



ANALISIS SENYAWA FITOSTEROL *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* SEBAGAI ANTIALZHEIMER

Yohanes Bare

Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Nusa Nipa

E-mail: bareyohanes@gmail.com

Abstract

Background: Alzheimer is a disease with decreased episodic memory function and cognitive function. The treatment system is carried out by inhibiting the performance of genes that have an Alzheimer's stimulus function. Alzheimer sufferers have a component that functions as a cholin stimulator and Acetyl CoA is Acetylcholintransferase. Treatment is done by inhibiting Acetylcholintransferase with *Cymbopogon citratus* and *Curcuma longa*. The purpose of this study was to analyze the potential phytosterol content of *Cymbopogon citratus* and *Curcuma longa* as anti-Alzheimer

Methods: The method used is the in-silico study approach. Protein Acetylcholintransferase (2fy3) was obtained from Protein Data Bank (PDB). The three-dimensional structure of phytosterol compounds identified in *Cymbopogon citratus* and *Curcuma longa* were downloaded from the PubChem database. Proteins and bioactive compounds were prepared sequentially using the Discovery studio ver 19.0.0 and the PyRX 0.8 program. Proteins and compounds were interacted with the PyRX 0.8 program and analyzed using the Discovery Studio ver.21.1.0 software

Results: The results showed that the phytosterol content of *Cymbopogon citratus* and *Curcuma longa* (1,8 Cineole, 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene, Champene, Decanal Selina-6-en-4-ol, Zingiberene) inhibited the active side of acetylcholinesterase by inhibiting acetylcholinesterase bind amino acid residues through essential oils. This inhibition directly stops the hydrolysis process of acetylcholine into cholin and acetyl CoA so that it can prevent damage to brain cells.

Conclusion: The phytosterol content of *Cymbopogon citratus* and *Curcuma longa* is predicted to have potential as anti-Alzheimer through inhibition of Acetylcholintransferase

Keywords: acetylcholintransferase, alzheimer, *Curcuma longa* *Cymbopogon citratus*

Abstrak

Latar Belakang: Alzheimer merupakan salah satu penyakit dengan karakteristik menurunnya fungsi memori episodik dan fungsi kognitif. Sistem pengobatan dilakukan dengan menghambat kinerja gen yang memiliki fungsi stimulus Alzheimer. Penderita alzheimer memiliki komponen yang fungsi sebagai stimulator cholin dan Acetyl CoA adalah Acetylcholintransferase. Pengobatan dilakukan dengan menghambat Acetylcholintransferase dengan *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa*. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis potensi kandungan fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* sebagai anti-alzheimer

Metode: Metode yang dilakukan dengan pendekatan kajian in-silico. Protein Acetylcholintransferase (2fy3) diperoleh dari Protein Data Bank (PDB). Struktur tiga dimensi senyawa fitosterol yang teridentifikasi pada *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* diunduh dari database PubChem. Protein dan senyawa bioaktif dipreparasi dengan program secara berurutan dengan Discovery studio ver 19.0.0 dan program PyRX 0.8. Protein dan senyawa diinteraksikan dengan program PyRX 0.8 dan dianalisis dengan program Discovery Studio ver.21.1.0.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan kandungan fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* (1,8 Cineole, 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene, Champene, Decanal Selina-6-en-4-ol, Zingiberene) menghambat sisi aktif acetylcholinesterase dengan mengikat residu asam amino melalui minyak atsiri. Penghambatan ini secara langsung menghentikan proses hidrolisis dari acetylcholine menjadi cholin dan asetil CoA sehingga dapat mencegah kerusakan yang terjadi pada sel otak.

Kesimpulan: Kandungan fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* diprediksi memiliki potensi sebagai anti-alzheimer melalui penghambatan Acetylcholintransferase.

Kata Kunci: acetylcholintransferase, alzheimer, *Curcuma longa* *Cymbopogon citratus*



PENDAHULUAN

Penyakit alzheimer didefinisikan sebagai salah satu tipe demensia yang ditandai dengan kehilangan memori episodik dan fungsi kognitif secara progresif sehingga menyebabkan kekurangan keterampilan bahasa, kemampuan dan visuospasial yang berakibat terhadap kehilangan kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari (Silva et al., 2019; Weller & Budson, 2018).

Kasus alzheimer menjadi masalah global dengan jumlah kasus yang terus meningkat. Data Riskesdas tahun 2013 melaporkan bahwa kasus gangguan mental emosional yang ditandai gejala depresi serta kecemasan pada usia produktif tercatat 14 juta jiwa atau 6% penduduk Indonesia dan mengalami peningkatan ditahun 2018 7% penduduk (Gemiralda et al., 2019).

Penelitian dibidang kesehatan terus diupayakan untuk mendapatkan terapi pengobatan yang lebih definitif dari patologi ciri khas pada alzheimer sehingga dapat menurunkan kasus penyakit alzheimer. Salah satunya dengan dengan melakukan pengontrolan terhadap gen yang terlibat dalam penyakit alzheimer. Studi tentang faktor risiko genetik penting untuk menjelaskan proses patofisiologis dengan lebih baik dalam perkembangan penyakit alzheimer (Silva et al., 2019). Terapi alzheimer saat ini berfokus pada Penghambat cholinesterase, penghambatan cholinesterase memberikan nilai positif terhadap perbaikan dan penyembuhan alzheimer (Robertson, 2016). Cholinesterase merupakan kelompok enzim yang memiliki fungsi sebagai katalis hidrolisis neurotransmitter Acetylcholine (ACh) menjadi kolin dan asam asetat, aktivitas ini merupakan fase untuk istirahat setelah pengaktifan (Colovic et al., 2013; Grossberg, 2003).

Acetylcholine dibentuk dari kolin dan asetil CoA selanjutnya pada celah sinaptik Acetylcholine secara cepat dihancurkan oleh acetylcholinesterase selanjutnya akan terjadi pembentukan dan Acetylcholine lebih banyak. Kajian penelitian ini lebih pada inhibisi pada Acetylcholintransferase sehingga tidak akan terbentuk Acetylcholine dalam jumlah yang lebih besar. Acetylcholinesterase (AChE)

telah terbukti menjadi target terapi yang paling layak

untuk perbaikan gejala alzheimer karena defisit cholinergic (Saify & Sultana, 2014).

Pengobatan dengan mencari agen anti acetylcholinesterase berasal dari bahan alam, karena dapat meminimalisir racun tetapi meningkatkan efektivitas penyembuhan (Bare et al., 2019, Schröter et al., 2019). Tanaman *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* memiliki potensi sebagai agen terapi. Penelitian Satish, (2013) melaporkan bahwa *Cymbopogon citratus* memiliki fungsi yang berguna terhadap pengembalian ingatan pada kasus demensia pada orang tua, poin terpenting adalah diprediksi sebagai anti acetylcholinesterase. Kajian pustaka Gemiralda et al., (2019) melaporkan bahwa tanaman kunyit diprediksi memiliki efek mencegah penurunan kognitif pada kasus Alzheimer.

Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi dan fungsi senyawa fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* sebagai anti-alzheimer melalui penghambatan Acetylcholintransferase

MATERI DAN METODE

Prediksi aktivitas senyawa fitosterol sebagai antialzheimer dilakukan dengan pendekatan kajian in-silico {Citation}. Protein target anti-alzheimer yang digunakan yaitu Acetylcholintransferase (2fy3) yang diunduh dari database Protein Data Bank (PDB). Struktur tiga dimensi senyawa fitosterol yang teridentifikasi pada *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* yakni 1,8 Cineole (CID_2758), 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene (CID_5281553), Champene (CID_6616), Decanal (CID_8175), selina-6-en-4-ol (CID_527220) dan Zingiberene (CID_92776), diunduh dari database PubChem. Protein dan senyawa bioaktif dipreparasi dengan program secara berurutan dengan Discovery studio ver 19.0.0 dan program PyRX 0.8. Protein dan senyawa diinteraksikan dengan program PyRX 0.8 dan dianalisis dengan program Discovery Studio ver.21.1.0.

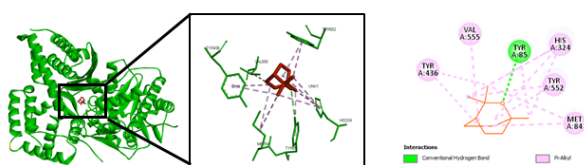
HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi senyawa 1,8 Cineole dan protein Acetylcholintransferase membentuk

ikatan dengan menghasilkan energi ikatan sebesar -5,7kcal/mol. Ikatan ligan dan protein menunjukkan adanya interaksi enam residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan, keenam residu asam amino tersebut adalah TYR85, MET84, VAL555, HIS324, TYR436, TYR552 dengan jenis ikatan yang mendominasi adalah ikatan hydrogen dan Hydrophobic. Senyawa 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene yang diinteraksikan dengan protein Acetylcholintransferase merilis tiga residu asam amino yang berinteraksi yaitu TYR85,

HIS324, TYR552, ikatan ini membentuk energi sebesar -5kcal/mol. Senyawa lain yang berinteraksi dengan Acetylcholintransferase adalah Champene dan Decanal dengan jumlah residu asam amino masing-masing VAL278, LEU287, LYS297, HIS284 dan TYR85, MET84, VAL555, TYR552 secara berurutan. Energi ikatan yang terbentuk Champene–Acetylcholintransferase sebesar -5,7kcal/mol sedangkan energi ikatan decanal–Acetylcholintransferase -4,6kcal/mol.

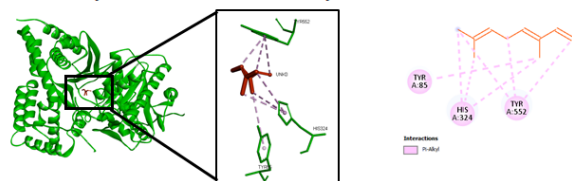
1,8 Cineole - Acetylcholintransferase



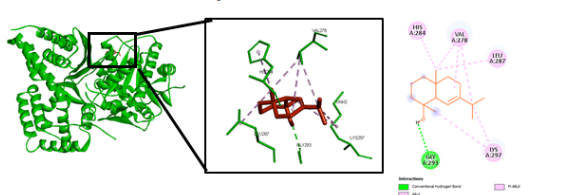
Decanal - Acetylcholintransferase



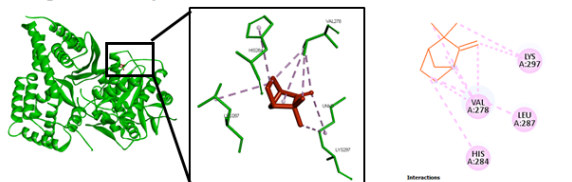
3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene - Acetylcholintransferase



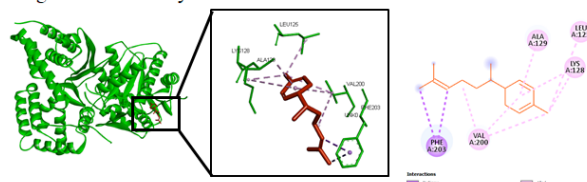
Selina-6-en-4-ol - Acetylcholintransferase



Champene - Acetylcholintransferase



Zingiberene - Acetylcholintransferase



Gambar 1. Struktur 3D dan 2D kompleks senyawa fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* terhadap cholin acyltransferase

Ikatan Selina-6-en-4-ol terhadap protein Acetylcholintransferase membentuk ikatan berupa ikatan hydrogen maupun hydrophobic dengan pada residu asam amino GLY293, VAL278, LEU287, LYS297, HIS284, membentuk energi ikatan sebesar -

6,6kcal/mol. Sedangkan senyawa ikatan antara Zingiberene dan Acetylcholintransferase membentuk energi ikatan sebesar -6,3kcal/mol pada residu asam amino yang berikatan PHE203, LYS128, ALA129, VAL200, LEU125.

Tabel 1. Interaksi senyawa fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* terhadap cholin acyltransferase

Ligand-Protein complex	Binding Affinity (kcal/mol)	Interactions	Distance	Category	Type
1,8 Cineole – Acetylcholintransferase	-5,7	A:TYR85:OH	3,15379	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		- N:UNK1:O			
		N:UNK1 -	5,20595	Hydrophobic	Alkyl

Ligand-Protein complex	Binding Affinity (kcal/mol)	Interactions	Distance	Category	Type
		A:MET84		c	
		N:UNK1 - A:VAL555	4,92967	Hydrophobic	Alkyl
		N:UNK1:C - A:MET84	5,19783	Hydrophobic	Alkyl
		A:TYR85 - N:UNK1:C	5,04511	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - N:UNK1	5,34838	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - N:UNK1:C	4,44698	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - N:UNK1:C	4,51376	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - N:UNK1:C	4,79249	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR436 - N:UNK1	4,97337	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR436 - N:UNK1:C	4,85515	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - N:UNK1	4,43711	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - N:UNK1:C	4,88321	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR85 - :UNK0:C8	5,40415	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - :UNK0:C6	4,72865	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - :UNK0:C7	4,19911	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:HIS324 - :UNK0:C8	4,65687	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - :UNK0	3,98255	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - :UNK0:C6	5,2069	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - :UNK0:C10	4,70194	Hydrophobic	Pi-Alkyl
3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene – Acetylcholintransferase	-5	A:VAL278 - :UNK0	4,696	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0 - A:VAL278	4,01107	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0 - A:LEU287	4,61569	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C8 - A:VAL278	4,51282	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C9 - A:LYS297	4,37678	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C10 - A:VAL278	3,89481	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C10 - A:LYS297	4,20434	Hydrophobic	Alkyl
Champene – Acetylcholintransferase	-5,7				

Ligand-Protein complex	Binding Affinity (kcal/mol)	Interactions	Distance	Category	Type
Decanal – Acetylcholintransferase	-4,6	A:HIS284 - :UNK0	4,6605	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR85:OH - :UNK0:O1	2,70554	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:UNK0:C8 - A:MET84	4,54162	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C8 - A:VAL555	4,94795	Hydrophobic	Alkyl
		A:TYR85 - :UNK0:C8	4,66229	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:TYR552 - :UNK0	3,67498	Hydrophobic	Pi-Alkyl
selina-6-en-4-ol – Acetylcholintransferase	-6,6	:UNK0:H36 - A:GLY293:O	2,4565	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:VAL278 - :UNK0	4,77878	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C11 - A:VAL278	3,92295	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C11 - A:LEU287	4,63998	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C13 - A:LYS297	4,85246	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C14 - A:VAL278	4,83322	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C14 - A:LYS297	4,51515	Hydrophobic	Alkyl
		A:HIS284 - :UNK0:C11	4,06373	Hydrophobic	Pi-Alkyl
Zingiberene – Acetylcholintransferase	-6,3	:UNK0:C11 - A:PHE203	3,69272	Hydrophobic	Pi-Sigma
		:UNK0:C14 - A:PHE203	3,91125	Hydrophobic	Pi-Sigma
		A:LYS128 - :UNK0	5,39267	Hydrophobic	Alkyl
		A:ALA129 - :UNK0	3,9443	Hydrophobic	Alkyl
		A:VAL200 - :UNK0	4,78008	Hydrophobic	Alkyl
		A:VAL200 - :UNK0	5,01559	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C12 - A:LEU125	4,31074	Hydrophobic	Alkyl
		:UNK0:C12 - A:LYS128	3,56949	Hydrophobic	Alkyl
:UNK0:C12 - A:VAL200	4,75317	Hydrophobic	Alkyl		

Penelitian ini menemukan sejumlah residu asam amino hasil dari katan protein Acetylcholintransferase terhadap 1,8 Cineole (TYR85, MET84, VAL555, HIS324, TYR436, TYR552), 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene (TYR85, HIS324, TYR552), Champene (VAL278, LEU287, LYS297, HIS284), Decanal (TYR85, MET84, VAL555, TYR552), Selina-6-en-4-ol (GLY293, VAL278, LEU287, LYS297, HIS284), Zingiberene PHE203, LYS128, ALA129, VAL200, LEU125. fitosterol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* menghambat acethylcholine. Penghambatan achethylcholine diawali dengan proses pembentukannya yang berasal dari 2 bahan utama yaitu cholin dan asetyl CoA. Produk ini akan mengalami proses didalam sel kemudian pada sisi celahnya tersebut terjadi proses pemisahan kedua komponen tersebut dengan bantuan acetylcholinesterase pada wilayah celah sinaptik. Pemecahan ini akan mengakibatkan terbentuknya Acetylcholine dalam jumlah yang sangat besar sehingga akan lebih cepat terjadinya proses kematian sel otak dan menyebabkan kehilangan ingatan (Singh et al., 2013). Pola ini dihentikan oleh *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa*, kandungan fitoserol yang terkandung akan menghambat sisi aktif

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis disimpulkan bahwa kandungan fitoserol *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* diprediksi memiliki potensi sebagai anti-alzheimer melalui penghambatan Acetylcholintransferase dan didukung oleh energi ikatan serta ikatan hydrogen dan hydrophobic.

DAFTAR PUSTAKA

Bare, Y., Helvina, M., Krisnamurti, G. C., & S, M. (2020). The Potential Role of 6-gingerol and 6-shogaol as ACE Inhibitors in Silico Study.

acetylcholinesterase dengan mengikat residu asam amino melalui minyak atsiri 1,8 Cineole, 3,7-dimethyl-1,3,6-octatriene, Champene, Decanal Selina-6-en-4-ol, Zingiberene. Penghambatan ini secara langsung menghentikan proses hidrolisis dari acetylcholine menjadi cholin dan asetyl CoA sehingga dapat mencegah kerusakan yang terjadi. Disisi lain, Senyawa yang berikatan tersebut diprediksi memiliki potensi sebagai stimulator sel HT22 yang mengekspresikan reseptor transmembran reseptor kinase B dari *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Chao et al., 2006). BDNF merupakan molekul yang juga terlibat dalam meningkatkan memori dan neurogenesis dan berkurang di otak seiring bertambahnya usia pada kondisi Alzheimer dan gangguan lainnya (Nakajo et al., 2008; Pezet & Malcangio, 2004).

Interaksi antara protein dan ligan ditemukan beberapa ikatan hydrogen pada residu TYR85 dan GLY293, kehadiran ikatan hydrogen pada ikatan yang terbentuk akan meningkatkan dan menguatkan ikatan (Bare, Helvina, et al., 2020; Bare, S, et al., 2020). Selain itu ikatan hydrogen juga meningkatkan afinitas dan stabilitas interaksi protein dan ligan (Zhou et al., 2012).

Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi, 8(2), 210.
<https://doi.org/10.24252/bio.v8i2.15704>

Bare, Y., Kuki, A. D., Rophi, A. H., & Candrakirana, G. (2019). Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual Virtual Prediction of Quinic Acid As Anti-Inflammation of COX-2. *Biota: Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati*, 4(3), 124-129.
<https://doi.org/10.24002/biota.v4i3.2516>

Bare, Y., S, M., Tiring, S. S. N. D., Sari, D. R. T., & Maulidi, A. (2020). Virtual

- Screening: Prediksi potensi 8-shogaol terhadap c-Jun N-Terminal Kinase (JNK). *Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Ilmu Pendidikan: E-Saintika*, 4(1), 1–6. <https://doi.org/10.36312/e-saintika.v4i1.157>
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315–335. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311030006>
- de Wilde, M. C., Vellas, B., Girault, E., Yavuz, A. C., & Sijben, J. W. (2017). Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(3), 416–431.
- Gemiralda, R. M., Marlaokta, M., & Marlaokta, M. (2019). Efek Neuroprotektor Kunyit pada Pasien Alzheimer. *Jurnal Ilmu Keperawatan Jiwa*, 2(3), 171. <https://doi.org/10.32584/jikj.v2i3.431>
- Grossberg, G. T. (2003). Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Therapeutic Research*, 64(4), 216–235. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(03\)00059-6](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(03)00059-6)
- Robertson, S. S. (2016). *Problem Solving: Perspectives from Cognition and Neuroscience*. PA: Psychology Press.
- Saify, Z. S., & Sultana, N. (2014). Chapter 7—Role of Acetylcholinesterase Inhibitors and Alzheimer Disease. In Atta-ur-Rahman & M. I. Choudhary (Eds.), *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease* (pp. 387–425). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803959-5.50007-6>
- Satish, S. (2013). Investigation on Essential oil of Cymbopogon citratus in Treatment of Alzheimer's disease. *Essential Oil of Cymbopogon Citratus Might Prove to Be a Useful Memory Restorative Agent in the Treatment of Dementia Seen in Elderly*, 01(011), 17–25.
- Schröter, D., Neugart, S., Schreiner, M., Grune, T., Rohn, S., & Ott, C. (2019). Amaranth's 2-Caffeoylisocitric Acid—An Anti-Inflammatory Caffeic Acid Derivative That Impairs NF-κB Signaling in LPS-Challenged RAW 264.7 Macrophages. *Nutrients*, 11(3), 571. <https://doi.org/10.3390/nu11030571>
- Silva, M. V. F., Loures, C. de M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. das G. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, 1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Zhou, W., Yan, H., & Hao, Q. (2012). Analysis of surface structures of hydrogen bonding in protein–ligand interactions using the alpha shape model. *Chemical Physics Letters*, 545, 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.cpllett.2012.07.016>