

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan salah satu penyebab utama demensia, yang ditandai dengan penurunan kognitif progresif akibat akumulasi amyloid- β (A β). Enzim *β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1* (BACE-1) berperan penting dalam inisiasi pembentukan A β , sehingga menjadi target terapi yang sentral. Meskipun demikian, pengembangan inhibitor BACE-1 yang efektif masih menghadapi kendala karena kompleksitas struktur dan keterbatasan farmakologis. Penelitian ini bertujuan membangun serta memvalidasi alur kerja Penapisan Virtual Berbasis Struktur (PVBS) dengan mengombinasikan Vina dan PyPLIF HIPPOS untuk mengidentifikasi ligan BACE-1 yang potensial. Protokol ini divalidasi melalui 100 percobaan penambatan ulang independen terhadap ligan native (PDB ID: 3L5F), yang seluruhnya berhasil mereproduksi posisi kristalografi dengan RMSD < 2,0 Å. *Large-scale screening* terhadap dataset DUDE (283 ligan aktif; 18.100 pengecoh) menghasilkan sidik jari interaksi (*interaction fingerprint*) yang kemudian dianalisis menggunakan *Recursive Partitioning and Regression Trees* (RPART) dengan variasi *prior probability*. Pada rasio *prior* optimal 0,82:0,18, model mencapai nilai *enrichment factor* (EF) sebesar 10,03, melampaui tolok ukur DUDE (EF = 8,1). Analisis secara konsisten menyoroti interaksi ionik dengan Asp289 serta interaksi hidrofobik dengan Trp137 sebagai penentu utama aktivitas ligan. Dari 283 ligan aktif, sebanyak 32 diklasifikasikan sebagai *true positives*, sehingga mempersempit jumlah kandidat dan menghasilkan protokol PVBS yang lebih terinterpretasi. Penelitian ini juga mengusulkan strategi jangkar ganda yang melibatkan Asp289 dan Trp137 sebagai prinsip desain rasional dalam pengembangan inhibitor BACE-1 baru untuk terapi AD.

Kata kunci: Alzheimer; BACE-1; PVBS; RPART; Vina

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a leading cause of dementia, characterized by progressive cognitive decline driven in part by amyloid- β ($A\beta$) accumulation. The β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE-1) is responsible for initiating $A\beta$ generation, making it a central therapeutic target. Yet, developing effective BACE-1 inhibitors has proven difficult due to structural complexity and pharmacological limitation. This study aimed to construct and validate a structure-based virtual screening (SBVS) workflow combining Vina and PyPLIF HIPPOS to facilitate the identification of promising BACE-1 ligands. The protocol was validated through 100 independent redocking experiments of the native ligand (PDB ID: 3L5F), all reproducing the crystallographic pose with RMSD < 2.0 Å. Large-scale screening of the DUDE dataset (283 actives; 18,100 decoys) generated interaction fingerprint, which were subsequently analyzed using Recursive Partitioning and Regression Trees (RPART) under varying prior probabilities. At the optimal prior ratio of 0.82:0.18, the model achieved an enrichment factor (EF) of 10.03, surpassing the DUDE benchmark (EF = 8.1). analysis consistently highlighted ionic interactions with Asp289 and hydrophobic contacts with Trp137 as key determinants of ligand activity. From 283 active ligands, 32 were classified as true positives, narrowing the pool of candidates and interpretable SBVS protocol and proposing a dual anchoring strategy involving Asp289 and Trp137 as a rational design principle for novel BACE-1 inhibitors in AD therapy.

Keywords: Alzheimer; BACE-1; RPART; SBVS; Vina