

Analisis Interaksi Alfa Tokoferol Dan Asam Oleat Terhadap Asetilkolin Dan Asetilkolinesterase Otak Dengan Analisis Doking Molekuler

Nurul Nazla¹, Emni Purwoningsih², Luhu Avianto Tapiheru³, Melviana Lubis⁴

Corresponding Author: Emni Purwoningsih

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: nurulnazla48343@gmail.com

Published: April, 2026

ABSTRAK

Pendahuluan: Aktivitas neurotransmitter asetilkolin memegang peran krusial dalam fungsi sistem saraf pusat manusia. Penurunan kadar asetilkolin merupakan karakteristik utama pada penyakit Alzheimer, yang dipicu oleh akumulasi plak beta-amiloid dan neurofibrillary tangles dari protein tau. Penurunan ini secara signifikan berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif yang teramati pada penderita Alzheimer. Tujuan: Untuk menentukan energi pengikatan dan konstanta penghambatan pada interaksi protein asetilkolin dan asetilkolinesterase dengan senyawa Alfa Tokoferol dan Asam Oleat. Metode: Analisis *in silico* menggunakan metode docking molekuler dengan *Software Autodock Tools* dan *Marvin Sketch*. Hasil analisis docking selanjutnya divisualisasikan menggunakan *Software Discovery Studio* dan *LigandScout*. Hasil: Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolin terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -4.96 kcal/mol dan 229.99 uM dan -6,35 kcal/mol dan 22,13 uM. Energi pengikatan dan konstanta penghambatan dari asetilkolinesterase terhadap asam oleat dan alfa tokoferol adalah -5.11 kcal/mol dan 179.45 uM dan -8.35 kcal/mol dan 0.75845 uM. Kesimpulan: Asam oleat dan Alfa tokoferol memiliki ikatan dan dapat berinteraksi dengan protein asetilkolin dan asetilkolinesterase.

Kata kunci: Alzheimer, Asetilkolin, Asam Oleat, Alfa Tokoferol, Doking Molekuler

ABSTRACT

Introduction: The activity of the neurotransmitter acetylcholine plays a crucial role in the function of the human central nervous system. Decreased acetylcholine levels are a crucial characteristic of Alzheimer's disease, triggered by the accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles of tau protein. This decrease significantly contributes to the decline in cognitive function observed in Alzheimer's patients. Objective: To determine the binding energy and inhibition constant on the interaction of acetylcholine and acetylcholinesterase proteins with Alpha Tocopherol and Oleic Acid compounds. Methods: In silico analysis using molecular docking method with Autodock Tools and Marvin Sketch software. Then, the results of the docking analysis were visualized using Discovery Studio and LigandScout software. Results: The binding energy and inhibition constant of acetylcholine to oleic acid and alpha-tocopherol were -4.96 kcal/mol and 229.99 uM and -6.35 kcal/mol and 22.13 uM, respectively. The binding energy and inhibition constant of acetylcholinesterase towards oleic acid and alpha-tocopherol were -5.11 kcal/mol and 179.45 uM and -8.35 kcal/mol and 0.75845 uM, respectively. Conclusion: Oleic acid and Alpha tocopherol have bonded and can interact with acetylcholine and acetylcholinesterase proteins.

Keywords: Alzheimer's, Acetylcholine, Oleic Acid, Alpha Tocopherol, Molecular Docking

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang paling umum menyebabkan demensia. Penyakit ini mengakibatkan kerusakan pada sel-sel otak yang menyebabkan penurunan kemampuan kognitif, seperti ingatan, berpikir, dan berperilaku¹. Kondisi tersebut mempengaruhi sekitar 10% dari mereka yang berusia 65 tahun ke atas di seluruh dunia². Sedangkan di Indonesia kasus Alzheimer diperkirakan sebesar 1,2 juta kasus pada tahun 2015, dan meningkat sekitar 1.894.000 kasus pada tahun 2030 dan akan terus berlanjut menjadi 3.980.000 pada tahun 2050³.

Penyakit Alzheimer berkaitan dengan penurunan kadar asetilkolin yang disebabkan oleh plak amiloid dan kekusutan protein tau, yang merupakan ciri khas penyakit Alzheimer^{4,5}. Hal ini kemudian berkontribusi pada penurunan kognitif dan perubahan perilaku yang terlihat pada penderita penyakit Alzheimer⁶. Selain itu juga muncul gejala seperti kehilangan ingatan, penurunan kognitif, disorientasi, kesulitan berbicara, dan kelainan suasana hati dan perilaku⁷.

Hubungan antara asetilkolin (ACh), asetilkolinesterase (AChE) dan neurogenesis merupakan subjek yang sangat kompleks dan menarik dalam ranah neurobiologi⁸. Asetilkolin yang merupakan neurotransmitter, memiliki peran yang sangat penting dalam mendorong neurogenesis dengan memicu proliferasi dan diferensiasi sel punca saraf, terutama melalui interaksinya dengan reseptor nikotinik. Hal ini bermanifestasi di berbagai wilayah otak, terutama hipokampus, yang merupakan bagian integral dari proses pembelajaran dan memori⁹. Selain itu, ACh berkontribusi pada kelangsungan hidup neuron baru dengan melindunginya dari kematian sel terprogram atau *apoptosis*. Enzim AChE berperan penting dalam mengatur tingkat ACh dengan mendegradasinya. Ini menciptakan kontrol yang kompleks terhadap sinyal dan fungsi saraf¹⁰. Dampak AChE terhadap neurogenesis melibatkan banyak aspek. Penelitian menunjukkan bahwa penghambatan AChE dengan kadar sedang dapat meningkatkan neurogenesis melalui perpanjangan sinyal ACh^{9,11,12}. Namun, penghambatan AChE yang berlebihan dapat berakibat merusak, menyebabkan stimulasi berlebihan dari reseptor ACh dapat mengganggu aktivitas neuron¹³.

Asetilkolin (ACh) memainkan peran penting sebagai neurotransmitter dalam sistem saraf pusat (SSP), berkontribusi terhadap berbagai proses kognitif, pembentukan memori, dan kontrol motorik¹⁴. ACh disintesis di terminal saraf, berkat pengaruh katalitik kolin asetiltransferase (CAT). Transmisi sinyal otak selanjutnya difasilitasi oleh kombinasi asetil koenzim A dan kolin, yang memulai proses ini. Ketika distimulasi, asetilkolin (ACh) dilepaskan dari terminal saraf ke celah sinaptik, berfungsi sebagai neurotransmitter. Aktivitas zat dipengaruhi oleh dua kategori reseptor utama: reseptor nikotinik dan muskarinik. Reseptor nikotinik, yang responsif terhadap nikotin, sebagian besar terletak di otot rangka, sedangkan reseptor muskarinik, yang diaktifkan oleh muskarin, tersebar di berbagai jaringan dan organ^{15,16}. Penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer menunjukkan penurunan aktivitas kolinergik, yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif¹⁴.

Efek dari disregulasi kadar ACh pada penyakit seperti Alzheimer sangatlah signifikan. Penurunan transmisi kolinergik pada individu dengan penyakit Alzheimer dikaitkan dengan penurunan kognitif. Memahami mekanisme di balik perubahan kadar ACh menawarkan kemungkinan tindakan untuk mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan penyakit⁹.

Asetilkolinesterase (AChE), sebagai enzim yang bertanggung jawab atas pemecahan asetilkolin (ACh), memainkan fungsi penting dalam regulasi sinyal kolinergik¹⁷. Penyakit neurodegeneratif menunjukkan peningkatan aktivitas AChE, yang memperburuk penurunan kadar ACh. Peningkatan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) menyebabkan peningkatan degradasi asetilkolin (ACh), yang pada gilirannya berdampak negatif terhadap transmisi saraf¹⁸.

Asam oleat dapat merangsang neurogenesis, dengan mengaktifkan reseptor otak tertentu yang memfasilitasi proliferasi neuron baru¹⁹. Hal ini tidak hanya meningkatkan fungsi kognitif dan memori, tetapi juga memberikan peluang baru untuk pemrosesan informasi²⁰. Selain itu, asam oleat bertindak sebagai pelindung terhadap risiko neurodegeneratif, menunjukkan karakteristik anti-inflamasi yang dapat meringankan peradangan otak yang persisten, sehingga melindungi terhadap kerusakan kognitif²¹.

Alfa tokoferol juga dikenal sebagai vitamin E, muncul sebagai antioksidan kuat pada tahap alternatif. Otak berperan penting dalam menangkal radikal bebas, melindungi neuron dari kerusakan oksidatif, dan menjaga fungsi otak tetap optimal²². Selain sifat antioksidannya, alfa tokoferol berperan dalam menjaga struktur membran sel, terutama yang terdapat pada neuron. Hal ini penting untuk memastikan fungsi normal dan transmisi sinyal pada sistem saraf. Alfa tokoferol, mirip dengan asam oleat, berpotensi meningkatkan memori dan fungsi kognitif dengan melindungi neuron dan meningkatkan interaksi sel otak²³. Selain itu, alfa tokoferol meningkatkan kesehatan otak dengan mereplikasi efek anti-inflamasi asam oleat, yang mungkin melindungi terhadap penyakit neurodegeneratif²⁴.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi molekuler antara alfa tokoferol dan asam oleat dengan protein asetilkolin (ACh) dan asetilkolinesterase (AChE) dalam kerangka studi doking molekuler.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *In Silico* dengan melakukan simulasi molekuler antara protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase dengan ligan Asam oleat dan Alfa tokoferol. Ligan dipilih berdasarkan hasil literatur review yaitu asam oleat dan alfa tokoferol. Selanjutnya protein target yang dipilih adalah protein yang berperan dalam neurotransmitter otak yaitu protein Asetilkolin dan Asetilkolinesterase. Doking molekuler terdiri atas tiga tahap yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan doking.

Tahap pertama diawali dengan pencarian sekuens asam amino penyusun protein ligan diperoleh dari Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) dalam bentuk *.pdb kemudian menghilangkan molekul air, tambahkan muatan, buang pelarut dan membuang *native* ligan atau ligan lainnya dengan menggunakan *Autodock tools*.

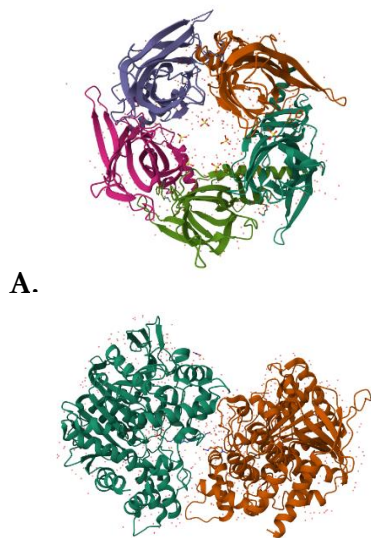
Tahapan kedua pencarian struktur 3D komponen senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dan protein target diperoleh dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Selanjutnya, struktur 3D dari berbagai senyawa tersebut dalam bentuk format file *.sdf, akan dikonversi menjadi file *.pdb dengan menggunakan software *Marvin Sketch*.

Selanjutnya, Struktur 3D dari protein target diprediksi menggunakan *Autodock tools* dengan metode *X-ray Method*. Struktur 3D protein kemudian divalidasi dengan menggunakan *Autodock tools*. Simulasi doking antara senyawa asam oleat dan alfa tokoferol dengan protein ACh dan AChE dengan software *Autodock tools*. Protokol doking terdiri atas tiga tahap visualisasi, yaitu preparasi ligan dan protein, pembuatan boks imajiner, dan *docking*. Hasil doking kemudian divisualisasikan dengan software *discovery studio* dan *LigandScout*.

Analisis interaksi antara protein dengan ligan dilakukan untuk melihat jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan *van Der Waals*. Hasil analisa data dalam bentuk doking dua dan tiga dimensi yang menampilkan jumlah dan jenis ikatan, energi pengikatan, konstanta penghambatan dan titik interaksi antara senyawa aktif dengan protein target. Penarikan kesimpulan berdasarkan hasil jumlah energi pengikatan, konstanta penghambatan, titik interaksi senyawa aktif ligan dan protein target.

HASIL PENELITIAN

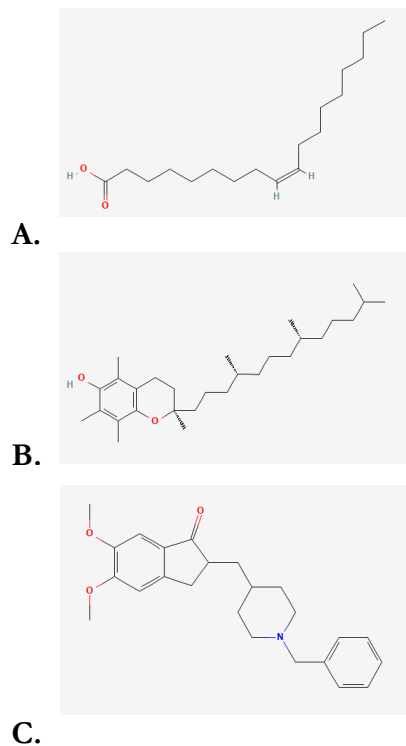
Gambar 1. Struktur 3D protein



B.

Keterangan: A) Asetilkolin, B) Asetilkolinesterase

Gambar 2. Struktur 2D ligan



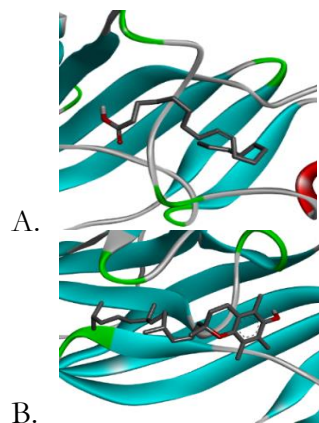
Keterangan: A) Asam oleat, B) Alfa tokoferol, C) Donepezil

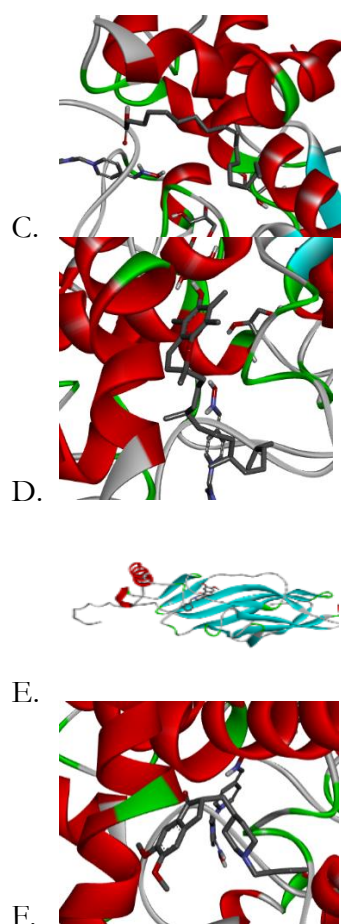
Table 1. Hasil analisis interaksi antara protein dan ligan

Komponen Bioaktif	ACh		AChE	
	EP (kcal/mol)	KP (uM)	EP (kcal/mol)	KP (uM)
Asam Oleat	-4.96	229.99	-5.11	179.45
Alfa Tokoferol	-6.35	22.13	-8.35	0.75845
Donepezil	-7.10	6.25	-9.80	0.0658

Keterangan: EP= Energi Pengikatan; KP= Konstanta Penghambatan

Gambar 3. Visualisasi 3D ligan-protein

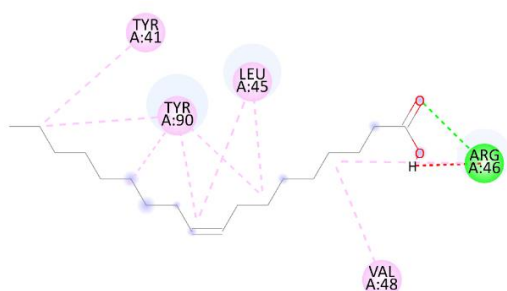




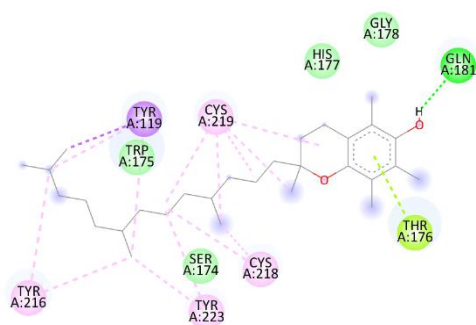
Keterangan: A) Asam oleat-Ach, B) Alfa tokoferol-Ach, C) Asam oleat-AchE, D) Alfa tokoferol-AChE, E) Donepezil-ACh, F) Donepezil-AchE

Gambar 4. Visualisasi 2D ligan-protein

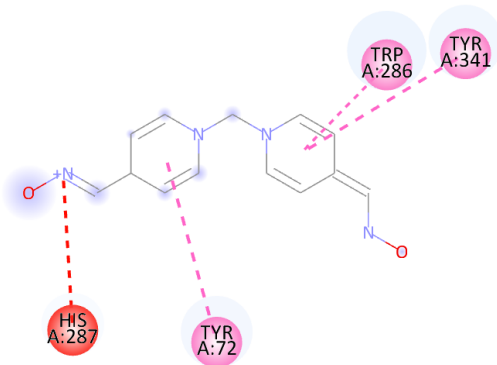
A.



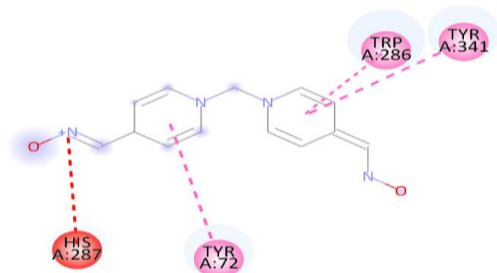
B.



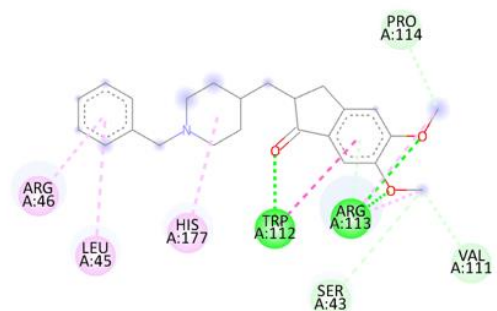
C.



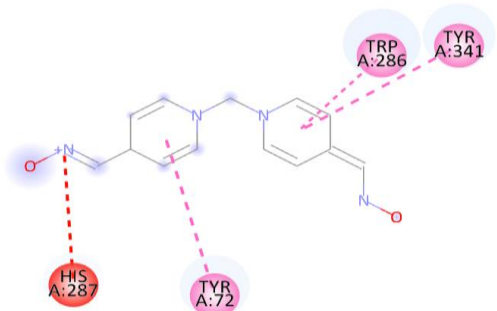
D.



E.



F.



Keterangan: A) Asam oleat-Ach, B) Alfa tokoferol-Ach, C) Asam oleat-AchE, D) Alfa tokoferol-AChE, E) Donepezil-ACh, F) Donepezil-AchE

PEMBAHASAN

Gambar 1. Tahap awal dari molekuler doking pada penelitian ini adalah persiapan struktur makromolekul protein ligan. Fungsi dari persiapan ini adalah untuk memisahkan protein yang diinginkan dari residu yang lain. Pencarian struktur ligan diunduh melalui situs web <https://www.uniprot.org/> dengan kode ID: 8DT7 Asetilkoline, ID : 5TVC Asetilkolinesterase. Setelah protein diunduh, preparasi protein dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Autodock tools* untuk menghilangkan residu berupa atom hidrogen non-polar, molekul air, serta pemisahan reseptor dan ligan. Hal ini dilakukan untuk melihat interaksi ligan dan protein di dalam ruang hampa.

Gambar 2. Selanjutnya hasil preparasi ligan yang diunduh melalui situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan kode ID: 445639 Asam oleat, ID: 14985 Alfa tokoferol.

Berdasarkan (Gambar 3) dari hasil visualisasi 3D ligan-protein maka diperoleh energi pengikatan dan konstanta penghambatan (Tabel 1). Berdasarkan hasil docking molekuler yang dilakukan, hasil energi pengikatan senyawa asam oleat dan alfa tokoferol pada protein ACh dan AChE memiliki nilai negatif. Dari hasil docking yang dilakukan semakin negatif hasil yang di dapat maka semakin kuat pula ikatan ligan dan protein tersebut²⁵. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa alfa tokoferol memiliki energi pengikatan terhadap ACh dan AChE yang paling mendekati dengan energi pengikatan donepezil terhadap ACh dan AChE. Donepezil merupakan obat standard memiliki ikatan terhadap protein AChE yang lebih kuat²⁶. Pada hasil konstanta penghambatan, senyawa yang memiliki nilai di bawah 100 mikromolar dapat disebut sebagai *potent inhibitor*. Sedangkan senyawa yang memiliki nilai diatas 100 mikromolar disebut sebagai *nonpotent inhibitor*²⁷. *Potent inhibitor* memiliki arti bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan tinggi untuk berinteraksi dengan protein target²⁸. Senyawa Alfa tokoferol dapat disebut sebagai *potent inhibitor* terhadap AChE.

Penelitian *in silico* tentang efek asam oleat terhadap aktivitas asetilkolin belum dilaporkan. Tetapi, dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Yohanes et al. 2017 menyatakan bahwa adanya pengaruh pemberian dari asam oleat terhadap penghambatan aktivitas enzim AChE yang telah terbukti melalui *studi in vitro*²⁹.

Gambar 4. Pada protein ACh senyawa asam oleat dan alfa tokoferol tidak memiliki asam amino residu yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa *active site* dari kedua senyawa ini terhadap protein ACh tersebar di permukaan protein. Pada protein AChE, senyawa asam oleat, alfa tokoferol dan donepezil memiliki asam amino yang sama pada TYR341, TRP286, HIS287, TYR72. Hal ini menunjukkan bahwa asam oleat dan alfa tokoferol mempunyai 4 *active site* yang sama. Situs aktif (*active site/ binding site*) adalah area spesifik pada suatu kelompok makromolekul dimana senyawa aktif berikatan dan bereaksi terhadap tempat suatu makromolekul³⁰. Dari analisa ikatan hydrogen antara ligan dan protein didapatkan bahwa senyawa donepezil dan ACh memiliki ikatan hydrogen yang paling banyak yaitu 5 senyawa, hal ini menandakan semakin banyak ikatan hydrogen yang teridentifikasi maka semakin kuat struktur yang terbentuk³¹.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan yang telah dipaparkan mengenai hubungan antara alfa tokoferol dan asam oleat, maka disimpulkan bahwa terdapat ikatan dan interaksi antara senyawa asam oleat serta alfa tokoferol terhadap protein asetilkolin dan asetilkolinesterase. Pada analisa docking molekuler, asam oleat dan alfa tokoferol terhadap protein ACh memiliki satu ikatan hidrogen ARG 46 dan GLN 181, serta kedua senyawa memiliki situs aktif yang sama pada AChE yaitu yang sama yaitu HIS 287, TRP 286, TYR 341, TYR 72 dan tidak memiliki ikatan hidrogen.

DAFTAR PUSAKA

1. Alzheimer & Demensia - Alzheimer Indonesia. Accessed July 29, 2024. <https://alzi.or.id/alzheimer-demensia/>
2. Lanctôt KL, Hviid Hahn-Pedersen J, Eichinger CS, et al. Burden of Illness in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Comorbidities and Mortality. *J Prev Alzheimers Dis*. Published online 2023. doi:10.14283/jpad.2023.61
3. Turana Y, Tengkwana J, Suswanti I, Suharya D, Riyadina W, Pradono J. Primary Prevention of Alzheimer's Disease in Indonesia. *International Journal of Aging Research*. Published online 2019. doi:10.28933/IJOAR-2019-06-2506
4. Emerald G, Riyanti S, Karlina Y. Potensi Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Roscoe Var. Sunti), Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urb.) Dan Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanni* (C.Ness & T.Ness)) Sebagai Herbal Penunda Kepikunan. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2023;8(2):67-76. Doi:10.26874/Kjif.V8i2.650
5. Nicole S, Azuma Y, Bauché S, Eymard B, Lochmüller H, Slater C. Congenital Myasthenic Syndromes or Inherited Disorders of Neuromuscular Transmission: Recent Discoveries and Open Questions. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):269-284. doi:10.3233/JND-170257

6. Roda A, Serra-Mir G, Montoliu-Gaya L, Tiessler L, Villegas S. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1666. doi:10.4103/1673-5374.332127
7. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
8. Karoglu-Eravsar ET, Tuz-Sasik MU, Karaduman A, et al. Long-Term Acetylcholinesterase Depletion Alters the Levels of Key Synaptic Proteins while Maintaining Neuronal Markers in the Aging Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) Brain. *Gerontology*. 2023;69(12):1424-1436. doi:10.1159/000534343
9. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2022;27(6):1816. doi:10.3390/molecules27061816
10. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Elsevier; 2019. doi:10.1016/C2014-0-04139-1
11. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021;190:108352. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108352
12. Moreira NC dos S, Lima JEB de F, Marchiori MF, Carvalho I, Sakamoto-Hojo ET. Neuroprotective Effects of Cholinesterase Inhibitors: Current Scenario in Therapies for Alzheimer's Disease and Future Perspectives. *J Alzheimers Dis Rep*. 2022;6(1):177-193. doi:10.3233/ADR-210061
13. Huang Q, Liao C, Ge F, Ao J, Liu T. Acetylcholine bidirectionally regulates learning and memory. *Journal of Neurorestoratology*. 2022;10(2):100002. doi:10.1016/j.jnrt.2022.100002
14. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):283. doi:10.1186/s12974-023-02964-x
15. Halder N, Lal G. Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.660342
16. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, et al. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci*. 2017;134(1):1-21. doi:10.1016/j.jphs.2017.05.002
17. Kandel P, Semerci F, Mishra R, et al. Oleic acid is an endogenous ligand of TLX/NR2E1 that triggers hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(13). doi:10.1073/pnas.2023784119
18. Sakurai K, Shen C, Shiraishi I, Inamura N, Hisatsune T. Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*. 2021;13(2):284. doi:10.3390/nu13020284
19. Castellano JM, Garcia-Rodriguez S, Espinosa JM, Millan-Linares MC, Rada M, Perona JS. Oleanolic Acid Exerts a Neuroprotective Effect Against Microglial Cell Activation by Modulating Cytokine Release and Antioxidant Defense Systems. *Biomolecules*. 2019;9(11):683. doi:10.3390/biom9110683
20. La Torre M, Villano I, Monda M, et al. Role of Vitamin E and the Orexin System in Neuroprotection. *Brain Sci*. 2021;11(8):1098. doi:10.3390/brainsci11081098
21. Lee KH, Cha M, Lee BH. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7152. doi:10.3390/ijms21197152
22. La Torre ME, Cianciulli A, Monda V, et al. α -Tocopherol Protects Lipopolysaccharide-Activated BV2 Microglia. *Molecules*. 2023;28(8):3340. doi:10.3390/molecules28083340
23. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1273. doi:10.3390/ijms22031273
24. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupień A, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Pharm Res*. 2017;34(12):2614-2627. doi:10.1007/s11095-017-2199-y
25. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. *Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium Tuberculosis Pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora)*.
26. Kezia I, Erlina L, Mudjihartini N, Fadilah F. Eksakta : Berkala Ilmiah Bidang MIPA Article Molecular Simulation for Screening Bioactive Compounds as Potential Candidate for Alzheimer's Disease. 24:179-192. doi:10.24036/eksakta/vol24-iss02/401
27. Purnomo VCMR. Kajian pustaka efektivitas dan efek samping donepezil pada pasien penderita Alzheimer. Published online June 28, 2021.

28. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium Tuberculosis Pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora).
29. J Anthony. What is an inhibitory constant (K_i) and how does it relate to understanding drug interactions? 2015. Accessed June 4, 2024.
30. Dina Sp, Herowati R, Nurrochmad A. Uji In-Vitro Penghambatan Enzim Asetilkolinesterase Dan Identifikasi Fitokimia Fraksi Aktif Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L.) In-Vitro Screening For Enzyme Acetylcholinesterase Inhibitory And Phytochemicals Identification Of Active Fraction Of Ethanolic Extract Of Noni Fruit (Morinda Citrifolia L.) 1 2 3.; 2019
31. Fadzillah SN, Hernawati D, Putra RR. Analisis In Silico : Aktivitas Antiinflamasi dan Prediksi Toksisitas Senyawa Metabolit Sekunder Daun Ciplukan (Physalis peruviana L.). *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*. 2024;12(1):517. doi:10.33394/bioscientist.v12i1.9592