

## ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh akumulasi plak  $\beta$ -amiloid ( $A\beta$ ) akibat pemotongan amyloid precursor protein (APP) oleh enzim  *$\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1* (BACE1). Inhibisi selektif terhadap BACE1 tanpa memengaruhi homolognya, BACE2, menjadi target penting dalam pengembangan terapi yang lebih aman. Sulforaphane, senyawa isothiocyanate yang berasal dari sayuran cruciferous, dilaporkan memiliki aktivitas sebagai inhibitor nonkompetitif terhadap BACE1.

Pendekatan komputasi terintegrasi digunakan pada penelitian ini untuk mengetahui situs pengikatan alosterik dan stabilitas konformasi kompleks sulforaphane-BACE1. Molecular docking dilakukan menggunakan YASARA Structure, kemudian dilanjutkan dengan lima simulasi dinamika molekul selama 10 ns menggunakan GROMACS untuk mengevaluasi stabilitas konformasi kompleks tersebut. Analisis global docking mengidentifikasi 35 kantong pengikatan potensial, dan dipilih satu situs alosterik dominan berdasarkan nilai energi pengikatan dan analisis kluster yang dihasilkan. Simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa sulforaphane dapat menunjukkan konformasi ikatan yang stabil pada dua dari lima simulasi, yang menunjukkan bahwa stabilitas kompleks bergantung pada kondisi simulasi masing-masing replikasi serta mencerminkan afinitas pengikatan yang bersifat moderat dan adanya fleksibilitas alosterik.

Analisis interaksi menggunakan PyPLIF HIPPOS menunjukkan bahwa interaksi hidrofobik merupakan interaksi utama, yang didukung oleh kontak polar persisten yang melibatkan residu ALA173, LEU172, PRO313, GLU315, dan ASP323. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sulforaphane dapat berperan sebagai modulator alosterik BACE1 yang selektif, serta memberikan dasar komputasi yang jelas untuk pengembangan inhibitor alosterik BACE1 yang lebih efektif dalam terapi penyakit Alzheimer.

Kata Kunci : Alzheimer, BACE1, Sulforaphane, Dinamika Molekul, Inhibitor Alosterik

**ABSTRACT**

*Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) plaques, resulting from the cleavage of amyloid precursor protein (APP) by the  $\beta$ -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1). Selective inhibition of BACE1, without affecting its homolog BACE2, remains a major therapeutic goal to reduce adverse effects. Sulforaphane, an isothiocyanate compound derived from cruciferous vegetables, has been reported to act as a non-competitive inhibitor of BACE1.*

*In this study, an integrated computational approach was employed to investigate the allosteric binding site and conformational stability of the sulforaphane–BACE1 complex. Molecular docking was carried out using YASARA Structure, followed by five independent 10 ns molecular dynamics simulations performed with GROMACS to assess the conformational stability of the complex. Global docking identified 35 potential binding pockets, from which one predominant allosteric site was selected based on favorable binding energy and clustering analysis. Molecular dynamics simulations demonstrated that sulforaphane maintained stable binding conformations in two of five trajectories, indicating replica-dependent stability consistent with moderate binding affinity and allosteric flexibility*

*Interaction fingerprint analysis revealed that Hidrofobik interactions were the dominant stabilizing forces, supported by persistent polar contacts involving ALA173, LEU172, PRO313, GLU315, and ASP323. Collectively, these findings support a structural model in which sulforaphane acts as a selective allosteric modulator of BACE1 and provide a computational framework for the rational design of improved allosteric BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease therapy.*

*Keywords: Alzheimer's disease, BACE1, sulforaphane, molecular dynamics, allosteric inhibitor*