

**PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* UNTUK
MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI
IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

diajukan untuk memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
Program Studi Biologi



Oleh
Lathifah Halim Purnama Sari
1905130

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA
BANDUNG
2023**

**PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* UNTUK
MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI
IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER
SECARA *IN SILICO***

Oleh
Lathifah Halim Purnama Sari

Sebuah Skripsi yang diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains pada Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

©Lathifah Halim Purnama Sari 2023
Universitas Pendidikan Indonesia
Agustus 2023

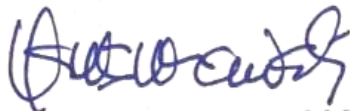
Hak cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difoto kopi, atau cara lainnya tanpa ijin dari penulis.

LEMBAR PENGESAHAN
LATHIFAH HALIM PURNAMA SARI
PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* UNTUK
MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI
IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER
SECARA *IN SILICO*

Disetujui dan disahkan oleh pembimbing

Pembimbing I



Dr. Hj Diah Kusumawaty, M.Si.

NIP. 197008112001122001

Pembimbing II



Dr. Any Aryani, M.Si.

NIP. 197105302001122001

Pembimbing III

Prof. Dr. Trina Ekawati Tallei, M.Si.

NIP. 196605081995122001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Biologi FPMIPA UPI



Dr. Wahyu Surakusumah, M.T.

NIP. 197212301999031001

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Pendekatan *Network Pharmacology* Untuk Mengidentifikasi Mekanisme dan Target Molekul dari Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) Sebagai Anti Alzheimer Secara *In Silico*” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri. Saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika ilmu yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi apabila di kemudian hari ditemukan adanya pelanggaran etika keilmuan atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Bandung, Agustus 2023

Yang membuat pernyataan



Lathifah Halim Purnama Sari

1905130

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur terlimpah curahkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunianya karena telah memberikan penulis kesempatan untuk menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pendekatan *Network Pharmacology* Untuk Mengidentifikasi Mekanisme dan Target Molekul dari Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) Sebagai Anti Alzheimer Secara *In Silico*”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mengikuti sidang skripsi Program Studi Biologi, Universitas Pendidikan Indonesia.

Tentunya, apa yang penulis susun dan tuangkan dalam penelitian ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, sebuah kehormatan bagi penulis untuk skripsi ini bisa diberi kritik dan saran yang membangun agar menjadi lebih baik lagi untuk kedepannya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk penulis dan para pembaca skripsi ini.

Bandung, Agustus 2023

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyadari banyak pihak yang turut berkontribusi dan mendukung proses penyelesaian skripsi ini, maka dari itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Wahyu Surakusumah, M.T., selaku Ketua Prodi Biologi Universitas Pendidikan Indonesia.
2. Ibu Dr. Hj. Diah Kusumawaty, S.Si, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Dr. Any Aryani, M.Si., selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktunya, pikiran, dan tenaganya dalam membimbing, mengarahkan, dan memotivasi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Prof. Dr. Trina Ekawati Tallei, M.Si., selaku Dosen Pembimbing III yang telah meluangkan waktunya, pikiran, dan tenaganya dalam membimbing, mengarahkan, dan memotivasi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Ibu Prof. Hj. RR. Hertien Koosbandiah Surtikanti, M.Sc. ES. PhD., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bantuan dan bimbingannya selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi.
5. Orang tua dan Keluarga penulis, selaku pihak yang memberikan dukungan untuk kesejaterahan psikis, moral, dan rohani.
6. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen, Staff, dan tenaga kerja Prodi Biologi yang telah terlibat dalam kegiatan perkuliahan penulis
7. Tim penelitian *In Silico*, Dwi Nur dan Dwi Fitri selaku rekan-rekan yang membantu, menemani, dan memberikan kritik dalam penyusunan skripsi.
8. Sahabat-sahabat penulis Raisa Indira Nayu, Naila Rachma Lu'lua, Anis Ridha Nadzhifa, Salma Zhahira, Afifa Choirunnisa, Ardissa Ramadhani, Melanie Kristis, Putri Herlina, dan Salsabila Shafa yang telah memberikan kritik, saran, dan dukungannya selama ini.
9. Semua pihak yang telah terlibat dalam proses kegiatan penulisan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
ABSTRAK	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	2
1.4. Tujuan Penelitian	2
1.5. Batasan Penelitian	2
1.6. Manfaat Penelitian	3
1.7. Struktur Organisasi Skripsi	3
BAB II SENYAWA IKAN SIDAT (<i>Anguilla bicolor bicolor</i>) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER MELALUI <i>NETWORK PHARMACOLOGY</i> SECARA <i>IN SILICO</i>	5
2.1. Alzheimer	5
2.2. Ikan Sidat	12
2.3. <i>β-secretase</i> (BACE1)	13
2.4. Ligan	15
2.5. Reseptor.....	17
2.6. Penambatan Molekul Secara <i>In Silico</i>	17
2.7. Perangkat Lunak Penambatan Molekul	18
2.7.1. GNINA	18

2.7.2. PyMOL.....	19
2.7.3. LigPlot.....	20
2.8. <i>Network Pharmacology</i>	21
BAB III METODE PENELITIAN.....	23
3.1. Jenis Penelitian.....	23
3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian	23
3.3. Prosedur Penelitian.....	23
3.3.1. Persiapan Alat dan Data Sekunder.....	23
3.3.2. Analisis Senyawa Ikan Sidat.....	25
3.3.3. Analisis Protein Target Alzheimer.....	26
3.3.4. <i>Molecular Docking</i>	26
3.4. Analisis Data	29
3.5. Alur Penelitian	30
BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1. Nilai Afinitas Ligan Senyawa Ikan Sidat (<i>Anguilla bicolor bicolor</i>) dan <i>native ligand</i>	31
4.1.1. Skrining dan Analisis Bioaktivitas Ligan	31
4.1.2. Analisis Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas Senyawa	31
4.1.3. Konstruksi dan Analisis Interaksi protein yang terlibat dalam penyakit Alzheimer	36
4.1.4. Afinitas Ligan Senyawa Ikan Sidat (<i>Anguilla bicolor bicolor</i>) dan <i>native ligand</i>	36
4.2. Interaksi Molekul antara Ligan yang Diteliti dengan Target Protein ...	37
BAB V SIMPULAN, IMPLIKASI, DAN REKOMENDASI.....	40
5.1. Simpulan	40
5.2. Implikasi.....	40
5.3. Rekomendasi	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Alat yang Digunakan dalam Penelitian.....	23
Tabel 3. 2. Data Sekunder yang Digunakan dalam Penelitian.....	24
Tabel 3. 3. Matriks Penelitian	29
Tabel 4. 1. Skrining Bioaktivitas Senyawa Ikan Sidat.....	32
Tabel 4. 2. Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	34
Tabel 4. 5. Profil Protein 4JOO.....	37
Tabel 4. 7. Interaksi Residu Protein Target dengan Ligan.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur Hipotesis Tiga Dimensi APP	6
Gambar 2. 2. Jalur Proteolitik APP Manusia	7
Gambar 2. 3. Mekanisme terbentuknya NFTs dan Tau Pore.....	9
Gambar 2. 4. Struktur Fisiologi Otak dan Neuron.....	10
Gambar 2. 5. Kelompok Penyakit Alzheimer	11
Gambar 2. 6. <i>Anguilla bicolor bicolor</i>	12
Gambar 2.7 Representasi Skema Jalur Pemrosesan APP	17
Gambar 2.8 Tampilan Aplikasi GNINA	22
Gambar 2.9 Ikon Aplikasi PyMol	22
Gambar 2.10 Tampilan Aplikasi PyMol	23
Gambar 2.11 Tampilan Aplikasi LigPlot	23
Gambar 3. 1. Persiapan Protein Data Bank.....	27
Gambar 3. 2. Penghilangan Atom Pada Protein Reseptor	27
Gambar 3. 3. Pemisahan <i>Native Ligand</i> dengan Protein Reseptor	28
Gambar 3. 4. Redocking <i>Native Ligand</i> dengan Protein Reseptor	28
Gambar 3. 5. Contoh Hasil <i>Docking</i>	29
Gambar 3.6. Alur Penelitian.....	29
Gambar 4. 2. Protein 4JOO	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Potensi Bioaktivitas Senyawa Ikan Sidat	49
Lampiran 2. Prediksi Toksisitas	67
Lampiran 3. <i>GeneCard</i>	75
Lampiran 4. <i>Molecular Docking</i>	76

Pendekatan *Network Pharmacology* untuk Mengidentifikasi Mekanisme dan Target Molekul dari Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) Sebagai Anti Alzheimer secara *In Silico*

ABSTRAK

Alzheimer merupakan bentuk demensia, penyakit saraf yang terjadi pada orang tua dengan penderita penyakit Alzheimer diperkirakan meningkat tiap tahunnya. Saat ini obat untuk penyakit Alzheimer umumnya menimbulkan efek samping seperti mual dan muntah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa pada ikan sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) sebagai anti Alzheimer melalui *network pharmacology* secara *in silico*. Metode *in silico* yang digunakan meliputi pengumpulan data sekunder senyawa ikan sidat, prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa, prediksi potensi senyawa ikan sidat, prediksi target protein terhadap penyakit Alzheimer, konstruksi dan *analysis protein-protein interaction* (PPI), dan *molecular docking*. Penelitian ini menggunakan BACE-1 sebagai protein target. Berdasarkan hasil penelitian didapat bahwa *native ligand* memiliki afinitas ternegatif (-7,71 kka/mol) dibandingkan senyawa lainnya, lalu diikuti senyawa Methyl palmitate (-5.66 kkal/mol), Methyl stearate (-5,53 kkal/mol), dan Docosapentaenoic acid dengan nilai penambatan (-5.37 kkal/mol). Akan tetapi interaksi molekuler yang dihasilkan setiap ligan dengan protein target (BACE1) menunjukkan bahwa senyawa Docosapentaenoic acid memiliki nilai residu asam amino yang lebih banyak dibandingkan *native ligand*.

Kata kunci: Alzheimer, *Anguilla bicolor bicolor*, BACE1, *In silico*

**Approach Network Pharmacology to Identify Mechanisms and Molecular
Targets of Eels (*Anguilla bicolor bicolor*) As Anti-Alzheimer's Base on
*In Silico***

ABSTRACT

Alzheimer's is a form of dementia, a neurological disease that occurs in older people with Alzheimer's disease is estimated to increase every year. Currently drugs for Alzheimer's disease generally cause side effects such as nausea and vomiting. This study aims to analyze the potential of compounds in eel (*Anguilla bicolor bicolor*) as an anti Alzheimer's through network pharmacology regularly in silico. Method in silico which is used covers the collections secondary data of eel compounds, prediction of pharmacokinetic properties and toxicity of compounds, prediction of potential eel compounds, prediction of protein targets against Alzheimer's disease, construction and analysis protein-protein interaction (PPI), and molecular docking. This study uses BACE-1 as protein target. Based on the results of the study it was found that native ligand has the negative affinity (-7.71 kcal/mol) compared to other compounds, followed by Methyl palmitate (-5.66 kcal/mol), Methyl stearate (-5.53 kcal/mol), and Docosapentaenoic acid with a binding value (-5.37 kcal/mol). However, the molecular interactions produced by each ligand with the target protein (BACE1) show that the docosapentaenoic acid compound has more amino acid residue values than native ligand.

Keywords: Alzheimer, *Anguilla bicolor bicolor* eel, BACE1, In silico

DAFTAR PUSTAKA

- Adav, S. S., & Sze, S. K. (2016). Insight Of Brain Degenerative Protein Modifications In The Pathology Of Neurodegeneration And Dementia By Proteomic Profiling. *Molecular Brain*, 9(92), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0272-9>
- Ahlina, H., Sudrajat, A., Budiardi, T., & Affandi, R. (2015). Induksi Pematangan Gonad Secara Hormonal Pada Ikan Sidat, *Anguilla bicolor bicolor* McClelland 1844 dengan Penggunaan Pregnant Mare Serum Gonadotropin, Anti Dopamin, dan Recombinant Growth Hormone. *Jurnal Iktiologi Indonesia*, 15(3), 209–221.
- Ahmil, A., Mulyati, H., & Mananta, O. (2021). Analisis Kandungan Zat Gizi Tepung Tulang Ikan Sidat (*Anguilla* sp). *Ghidza: Jurnal Gizi Dan Kesehatan*, 5(1), 36–44. <https://doi.org/10.22487/ghidza.v5i1.138>
- Alam El-Din, H. M., Loutfy, S. A., Fathy, N., Elberry, M. H., Mayla, A. M., Kassem, S., & Naqvi, A. (2016). Open access Molecular docking based screening of compounds against VP40 from Ebola virus. *Bioinformation*, 12(3), 192–196. <http://www.rcsb.org>
- Alzheimer Disease International. (2018). *World Alzheimer Report 2018 - The State of The Art of Dementia Research: New frontiers*.
- Alzheimer's Association. (2019). 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321–387. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
- Amaliasuci, R. (2022). *Potensi Senyawa Aktif Rosela (Hibiscus sabdariffa L.) Sebagai Terapi Alzheimer Melalui Penghambatan Bace1 Secara In-Silico*. Institut Pertanian Bogor.
- Astuty, F., & Komari, N. (2022). Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase. *Jurnal Natural Scientiae*, 2(1), 1–9. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Belhassan, A., Chtita, S., Zaki, H., Alaqarbeh, M., Alsakhen, N., Almohtaseb, F., Lakhliifi, T., & Bouachrine, M. (2022). In silico detection of potential inhibitors from vitamins and their derivatives compounds against SARS-CoV-2 main protease by using molecular docking, molecular dynamic simulation and ADMET profiling. *Journal of Molecular Structure*, 1258, 132652. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132652>

- Bharatham, K., Bharatham, N., Park, K. H., & Lee, K. W. (2008). Binding Mode Analyses and Pharmacophore Model Development for Sulfonamide Chalcone Derivatives, a New Class of α -glucosidase Inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26(8), 1202–1212. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2007.11.002>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9–10), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Brejijeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 1–28. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>
- Cárdenas-Aguayo, M. D. C., Gómez-Virgilio, L., DeRosa, S., & Meraz-Ríos, M. A. (2014). The Role of Tau Oligomers in The Onset Of Alzheimer's Disease Neuropathology. *ACS Chemical Neuroscience*, 5(12), 1178–1191. <https://doi.org/10.1021/cn500148z>
- Castanho, I., & Lunnon, K. (2019). Epigenetic Processes in Alzheimer's Disease. In *Chromatin Signaling and Neurological Disorders* (pp. 153–180). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813796-3.00008-0>
- Chandran, U., Mehendale, N., Patil, S., Chaguturu, R., & Patwardhan, B. (2017). Network Pharmacology. In *Innovative Approaches in Drug Discovery: Ethnopharmacology, Systems Biology and Holistic Targeting* (pp. 127–164). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2>
- Chen, G., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid Beta: Structure, Biology and Structure-Based Therapeutic Development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Chen, X., Li, H., Tian, L., Li, Q., Luo, J., & 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. <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0323>
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's Disease β -secretase Enzyme, BACE1. *Molecular Neurodegeneration*, 2(1), 1–25. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-2-22>
- Dawkins, E., & Small, D. H. (2014). Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: Beyond Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 129(5), 756–769. <https://doi.org/10.1111/jnc.12675>
- Di Lullo, G. A., Sweeney, S. M., Körkkö, J., Ala-Kokko, L., & San Antonio, J. D. (2002). Mapping The Ligand-Binding Sites And Disease-Associated

Lathifah Halim Purnama Sari, 2023

PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY UNTUK MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER SECARA IN SILICO

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

Mutations On The Most Abundant Protein In The Human, Type I Collagen. *Journal of Biological Chemistry*, 277(6), 4223–4231. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110709200>

- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F., & Silalahi, N. T. (2019). Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 243. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.243-249.2019>
- Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Dezor, M., & Kozubski, W. (2016). Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 13(9), 952–963. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160314150501>
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., Ji, X. L., & Liu, S. Q. (2016). Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms17020144>
- Feng, L., Liao, Y. T., He, J. C., Xie, C. L., Chen, S. Y., Fan, H. H., Su, Z. P., & Wang, Z. (2018). Plasma Long Non-Coding RNA BACE1 As A Novel Biomarker for Diagnosis of Alzheimer Disease. *BMC Neurology*, 18(4), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-1008-x>
- Fransiska, An., Pratama, A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D., Advaita, C., Malau, J., & Mulki, M. (2022). Review: Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin. *Jurnal Pendidikan Dan Konseling*, 4(6), 8706–8716.
- Gayatri, A. (2021). Population Pharmacokinetics: Pendekatan Alternatif pada Studi Penggunaan Obat di Indonesia. *Generics : Journal of Research in Pharmacy*, 1(1), 16–24.
- Guo, Y., Dong, X., Zhang, R., Zhong, Y., Yang, P., & Zhang, S. Y. (2020). *Salvia miltiorrhiza* improves Alzheimer's disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. In *Medicine (United States)* (Vol. 99, Issue 36, p. E21924). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021924>
- Hampel, H., Vassar, R., De Strooper, B., Hardy, J., Willem, M., Singh, N., Zhou, J., Yan, R., Vanmechelen, E., De Vos, A., Nisticò, R., Corbo, M., Imbimbo, B. Pietro, Streffer, J., Voytyuk, I., Timmers, M., Tahami Monfared, A. A., Irizarry, M., Albala, B., ... Vergallo, A. (2021). The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, 89(8), 745–756. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>
- Hardjono, S. (2013). Sintesis dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1).

Lathifah Halim Purnama Sari, 2023

PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY UNTUK MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER SECARA IN SILICO

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

- Hidayat, A. (2010, January 26). *Program Visualisasi Molekuler : PyMOL*. <http://Www.Bioinformatika.Org/Artikel/Programvisualisasimolekulerpymol>.
- Hunt, K. W., Cook, A. W., Watts, R. J., Clark, C. T., Vigers, G., Smith, D., Metcalf, A. T., Gunawardana, I. W., Burkard, M., Cox, A. A., Geck Do, M. K., Dutcher, D., Thomas, A. A., Rana, S., Kallan, N. C., Delisle, R. K., Rizzi, J. P., Regal, K., Sammond, D., ... Tang, T. P. (2013). Spirocyclic β -site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors: From Hit to Lowering of Cerebrospinal Fluid (CSF) Amyloid β in a Higher Species. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(8), 3379–3403. <https://doi.org/10.1021/jm4002154>
- Hussain, S., Ahmed, A., Hussain, M., & Arif, N. (2016). Characterization of Isolated Bioactive Phytoconstituents from *Flacourtia Indica* as Potential Phytopharmaceuticals-An In Silico Perspective. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(6), 323–331. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Jasmine, S. (2021). *Analisis In Silico Kandungan Senyawa Kimia Tumbuhan Sambiloto (Andrographis paniculata) Terhadap Reseptor Histamin H2 Sebagai Anti Tukak Lambung Skripsi*. Universitas Sumatera Utara.
- Kareti, S. R., & Pharm, S. M. (2020). In Silico Molecular Docking Analysis of Potential Anti-Alzheimer's Compounds Present in Chloroform Extract of *Carissa carandas* Leaf Using Gas Chromatography MS/MS. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 93, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100615>
- Kerans, G., & Retnoaji, B. (2020). Artificial Food Effects On Growth, Survival and Gonad Development of Indonesian Eel (*Anguilla bicolor bicolor* McClelland, 1844). *AIP Conference Proceedings*, 2260, 1–10. <https://doi.org/10.1063/5.0015705>
- Kibble, M., Saarinen, N., Tang, J., Wennerberg, K., Mäkelä, S., & Aittokallio, T. (2015). Network Pharmacology Applications To Map The Unexplored Target Space And Therapeutic Potential Of Natural Products. *Natural Product Reports*, 32(8), 1249–1266. <https://doi.org/10.1039/c5np00005j>
- Klau, L., Lukas, A. Y., & Sunadji. (2020). Pengaruh Salinitas Terhadap Pertumbuhan dan Kelulushidupan Elver Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) yang Dipelihara Pada Sistem Resirkulasi. *Universitas Nusa Cendana Klau, Dkk*, 3(2), 49–56. <http://ejurnal/undana.ac.id/jaqu/index>
- Kumari, S., & Subramanya, H. S. (2020). Network Pharmacology Study of *Curcuma longa* L.: Potential Target Proteins and Their Functional Enrichment Analysis. *BMC Research Notes*, 13(1), 2–5. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05301-0>
- Labibah, L., & Rusdiana, T. (2022). Hubungan Jenis Kelamin terhadap Eksipien Farmasi dalam Mempengaruhi Bioavailabilitas Obat. *Majalah Farmasetika*,

Lathifah Halim Purnama Sari, 2023

PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY UNTUK MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER SECARA IN SILICO

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

- 7(3), 176–188.
<https://doi.org/https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i.38443>
- Laird, F., Cai, H., Savonenko, A., Farah, M., He, K., Melnikova, T., Wen, H., Chiang, H.-C., Xu, G., Koliatsos, V., Borchelt, D., Price, D., Lee, H., & Wong, P. (2005). BACE1, a Major Determinant of Selective Vulnerability of the Brain to Amyloid- β Amyloidogenesis, is Essential for Cognitive, Emotional, and Synaptic Functions. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11693–11709. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2766-05.2005>
- Lam, H. Y. I., Guan, J. S., & Mu, Y. (2022). In Silico Repurposed Drugs against Monkeypox Virus. *Molecules*, 27(16), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules27165277>
- Laskowski, R., & Swindells, M. (2011). LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(10), 2778–2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>
- Liliana, & Istyastono, E. (2015). Uji In Silico Senyawa Emodin Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 12(2), 48–53.
- Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design. *Molecules*, 25(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>
- Lineback, J. E., & Jansma, A. L. (2019). PyMOL as an Instructional Tool To Represent and Manipulate the Myoglobin/Hemoglobin Protein System. *Journal of Chemical Education*, 96(11), 2540–2544. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00143>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. In *Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 1, Issue 4, pp. 337–341). <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update On Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- McNutt, A. T., Francoeur, P., Aggarwal, R., Masuda, T., Meli, R., Ragoza, M., Sunseri, J., & Koes, D. R. (2021). GNINA 1.0: Molecular Docking with Deep Learning. *Journal of Cheminformatics*, 13(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Mehta, V., Ghinaiya, N., Rohit, J., Singhal, R., Basu, H., & Kailasa, K. (2022). Ligand Chemistry Of Gold, Silver And Copper Nanoparticles For Visual Read-Out Assay Of Pesticides: A Review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 153.

- Nafsiyah, I., Nurilmala, M., & Abdullah, A. (2018). Komposisi Nutrisi Ikan Sidat *Anguilla bicolor bicolor* dan *Anguilla marmorata*. *JPHPI*, 21(3), 19.
- Naufa, F., Mutiah, R., Yen, Y., & Indrawijaya, A. (2022). Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). *J.Food Pharm.Sci*, 10(1), 584–596. www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA
- Ning, K., Zhao, X., Poetsch, A., Chen, W. H., & Yang, J. (2017). Computational Molecular Networks and Network Pharmacology. In *BioMed Research International* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/7573904>
- Nurilmala, M., Jacob, A. M., Sinaga, Y., Sudrajat, A. O., Budiardi, T., Wahyu, R. I., Kamal, M. M., Affandi, R., & Pertiwi, R. M. (2022). Karakteristik Protein dan Struktur Jaringan serta Steroid Ikan Sidat (*Anguilla bicolor bicolor*) Berdasarkan Lokasi Daging Berbeda. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(1), 97–106. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i1.39089>
- Pfundstein, G., Nikonenko, A. G., & Sytnyk, V. (2022). Amyloid Precursor Protein (APP) and Amyloid β ($A\beta$) Interact With Cell Adhesion Molecules: Implications in Alzheimer's disease and Normal Physiology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.969547>
- Purba, N. (2021). A Descriptive Quantitative Study of Students' Anxiety in Reading and Writing in Learning English at the Eighth Grade of Mts Hadharatul Islamiyah Sipispis. *JADEs: Journal of Academia in English*, 2(1), 93–109. <https://journal.iainlangsa.ac.id/index.php/jades>
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), 180–184. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Rawendra, R. D. S., Lo, D., & Dikwatama, A. V. (2021). Comparative Study of Fatty Acid Composition and Sensory Acceptance of Indonesian Shortfin Eel (*Anguilla bicolor*) and Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 794(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/794/1/012143>
- Ruswanto. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada *Mycobacterium tuberculosis* Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135–141. www.rcsb.org
- Sadleir, K. R., Kandalepas, P. C., Buggia-Prévot, V., Nicholson, D. A., Thinakaran, G., & Vassar, R. (2016). Presynaptic Dystrophic Neurites Surrounding Amyloid Plaques are Sites of Microtubule Disruption, BACE1 Elevation, and

Lathifah Halim Purnama Sari, 2023

PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY UNTUK MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER SECARA IN SILICO

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

- Increased A β Generation in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, 132(2), 235–256. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1558-9>
- Sakle, N. S., More, S. A., & Mokale, S. N. (2020). A Network Pharmacology-Based Approach to Explore Potential Targets Of *Caesalpinia pulcherima*: An Updated Prototype in Drug Discovery. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74251-1>
- Samsundari, S., & Wirawan, G. (2013). Analisis Penerapan Biofilter dalam Sistem Resirkulasi Terhadap Mutu Kualitas Air Budidaya Ikan Sidat (*Anguilla bicolor*). *Jurnal Gamma*, 8(2), 86–97. <http://ejournal.umm.ac.id/index.php/gamma/article/view/2410>
- Sasongko, H., Efendi, N. R., Budihardjo, A., Farida, Y., Amartiwi, T., Rahmawati, A. A., Wicaksono, A., & Sugiyarto. (2017). Solvent and Extraction Methods Effects on The Quality of Eel (*Anguilla bicolor*) Oil. *Journal of Physics: Conference Series*, 795(1), 1–5. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/795/1/012021>
- Sasongko, H., Sugiantoro, R. S. W., Advaita, N., & Sugiyarto. (2021). Acute Oral Toxicity Test of Eel (*Anguilla bicolor bicolor*) Oil in Mice Liver and Kidney Cells. *Journal of Physics: Conference Series*, 1912(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1912/1/012046>
- Seo, J. S., Choi, J. H., Seo, J. H., Ahn, T. H., Chong, W. S., Kim, S. H., Cho, H. S., & Ahn, J. C. (2013). Comparison of major nutrients in eels *Anguilla japonica* cultured with different formula feeds or at different farms. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 16(2), 85–92. <https://doi.org/10.5657/FAS.2013.0085>
- Sugianti, Y., Rahmia, M., Putri, A., Purnamaningtyas, E., Riset, B., Sumber, P., Ikan, D., Kelautan, K., & Perikanan, D. (2020). Spesies Ikan Sidat (*Anguilla* Spp.) dan Karakteristik Habitat Ruayanya di Sungai Cikaso, Sukabumi, Jawa Barat. *LIMNOTEK Perairan Darat Tropis Di Indonesia*, 27(1), 39–54.
- Sunseri, J., & Koes, D. R. (2021). Virtual Screening with Gnina 1.0. *Molecules*, 26(23), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules26237369>
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tai, J., Zou, J., Zhang, X., Wang, Y., Liang, Y., Guo, D., Wang, M., Cui, C., Wang, J., Cheng, J., & Shi, Y. (2019). Using Network Pharmacology to Explore Potential Treatment Mechanism for Coronary Heart Disease Using Chuanxiong and Jiangxiang Essential Oils in Jingzhi Guanxin Prescriptions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7631365>

Lathifah Halim Purnama Sari, 2023

PENDEKATAN NETWORK PHARMACOLOGY UNTUK MENGIDENTIFIKASI MEKANISME DAN TARGET MOLEKUL DARI IKAN SIDAT (*Anguilla bicolor bicolor*) SEBAGAI ANTI ALZHEIMER SECARA IN SILICO

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

- Takaomi. (2016). *Biology and Ecology of Anguillid Eels* (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b19925>
- Tallei, T. E., Fatimawali, Adam, A. A., Elseehy, M. M., El-Shehawi, A. M., Mahmoud, E. A., Tania, A. D., Niode, N. J., Kusumawaty, D., Rahimah, S., Effendi, Y., Idroes, R., Celik, I., Hossain, M. J., & Emran, T. Bin. (2022). Fruit Bromelain-Derived Peptide Potentially Restrains the Attachment of SARS-CoV-2 Variants to hACE2: A Pharmacoinformatics Approach. *Molecules*, 27(1), 1–23. <https://doi.org/10.3390/molecules27010260>
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Wang, K., Fan, K., Wen, H.-N., Hai, Y.-X., Gong, Y.-L., Song, Z.-J., Dong, W.-T., Jiang, Y.-W., & Song, M. (2023). Network Pharmacological Analysis and Animal Experimental Study on Osteoporosis Treatment with GuBen-ZengGu Granules. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2023/9317557>
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M. A., Ovsepijan, S. V., Chafai, M., Kootar, S., Hornburg, D., Evans, L. D. B., Moore, S., Daria, A., Hampel, H., Müller, V., Giudici, C., Nuscher, B., Wenninger-Weinzierl, A., Kremmer, E., Heneka, M. T., Thal, D. R., Giedraitis, V., ... Haass, C. (2015). n-Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature*, 526(7573), 443–447. <https://doi.org/10.1038/nature14864>
- Wu, X., Zheng, X., Tang, H., Zhao, L., He, C., Zou, Y., Song, X., Li, L., Yin, Z., & Ye, G. (2022). A Network Pharmacology Approach to Identify The Mechanisms and Molecular Targets Of Curcumin Against Alzheimer Disease. *Medicine*, 101(34), 1–13. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030194>
- Xie, L., Zhu, Q., & Lu, J. (2022). Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies. In *Cells* (Vol. 11, Issue 3, pp. 1–26). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells11030479>