

SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS* PADA SENYAWA LEONURINE DAN TURUNANNYA SEBAGAI INHIBITOR ENZIM *ACETYLCHOLINESTERASE* UNTUK PENGOBATAN ALZHEIMER

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat Sarjana S-1
Program studi Kimia

Oleh:

Sholikhul Hadi

22106030044

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2026

HALAMAN JUDUL

SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS* PADA SENYAWA LEONURINE DAN TURUNANNYA SEBAGAI INHIBITOR ENZIM *ACETYLCHOLINESTERASE* UNTUK PENGOBATAN ALZHEIMER

Skripsi

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat Sarjana S-1
Program studi Kimia**



**Oleh:
Sholikhul Hadi
22106030044**

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2026**

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1993/Un.02/DST/PP.00.9/08/2026

Tugas Akhir dengan judul : "SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS* PADA SENYAWA LEONURINE DAN TURUNANNYA SEBAGAI INHIBITOR ENZIM *ACETYLCHOLINESTERASE* UNTUK PENGOBATAN ALZHEIMER"

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : SHOLIKHUL HADI
Nomor Induk Mahasiswa : 22106030044
Telah diujikan pada : Rabu, 15 Juli 2026
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Valid ID: 6a909caba79d89

Ketua Sidang

Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED



Valid ID: 6a99a7c9eb00

Penguji I

Dr. rer. medic. Esti Wahyu Widowati, M.Si.,
M. Biotech
SIGNED



Valid ID: 6a96642f04f5b

Penguji II

Didik Krisdiyanto, S.Si., M.Sc
SIGNED



Valid ID: 6a880371e596c

Yogyakarta, 15 Juli 2026

UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

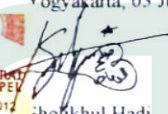
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Sholikhul Hadi
NIM : 22106030044
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul **"Simulasi Molekular Docking Dan Molekular Dinamik Pada Senyawa Leonurine Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Enzim Acetylcholinesterase Untuk Pengobatan Alzheimer"** merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 03 Juli 2026


Sholikhul Hadi
NIM. 22106030044

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR



Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga



FM-UINSK-BM-05-03/R0

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir
Lamp :

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta
di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Sholikhul Hadi

NIM : 22106030044

Judul Skripsi : Simulasi Molekular Docking Dan Molekular Dinamik Pada Senyawa
Leonurine Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Enzim
Acetylcholinesterase Untuk Pengobatan Alzheimer

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Kimia.

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 03 Juli 2026

Pembimbing

Priyagung Dhemi Widiakongko, M. Sc.

NIP: 19900330 201903 1 008

HALAMAN MOTTO

"Tidak ada yang menyakitimu kecuali itu pikiranmu, tidak ada yang membatasimu kecuali itu ketakutanmu, tidak ada yang mengendalikan kamu kecuali itu keyakinanmu."

-Jalaluddin Rumi -



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN



Ucapan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala Rahmat dan karunia-Nya sehingga Skripsi ini dapat saya persembahkan untuk

Diri pribadi, Bapak, Ibu, Kakak serta Adik penulis

Semua Guru dan Dosen penulis

Serta Almamater Jurusan Kimia

UIN Sunan Kalijaga

KATA PENGANTAR

Bissmillahirrahmanirrahim, Alhamdulillahirabbilalamin. Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan Ridho, Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi atau tugas akhir yang berjudul “Simulasi Molekular Docking Dan Molekular Dinamik Pada Senyawa Leonurine Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Enzim Acetylcholinesterase Untuk Pengobatan Alzheimer” sebagai salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains di bidang Kimia. Sholawat serta salam selalu kita haturkan kepada Nabi Muhammad SAW karena kita dapat bertransformasi zaman dari zaman kebodohan hingga zaman yang terang benderang.

Penyusun sangat bersyukur karena telah menyelesaikan skripsi ini yang merupakan salah satu syarat kelulusan untuk memperoleh gelar sarjana di Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta. Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak yang dikirim Allah SWT untuk memberikan semangat, bantuan, dan rizki kepada penyusun, oleh karena itu penyusun mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. Noorhaidi, S.Ag., M.A., M.Phil., Ph.D, Selaku Rektor UIN Sunan Kalijaga
2. Ibu Prof. Dr. Hj. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
3. Ibu Prof. Dr. Maya Rahmayanti, S.Si. M.Si., selaku Ketua Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga.
4. Bapak Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang secara ikhlas telah memberikan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing, mengajar, mengarahkan, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Keluarga saya yaitu kedua orangtua saya yang tidak akan cukup jika penyusun tuliskan jasanya, rasa kasih sayangnya, dan maha dahsyat doanya. Kakak-kakak dan adik tercinta yang selalu memberikan dukungan dari belakang kepada penyusun.

6. Bapak dan Ibu dosen Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
7. Teman-teman selama masa tempuh perkuliahan dan teman-teman seperjuangan program studi kimia angkatan 2022 atas kebersamaan, semangat, dan bantuannya selama masa studi.
8. Diri saya sendiri, yang telah bekerja keras dengan penuh keyakinan dan jatuh bangun dalam menyelesaikan tugas akhir ini hingga berhasil menamatkan studi di perguruan tinggi ini
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyelesaian skripsi ini.

Sebagai penutup, penulis memohon maaf sekaligus menyampaikan rasa terima kasih yang setulus-tulusnya. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kebahagiaan, keberuntungan, dan keberkahan di manapun berada. Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan karya ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat yang nyata bagi perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya, dan bidang ilmu kimia pada khususnya.

Yogyakarta, 03 Juli 2026

Sholikhul Hadi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xiv
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah	4
C. Rumusan Masalah	4
D. Tujuan Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI	6
A. Tinjauan Pustaka	6
B. Dasar Teori.....	10
C. Kerangka Berpikir dan Hipotesis Penelitian	18
BAB III METODE PENELITIAN	21
A. Waktu dan Tempat	21
B. Alat-Alat Penelitian	21
C. Bahan-Bahan Penelitian	21
D. Cara Kerja Penelitian	22

E. Teknik Analisis Data.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Pemilihan Enzim AChE, Ligan Pembanding, dan Ligan Uji	27
B. Preparasi Protein Reseptor, Ligan Pembanding, dan Ligan Uji	32
C. Analisis Hasil Validasi <i>Molecular Docking</i>	34
D. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	35
E. Analisis Hasil Uji Lima Aturan Lipinski	41
F. Analisis Hasil Uji ADMET.....	42
G. Analisis Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
A. Kesimpulan	57
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59
LAMPIRAN.....	68
RIWAYAT HIDUP.....	88

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
 YOGYAKARTA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme asetilkolin dalam transmisi sinaptik antarneuron (Hampel et al., 2018)	6
Gambar 2.2 Struktur kimia leonurine dengan tiga bagian utama (a) cincin <i>syringate aromatic</i> , (b) <i>linker</i> alifatik, dan (c) <i>guanidine group</i>	12
Gambar 4.1 Visualisasi 3D struktur kristal enzim acetylcholinesterase (AChE) dan <i>native ligand</i> tacrine kode PDB: 1ACJ	28
Gambar 4.2 Visualisasi 3D preparasi enzim AChE dihilangkan molekul airnya dan ditambahkan hidrogen	33
Gambar 4.3 Perbandingan struktur kristal <i>native ligand</i> (merah) dengan hasil ligan hasil <i>redocking ligand</i> (hijau).....	34
Gambar 4.4 Visualisasi interaksi 2D dari ligan (a) Donepezil, (b) Leonurine, (c) ligan 11g, (d) ligan 19, (e) ligan 14l, (f) ligan 14e, (g) ligan 14k, dan (h) ligan 11h dengan residu asam amino pada enzim AChE.....	40
Gambar 4.5 (a) Simulasi <i>molecular dynamics</i> enzim AChE ketika dalam kubus penuh air dan (b) posisi ligan ketika berinteraksi dengan enzim AChE	47
Gambar 4.6 Visualisasi 3D superpose ligan (a) leonurine, (b) 11g, (c) 19, (d) 14l, (e) 14e, (f) 14k, dan (g) 11h	48
Gambar 4.7 Grafik <i>total potential energy of the system</i> yang dihasilkan selama waktu simulasi <i>molecular dynamics</i> berjalan.....	49
Gambar 4.8 Grafik <i>radius of gyration</i> yang dihasilkan selama waktu simulasi <i>molecular dynamics</i> berjalan.....	51
Gambar 4.9 Grafik RMSDAll yang dihasilkan selama waktu simulasi <i>molecular dynamics</i> berjalan	52
Gambar 4.10 Grafik <i>ligand conformation RMSD after superposing</i> yang dihasilkan selama waktu simulasi <i>molecular dynamics</i> berjalan.....	54
Gambar 4.11 Grafik RMSF yang dihasilkan selama waktu simulasi <i>molecular dynamics</i> berjalan	55

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Visualisasi dan daftar ligan uji, ligan pembanding, dan <i>native ligand</i> .	30
Tabel 4.2 Hasil skor <i>docking</i> dan residu asam amino yang dihasilkan dari interaksi ligan dengan enzim AChE	35
Tabel 4.3 Hasil parameter ROF Lipinski yang diperoleh dari pkCSM	42
Tabel 4.4 Hasil parameter ADMET yang diperoleh dari pkCSM dan ProTox-3.0	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Skor <i>Docking</i>	68
Lampiran 2. Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	76



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan	Kepanjangan	Pemakaian pertama kali pada halaman
2D	Dua Dimensi	23
3D	Tiga Dimensi	28
A β	Amiloid-beta	1
AChE	<i>Acetylcholinesterase</i>	2
ACO	<i>Ant Colony Optimization</i>	13
ADMET	<i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity</i>	3
APP/PS1	<i>Amyloid Precursor Protein/Presenilin-1</i>	2
Arg	Arginin	56
Asn	Asparagin	35
Asp	Asam Aspartat	8
BBB	<i>Blood-Brain Barrier</i>	43
CAS	<i>Catalytic Active Site</i>	29
ChAT	<i>Choline Acetyltransferase</i>	6
cLogP	<i>Calculated Partition Coefficient</i>	18
CMD	<i>Command Prompt</i>	21
CNS	<i>Central Nervous System</i>	43
CYP	<i>Cytochrome P450</i>	43
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	2
Gln	Glutamin	36
Glu	Asam Glutamat	8
Gly	Glisin	8
HBA	<i>Hydrogen Bond Acceptor</i>	18
HBD	<i>Hydrogen Bond Donor</i>	18
His	Histidin	8
Ile	Isoleusin	35
LD50	<i>Lethal Dose 50%</i>	46
Leu	Leusin	35
LOAD	<i>Late-onset Alzheimer's disease</i>	10
Lys	Lisin	56
Met	Metionin	36
MWt	<i>Molecular Weight</i>	18
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	47
PAS	<i>Peripheral Anionic Site</i>	8
PDB	<i>Protein Data Bank</i>	4
P-gp	P-glikoprotein	44

Phe	Fenilalanin	8
PLANTS	<i>Protein-Ligand ANT System</i>	13
Pro	Prolin	36
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>	23
RMSDAI	<i>Root Mean Square Deviation of All Atoms</i>	16
RMSDBb	<i>Root Mean Square Deviation Backbone</i>	52
RMSDC	<i>Root Mean Square Deviation of Carbon-Alpha</i>	52
RMSF	<i>Root Mean Square Fluctuation</i>	17
Ser	Serin	8
SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>	25
Trp	Triptofan	8
Tyr	Tirosin	8
Lambang	Nama	Pemakaian pertama kali pada halaman
Å	Angstrom	23
α	Alfa	10
β	Beta	1
π	Pi	8
E_{total}	Energi potensial total sistem	15
K_m	Konstanta Michaelis-Menten	7
V_{max}	Kecepatan maksimum reaksi enzimologis	7
N^+	Amonium kuarterner	8
fs	Femtosekon	46
ps	Pikosekon	25
ns	Nanosekon	25
g/mol	Gram per mol	41
kJ/mol	Kilojoule per mol	50
mg/kg	Miligram per kilogram	43
mL/min/kg	Mililiter per menit per kilogram	43
GB	Gigabite	21
<	Kurang dari	18
>	Lebih dari	56
$\pm$	Kurang lebih	49

ABSTRAK

Simulasi *Molecular Docking* Dan *Molecular Dynamics* Pada Senyawa Leonurine Dan Turunannya Sebagai Inhibitor Enzim *Acetylcholinesterase* Untuk Pengobatan Alzheimer

Oleh:

Sholikhul Hadi

22106030044

Pembimbing: Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.

Penyakit Alzheimer dengan salah satu pengobatannya melalui inhibisi *acetylcholinesterase* (AChE). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa leonurine beserta turunannya sebagai kandidat inhibitor AChE melalui pendekatan komputasi *in silico*. Metode yang digunakan meliputi *molecular docking* pada reseptor AChE (PDB ID: 1ACJ), evaluasi aturan Lima Aturan Lipinski dan profil ADMET, serta simulasi *molecular dynamics* selama 10 ns. Hasil *docking* menunjukkan bahwa leonurine dan enam senyawa turunannya memiliki afinitas inhibisi yang lebih kuat dibandingkan ligan pembanding, dengan melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik. Seluruh ligan uji memenuhi kaidah Lima Aturan Lipinski. Namun, prediksi ADMET menyoroti adanya keterbatasan, di mana senyawa-senyawa ini memiliki penetrasi sawar darah-otak (BBB) dan penetrasi sistem saraf pusat yang rendah dan teridentifikasi sebagai substrat P-gp. Analisis simulasi *molecular dynamics* mengonfirmasi bahwa kompleks protein-ligan memiliki sistem yang stabil dan tidak mengalami unfolding. Selain itu, senyawa leonurine, 14k, dan 14l mempertahankan konformasi interaksi yang paling rigid dan stabil, sebaliknya senyawa 19 dan 11h menunjukkan ketidakstabilan ikatan yang lebih rendah. Sehingga senyawa leonurine beserta beberapa turunannya memiliki afinitas dan stabilitas molekuler yang sangat menjanjikan sebagai inhibitor AChE, namun memerlukan modifikasi pengoptimalan permeabilitas ke sistem saraf pusat.

Kata Kunci: Alzheimer, *Acetylcholinesterase*, Leonurine, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamics*, *In Silico*.

ABSTRACT

Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations of Leonurine and Its Derivatives as Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease

By:

Sholikhul Hadi

22106030044

Supervisor: Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.

One of the treatments for Alzheimer's disease is through the inhibition of acetylcholinesterase (AChE). This study aims to evaluate the potential of the natural compound leonurine and its derivatives as AChE inhibitor candidates using an *in silico* computational approach. The methods employed include molecular docking on the AChE receptor (PDB ID: 1ACJ), evaluation of Lipinski's Rule of Five, ADMET profiling, and a 10 ns molecular dynamics simulation. The docking results revealed that leonurine and its six derivatives exhibited a stronger inhibitory affinity compared to the reference ligands, mediated by hydrogen and hydrophobic bonds. All tested ligands fully complied with Lipinski's Rule of Five. However, ADMET predictions highlighted certain limitations, revealing that these compounds have low blood-brain barrier (BBB) and central nervous system penetration and are identified as P-gp substrates. Molecular dynamics simulation analysis confirmed that the protein-ligand complexes maintained a stable system without experiencing unfolding. Furthermore, leonurine and compounds 14k and 14l retained the most rigid and stable interaction conformations, whereas compounds 19 and 11h exhibited lower binding stability. In conclusion, leonurine and several of its derivatives show highly promising affinity and molecular stability as AChE inhibitors, though they require further modifications to optimize their permeability into the central nervous system.

Keywords: Alzheimer's Disease, Acetylcholinesterase, Leonurine, Molecular Docking, Molecular Dynamics, *In Silico*.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu gangguan neurodegeneratif dengan gejala demensia, dan umumnya diderita oleh individu berusia diatas 60 tahun. Prevalensi Alzheimer mencapai 40,2 kasus per 1.000 populasi (Santos *et al.*, 2018). Penyakit ini dianggap sebagai epidemi modern karena prevalensinya yang meningkat di seluruh dunia. Penyakit ini memiliki konsekuensi beban ekonomi yang serius untuk pengobatan dan perawatan pasien. Indonesia mengalami beban ekonomi sebesar INT\$139.438 juta dan menempati posisi di urutan kelima terbesar di kawasan Asia Timur dan Pasifik (Elkina *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2024). Tahun 2023 penderita penyakit Alzheimer di seluruh dunia diperkirakan sekitar 50 juta orang, dan angka tersebut diperkirakan akan berlipat ganda setiap lima tahun mencapai 152 juta pada tahun 2050 (Khedraoui *et al.*, 2023).

Beberapa hipotesis mengenai penyakit Alzheimer telah diusulkan. Hipotesis yang telah diusulkan adalah hipotesis penumpukan dan pembentukan plak β -amiloid ($A\beta$), hipotesis kerusakan protein tau di neuron, hipotesis kerusakan akibat radikal bebas, hipotesis kolinergik (Zhang *et al.*, 2024). Hipotesis kolinergik yang diterima secara umum menyatakan bahwa penurunan kadar neurotransmitter asetilkolin di area spesifik otak yang dapat memicu lingkaran umpan balik patologis (Ojo *et al.*, 2021; Hampel *et al.*, 2019). Salah satu cara untuk mengobati Alzheimer adalah dengan mengembalikan kadar asetilkolin dengan inhibitor *reversibel* untuk

menghambat *acetylcholinesterase* (AChE) (Ojo *et al.*, 2021). Asetilkolin cepat dihidrolisis oleh enzim AChE, mengakibatkan penurunan kadar asetilkolin yang menjadi suatu karakteristik penyakit Alzheimer (Thandivel *et al.*, 2024).

Beberapa inhibitor AChE reversibel yang telah disetujui FDA seperti donepezil dan tacrine yang dapat digunakan untuk pengobatan penyakit Alzheimer selama beberapa dekade terakhir. Namun, obat-obat ini diketahui memiliki efek samping prokinetik, ditambah untuk tacrine sendiri diketahui memiliki efek hepatotoksik (Kaltbeitzel *et al.*, 2024; Girek, & Szymański, 2019). Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah menggunakan alternatif inhibitor alami yang didapat dari bahan alam yang berpotensi dimanfaatkan sebagai inhibitor AChE untuk pengobatan Alzheimer.

Leonurine (*4-(diaminomethylideneamino)butyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate*) merupakan senyawa alam golongan alkaloid *guanidine* yang berpotensi dijadikan inhibitor AChE. Senyawa ini memiliki efek neuroprotektif dan efek terapeutik yang signifikan terhadap penyakit yang berhubungan dengan sistem saraf pusat, termasuk untuk pengobatan penyakit Alzheimer (Qi *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2022). Senyawa leonurine dapat memperbaiki disfungsi dan peningkatan kognitif pada model tikus transgenik APP/PS1 (Xie *et al.*, 2023). Selain itu, modifikasi struktural pada ketiga bagian utama leonurine memiliki pengaruh terhadap aktivitas senyawa tersebut (Luo *et al.*, 2020).

Perkembangan teknologi yang pesat mempermudah proses mencari kandidat obat atau inhibitor terhadap suatu protein, umumnya diawali terlebih dahulu dengan metode *in silico* sebelum *in vitro* atau *in vivo*. Pendekatan melalui

in silico relatif sederhana, biaya yang lebih rendah, dan kemampuan *screening* yang cepat serta berkapasitas tinggi. Sebagian besarnya terutama dalam aktivitas farmakologi senyawa alam sebagai sumber kandidat obat (Ferreira *et al.*, 2015). Metode *in silico* berupa *molecular docking* diharapkan dapat memprediksi interaksi antara leonurine terhadap AChE. Selain *molecular docking*, *molecular dynamics* memungkinkan pemodelan yang lebih menyerupai kondisi fisiologis. Kombinasi antara *molecular docking* dengan *molecular dynamics* untuk memahami interaksi antara ligan dengan protein secara lebih nyata, karena dalam kondisi biologis dalam tubuh proses pengikatan bersifat dinamis dan terus berubah seiring waktu (*real time*) (Ferreira *et al.*, 2015; Thandivel *et al.*, 2024).

Prediksi Lima Aturan Lipinski berfungsi sebagai indikator awal untuk menilai kemampuan senyawa menembus tubuh dan mencapai target biologisnya. Senyawa yang tidak memenuhi aturan ini umumnya menunjukkan bioavailabilitas rendah dan efektivitas farmakologi yang terbatas (Asano *et al.*, 2024). Di sisi lain, analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*, dan *Toxicity*) memberikan gambaran tentang bagaimana suatu molekul diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dikeluarkan, serta potensi toksisitasnya. Prediksi awal ini menyeleksi senyawa yang aman dan efektif guna menekan risiko kegagalan serta biaya pengembangan obat (Fadlan *et al.*, 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan penelitian terkait potensi pengikatan leonurine dan turunannya terhadap AChE melalui pendekatan *in silico*. Pendekatan tersebut diharapkan mampu memberikan pendekatan awal untuk pengembangan obat yang lebih optimal. Proses penelitian mencakup simulasi

molecular docking, prediksi ADMET, prediksi Lima Aturan Lipinski, dan simulasi *molecular dynamics*.

B. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini meliputi:

1. Penelitian hanya berfokus hipotesis kolinergik pada penyakit Alzheimer dengan hanya menghambat enzim AChE.
2. Uji dilakukan pada AChE yang berikatan dengan ligan tacrine dengan kode PDB: 1ACJ.
3. Analisis residu asam amino, prediksi ADMET, Lima Aturan Lipinski dan *molecular dynamics* hanya dilakukan pada senyawa uji leonurine dan turunannya menghasilkan skor *docking* yang berpotensi sebagai inhibitor AChE.
4. Parameter hasil uji adalah nilai skor *docking*, residu asam amino, prediksi ADMET, dan parameter *molecular dynamics* (*Total Potential Energy of The System, Radius of Gyration, Root Mean Square Deviation All Atoms*, dan *Root Mean Square Fluctuation*).

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka rumusan masalah yang akan diteliti adalah:

1. Bagaimana potensi senyawa leonurine dan turunannya sebagai inhibitor AChE berdasarkan skor *docking*, residu asam amino, dan prediksi ADMET, Lima Aturan Lipinski yang dihasilkan?

2. Bagaimana dinamika ikatan tiap satuan waktu antara senyawa leonurine dan turunannya dengan AChE berdasarkan parameter *molecular dynamics* (*Total Potential Energy of The System, Radius of Gyration, Root Mean Square Deviation All Atoms*, dan *Root Mean Square Fluctuation*)?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk menganalisis potensi senyawa leonurine dan turunannya sebagai inhibitor AChE berdasarkan skor *docking*, residu asam amino, dan analisis prediksi ADMET, Lima Aturan Lipinski yang dihasilkan.
2. Untuk mengetahui dinamika ikatan tiap satuan waktu antara senyawa leonurine dan turunannya dengan AChE berdasarkan parameter *molecular dynamics* (*Total Potential Energy of The System, Radius of Gyration, Root Mean Square Deviation All Atoms*, dan *Root Mean Square Fluctuation*).

E. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan informasi potensi senyawa leonurine dan turunannya untuk inhibisi AChE sebagai obat Alzheimer yang lebih optimal berdasarkan hasil analisis nilai skor *docking*, residu asam amino, prediksi ADMET, Lima Aturan Lipinski dan parameter *molecular dynamics* (*Total Potential Energy of The System, Radius of Gyration, Root Mean Square Deviation All Atoms*, dan *Root Mean Square Fluctuation*).

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan rangkaian pengujian dengan menggunakan beberapa parameter metode *molecular docking*, aturan Lipinski, ADMET dan *molecular dynamics* didapatkan hasil berupa:

1. Analisis potensi senyawa leonurine turunannya sebagai inhibitor enzim AChE melalui pendekatan *molecular docking* menunjukkan afinitas inhibisi yang lebih kuat dibandingkan ligan pembanding. Secara berurutan, skor *docking* yang dihasilkan adalah leonurine (-109,067), 11g (-107,392), 19 (-105,199), 14l (-104,953), 14e (-104,320), 14k (-103,484), dan 11h (-102,622). Seluruh ligan tersebut berinteraksi pada ketiga sisi aktif AChE melalui interaksi hidrogen dan hidrofobik, serta memenuhi kaidah Lima Aturan Lipinski tanpa pelanggaran. Namun, prediksi ADMET menyoroti adanya keterbatasan. Fase *absorption* dan *distribution*, teridentifikasi sebagai *substrat* P-gp dan memiliki kemampuan penetrasi sawar darah-otak (BBB *permeability*) serta sistem saraf pusat (CNS *permeability*) yang rendah.
2. Dinamika ikatan tiap satuan waktu antara leonurine dan turunannya dengan enzim AChE berdasarkan parameter *molecular dynamics* selama 10 ns. Secara keseluruhan, kompleks yang terbentuk berdasarkan parameter *total potential energy* dan *radius of gyration* menunjukkan sistem yang stabil di bawah ambang batas yang dapat diterima ($< 3,0 \text{ \AA}$) dan tidak mengalami *unfolding*.

Berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation of All Atoms* (RMSDAI) menunjukkan hasil ikatan ligan masih masuk dalam kondisi interaksi yang stabil. Pada *ligand conformation RMSD after superposing*, leonurine menjadi yang paling stabil dan *rigid* dengan fluktuasi yang stabil. Analisis *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) mengonfirmasi bahwa senyawa 19 dan 11h menunjukkan ketidakstabilan dalam mempertahankan stabilitas ikatan dibandingkan lainnya.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, diharapkan adanya penelitian lanjutan, khususnya terkait modifikasi struktural lebih lanjut pada turunan leonurine guna meningkatkan kemampuan penetrasi melewati sawar darah-otak memiliki kemampuan penetrasi sawar darah-otak (BBB *permeability*) serta sistem saraf pusat (CNS *permeability*) dan meminimalkan afinitas senyawa sebagai substrat efluks *P-glycoprotein* (P-gp). Selain itu, dilakukan perpanjangan durasi simulasi *molecular dynamics* misalnya hingga 100 ns atau lebih. Perpanjangan durasi simulasi untuk mengonfirmasi stabilitas konformasi jangka panjang serta fluktuasi residu kompleks enzim dengan ligan. Diharapkan juga adanya penelitian lebih lanjut ketahap *in-vitro* dan *in-vivo* untuk mendapatkan hasil yang lebih valid.

DAFTAR PUSTAKA

- Asano, D., Takakusa, H., & Nakai, D. (2024). Oral absorption of middle-to-large molecules and its improvement, with a focus on new modality drugs. *Pharmaceutics*, 16(1), 47. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010047>.
- Az-Zahra, F., Afidika, J., Diamantha, S. D. A., Rahmani, A. E., Fatimah, S., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitinjak, B. D. P. (2022). In silico study of Betel Leaves Compound (*Piper betle* L.) as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitor in Alzheimer Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(2), 44–58. <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>.
- Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>.
- Chen, S., Cao, Z., Nandi, A., Counts, N., Jiao, L., Prettnner, K., Kuhn, M., Seligman, B., Tortorice, D., Vigo, D., Wang, C., & Bloom, D. E. (2024). The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories. *Lancet Global Health*, 12(9), e1534–e1543. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00295-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00295-8).
- Chrobak, E., Bober-Majnusz, K., Wyszomirski, M., & Zięba, A. (2024). Aniline derivatives containing 1-substituted 1,2,3-triazole system as potential drug candidates: Pharmacokinetic profile prediction, lipophilicity analysis using experimental and in silico studies. *Pharmaceutics*, 17(11), Artikel 1476. <https://doi.org/10.3390/ph17111476>.
- Danish, L., Gulyás, B., & Santhosh, M. S. (2021). Potential therapeutic targets of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(47B), 438–449. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47B33140>.
- De Boer, D., Nguyen, N., Mao, J., Moore, J., & Sorin, E. J. (2021). A comprehensive review of cholinesterase modeling and simulation. *Biomolecules*, 11(4), Artikel 580. <https://doi.org/10.3390/biom11040580>.
- Egbert, M., Whitty, A., Keserü, G. M., & Vajda, S. (2019). Why some targets benefit from beyond rule of five drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(22), 10005–10025. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01732>.
- Elkina, N. A., Grishchenko, M. V., Shchegolkov, E. V., Makhaeva, G. F., Kovaleva, N. V., Rudakova, E. V., Boltneva, N. P., Lushchekina, S. V., Astakhova, T. Y., Radchenko, E. V., Palyulin, V. A., Zhilina, E. F., Perminova, A. N., Lapshin, L. S., Burgart, Y. V., Saloutin, V. I., & Richardson, R. J. (2022). New Multifunctional Agents for Potential

- Alzheimer's Disease Treatment Based on Tacrine Conjugates with 2-Arylhrazinylidene-1,3-Diketones. *Biomolecules*, 12(11), 1551. <https://doi.org/10.3390/biom12111551>.
- Fadlan, A., Warsito, T., & Sarmoko. (2021). Pendekatan in silico dalam menyingkap potensi antikanker meciadanol. *Jurnal Kimia Riset*, 6(2), 163–171. <https://doi.org/10.31071/jkr.v6i2.1264>.
- Ferenczy, G. G., & Kellermayer, M. (2022). Contribution of hydrophobic interactions to protein mechanical stability. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 1946–1956. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.025>.
- Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>.
- Filipe, H. A. L., & Loura, L. M. S. (2022). Molecular dynamics simulations: Advances and applications. *Molecules*, 27(7), 2105. <https://doi.org/10.3390/molecules27072105>.
- Flores-Holguín, N., Frau, J., & Glossman-Mitnik, D. (2021). In silico pharmacokinetics, ADMET study and conceptual DFT analysis of two plant cyclopeptides isolated from Rosaceae as a computational peptidology approach. *Frontiers in Chemistry*, 9, Artikel 708364. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.708364>.
- Galimberti, D., & Scarpini, E. (2016). Old and new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(10), 1181–1187. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1216972>.
- Gaohua, L., Miao, X., & Dou, L. (2021). Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(9), 1103–1124. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1951223>.
- Ghahremanian, S., Rashidi, M. M., Raeisi, K., & Toghraie, D. (2022). Molecular dynamics simulation approach for discovering potential inhibitors against SARS-CoV-2: A structural review. *Journal of Molecular Liquids*, 354, Artikel 118901. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118901>.

- Giacobini, E., Cuello, A. C., & Fisher, A. (2022). Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Brain*, 145(7), 2250–2275. <https://doi.org/10.1093/brain/awac096>.
- Girek, M., & Szymański, P. (2019). Tacrine hybrids as multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease: influence of chemical structures on biological activities. *Chemical Papers*, 73(1), 269–289. <https://doi.org/10.1007/s11696-018-0590-8>.
- Gorgulla, C., Çınaroğlu, S. S., Fischer, P. D., Fackeldey, K., Wagner, G., & Arthanari, H. (2021). VirtualFlow Ants—Ultra-large virtual screenings with artificial intelligence driven docking algorithm based on ant colony optimization. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5807. <https://doi.org/10.3390/ijms22115807>.
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>.
- Hampel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., Snyder, P. J., Giacobini, E., & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(1), 2–15. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.43>.
- Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Bouet, F., Goeldner, M., Hirth, C., Axelsen, P. H., Silman, I., & Sussman, J. L. (1993). Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(19), 9031–9035. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.19.9031>.
- Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129–1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>.
- Huang, L., Xu, D. Q., Chen, Y. Y., Yue, S. J., & Tang, Y. P. (2020). Leonurine, a potential drug for the treatment of cardiovascular system and central nervous system diseases. *Brain and behavior*, 11(2), e01995. <https://doi.org/10.1002/brb3.1995>.
- Hung, L. W., Sanbonmatsu, K. Y., Williams, R. F., & Chen, J. C. (2025). Acetylcholinesterase: Structure, dynamics, and interactions with organophosphorus compounds. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 34(10), e70297. <https://doi.org/10.1002/pro.70297>.

- Kaltbeitzel, J., Kersten, C., & Wich, P. R. (2024). Amine-containing donepezil analogues as potent acetylcholinesterase inhibitors with increased polarity. *RSC Medicinal Chemistry*, 15(9), 2037–2044. <https://doi.org/10.1039/d3md00635b>.
- Khedraoui, M., Nour, H., Yamari, I., Abchir, O., Errougui, A., & Chtita, S. (2023). Design of a new potent Alzheimer's disease inhibitor based on QSAR, molecular docking and molecular dynamics investigations. *Chemical Physics Impact*, 7, 100361. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100361>.
- Korb, O., Stützle, T., & Exner, T. E. (2009). Empirical scoring functions for advanced protein-ligand docking with PLANTS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(1), 84–96. <https://doi.org/10.1021/ci800298z>.
- Lee, J., Lee, Y., Kim, D., Kim, Y., & Kang, S. (2016). Hydrogen-bonding and hydrophobic interactions in protein–ligand binding affinity prediction. *Journal of Cheminformatics*, 8, Article 45. <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0150-3>.
- Lee, S., Seok, C., & Park, H. (2023). Benchmarking applicability of medium-resolution cryo-EM protein structures for structure-based drug design. *Journal of Computational Chemistry*, 44(14), 1360–1368. <https://doi.org/10.1002/jcc.27091>.
- Li, Z., Chen, K., Rose, P., & Zhu, Y. Z. (2022). Natural products in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective of leonurine. *Frontiers in Chemistry*, 10, 1036329. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1036329>.
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: Principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), 1923–1938. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>.
- Liu, H., Jang, J., French, A. S., & Torkkeli, P. H. (2024). Sequence analysis, homology modeling, tissue expression, and potential functions of seven putative acetylcholinesterases in the spider *Cupiennius salei*. *European Journal of Neuroscience*, 60(6), 5192–5214. <https://doi.org/10.1111/ejn.16524>.
- Liu, S., Sun, C., Tang, H., Peng, C., & Peng, F. (2024). Leonurine: a comprehensive review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1428406. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1428406>.

- Luo, X., Zhang, Y., Li, J., Wang, Z., Li, Y., Zhang, H., & Chen, K. (2020). Design and synthesis of novel SCM-198 analogs as cardioprotective agents: Structure–activity relationship studies and biological evaluations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, 112–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112125>.
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, Article 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>.
- Miao, L.-L., Zhou, Q.-M., Peng, C., Liu, Z.-H., & Xiong, L. (2019). Leonurus japonicus (Chinese motherwort), an excellent traditional medicine for obstetrical and gynecological diseases: A comprehensive overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, Artikel 109060. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109060>.
- Miyaguchi, I., Sato, M., Kashima, A., Nakagawa, H., Kokabu, Y., Ma, B., Matsumoto, S., Tokuhisa, A., Ohta, M., & Ikeguchi, M. (2021). Machine learning to estimate the local quality of protein crystal structures. *Scientific Reports*, 11, Artikel 23599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02948-y>.
- Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: A tutorial review. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 154, 1–25. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>.
- Nair, P. C., & Miners, J. O. (2014). Molecular dynamics simulations: From structure function relationships to drug discovery. *In Silico Pharmacology*, 2(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s40203-014-0004-8>.
- Ng, Y. P., Cho, T. C. T., & Ip, N. Y. (2015). Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 89, 260–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.018>.
- Ochoa, R., Rodriguez, C. A., & Zuluaga, A. F. (2016). Perspectives for the structure-based design of acetylcholinesterase reactivators. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 68, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2016.07.002>.
- Ojo, O. A., Ojo, A. B., Okolie, C., Nwakama, M.-A. C., Iyobhebhe, M., Evbuomwan, I. O., Nwonuma, C. O., Maimako, R. F., Adegboyega, A. E., Taiwo, O. A., Alsharif, K. F., & Batiha, G. E.-S. (2021). Deciphering the Interactions of Bioactive Compounds in Selected Traditional Medicinal Plants against Alzheimer's Diseases via Pharmacophore Modeling, Auto-QSAR, and Molecular Docking Approaches. *Molecules*, 26(15), 4505. <https://doi.org/10.3390/molecules26154505>.

- Ong, L.-L., & Dawood, A. A. (2025). Evaluating the structural stability of hen egg-white lysozyme (HEWL) in short-term molecular dynamics simulation. *Annals of the College of Medicine Mosul*, 47(2), 134–140. <https://doi.org/10.33899/acmm.v47i2.60164>.
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*, 23(8), 1–11. <https://doi.org/10.3390/molecules23081899>.
- Piletsky, S. A., Bedwell, T. S., Paoletti, R., Karim, K., Canfarotta, F., Norman, R., Jones, D. J. L., Turner, N. W., & Piletska, E. V. (2022). Modulation of acetylcholinesterase activity using molecularly imprinted polymer nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry B*, 10(35), 6732–6741. <https://doi.org/10.1039/d2tb00278g>.
- Pirie, R., Stanway-Gordon, H. A., Stewart, H. L., Wilson, K. L., Patton, S., Tyerman, J., Cole, D. J., Fowler, K., & Waring, M. J. (2024). An analysis of the physicochemical properties of oral drugs from 2000 to 2022. *RSC Medicinal Chemistry*, 15(9), 3125–3139. <https://doi.org/10.1039/d4md00160e>.
- Pitaloka, D. A. E., Ramadhan, D. S. F., Arfan, Chaidir, L., & Fakih, T. M. (2021). Docking-based virtual screening and molecular dynamics simulations of quercetin analogs as enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Scientia Pharmaceutica*, 89(2), 20. <https://doi.org/10.3390/scipharm89020020>.
- Prabawati, S. Y., Triatmaja, K., & Widiakongko, P. D. (2025). Short communication: Molecular docking study of eugenol and its derivatives as potential anti-ischemia agents for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *Indonesian Journal of Chemistry*, 25(1), 1–14. <https://doi.org/10.22146/ijc.101791>.
- Prasasty, V. D., & Istyastono, E. P. (2020). Short communication: Structure-based design and molecular dynamics simulations of pentapeptide AEYTR as a potential acetylcholinesterase inhibitor. *Indonesian Journal of Chemistry*, 20(4), 953–959. <https://doi.org/10.22146/ijc.46329>.
- Putri, R. G., Safithri, M., Husnawati, H., & Kurniasih, R. (2023). Penambatan molekuler senyawa aktif sirih merah (Piper crocatum) pada butirilkolinesterase sebagai kandidat antialzheimer. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(1), 68–85. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.59676.68-85>.
- Qi, J., Hong, Z. Y., Xin, H., & Zhu, Y. Z. (2010). Neuroprotective Effects of Leonurine on Ischemia/Reperfusion-Induced Mitochondrial Dysfunctions in Rat Cerebral Cortex. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 33(12), 1958–1964. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1958>.

- Rizvi, S. M. D., Hussain, T., Moin, A., Dixit, S. R., Mandal, S. P., Adnan, M., Jamal, Q. M. S., Sharma, D. C., Alanazi, A. S., & Unissa, R. (2021). Identifying the most potent dual-targeting compound(s) against 3CL^{pro}tease and NSP15 exonuclease of SARS-CoV-2 from *Nigella sativa*: Virtual screening via physicochemical properties, docking and dynamic simulation analysis. *Processes*, 9(10), Artikel 1814. <https://doi.org/10.3390/pr9101814>.
- Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & Paes, A. M. A. (2018). Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1192. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01192>.
- Saravanan, V., Chagaleti, B. K., Packiapalavesam, S. D., & Kathiravan, M. (2024). Ligand based pharmacophore modelling and integrated computational approaches in the quest for small molecule inhibitors against hCA IX. *RSC Advances*, 14(5), 3346–3358. <https://doi.org/10.1039/d3ra08618f>.
- Sargsyan, K., Grauffel, C., & Lim, C. (2017). How molecular size impacts RMSD applications in molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13(4), 1511–1518. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00028>.
- Shah, S., Trivedi, P., Ghanchi, M., Sindhav, G., Doshi, H., & Verma, R. J. (2024). Systems biology approach: Identification of hub genes, signaling pathways, and molecular docking of COL1A1 gene in cervical insufficiency. *In Silico Pharmacology*, 12, Artikel 45. <https://doi.org/10.1007/s40203-024-00218-z>.
- Silva, M. A., Kiametis, A. S., & Treptow, W. (2020). Donepezil inhibits acetylcholinesterase via multiple binding modes at room temperature. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(2), 1078–1090. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b01073>.
- Sodhi, J. K., & Benet, L. Z. (2021). Successful and unsuccessful prediction of human hepatic clearance for lead optimization. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(7), 3546–3559. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01930>.
- Tegar, M., & Purnomo, H. (2013). Tea leaves extracted as anti-malaria based on molecular docking PLANTS. *Procedia Environmental Sciences*, 17, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2013.02.028>.
- Thandivel, S., Rajan, P., Gunasekar, T., Arjunan, A., Khute, S., Kareti, S. R., & Paranthaman, S. (2024). In silico molecular docking and dynamic simulation of anti-cholinesterase compounds from the extract of

- Catunaregam spinosa for possible treatment of Alzheimer's disease. *Heliyon*, 10(6), e27880. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27880>.
- Theobald, D. L., & Wuttke, D. S. (2006). THESEUS: Maximum likelihood superpositioning and analysis of macromolecular structures. *Bioinformatics*, 22(17), 2171–2172. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl332>.
- Tolasa, D. G. (2025). Molecular dynamics simulations: Unraveling the complexities of chemical reactions at the atomic level. *American Journal of Physics and Applications*, 13(3), 46–58. <https://doi.org/10.11648/j.ajpa.20251303.11>
- Van der Lee, M., Guchelaar, H. J., & Swen, J. J. (2021). Substrate specificity of CYP2D6 genetic variants. *Pharmacogenomics*, 22(16), 1081–1089. <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0093>.
- Veiga-Matos, J., Morales, A. I., Prieto, M., Remião, F., & Silva, R. (2023). Study models of drug-drug interactions involving P-glycoprotein: The potential benefit of P-glycoprotein modulation at the kidney and intestinal levels. *Molecules*, 28(22), Artikel 7532. <https://doi.org/10.3390/molecules28227532>.
- Vidal-Limon, A., Aguilar-Toalá, J. E., & Liceaga, A. M. (2022). Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(4), 934–943. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06110>.
- Wang Y, Wu X, Wu R, Sun X, Kang Y, Yu Y. (2025). Pharmacological Insights and Therapeutic Applications of Leonurus in Neurological Disorders. *J Inflamm Res*. 437-11450. <https://doi.org/10.2147/JIR.S527517>.
- Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., & Huang, Z. (2020). Computational approaches in preclinical studies on drug discovery and development. *Frontiers in Chemistry*, 8, 726. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>.
- Xie, Y., Jin, Y., Li, S., Shen, B., Ma, L., Zuo, L., Gao, Y., & Yang, G. (2023). Leonurine alleviates cognitive dysfunction and reduces oxidative stress by activating Nrf-2 pathway in Alzheimer's disease mouse model. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 19, 1347–1357. <https://doi.org/10.2147/NDT.S404798>.
- Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET

properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5–W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>.

Yunta, M. J. R. (2017). It is important to compute intramolecular and intermolecular hydrogen bonding in drug design. *American Journal of Modeling and Optimization*, 5(2), 24–57. <https://doi.org/10.12691/ajmo-5-2-2>.

Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(211). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>.