FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia
(Pharmaceutical Journal of Indonesia)

journal homepage: https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY

Received 27-06-2024 Accepted 06-12-2024 Available online 31-12-2024

Analisis LC-MS/MS Senyawa Metabolit Ekstrak Etanol Daun Miana (*Coleus scutellariodes* (L) Benth) dan Potensinya sebagai Kandidat Obat Alzheimer

LC-MS/MS Analysis of Metabolites of Coleus scutellariodes (L) Benth *Ethanol Extract and Their Potential as Alzheimer's Drug Candidates*

Julius A N Sinurat[1], Catherine Putri Bulan[1], Veronika Vitadella[1], Madyawati Latief[1,2], Indra Lasmana Tarigan[1,2]*
[1]Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Kota Jambi 36122, Jambi, Indonesia
[2]*Natural Product and Bioactive Compound Laboratory*, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, Kota Jambi 36122, Jambi, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata Kunci:
Alzheimer,
acetylcholinesterase, daun miana, *screening*

Keywords:
Alzheimer, acetylcholinesterase, Coleus leaves, screening

ABSTRAK

Senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan merupakan zat bioaktif yang berkaitan dengan kandungan kimia dalam tumbuhan, sehingga sebagian tumbuhan dapat digunakan sebagai bahan obat. Miana (*Coleus scutellariodes* (L) Benth) adalah tanaman obat yang memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker. Metode yang digunakan yaitu ekstraksi daun miana dengan etanol. Analisis senyawa yang diperoleh dari hasil LC-MS, skrining senyawa menggunakan website pChEMBL dan chemspider Dan menggunakan webserver pChEMBL. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui dan memprediksi potensi dari bioaktivitas senyawa yang terkandung didalam sebagai kandidat obat baru. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini yaitu senyawa metabolite yang ada didalam miana berpotensi sebagai obat alzheimer berdasarkan hasil skrining yang dilakukan menggunakan webserver pChEMBL berdasarkan protein target yang didapat pada hasil ekstrak digunakan yaitu Acetylcholinesterase yang merupakan molekul target yang memiliki aktivitas sebagai obat Alzheimer.

ABSTRACT

A secondary metabolic compound in plants is a bioactive substance connected to the chemical content of the plant, so some can be used as a medicine. Coleus (Coleus scutellariodes (L) Snapped) is a medicinal plant with a potentially potent bioactive compound as an anticancer. Extraction of miana leaf with ethanol solvents held by an analysis of lc-ms shows some metabolite compounds contained in the miana. The method used is the extraction of miana leaves with ethanol, the study of compounds obtained from lc-ms, for the compound screening using pChEMBL and ChemSpider websites and pChEMBL web server. This research aims to know and predict the potential of the associated bioactivity of the compounds found as candidates for new drugs. The results derived from this study are metabolite compounds found in the Coleus that are potentially Alzheimer drugs based on the screening done using pChEMBL webservers based on a target protein acquired from extracting is acetylcholinesterase, which contains acetylcholinesterase as the target molecule that ACTS as an Alzheimer drug.

1. Pendahuluan

Miana (*Coleus scutellariodes* (L) Benth) merupakan tanaman jenis bunga majemuk yang dapat ditemukan hampir di seluruh Indonesia (Medina & Cardenas, 2017). Daun miana memiliki manfaat untuk pengobatan baik secara tradisional maupun secara medis. Secara tradisional daun miana biasa digunakan sebagai obat penyakit saluran pernafasan seperti radang tenggorokan, batuk dan sesak nafas. Daun miana mengandung minyak atsiri, fenol, tanin, lemak, fitosterol, kalsium oksalat dan senyawa lemak (Kusumawati et al., 2014). Daun miana mengandung flavonoid, steroid, tannin dan saponin yang memiliki efek antiinflamasi, antialergi, antioksidan dan antibakteri (Cisilya et al., 2017). Ekstrak daun miana dapat menghambat bakteri *Eschercia coli* pada konsentrasi 15,62 mg/mL dengan zona hambat bakteri sebesar 7 mm (Cisilya et al., 2017) dan *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat 17 mm pada konsentrasi 25% (Tarigan et al., 2020).

Persebaran miana meliputi wilayah Asia-Tropis, Australasia, Burma, Asia Tenggara, Malenesia, Polynesia, Cina Selatan, Solomons, dan Amerika Selatan. Pada habitat aslinya, miana dapat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi, pada ketinggian 100-1.600 m diatas permukaan laut (dpl). Tumbuhan Miana sangat mudah tumbuh subur dan mudah ditemui di berbagai tempat. Pemanfaatan Miana sudah banyak dilakukan oleh masyarakat Indonesia, antara lain sebagai pelengkap ritual, tanaman hias, dan bahan obat (Wakhidah & Marina Silalahi, 2018).

Masyarakat Toraja di Sulawesi Selatan menggunakan tumbuhan miana untuk pengobatan Tuberculosis (TB) (Anita et al., 2018). Hasil studi sebelumnya mununjukkan sejumlah 85.71% dari penderita TB yang menggunakan obat tradisional memilih daun miana sebagai pengobatan komplemen tuberkulosis (Anita et al., 2018). Hal ini menunjukkan bahwa daun miana sangat banyak manfaat yang digunakan untuk pengobatan tradisional. Telah banyak penelitian tentang miana sebagai tumbuhan obat, salah satunya ialah pengujian fitokimia ekstrak daun miana menggunakan etanol. Pengujian fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun miana memiliki berbagai macam senyawa melabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, asam amino, enzim, dan vitamin (Dian et al., 2023). Persebaran tumbuhan miana yang sangat banyak dengan pengunaan daun miana

E-mail address: indratarigan@unja.ac.id

sebagai tumbuhan obat tradisional. Kebiasaan penggunaan daun miana sebagai obat tradisional ini kami melihat potensi yang dimiliki oleh daun miana secara mendalam. Selain digunakan sebagai obat tradisional daun miana juga terbukti mengandung senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat obat.

Saat ini banyak studi yang dilakukan dan dikembangkan untuk mengevaluasi bioaktivitas senyawa metabolit sekunder. Pendekatan skrining berbasis metabolomik berkembang sebagai preliminary studies untuk identifikasi potensi-potensi senyawa bioaktif (Bai et al., 2024). Selain itu skrining secara virtual senyawa terhadap sel atau protein target digunakan secara luas selama langkah awal proses penemuan obat. Saat ini model berbasis pembelajaran mendalam untuk penyaringan virtual dan prediksi interaksi obat-target (DTI) telah menghasilkan hasil yang sangat menjanjikan (Dalklran et al., 2023). Skiring senyawa bioaktif menggaunakan pChEMBL.id merupakan salah satu pendekatan yang dapat dilakukan untuk memprediksi potensi interaksi obat dengan reseptor. Pada penelitian ini bertujuan untuk melihat potensi ekstrak daun miana sebagai kandidat obat untuk penyakit alzaimer. Hasil ekstrak daun miana mengandung senyawa-senyawa yang berpotensi memiliki aktivitas dalam menghambat degradasi otak penyebab alzaimer.

2. Metode Penelitian

Alat dan bahan

Bahan yang digunakan adalah daun miana, etanol dan 3D senyawa uji yang disimpan dalam format *pdb.* serta struktur reseptor (protein target) Asetilkolinesterase (AChE) yang disimpan dalam bentuk *pdb* pada *webserver* masing-masing *database*.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras yaitu Lenovo PC IdeaCentre AIO 5i 24IAH7 F0GR006RID Strorm Grey (Intel Core i7 12700H, Win11 Home, 16GB DDR4, Intel ARC A370M 4GB GDDR6) dan perangkat lunak *PyRx, ChemDraw Ultra* versi 22.0, *Chem 3D* versi 22.0, *AutoDockTools, Discovery Studio Visualizer 2021* dan UCSF Chimera. Untuk *webserver* yang digunakan *rscb* (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics*).

Jalannya penelitian

1. Preparasi dan ekstraksi daun miana

   Sampel yang digunakan adalah daun miana diperoleh dari Kabupaten Kerinci, Provinsi Jambi, Indonesia. Sampel dibersihkan dan dikeringkan selama 5 hari pada suhu ruang (30-37°C), dan dihaluskan untuk menghasilkan simplisia. Ekstraksi daun miana dibutuhkan sebanyak 200 gram simplisia yang diekstrak dengan pelarut etanol 96% selama 5 hari lalu disaring, kemudian filtrat dipekatkan dengan Rotary Evaporator (Buchi) pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental (Salem et al., 2020).
2. Analisis ekstrak daun miana menggunakan LC-MS

   Ekstrak kasar daun miana dari pelarut etanol di anlaisis menggunkan LC/MS-MS. Hasil analisis data LC/MS-MS diperoleh kromatogram berupa alur tinggi peak dan akan didapatkan bobot molekul dari senyawa yang terdapat dalam ekstrak sehingga dapat di ketahui jumlah senyawa yang dikandung setiap sampel. Sampel dianalisis menggunakan sistem Q-TOF LC-MS, Agilent 1290 Infinity, dan 6550 iFunnel Q-TOF LC / MS dengan antarmuka electrospray (ESI) yang terdiri dari ion positif dan negatif.
3. Prediksi senyawa

   Hasil analisis LC-MS yang telah dilakukan, data senyawa yang diperoleh dibuatkan struktur dua dimensi (2D) dengan menggunakan program ChemDraw Ultra 12.0. 21 senyawa dilihat potensi aktivitas dari energi struktur senyawa pada kondisi optimal yang memiliki nilai rendah, sehingga memudahkan dalam perhitungan logaritma. Potensi aktivitas.

3. Hasil dan Pembahasan

Preparasi dan Ekstraksi Daun Miana

Tumbuhan miana sangat banyak memiliki manfaat dalam dunia kesehatan. Hal ini sudah sangat lama dilakukan oleh masyarakat yang menjadikan miana sebagai tanaman obat tradisional. Beberapa jenis penyakit yang dapat disembuhkan oleh tumbuhan miana melalui pengobatan tradisional diantarnya: dapat mengobati sakit pinggang pada saat haid, obat nyeri haid, menghentikan pendarahan nifas pasca melahirkan, meningkatkan kesuburan reproduksi wanita, obat sariawan seperti bibir pecah-pecah, obat batuk, serta obat bisul dan wasir (Dian et al., 2023). Kemampuan daun miana dalam mengobati berbagai penyakit dikarenakan adanya senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terkandung didalamnya (Ubaedilah & Supriyatna, 2023).

Ekstraksi daun miana dengan etanol diperoleh ekstrak berwarna hijau kehitaman, berbau khas miana, berbentuk kental. Hal ini menunjukkan bahwa etanol efektif menarik senyawa bioaktif yang terdapat pada miana. Pelarut etanol yang digunakan pada proses maserasi ini memiliki keunggulan seperti titik didih yang relatif rendah (78^{0}C) dan mudah menguap sehingga memperkecil jumlah etanol yang terbawa dalam ekstrak (Yanti et al., 2019).

Analisis Spektra LC-MS

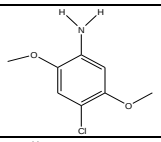
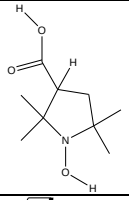
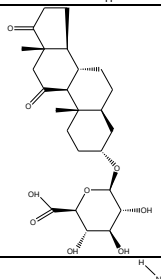
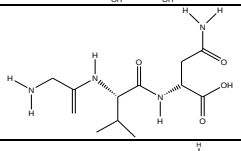
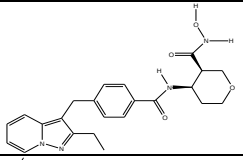
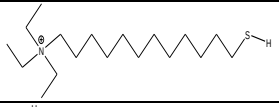
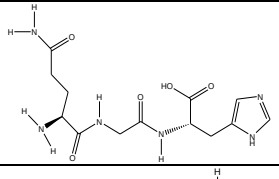
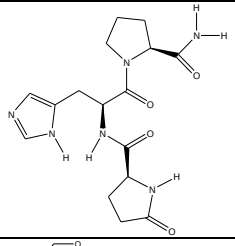
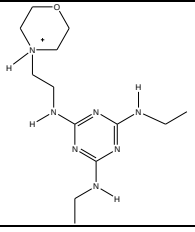
Dari ekstrak miana diperoleh 21 senyawa yang sudah diketahui melalui analisis menggunakan instrument *Liquid Chromatography-Massa Spectrometry* (LC-MS). LC-MS) adalah teknik analisis yang menggabungkan kemampuan pemisahan fisik dari kromatografi cair dengan spesifisitas deteksi spektrometri massa. Kromatografi cair memisahkan komponen-komponen sampel dan kemudian ion bermuatan dideteksi oleh spektrometer massa. Data LC-MS dapat digunakan untuk memberikan informasi tentang berat molekul, struktur, identitas dan kuantitas komponen sampel tertentu, Senyawa dipisahkan atas dasar interaksi relatif dengan lapisan kimia partikel-partikel (fase diam) dan elusi pelarut melalui kolom (fase gerak). Hasil analisis data LC/MS-MS akan didapatkan kromatogram berupa alur tinggi *peak* dan akan didapatkan bobot molekul dari senyawa yang terdapat dalam ekstrak sehingga dapat diketahui jumlah senyawa yang dikandung setiap sampel (Mangurana et al., 2019).

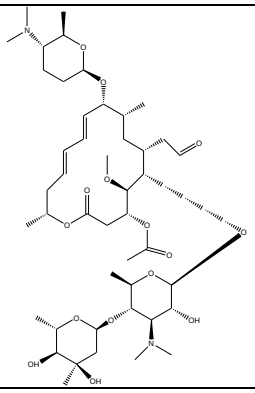
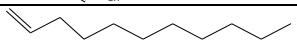
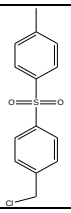
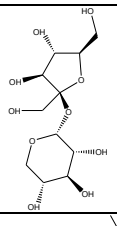
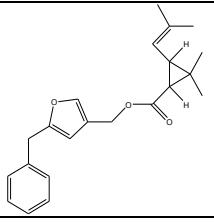
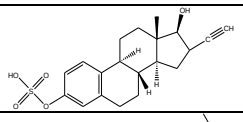
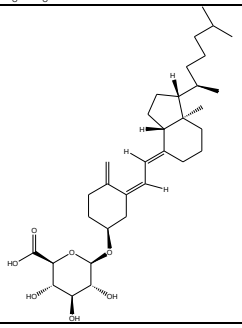
Hasil ekstraksi daun miana diperoleh sebanyak 21 senyawa yang dapat dari kromatogram. Keuntungan dari penggunaan LC-MS yaitu dapat menganalisis lebih luas berbagai komponen, seperti senyawa termal labil, polaritas tinggi atau bermassa molekul tinggi, bahkan juga protein (Fretes et al., 2021). 21 senyawa yang telah diketahui dapat dilihat pada Tabel 1. Pada tabel menunjukkan banyak senyawa yang sudah sering digunakan sebagai obat. Hal ini diketahui melalui studi literatur pada penelitian sebelumnya. Ini menunjukkan bahwa tumbuhan miana sangat bermanfaat dalam kesehatan.

Prediksi Senyawa

21 senyawa yang telah diketahui dilakukan prediksi senyawa dengan program ChemDraw 12.0 untuk penggambaran struktur senyawa yang diketahui untuk mendapatkan kode smile. Kode smile digunakan untuk memprediksi bioaktivitas pada suatu senyawa yang terkandung pada ekstraksi miana dengan etanol. Potensi bioaktivitas dari suatu senyawa dilihat menggunakan *webserver* pChEMBL. Kode smaile akan menunjukan nilai pIC_{50} serta protein target yang dapat digunakan untuk memprediksi bioaktivitas. Hasil prediksi potensi bioaktivitas senyawaa yang ada pada miana terdapat pada Tabel 2, yang menunjukkan dataset berupa molekul target nilai pIC_{50} dan aktivitas bioaktif pada senyawa yang sudah diketahui. Data yang diperoleh dari hasil prediksi dengan menggunakan program pChEMBL® diolah untuk mengetahui senyawa mana yang memiliki aktivitas sebagai obat alzheimer. Prediksi ini dilakukan dengan melihat nilai pIC_{50} dari setiap senyawa yang diuji. Nilai IC_{50} memiliki konsentrasi dimana ligan (obat atau ekstrak) yang dapat menghambat enzim sebesar 50%.

Tabel 1. Hasil analisis data LC-MS

Peak	*RT (min)*	*Measured m/z*	*Formula*	Struktur	*Putative compound*	Potensi
P6	5.018	186.033	$C_8H_{10}ClNO_2$		4-Chloro-2,5-dimethoxyaniline	Anti-inflamasi, antibakteri (Olivier et al., 2016)
P9	6.261	186.113	$C_9H_{16}NO_3$		(3-Carboxy-2,2,5,5-tetramethyl-1-pyrrolidinyl)oxidanyl	Antibakteri (Fathoni et al., 2021).
P12	10.38	481.2411	$C_{25}H_{36}O_9$		(3α,5β)-11,17-Dioxoandrostan-3-yl β D-glucopyranosiduronic acid	Antidiabetes (Srinuanchai et al., 2021)
P16	12.755	287.1368	$C_{11}H_{20}N_4O_5$		(2S)-4 Amino-2-[[(2S)-2-(2-Aminoacetyl) am ino]-3-methylbutanoyl]amino]-4-oxobutanoic acid	Antifertilitas (Ratih et al., 2019)
P17	13.805		$C_{23}H_{26}N_4O_4$		(3R,4R)-4-[[4-[(2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)methyl]benzoyl]amino]-N-hydroxyoxane-3-carboxamide	N/A
P20	16.128	302.2877	$C_{18}H_{40}NS$		Trietil(12-sulfanildodesil) azanium	N/A
P21	16.487	341.1572	$C_{13}H_{20}N_6O_5$		Gln-Gly-His Glutaminyl-glycyl-histidine	Antikanker (Shimura et al., 2017)
P24	17.398	385.1605	$C_{16}H_{22}N_6O_4$		(2S)-N-[(2S)-1-[(2S)-2-carbamoylpyrrolidin-1-yl]-3-(1H-imidazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide	Apoptosis (Zhu et al., 2022)
P34	19.361	296.2206	$C_{13}H_{26}N_7O$		4-(2-{[4,6-Bis(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}ethyl)morpholin-4-ium	N/A
P37	20.08	817.5422	$C_{47}H_{76}O_{11}$		(2S,3S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2S)-2-[(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoyl]oxy-3-[(Z)-octadec-9-enoyl]oxypropoxy]oxane-2-carboxylic acid)	N/A

Peak	*RT (min)*	*Measured m/z*	*Formula*	Struktur	*Putative compound*	Potensi
P38	20.439	884.5289	$C_{45}H_{76}N_2O_{15}$		Spiramycin II	Antibiotik dan Anti parasite (Poulet et al., 2005)
P4	4.3	133.0084	$C_{11}H_{22}$		Undec-1-ene	Antibakteri (Gibka et al., 2009)
P7	5.378	279.0262	$C_{14}H_{13}ClO_2S$		1-[4-(chloromethyl)phenyl]sulfonyl-4-methylbenzene	N/A
P8	8.44	153.0123	$C_6H_6N_2OS$		2-Mercaptonicotinamide	Antioksidan dan Antiaging (Boo, 2021)
P9	8.803	311.0992	$C_{11}H_{20}O_{10}$		(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxymethyl]oxane-2,3,4,5-tetrol	Antimikroba dan Antioksidan (Dias et al., 2018)
P20	14.026	285.0284	$C_{11}H_{11}ClN_2O_5$		[2-[(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-2-oxoethyl] 6-chloropyridine-3-carboxylate	N/A
P24 P28 P29 P30 P31	15.989 17.426 17.785 18.144 18.504	337.1818	$C_{22}H_{26}O_3$		5-benzylfuran-3-yl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropane-1-carboxylate	Insektisida (Kim et al., 2012)
P25	16.348	375.1278	$C_{20}H_{24}O_5S$		(17alpha)-17-Hydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3-yl hydrogen sulfate	Terapi hormone sex (Mayer et al., 2021)
P29	18.476	561.3773	$C_{33}H_{52}O_7$		Vitamin D3 glucosiduronate	Homeostasis kalsium (Nagubandi et al., 1980)
P32 P34 P35	8.863 9.581 21.019	369.1516	$C_{14}H_{22}N_6O_6$		(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2,5-diamino-5-oxopentanoyl]amino]-3-hydroxypropanoyl]amino]-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoic acid	Antiinflamasi (National Center for Biotechnology Informatio, 2024)

Tabel 2. Hasil prediksi pIC_{50}

Senyawa	*Protein target*	pIC_{50}	∑*Dataset*	R^2	*Target report card*	*Drug/clinical candidates*
$C_8H_{10}ClNO_2$	Acetylcholinesterase	5.76	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	5.63	4003	0.72	CHEMBL2842	Dactolisib (8.85), Vistusertib(8.55), Voxtalisib(6.80), Onatasertib(8.0), Gedatolisib(9.40)
	Tissue Factor Pathway inhibitor	5.43	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Matrix metalloproteinase-2	4.47	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4.43	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_9H_{16}NO_3$	Tissue factor pathway inhibitor	8.07	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	7.99	4003	0.72	CHEMBL2842	Dactolisib (8.85), Vistusertib(8.55), Voxtalisib(6.80), Onatasertib(8.0), Gedatolisib(9.40)
	Acetylcholinesterase	5.89	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.11	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	5.04	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_{25}H_{36}O_9$	Tissue factor pathway inhibitor	7.88	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	6.04	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.15	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4.98	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Acetylcholinesterase	4.73	5173	0.75	CHEMBL4078	-
$C_{11}H_{20}N_4O_5$	Matrix metalloproteinase-2	6.22	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.1	4003	0.72	CHEMBL2842	Dactolisib (8.85), Vistusertib(8.55), Voxtalisib(6.80), Onatasertib(8.0), Gedatolisib(9.40)
	Tissue Factor Pathway inhibitor	5.23	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Cholinesterase	4.97	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Acetylcholinesterase	4.68	5173	0.75	CHEMBL4078	-
$C_{23}H_{26}N_4O_4$	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	6.91	4003	0,72	CHEMBL2842	Dactolisib (8.85), Vistusertib(8.55), Voxtalisib(6.80), Onatasertib(8.0), Gedatolisib(9.40)
	Tissue Factor Pathway inhibitor	6,82	3382	0,83	CHEMBL3713062	-
	Acetylcholinesterase	5,07	5173	0,75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	4,53	3161	0,71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4,44	3763	0,77	CHEMBL5763	-
$C_{18}H_{40}NS$	Tissue Factor Pathway inhibitor	5.63	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	5.58	4003	0.72	CHEMBL2842	Dactolisib (8.85), Vistusertib(8.55), Voxtalisib(6.80), Onatasertib(8.0), Gedatolisib(9.40)
	Acetylcholinesterase	5.33	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.29	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	5.14	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_{13}H_{20}N_6O_5$	Tissue Factor Pathway inhibitor	5.63	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	5.58	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	5.33	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.29	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	5.14	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_{16}H_{22}N_6O_4$	Matrix metalloproteinase-2	6.75	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.27	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Cholinesterase	5.81	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Acetylcholinesterase	5.11	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Tissue Factor Pathway inhibitor	4.62	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
$C_{33}H_{52}O_7$	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.71	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	5.12	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	4.67	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4.64	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Tissue factor pathway inhibitor	4.59	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
$C_{31}H_{48}O_6$	Tissue factor pathway inhibitor	6.75	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/ threonineprotein kinase mTOR	6.54	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	5.13	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Cholinesterase	5.06	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Matrix metalloproteinase - 2	4.79	3161	0.71	CHEMBL333	-
$C_{13}H_{26}N_7O$	Matrix metalloproteinase-2	6.92	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Tissue factor pathway inhibitor	6.51	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.42	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	4.59	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Cholinesterase	4.26	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_{47}H_{76}O_{11}$	Tissue factor pathway inhibitor	8.6	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.25	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	4.95	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	4.78	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4.37	3763	0.77	CHEMBL5763	-

Senyawa	*Protein target*	*pIC50*	*∑Dataset*	R^2	*Target report card*	*Drug/clinical candidates*
$C_{11}H_{22}$	Cholinesterase	7.67	763	0.77	CHEMBL5763	-
	Acetylcholinesterase	6.75	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Tissue Factor Pathway inhibitor	6,65	3382	0,83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6,29	4003	0,72	CHEMBL2842	-
	Matrix metalloproteinase-2	5,94	3161	0,71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Matrix metalloproteinase-2	6.0	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Acetylcholinesterase	5.74	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.64	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Tissue factor pathway inhibitor	4.83	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Cholinesterase	4.59	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_6H_6N_2OS$	Serine/ threonine-protein kinase mTOR	5.64	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	5.23	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.19	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Tissue factor pathway inhibitor	5.15	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Cholinesterase	4.7	3763	0.77	CHEMBL5763	-
$C_{11}H_{20}O_{10}$	Serine/threonine-protein kinase mTOR	7.06	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Acetylcholinesterase	5.87	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.22	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Cholinesterase	4.56	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Tissue Factor Pathway inhibitor	4.5	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
$C_{22}H_{26}O_3$	Tissue Factor Pathway inhibitor	7.08	338	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.0	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Cholinesterase	5.55	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.2	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Acetylcholinesterase	5.05	5173	0.75	CHEMBL4078	-
$C_{20}H_{24}O_5S$	Tissue Factor Pathway inhibitor	8.53	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	7.18	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Cholinesterase	5.36	3763	0.77	CHEMBL5763	-
	Acetylcholinesterase	5.32	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.13	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
$C_{14}H_{22}N_6O_6$	Tissue Factor Pathway inhibitor	7.19	3382	0.83	CHEMBL3713062	-
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.41	4003	0.72	CHEMBL2842	-
	Matrix metalloproteinase-2	5.56	3161	0.71	CHEMBL333	Marimastat (9.39)
	Acetylcholinesterase	5.0	5173	0.75	CHEMBL4078	-
	Cholinesterase	4.54	3763	0.77	CHEMBL5763	-

Sedangkan nilai pIC_{50} merupakan suatu pendekatan baru yang digunakan untuk memeriksa data yang sama secara logaritmik. Nilai pIC_{50} yang lebih tinggi menunjukkan inhibitor yang kuat secara eksponensial. Penggunaan nilai pIC_{50} pada prediksi ini dianggap memiliki presisi yang baik jika dibandingkan dengan IC_{50} dalam menentukan aktivitas biologis (Azizah et al., 2022).

Saat nilai IC_{50} berkorelasi dengan potensi obat maka jumlah obat yang diperlukan untuk menghasilkan hasil yang baik dengan efek yang sedikit. Nilai IC_{50} yang semakin rendah menandakan bahwa aktivitas yang semakin baik. Sedangkan pada pIC_{50} semakin tinggi nilainya menandakan aktivitas yang paling baik. Hasil dari prediksi yang dilakukan bahwa daun miana dapat digunakan sebagai obat alzheimer. *Acetylcholinesterase* merupakan hydrolase serin yang menyebabkan penghentian transmisi neuron pada sinaps kolinergik dengan menghidrolisis substrat alaminya asetilkolin menjadi ion kolin dan asetat. *Acetylcholinesterase* dapat sebagai protein target obat yang penting untk pengobatan gangguan neurodegenerative seperti penyakit Alzheimer (Silman & Sussman, 2008).

Inhibitor acetylcholinesterase mengatasi salah satu defisit inti yang umum diamati pada penyakit alzheimer, yaitu kerugian ekstensif dari sistem kolinergik otak depan basal dan hilangnya tonus kolinergik system saraf pusat yang berhubungan dengan kehilangan kognitif, pen deritaan dan biaya medikoekonomi yang parah. Inhibitor *acetylcholinesterase* mempunyai posisi yang unik karena memberikan dua manfaat berbeda: (1) meningkatkan dampak secara langsung asetilkolin sinaptik basal otak depan pada jaringan target yang berhubungan dengan fungsi kognitif; dan, (2) mereka kurang memahami manfaat anti-neurodegeneratif jangka panjang yang meliputibmemperlambat perkembangan atrofi SSP dan memperlambat perkembangan penyakit alzheimer melalui klinis tahapan demensia (Moss, 2020). Alzheimer salah satu akibat dari gangguan fungsi asetilkolin. Dalam hal ini, *acetylcholinesterase* (AChE) befungsi sebagai katalisator pada pemecahan astilkolin (AChE) menjadi bentuk yang tidak aktif yaitu asetat dan kolin.

4. Kesimpulan

Dari hasil uji LCMS pada ekstrak daun miana diperoleh 21 senyawa yang dapat diidentifikasi dan dilakukan studi literatur potensinya. Hasil uji yang telah dilakukan dengan menggunakan program pChEMBL® didapat hasil yang menyatakan bahwa hasil ekstraksi daun miana memiliki potensi yang tinggi sebagai obat alzheimer dengan nilai pIC_{50} yang baik dan mampu mengikat enzim dan kolinesterase yang dapat mencegah memecah neurotransmitter dan asetilkolin. Sehingga dapat meningkatkan dampak langsung asetilkolin sinaptik basal pada otak depan pada sistem syaraf pusat yang berhubungan dengan fungsi kognitif dan mengurangi manfaat anti neurodegenerative jangka panjang.

5. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada *Natural Product and Bioactive Compound Laboratory* (NPBC) Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Jambi atas support penelitian melalui program Studi Independen MBKM Tahun 2023

6. Daftar Pustaka

Anita A, Arisandi D, Fatmawati A. 2018. Potensi flavonoid ekstrak daun miana (Coleus atropurpereus) sebagai senyawa anti Mycobacterium tuberculosis strain H37rv dan Mdr dengan microscopy observation drug susceptibility (Mods), *Ilmu Alam dan Lingkungan*, 11(1), 39–46.

Azizah M, Yanuar A, Firdayani, F. 2022. Dimensional reduction of QSAR features using a machine learning approach on the SARS-Cov-2 inhibitor database, *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 8(6), 3095–3101.

Bai Z, Tang J, Li Y, Li Z, Gu S, Deng L, Zhang Y. 2024. Integrated metabolomics approach reveals the dynamic variations of metabolites and bioactivities in

Paeonia ostii 'Feng Dan' leaves during development, *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2).

Boo YC. 2021. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (Niacinamide) to control skin aging and pigmentation, *Antioxidants*, 10(8).

Cisilya T, Lestario LN, Cahyanti MN. 2017. Kinetika degradasi serbuk antosianin daun miana (Coleous scutellarioides L. Benth) var. Crispa hasil mikroenkapsulasi, *Chimica et Natura Acta*, 5(3), 146.

Dalklıran A, Atakan A, Rifaioğlu AS, Martin MJ, Atalay RÇ, Acar AC, Doğan T, Atalay V. 2023. Transfer learning for drug-target interaction prediction, *Bioinformatics*, 39, 1103–1110.

Dian N, Oktavioni M, Yusnaidar, Tarigan IL. 2023. Review of bioactive compounds and chemical constituents from Coleus plans as drug candidates, *Indonesian Journal of Pure and Applied Chemistry*, 6(2), 61–76.

Dias C, Pais JP, Nunes R, Blázquez-Sánchez MT, Marquês JT, Almeida AF, Serra P, Xavier NM, Vila-Viçosa D, Machuqueiro M, Viana AS, Martins A, Santos MS, Pelerito A, Dias R, Tenreiro R, Oliveira MC, Contino M, Colabufo NA, Rauter AP. 2018. Sugar-based bactericides targeting phosphatidylethanolamine-enriched membranes, *Nature Communications*, 9(1), 1–12.

Fathoni MM, Isnaeni I, Darmawati A. 2021. Anti-bacterial activity of Rosela flower extract (Hibiscus sabdariffa L.) against extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Escherichia coli, *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 8(1), 7.

Frete, CD, Simaremare E, Gunawan E. 2021. LC-MS ekstrak herba anggrek macan (Grammatophyllum scriptum (Lindl.)) Bl. serta uji aktivitas sitotoksik, *Farmasi Indonesia*, 13(2), 165–173.

Gibka J, Kunicka-Styczyńska A, Gliński M. 2009. Antimicrobial activity of undecan-3-one, undecan-3-ol and undec-3-yl acetate, *Central-European Journal of Immunology*, 34(3), 154–157.

Holmbäck J, Rinwa V, Johansson J, Håkansson J, Rinwa P, Carlsson A, Herslöf B. 2022. Preclinical development of sodium fusidate antibiotic cutaneous spray based on water-free lipid formulation system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences,* 176, 106250.

Kim TH, Park KM, Jeon Y, Kim J. 2012. Bioresmethrin: (5-benzylfuran-3-yl)methyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1- en-1-yl)cyclopropane-1-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online,* 68(11). https://doi.org/10.1107/S1600536812040767s

Kusumawati DE, Pasaribu FH, Bintang M. 2014. Aktivitas antibakteri isolat bakteri endofit dari tanaman miana (Coleus scutellariodes [L.] Benth.) terhadap Staphylococcus aureus dan Escherichia coli, *Current Biochemistry*, 1(1), 45–50.

Mangurana WOI, Yusnaini Y, Sahidin S. 2019. Analisis LC-MS/MS (liquid chromatogaph mass spectrofotometry) dan metabolit sekunder serta potensi antibakteri ekstrak n-heksana spons Callyspongia aerizusa yang diambil dari kondisi tutupan terumbu karang yang berbeda di perairan Teluk Staring, *Jurnal Biologi Tropis*, 19(2), 131–141.

Mayer AR, Dodd AB, Rannou-Latella JG, Stephenson DD, Dodd RJ, Ling JM, Mehos CJ, Robertson-Benta CR, Pabbathi Reddy S, Kinsler RE, Vermillion MS, Gigliotti AP, Sicard V, Lloyd AL, Erhardt EB, Gill JM, Lai C, Guedes VA, Chaudry IH. 2021. 17α-Ethinyl estradiol-3-sulfate increases survival and hemodynamic functioning in a large animal model of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock: A randomized control trial, *Critical Care,* 25(1), 1–13.

Medina TJ, Cardenas LB. 2017. Comparative culture response of three Coleus blumei Benth varieties as basis for explant selection for callus induction, *Journal of Nature Studies*, 16(1), 1–10.

Moss DE. 2020. Improving anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors in alzheimer's disease: Are irreversible inhibitors the future? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10).

Nagubandi S, Kumar R, Londowski MM, Corradino RA, Tietz PS. 1980. Role of vitamin D glucosiduronate in calcium homeostasis, *Journal of Clinical Investigation*, 66(6), 1274–1280.

National Center for Biotechnology Information. 2024. PubChem Bioassay Record for AID 16019.

Olivier MT, Muganza FM, Shai LJ, Gololo SS. 2016. In vitro antigonorrhea activity of the aerial part of Asparagus suavelons n-hexane fraction and palmitone as a bioactive compound, *Natural Product Communications*, 11(9), 1319–1321.

Poulet PP, Duffaut D, Barthet P, Brumpt I. 2005. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(3), 347–351.

Ratih GAM, Imawati MF, Purwanti DI, Nugroho RR, Wongso S, Prajogo B, Indrayanto G. 2019. Metabolite profiling of justicia gendarussa herbal drug preparations, *Natural Product Communications*, 14(6), 1–5.

Salem MA, De Souza LP, Serag A, Fernie AR, Farag MA, Ezzat SM, Alseekh S. 2020. Metabolomics in the context of plant natural products research: From sample preparation to metabolite analysis, *Metabolites*, 10(1).

Shimura H, Tanaka R, Shimada Y, Yamashiro K, Hattori N, Urabe T. 2017. Glycyl-alanyl-histidine protects PC12 cells against hydrogen peroxide toxicity, *BMC Biochemistry*, 18(1), 1–10.

Silman I, Sussman JL. 2008. Acetylcholinesterase: How is structure related to function? *Chemico-Biological Interactions*, 175(1–3), 3–10.

Srinuanchai W, Nooin R, Pitchakarn P, Karinchai J, Suttisansanee U, Chansriniyom, C, Jarussophon S, Temviriyanukul P, Nuchuchua O. 2021. Inhibitory effects of Gymnema inodorum (Lour.) Decne leaf extracts and its triterpene saponin on carbohydrate digestion and intestinal glucose absorption, *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113398.

Tarigan IL, Sari AK, Huda C, Jovanncha C, Muadifah A. 2020. Phytochemical screening and quantitative analysis of Coleus arthropurpureus ethyl acetate fraction and antibacterial activity agains Staphylococcus aureus, *ALKIMIA: Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 4(1), 17–23.

Ubaedilah NA, Supriyatna A. 2023. Analisis dan penerapan manfaat kandungan senyawa daun miana (Coleus scutellarioides (L.) Benth.) di Kiaracondong, Kota Bandung, *Hippocampus: Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, 2(1), 75–82.

Wakhidah AZ, Silalahi M. 2018. Etnofarmakologi tumbuhan miana (Coleus scutellariodes (L) Bent. pada masyarakat Halmahera Barat, Maluku Utara, *Jurnal Pro-Life*, 5(2), 567–578.

Yanti A, Mursiti S, Widiarti N, Nurcahyo B, Alauhdin M. 2019. Optimalisasi metode penentuan kadar etanol dan metanol pada minuman keras oplosan menggunakan kromatografi gas (KG), *Indonesian Journal of Chemical Science*, 8(1), 54–59.

Zhu J, Kong LQ, Chen QH, Li B, Wu L, Ran FY, Ke LN, Zeng XH, Wang HM. 2022. Design, synthesis, and apoptosis-promoting effect evaluation of rhopaladins' analog 4-arylidene-5-oxopyrrolidine derivatives, *Frontiers in Chemistry,* 10, 1–9.