat tinggi sebesar 97.17%, sedangkan donepezil hanya sebesar 69.45%. Pada VDss, *quercetin* dan donepezil masing-masing menunjukkan nilai 0.14 dan 2.23. Terkait dengan metabolisme di dalam tubuh, *quercetin* dapat berperan sebagai inhibitor enzim, terutama pada CYP1A2, dan CYP2C9, sedangkan donepezil bertindak sebagai substrat pada beberapa enzim, seperti CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, dan CYP3A4. Untuk ekskresi, donepezil memiliki *clearance total* yang lebih tinggi yakni 10.6, dibandingkan *quercetin* 8.91. Donepezil dapat menghambat OCT2, sedangkan *quercetin* tidak mengganggu fungsi OCT2. Kedua senyawa ini memiliki waktu paruh <3 jam.

Webserver dari program Deep-PK dapat diakses dengan tujuan untuk memprediksi toksisitas senyawa aktif *quercetin* yang terkandung dalam *Moringa oleifera*. Pengujian ini dilakukan untuk menganalisis nilai *lethal dose* 50 (LD₅₀), serta mengkategorikan jenis toksisitas sesuai dengan data yang tercantum dalam *Globally Harmonized System* (GHS). Pada toksisitas, terkait dengan *AMES Mutagenesis* baik *quercetin* maupun donepezil, keduanya tidak bersifat mutagenik. *Quercetin* menunjukkan potensi menyebabkan kerusakan hati pada parameter *liver injury I* sedangkan donepezil tidak. Namun, keduanya sama-sama menunjukkan potensi kerusakan hati pada parameter *liver Injury II*. *Quercetin* dapat menyebabkan iritasi mata, sedangkan donepezil tidak. Pada *Maximum Tolerated Dose* (MTD), *quercetin* memiliki dosis yang lebih tinggi (1.18) dibandingkan donepezil (0.41). Terkait dengan LD₅₀ *quercetin* memiliki nilai lebih rendah (159 mg/kg) dibandingkan donepezil (505

mg/kg). *Oral rat chronic toxicity* (LOAEL) yang dihasilkan oleh senyawa *quercetin* memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan donepezil, yakni 3.46 mol/kg. Donepezil dapat memblokir kanal ion hERG, sementara *quercetin* tidak. *Quercetin* tidak berpotensi menyebabkan gangguan pernapasan dibandingkan dengan donepezil. Namun, kedua senyawa ini dapat menyebabkan sensitisasi kulit.

PEMBAHASAN

Penjelasan Kandungan Senyawa Aktif dan Bioaktivitas *Quercetin* pada *Moringa oleifera*

Moringa oleifera mengandung berbagai macam fitokimia, termasuk flavonoid, fitoestrogen, karotenoid, asam amino, mineral, vitamin, alkaloid, glikosida, sterol, asam *caffeoylquinic*, *moringine*, *moringinine*, dan fenolik (Kim *et al.*, 2022). Senyawa aktif *quercetin* merupakan salah satu flavonoid yang terkandung dalam *Moringa oleifera*, yang dapat berperan dalam berbagai hal, salah satunya sebagai neuroprotektif melalui sifat antioksidannya (Islam *et al.*, 2021). Software WAY2DRUG PASS online merupakan salah satu website yang digunakan untuk mengetahui bioaktivitas yang terkandung dalam senyawa aktif *quercetin*. Berdasarkan data yang tercantum pada tabel 1, *quercetin* menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi (0.872) dibandingkan dengan donepezil. *Quercetin* melalui aktivitas antioksidannya dapat meningkatkan resistensi sel terhadap stres oksidatif yang diakibatkan oleh hidrogen peroksida, peptida β -amiloid, dan 6-*hydroxylamine*. Hal ini dapat menjadi penyebab utama penyakit neurodegeneratif (Islam *et al.*, 2021).

Selain itu, *quercetin* juga menunjukkan aktivitas penghambatan *lipid peroxidase* yang lebih tinggi dibandingkan donepezil. *Quercetin* dan donepezil masing-masing menunjukkan potensi sebagai *acetylcholine neuromuscular blocking agent*, yakni 0.512 (51,2%) dan 0,561 (56,1%). Namun, berbeda dengan donepezil, *quercetin* tidak menunjukkan aktivitas sebagai inhibitor *butyrylcholinesterase* (BuChE) atau *acetylcholinesterase* (AChE) yang penting dalam pengobatan Alzheimer. Penghambatan kedua enzim ini dapat meningkatkan kadar *acetylcholine* (ACh) di

otak sehingga fungsi sel saraf dapat meningkat (Marucci *et al.*, 2021). *Quercetin* juga tidak menunjukkan adanya aktivitas kolinergik lain, seperti kemampuan untuk merangsang pelepasan *acetylcholine* (ACh). Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa *quercetin* tidak memiliki potensi yang signifikan sebagai obat anti-Alzheimer melalui jalur kolinergik seperti donepezil. Namun, melalui sifat antioksidan dan antiinflamasinya, *quercetin* mungkin dapat berfungsi untuk melindungi sel saraf dari stres oksidatif yang merugikan.

Penjelasan Interaksi pada Senyawa Aktif *Quercetin* dan Donepezil terhadap *Acetylcholinesterase* (AChE)

Dengan skor *docking*, afinitas pengikatan antara ligan dan protein reseptor dapat diukur. Skor yang lebih rendah menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih besar (Tang *et al.*, 2022). Energi ikatan donepezil -417,2 kJ/mol, lebih rendah dari *quercetin* -352,2 kJ/mol, menunjukkan bahwa donepezil berinteraksi dengan enzim AChE dengan lebih kuat dan stabil. Ini menunjukkan potensinya sebagai penghambat yang lebih baik terhadap enzim tersebut. Berdasarkan hasil docking pada gambar 1 terkait struktur 3D kompleks antara ligan dan protein, *quercetin* sebagai senyawa aktif dapat berikatan dengan sisi aktif protein target AChE. Terdapat beberapa jenis ikatan dalam interaksi ini, yaitu ikatan van der Waals, *conventional hydrogen bond*, *carbon hydrogen bond*, *Pi-donor hydrogen bond*, *Pi-Pi stacked*, dan *Pi-Alkyl*. Ikatan antara *quercetin* dengan AChE didominasi oleh ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan beberapa residu penting di situs aktif, seperti ASP74, SER125, TYR133, TRP86, HIS447, GLN71, TYR72, ASN87, PRO88, dan TYR124. Selain itu, *quercetin* memiliki profil ikatan hidrogen yang didominasi oleh *acceptor hydrogen* dan nilai hidrofobisitasnya rendah.

Donepezil sebagai senyawa kontrol juga menunjukkan ikatan terhadap protein AChE dengan mengikat beberapa residu aktif, yaitu PHE295, TYR341, TYR124, SER293, TRP86, TRP286, LEU289, TYR72, TYR337, dan PHE338. Interaksi antara donepezil dan AChE melibatkan berbagai jenis ikatan, termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan gaya van der Waals. Profil ikatan hidrogen pada kompleks donepezil dan AChE menunjukkan adanya keseimbangan antara *donor* dan *acceptor*

hydrogen. Selain itu, profil hidrofobik dari interaksi ini menunjukkan nilai yang netral. Senyawa aktif *quercetin* juga menunjukkan interaksi di daerah yang sama seperti donepezil, yaitu dengan berikatan pada TRP86 dan TYR124. Ini menunjukkan bahwa *quercetin* dapat berfungsi sebagai inhibitor *acetylcholinesterase* (AChEi), mirip dengan donepezil. Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa *quercetin* yang terkandung dalam *Moringa oleifera* dapat berpotensi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan memperbaiki fungsi kognitif dan melindungi sel-sel saraf. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan dosis yang tepat sebelum menggunakannya sebagai terapi alternatif.

Penjelasan Fisikokimia *Quercetin* sebagai Senyawa Aktif

Molekul obat yang baik harus mematuhi pedoman sifat fisikokimia berdasarkan *Lipinski's Rule of Five* (RO5), untuk memprediksi potensi senyawa kimia dengan aktivitas biologis tertentu sebagai obat oral. Senyawa yang akan dijadikan obat harus memiliki berat molekul (BM) <500 g/mol, nilai logP <5 untuk menunjukkan sifat hidrofobitasnya, ≤5 donor ikatan hidrogen (HBD), dan akseptor ikatan hidrogen (HBA) ≤10. Terdapat dua syarat lain, yaitu luas permukaan polar (PSA) ≤140 Å dan *rotatable bonds* (RB) <10, terkait permeabilitas dan fleksibilitas obat. Jika kelima prinsip tersebut terpenuhi, maka suatu senyawa akan memiliki sifat farmakokinetik yang lebih optimal dan bioavailabilitas yang lebih tinggi dalam tubuh (X. Chen *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil penelitian, senyawa aktif *quercetin* dan donepezil memiliki berat molekul, yaitu 302.24 g/mol dan 379.49 g/mol. Senyawa dengan berat molekul tinggi cenderung kurang permeabel saat melalui membran sel (Pirie *et al.*, 2024). Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa *quercetin* dapat menembus membran sel sama seperti donepezil yang telah menjadi obat kontrol pada penyakit Alzheimer (AD).

Kriteria nilai logP pada *quercetin* adalah 1.69, sedangkan pada donepezil adalah 4.25. Donor ikatan hidrogen (HBD) pada *quercetin* dan donepezil masing-masing berjumlah 5 dan 0, sedangkan akseptor ikatan hidrogen (HBA) pada *quercetin* dan donepezil berjumlah 7 dan 4. Dengan demikian, kedua senyawa ini

memenuhi syarat Lipinski. Selain itu, PSA juga menjadi indikator yang perlu diperhatikan, dimana *quercetin* memiliki PSA 131.36 Å dan donepezil memiliki PSA 38.77 Å. *Quercetin* memiliki jumlah *rotatable bonds* yang lebih sedikit, yaitu 1 dibandingkan dengan donepezil yang memiliki *rotatable bonds* berjumlah 6. Namun, hal ini masih memenuhi syarat Lipinski. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif *quercetin* berpotensi besar untuk menjadi suatu obat oral atau dapat dikonsumsi secara oral seperti donepezil, karena telah memenuhi kelima syarat Lipinski.

Penjelasan Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Eksresi (ADME) Senyawa *Quercetin* pada *Moringa oleifera*

Prediksi farmakokinetika senyawa *quercetin* mencakup aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) yang menentukan aktivitas biologis senyawa mulai dari penyerapan hingga mencapai organ target dan menghasilkan efek terapeutik. Caco-2 merupakan sel epitel yang digunakan sebagai standar utama untuk mengevaluasi permeabilitas guna memprediksi penyerapan usus (Talevi, 2022). Senyawa *quercetin* maupun donepezil memiliki nilai yang rendah terhadap permeabilitas CaCo-2, yakni -5.8 dan -4.94, meskipun donepezil sedikit lebih permeabel dibandingkan *quercetin*. *Human Intestinal Absorption* (HIA) merujuk pada persentase dosis obat yang dapat diserap oleh usus setelah pemberian oral (Talevi, 2022). *Quercetin* dan donepezil menunjukkan HIA yang positif, artinya kedua senyawa ini dapat diserap melalui dinding usus.

Bioavailabilitas oral adalah jumlah obat yang tidak berubah yang mencapai sirkulasi sistemik (Talevi, 2022). Berbeda dengan donepezil, *quercetin* tidak memenuhi kriteria bioavailabilitas oral 20% dan bioavailabilitas oral 50%, artinya sebagian besar dosis yang diberikan secara oral tidak mencapai aliran darah dalam bentuk aktif yang cukup untuk memberikan efek terapeutik. Suatu senyawa dikatakan memiliki permeabilitas kulit yang rendah jika $\log K_p > -2.5$ (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* menunjukkan permeabilitas kulit yang lebih baik, karena memiliki nilai yang lebih tinggi (0.23) dibandingkan donepezil (-2.35). Kemampuan suatu senyawa untuk menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB) sangat penting untuk

mengurangi efek samping dan toksisitas, serta untuk meningkatkan efektivitas obat di dalam otak (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* tidak dapat dengan mudah melewati BBB (non-penetrable) dan memiliki nilai $\log BB$ -3.12, sehingga efektivitasnya dalam mengobati kondisi neurologis mungkin terbatas dibandingkan dengan donepezil.

Obat-obatan berikatan dengan komponen plasma sehingga dapat dengan mudah melalui aliran darah. Aktivitas farmakologis obat pada jaringan target dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam bentuk bebas (tidak terikat), yang berbanding lurus dengan konsentrasi obat bebas dalam plasma (Talevi, 2022). *Quercetin* memiliki nilai yang lebih tinggi (97.17) pada plasma protein binding (PPB) dibandingkan dengan donepezil (69.45), artinya *quercetin* lebih banyak terikat pada protein plasma. VD_{ss} menggambarkan distribusi dosis total obat secara merata sehingga konsentrasi yang dihasilkan serupa dengan yang terdapat dalam plasma darah. Semakin besar nilai VD_{ss} , maka semakin banyak obat yang terdistribusi ke dalam jaringan tubuh dibandingkan dengan plasma (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* memiliki $\log VD_{ss}$ yang rendah (0.14) dibandingkan donepezil (2.23), artinya distribusi *quercetin* terbatas dalam tubuh.

Enzim *Cytochrome P450* (CYP450) merupakan enzim penting dalam proses detoksifikasi tubuh dan paling banyak ditemukan di hati (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* sebagai inhibitor enzim CYP1A2 dan CYP2C9, dapat menurunkan aktivitas enzim tersebut dan memengaruhi metabolisme obat lain. Donepezil bertindak sebagai substrat untuk enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, dan CYP3A4, artinya donepezil dimetabolisme oleh enzim-enzim ini. Ekskresi senyawa aktif *quercetin* dan donepezil dapat diprediksi melalui nilai *total clearance*. *Total clearance* menunjukkan kemampuan keseluruhan organisme (termasuk berbagai organ dan jaringan) untuk secara permanen menghilangkan zat kimia tertentu dari tubuh (Talevi, 2022). *Quercetin* memiliki *total clearance* sebesar 8.91 ml/min/kg, sedangkan donepezil memiliki *clearance* yang lebih tinggi, yaitu 10.6 ml/min/kg. Ini berarti ekskresi *quercetin* lebih lambat dibandingkan donepezil. *Quercetin* tidak berfungsi sebagai inhibitor untuk *Organic Cation Transporter-2* (OCT2), berbeda dengan donepezil yang berfungsi sebagai inhibitor. OCT2 adalah transporter yang berperan penting dalam

eliminasi dan pembersihan obat serta senyawa endogen melalui ekskresi ginjal (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* dan donepezil juga memiliki waktu paruh yang relatif singkat, yaitu kurang dari 3 jam.

Penjelasan Prediksi Toksisitas Senyawa *Quercetin* dan Donepezil

Uji toksisitas senyawa aktif *quercetin* yang terkandung dalam *Moringa oleifera*, bertujuan untuk menilai potensi toksisitas senyawa dalam beberapa aspek, seperti potensi mutagenesis, hepatotoksik, reaksi sensitivitas pada kulit, atau toksisitas terhadap protein target. Uji ini dilakukan dengan mengakses webserver dari program Deep-PK dan Pro-Tox. Berdasarkan hasil penelitian, senyawa aktif *quercetin* dan donepezil tidak menunjukkan sifat mutagenesis terkait dengan uji AMES. Kedua senyawa ini juga tidak bersifat karsinogenik. *Quercetin* berpotensi menyebabkan *liver injury I* sedangkan donepezil tidak. Namun, keduanya sama-sama menunjukkan potensi kerusakan hati pada parameter *liver Injury II*. *Quercetin* dapat menyebabkan iritasi mata, sedangkan donepezil tidak. Ambang batas dosis toksik bahan kimia untuk manusia ditunjukkan oleh *Maximum Tolerated Dose* (MTD). Nilai MTD dianggap rendah jika $\leq 0,477 \log \text{ mg/kg/hari}$, dan dianggap tinggi jika $> 0,477 \log \text{ mg/kg/hari}$ (Pires *et al.*, 2015). *Quercetin* memiliki dosis maksimum yang lebih tinggi (1.18) dibandingkan donepezil (0.41).

Terkait dengan LD50, *quercetin* lebih toksik (159 mg/kg) dibandingkan donepezil (505 mg/kg). Berdasarkan klasifikasi *Globally Harmonized System* (GHS), *quercetin* termasuk dalam kategori III toksisitas akut secara oral ($>50 - \leq 300 \text{ mg/kg}$) dan donepezil termasuk dalam kategori IV toksisitas akut secara oral ($>300 - \leq 2000 \text{ mg/kg}$) (Zwickl *et al.*, 2022). *Quercetin* memiliki nilai LOAEL yang lebih tinggi (3.46) dibandingkan dengan donepezil (1.76). LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) merujuk pada paparan terendah di mana efek samping terlihat (Benfenati, 2016). Donepezil dapat memblokir kanal ion hERG, sementara *quercetin* tidak. Jika senyawa dianggap dapat menghambat kanal ion hERG, ini menandakan adanya potensi risiko bagi jantung, terutama karena memperpanjang interval QT dan berpotensi menyebabkan aritmia ventrikel (Pires *et al.*, 2015). Terkait dengan

gangguan pernapasan, *quercetin* lebih aman dibandingkan dengan donepezil. Namun, kedua senyawa ini dapat menyebabkan sensitisasi kulit.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil. Pertama, seluruh analisis dilakukan secara *in silico*, pendekatan ini bersifat prediktif dan belum divalidasi melalui uji *in vitro* maupun *in vivo*, sehingga efektivitas dan keamanan senyawa aktif *quercetin* dalam konteks biologis yang sesungguhnya belum dapat dipastikan.

Kedua, meskipun *quercetin* menunjukkan aktivitas tinggi sebagai antioksidan dan inhibitor peroksidasi lipid, senyawa ini tidak menunjukkan aktivitas signifikan terhadap sistem kolinergik, yang merupakan target utama terapi Alzheimer. Hal ini menunjukkan keterbatasan dalam kesesuaian farmakodinamik antara *quercetin* dan donepezil sebagai pembanding.

Ketiga, meskipun *quercetin* memiliki potensi sebagai inhibitor enzim CYP1A2 dan CYP2C9, dampak klinis terhadap kemungkinan interaksi obat tidak dibahas lebih lanjut. Hal ini penting mengingat kemungkinan penggunaan bersamaan dengan obat lain dalam praktik klinis.

KESIMPULAN

Senyawa aktif *quercetin* dalam *Moringa oleifera* mampu berinteraksi pada situs pengikatan serupa dengan donepezil dalam menghambat enzim asetilcholinesterase (AChE). Secara farmakokinetik, *quercetin* diserap melalui saluran cerna dan memiliki permeabilitas kulit yang lebih baik dibandingkan donepezil, namun menunjukkan bioavailabilitas oral, keterbatasan penetrasi terhadap sawar darah otak (BBB), serta sifat distribusi *quercetin* dalam tubuh yang rendah. *Quercetin* menghambat enzim metabolik CYP1A2 dan CYP2C9, berpotensi mengganggu metabolisme obat lain, sementara donepezil lebih bersifat sebagai substrat enzim. Ekskresi *quercetin* terjadi terutama melalui ginjal, meskipun laju ekskresi relatif lambat dan waktu paruhnya pendek. Kedua senyawa tidak menunjukkan potensi mutagenik maupun karsinogenik, tetapi *quercetin* memiliki potensi hepatotoksik dan risiko sensitisasi kulit. Nilai LOAEL yang lebih tinggi pada *quercetin* menunjukkan potensi toksisitas

yang lebih rendah, menjadikannya relatif lebih aman untuk penggunaan jangka panjang. Berdasarkan nilai LD50, quercetin dikategorikan dalam toksisitas kelas III, sedangkan donepezil dalam kelas IV.

DAFTAR PUSTAKA

- Alzheimer's Association 2020. Alzheimer's disease facts and figures', *Alzheimer's & Dementia*, 16, 3, 391–460. doi: 10.1002/alz.12068.
- Alzheimer's Association 2023. Alzheimer's disease facts and figures', *Alzheimer's & Dementia*, 19, 4, 1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016.
- Benfenati, E., 2016. In silico methods for predicting drug toxicity. Cham: Springer. Available at: <http://www.springer.com/series/7651> (Diakses: 24 December 2024).
- Brust, J.C.M., 2019. Current diagnosis & treatment: Neurology. New York: McGraw-Hill Education.
- Chen, X., Li, H., Tian, L., Li, Q., Luo, J. and Zhang, Y., 2020. 'Analysis of the physicochemical properties of acaricides based on Lipinski's Rule of Five', *Journal of Computational Biology*, 27, 9, 1397–1406. doi: 10.1089/cmb.2019.0323.
- Islam, M.S., Quispe, C., Hossain, R., Islam, M.T., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., Martorell, M., Mamurova, A., Seilkhan, A., Altybaeva, N., Abdullayeva, B., Docea, A.O., Calina, D. and Sharifi-Rad, J., 2021. Neuropharmacological effects of quercetin: A literature-based review', *Frontiers in Pharmacology*, 12, Article 665031. doi: 10.3389/fphar.2021.665031.
- Khan, H., Ullah, H., Aschner, M., Cheang, W.S. and Akkol, E.K., 2020. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease', *Biomolecules*, 10, 1, Article 59. doi: 10.3390/biom10010059.
- Kim, H.S., Jeong, C.-H. and Lee, J.-K., 2022. 'Neuroprotective effects of Moringa oleifera leaf extracts', *Food and Life*, 1, 19–26. doi: 10.5851/fl.2022.e1.
- Mahaman, Y.A.R., Huang, F., Wu, M., Wang, Y., Wei, Z., Bao, J., Salissou, M.T.M., Ke, D., Wang, Q., Liu, R., Wang, J.Z., Zhang, B., Chen, D. and Wang, X., 2018. 'Moringa oleifera alleviates homocysteine-induced Alzheimer's disease-like pathology and cognitive impairments', *Journal of Alzheimer's Disease*, 63, 3, 1141–1159. doi: 10.3233/JAD-180091.
- Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D.D., Lambertucci, C., Volpini, R. and Amenta, F., 2021 'Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease',

Neuropharmacology, 190, Article 108352. doi:
10.1016/j.neuropharm.2020.108352.

- Nuryati Tati and Handayani, 2024. Edukasi Pencegahan Demensia Pada Lansia. *E-Amal Jurnal Pengabdian Masyarakat*, 04, 02, 629-634
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. and Ascher, D.B., 2015. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 9, pp. 4066–4072. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Pirie, R., Stanway-Gordon, H.A., Stewart, H.L., Wilson, K.L., Patton, S., Tyerman, J., Cole, D.J., Fowler, K. and Waring, M.J., 2024. An analysis of the physicochemical properties of oral drugs from 2000 to 2022', *RSC Medicinal Chemistry*. doi: 10.1039/d4md00160e.
- Qi, P., Li, J., Gao, S., Yuan, Y., Sun, Y., Liu, N., Li, Y., Wang, G., Chen, L. and Shi, J., 2020. 'Network pharmacology-based and experimental identification of the effects of quercetin on Alzheimer's disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, Article 589588. doi: 10.3389/fnagi.2020.589588.
- Talevi, A., 2022. The ADME encyclopedia. Cham: Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-030-84860-6.
- Tang, S., Chen, R., Lin, M., Lin, Q., Zhu, Y., Ding, J., Hu, H., Ling, M. and Wu, J., 2022. 'Accelerating AutoDock Vina with GPUs', *Molecules*, 27, 9, Article 3041. doi: 10.3390/molecules27093041.
- Trang, A. and Khandar, P.B., 2023. 'Physiology, acetylcholinesterase', StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556001/> (Diakses 23 December 2024).
- Zang, Q., Mansouri, K., Williams, A.J., Judson, R.S., Allen, D.G., Casey, W.M. and Kleinstreuer, N.C., 2017. 'In silico prediction of physicochemical properties of environmental chemicals using molecular fingerprints and machine learning', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57, 1, 36–49. doi: 10.1021/acs.jcim.6b00625.
- Zwickl, C.M., Graham, J.C., Jolly, R.A., Bassan, A., Ahlberg, E., Anger, L.T., Beilke, L., Bellion, P., Brigo, A., Burleigh-Flayer, H., Cronin, M.T.D., Devlin, A.A., Fish, T., Glowienke, S., Gromek, K., Karmaus, A., Kemper, R., Kulkarni, S., Lo Piparo, E., et al., 2022. 'Principles and procedures for assessment of acute toxicity incorporating in silico methods', *Computational Toxicology*, 24, Article 100237. doi: 10.1016/j.comtox.2022.100237.