

Madani: Jurnal Ilmiah Multidisiplin
Volume 3, Nomor 8, September 2025, P. 35-41
E-ISSN: 2986-6340
Licensed by CC BY-SA 4.0
DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17283347>

Literature Review: Potensi Senyawa Alkaloid Dalam Inhibisi Enzim Asetilkolinesterase Melalui Pendekatan *In Silico* Untuk Terapi Alzheimer

Hilma Tri Annisa¹, Saeful Amin²

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya
e-mail : saefulamin@universitas-bth.ac.id, hilmatriannisa12@gmail.com

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu gangguan neurodegeneratif utama yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, memori, dan perubahan perilaku progresif. Pendekatan terapeutik yang telah lama digunakan adalah penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE) untuk mempertahankan kadar asetilkolin di celah sinaptik. Senyawa alkaloid banyak ditemukan dalam tumbuhan obat tradisional dan diketahui memiliki potensi sebagai inhibitor AChE. Seiring dengan berkembangnya teknologi, metode *in silico* seperti *molecular docking*, *molecular dynamics* (MD), *density functional theory* (DFT), serta prediksi ADMET digunakan untuk mengevaluasi interaksi molekul secara efisien sebelum uji *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian ini bertujuan untuk mengulas potensi alkaloid dalam menghambat AChE dengan pendekatan *in silico* sebagai alternatif terapi Alzheimer. Metode kajian dilakukan melalui *literature review* sistematis pada basis data PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, dan Google Scholar dengan kata kunci terstruktur, rentang tahun 2015–2025. Dari 15 artikel yang teridentifikasi, 10 memenuhi tahap skrining, dan 5 artikel lolos kriteria eligibilitas. Hasil kajian menunjukkan bahwa beberapa alkaloid utama seperti berberine, palmatine, huperzine A, dan biflavanone memiliki skor *binding affinity* yang sebanding atau lebih baik dibanding ligan standar, serta membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik stabil pada *catalytic active site* (CAS) dan *peripheral anionic site* (PAS) enzim AChE. Studi oleh Qi et al. (2022) dan Rawat et al. (2024) menegaskan efektivitas alkaloid dengan validasi *in vitro*, sedangkan Guo et al. (2020) dan Negru et al. (2025) menunjukkan prediksi ADMET yang mendukung profil farmakokinetiknya. Kajian ini menyimpulkan bahwa senyawa alkaloid berpotensi kuat sebagai kandidat terapi Alzheimer melalui penghambatan AChE, sementara pendekatan *in silico* berkontribusi dalam mempercepat penapisan molekul aktif dan efisiensi pengembangan obat.

Kata Kunci: Alzheimer, Asetilkolinesterase, Alkaloid, *In silico*, Inhibitor

Abstract

Alzheimer's disease is a major neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive decline, memory loss, and behavioral impairment. A therapeutic approach widely employed is the inhibition of acetylcholinesterase (AChE) to sustain acetylcholine levels in the synaptic cleft. Alkaloids, abundantly found in medicinal plants, have demonstrated promising activity as AChE inhibitors. With advances in computational techniques, in silico methods including molecular docking, molecular dynamics (MD), density functional theory (DFT), and ADMET prediction are increasingly used to evaluate molecular interactions efficiently prior to in vitro or in vivo validation. This study aims to review the potential of alkaloids in inhibiting AChE through in silico approaches for Alzheimer's therapy. A systematic literature review was conducted using PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, and Google Scholar with structured keywords, covering publications from 2015 to 2025. Out of 15 identified studies, 10 were screened, and 5 met eligibility criteria. The findings indicate that key alkaloids such as berberine, palmatine, huperzine A, and biflavanone exhibited binding affinities comparable to or greater than standard ligands, with stable hydrogen bonding and hydrophobic interactions at the catalytic active site (CAS) and peripheral anionic site (PAS) of AChE. Studies by Qi et al. (2022) and Rawat et al. (2024) confirmed these results through in vitro validation, while Guo et al. (2020) and Negru et al. (2025) reported favorable ADMET profiles supporting their pharmacokinetic feasibility. In conclusion, alkaloids represent strong candidates for Alzheimer's therapy via AChE inhibition, and in silico strategies play a pivotal role in accelerating active compound screening and drug development efficiency.

Keywords: Alzheimer's disease, Acetylcholinesterase, Alkaloids, *In silico*, Inhibitors

Article Info

Received date: 30 August 2025

Revised date: 17 September 2025

Accepted date: 2 Oktober 2025

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia, memengaruhi lebih dari 55 juta orang di dunia dan diperkirakan meningkat dua kali lipat setiap dua dekade (Daina et al., 2017). Penyakit ini ditandai oleh penurunan fungsi kognitif, gangguan memori, dan perubahan perilaku yang semakin memburuk seiring waktu. Secara neuropatologis, Alzheimer (AD) berhubungan dengan akumulasi plak β -amiloid, pembentukan *neurofibrillary tangles*, disfungsi sinaps, dan degenerasi neuron kolinergik pada korteks dan hipokampu (Colovic et al., 2013; Safithri et al., 2025). Kompleksitas mekanisme patologi Alzheimer (AD) menyebabkan terapi kuratif masih belum tersedia, sehingga upaya pengobatan diarahkan pada memperlambat progresi penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Mande et al., 2025).

Pendekatan farmakoterapi yang paling banyak digunakan saat ini adalah dengan meningkatkan kadar asetilkolin (AChE) di celah sinaptik melalui penghambatan enzim asetilkolinesterase (AChE), yang berperan dalam degradasi ACh menjadi kolin dan asetat (Kryger et al., 1999). Inhibitor AChE seperti donepezil, rivastigmine, dan galantamine terbukti memperbaiki gejala kognitif, namun keterbatasan seperti efek samping gastrointestinal, hepatotoksitas, serta keterbatasan penetrasi ke *blood-brain barrier* (BBB) masih menjadi tantangan klinis (Berkov et al., 2022; Defant et al., 2025). Oleh karena itu, pengembangan kandidat baru dengan profil keamanan dan farmakokinetik yang lebih baik sangat dibutuhkan.

Senyawa alkaloid merupakan kelompok metabolit sekunder dengan struktur heterosiklik yang kaya akan nitrogen dan dikenal memiliki bioaktivitas beragam, termasuk aktivitas sebagai inhibitor AChE. Galantamine, alkaloid yang berasal dari tanaman keluarga *Amaryllidaceae*, merupakan contoh sukses yang telah digunakan sebagai obat lini pertama pada terapi Alzheimer (AD) (Vrabec et al., 2023). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa berbagai alkaloid lain, seperti berberine, palmatine, coptisine, dan huperzine A, memiliki potensi menghambat AChE baik secara *in vitro* maupun *in silico* dengan energi pengikatan yang kompetitif terhadap inhibitor standar (da Silva Mesquita et al., 2022). Studi oleh Lane et al. (2018) melaporkan bahwa derivat isoquinoline menunjukkan nilai *docking* $-9,0$ kcal/mol dan diprediksi memiliki penyerapan usus yang baik dan kemampuan menembus BBB. Temuan ini menguatkan pentingnya eksplorasi lebih lanjut terhadap alkaloid sebagai kandidat inhibitor AChE.

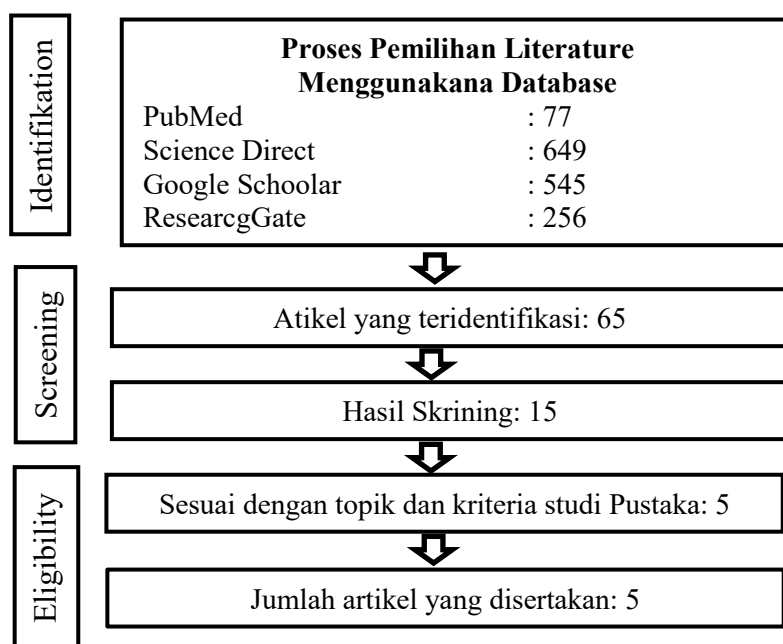
Dalam era penemuan obat modern, pendekatan *in silico* menjadi komponen kunci karena memungkinkan analisis interaksi molekul-target secara cepat dan hemat biaya. Teknik seperti *molecular docking*, *molecular dynamics* (MD), *quantitative structure-activity relationship* (QSAR), *density functional theory* (DFT), dan prediksi ADME/Tox digunakan untuk menyaring senyawa potensial, menilai afinitas ikatan, stabilitas kompleks ligan-enzim, serta mengevaluasi profil farmakokinetik dan toksisitas sebelum diuji secara eksperimental (Jellinger, 1998). Misalnya, studi oleh Rawat et al. (2024) menemukan dua senyawa biflavanone dengan energi ikatan $-130,39$ kcal/mol dan kestabilan tinggi pada simulasi MD 100 ns, menunjukkan potensi sebagai inhibitor AChE yang lebih baik dari ligan pembanding (Niazi et al., 2024). Strategi ini tidak hanya mempercepat proses penemuan obat, tetapi juga meningkatkan kemungkinan keberhasilan kandidat pada tahap pra-klinik.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* menjadi strategi penting dalam kimia medisinal untuk memahami interaksi molekuler antara senyawa alam dengan target enzim tertentu. Amin et al. (2024) menegaskan bahwa *molecular docking* mampu mempercepat proses *drug discovery* karena dapat memprediksi afinitas ligan terhadap reseptor dengan akurasi tinggi sebelum dilakukan uji eksperimental. Hal ini juga diperkuat oleh studi Amin et al. (2025) yang menggunakan flavonoid sebagai kandidat imunomodulator melalui *docking* dan analisis ADME, sehingga membuktikan bahwa metode komputasi ini dapat diaplikasikan lintas bidang penyakit.

Melihat banyaknya penelitian yang mengevaluasi alkaloid sebagai inhibitor AChE dengan pendekatan *in silico*, diperlukan sebuah telaah literatur yang komprehensif untuk merangkum data yang ada, menyoroti tren terbaru, serta mengidentifikasi kesenjangan penelitian yang masih terbuka. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengulas peran senyawa alkaloid dalam menghambat AChE melalui pendekatan *in silico*, dengan fokus pada hasil *docking*, simulasi dinamika molekuler, prediksi ADME/Tox, serta implikasinya dalam pengembangan terapi Alzheimer (AD) yang lebih selektif, efektif, dan aman.

METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *literature review* dengan pendekatan sistematis. Pencarian literatur dilakukan secara daring melalui beberapa basis data internasional bereputasi, yaitu PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, dan Google Scholar. Artikel yang digunakan dalam telaah ini diterbitkan pada rentang waktu 2015–2025. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci terstruktur dengan kombinasi Boolean operator, yaitu: “*alkaloid and acetylcholinesterase inhibitor*”, “*alkaloid and Alzheimer’s disease*”, “*in silico and alkaloid and AChE*”, serta “*molecular docking alkaloid Alzheimer*”. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap serta publikasi yang tidak menyajikan data secara jelas dan terperinci.



Gambar 1. Prisma *Flowchart* pencarian literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kajian dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa sejumlah senyawa alkaloid dari tanaman obat memiliki kemampuan menghambat enzim asetilkolinesterase (AChE) yang berperan penting dalam regulasi neurotransmisi kolinergik. Efektivitas penghambatan ini sebagian besar diperoleh melalui pendekatan *in silico* seperti *molecular docking*, analisis hubungan spektrum-efek, serta simulasi dinamika molekuler untuk memprediksi interaksi ligan dengan *catalytic active site* (CAS) dan *peripheral anionic site* (PAS) pada AChE. Beberapa studi juga memvalidasi temuan komputasional dengan uji bioaktivitas *in vitro*, sehingga memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai potensi farmakologis senyawa yang diteliti. Data hasil kajian, nilai afinitas ikatan, serta pola interaksi ligan-enzim dari masing-masing penelitian disajikan secara rinci dalam Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan hasil penelitian terkait potensi senyawa alkaloid sebagai inhibitor AChE melalui pendekatan *in silico*.

No	Sumber	Metode (Pendekatan <i>In silico</i>)	Senyawa Alkaloid yang Dianalisis	Potensi (Nilai <i>docking</i> dalam kcal/mol, IC ₅₀ dalam μM).	Hasil & Kesimpulan
1	(Qi et al., 2022)	<i>Molecular docking</i> + korelasi spektrum-efek	Berberine, palmatine, columbamine, coptisine	Energi ikatan tinggi pada situs katalitik AChE (nilai <i>docking</i>)	Mendukung bahwa berberine dan palmatine adalah kontributor utama

No	Sumber	Metode (Pendekatan <i>In silico</i>)	Senyawa Alkaloid yang Dianalisis	Potensi (Nilai <i>docking</i> dalam kcal/mol, IC ₅₀ dalam μM).	Hasil & Kesimpulan
				mendekati kontrol positif)	aktivitas anti-AChE dari ekstrak <i>Coptis</i> .
2	(Guo et al., 2020)	<i>Docking</i> dan pemodelan interaksi enzim- ligan	Senyawa turunan sintetis berbasis kerangka alkaloid (8i)	Compound 8i: IC ₅₀ AChE = 0.39 μM; <i>docking</i> menunjukkan ikatan pada CAS dan PAS (<i>Catalytic/Peripheral</i> <i>Anionic Site</i>)	8i adalah kandidat kuat dengan potensi ganda (AChE/BChE) dan afinitas tinggi.
3	(Negru et al., 2025)	<i>Virtual screening</i> , <i>molecular</i> <i>docking</i> , ADME & <i>toxicity</i> <i>prediction</i>	Huperzine A, sanguinine, crinine, kandidat ZINC	<i>Docking score</i> –10 sampai –11 kcal/mol (setara donepezil)	Tiga kandidat ZINC memenuhi Lipinski rule dan permeabel BBB, disarankan untuk validasi <i>in vitro</i> .
4	(Rawat et al., 2024)	<i>Docking</i> , ADMET, DFT, MD simulation, MMPBSA	Biflavanone, Calomelanol J	Biflavanone menunjukkan ΔG –130,39 kcal/mol, stabil 100 ns MD; kandidat potensial sebagai inhibitor AChE	Stabilitas kompleks tinggi pada 100 ns MD; kandidat menjanjikan sebagai inhibitor AChE.
5	(Dos Santos et al., 2018)	Ringkasan studi <i>docking</i> & model farmakofor	Galantamine, huperzine A, physostigmine	IC ₅₀ galantamine sub- μM; <i>docking</i> menunjukkan ikatan kuat di situs katalitik	Alkaloid alami terbukti efektif secara <i>in silico</i> dan mendukung pengembangan obat Alzheimer.

Karakterisasi Alkaloid *Rhizoma Coptidis* dan Aktivitas Anti-AChE

Penelitian oleh Qi et al. (2022) merupakan salah satu studi penting yang mengeksplorasi potensi alkaloid dari *Rhizoma Coptidis* dalam menghambat enzim asetilkolinesterase (AChE) sebagai strategi terapi penyakit Alzheimer. Penulis melakukan ekstraksi bertingkat (petroleum eter → etil asetat → n-butanol) dari empat spesies *Coptis* dan menganalisis kandungan 10 alkaloid utama menggunakan UPLC-QqQ-MS. Hasil uji aktivitas enzim menunjukkan bahwa fraksi n-butanol memiliki aktivitas penghambatan AChE tertinggi dibanding fraksi lain, dengan potensi paling menonjol pada spesies *Coptis teeta*. Melalui analisis spectrum–effect relationship menggunakan algoritma Random Forest, Boruta, dan korelasi Pearson, Qi et al. mengidentifikasi palmatine, columbamine, dan berberine sebagai kontributor utama terhadap aktivitas inhibisi AChE. Uji aktivitas monomer memperkuat hasil tersebut dengan menunjukkan nilai IC₅₀ yang rendah: palmatine (≈1,49 μg/mL), columbamine (≈2,29 μg/mL), dan berberine (≈3,22 μg/mL), yang mengindikasikan daya inhibisi yang kuat. Untuk memperjelas mekanisme interaksi, dilakukan *molecular docking* terhadap ketiga senyawa tersebut pada situs aktif AChE. Hasil *docking* memperlihatkan bahwa ligan berikatan kuat dengan *catalytic active site* (CAS) melalui ikatan hidrogen dan interaksi π–π dengan residu penting seperti Trp86 dan Phe338, yang merupakan residu kunci dalam pengikatan substrat asetilkolin. Stabilitas ikatan ini mendukung temuan *in vitro* bahwa ketiga senyawa tersebut berperan sebagai inhibitor kompetitif AChE.

Temuan Qi et al. ini memberikan implikasi penting bagi pengembangan kandidat terapi berbasis bahan alam. Dengan menempatkan palmatine, columbamine, dan berberine sebagai *quality markers*, penelitian ini menyajikan dasar ilmiah untuk seleksi ligan pada studi *in silico* lanjutan. Pendekatan kombinasi fitokimia, bioaktivitas, dan pemodelan molekuler seperti ini merupakan strategi yang efektif

untuk mengidentifikasi senyawa prospektif sebelum memasuki tahap validasi *in vitro* lanjutan atau uji praklinik. Temuan ini diperkuat oleh hasil *profiling* dan analisis *molecular docking* yang dilakukan oleh Calapai et al. (2024), yang menunjukkan bahwa beberapa alkaloid alami dari spesies berbeda juga membentuk interaksi hidrogen yang stabil pada residu Trp86 dan Phe338 enzim AChE, dengan nilai *binding affinity* berkisar $-9,0$ sampai $-10,8$ kcal/mol, sehingga mendukung peran struktur aromatik ber-N sebagai penentu aktivitas penghambatan AChE.

Desain Dual Inhibitor AChE/BChE Berbasis 2-Oxoindolin

Penelitian yang dilakukan oleh Guo et al. (2020) berfokus pada desain, sintesis, serta evaluasi senyawa turunan piperidin-karboksamida sebagai kandidat inhibitor asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BChE) ganda (*dual-target inhibitors*) untuk terapi penyakit Alzheimer. Studi ini menggunakan pendekatan komprehensif mulai dari desain berbasis *lead compound* (G801-0274), sintesis kimia, uji *in vitro* menggunakan metode Ellman, hingga analisis *in silico* melalui *molecular docking* untuk mengungkap interaksi ligan-protein secara mendetail. Hasil pengujian aktivitas enzimatis menunjukkan bahwa senyawa 8i memiliki potensi penghambatan paling tinggi terhadap AChE dengan nilai IC_{50} sebesar $0,39 \mu M$, sekaligus aktif terhadap BChE dengan IC_{50} $0,28 \mu M$, menjadikannya kandidat *dual inhibitor* yang kuat (Safithri et al., 2025). Keberhasilan ini dikaitkan dengan keberadaan gugus 2-oxoindolin yang berperan penting dalam interaksi dengan situs aktif enzim. Studi *molecular docking* memperlihatkan bahwa 8i berikatan simultan pada catalytic active site (CAS) dan peripheral anionic site (PAS) AChE, melalui interaksi π - π stacking dengan residu Trp286 dan Tyr341 pada AChE serta Phe329 pada BChE. Mekanisme ikatan ini berpotensi tidak hanya menghambat hidrolisis asetilkolin, tetapi juga mencegah agregasi protein β -amiloid yang terkait dengan patogenesis Alzheimer.

Konsistensi hasil ini juga ditemukan pada penelitian alkaloid marin oleh Defant et al. (2024), di mana senyawa Discorhabdin G menunjukkan pola ikatan π - π stacking dengan residu Trp86 dan Tyr341 yang serupa, mengindikasikan bahwa aktivitas penghambatan AChE tidak terbatas pada alkaloid tanaman darat, melainkan juga dapat ditemukan pada senyawa bioaktif laut dengan kerangka aromatik serupa. Pendekatan ini memiliki implikasi klinis penting. Mengingat aktivitas AChE cenderung menurun pada tahap lanjut Alzheimer, sedangkan aktivitas BChE meningkat sebagai kompensasi metabolik, keberadaan inhibitor ganda seperti 8i memungkinkan pengendalian degradasi asetilkolin secara lebih efektif sepanjang perjalanan penyakit. Selain itu, profil sitotoksitas senyawa 8i yang lebih rendah dibandingkan tacrine memperkuat potensinya sebagai kandidat obat yang lebih aman. Secara keseluruhan, studi Guo et al. menegaskan pentingnya pengembangan molekul dengan mekanisme pengikatan ganda (PAS dan CAS) serta pendekatan desain berbasis struktur untuk menemukan agen terapeutik baru. Hasil ini mendukung konsep bahwa alkaloid atau derivat heterosiklik serupa dapat dioptimasi secara *in silico* untuk menghasilkan senyawa dengan afinitas dan selektivitas tinggi terhadap AChE/BChE, yang selanjutnya diuji secara *in vitro* dan *in vivo* sebelum menuju pengembangan klinis. Temuan ini sejalan dengan Amin et al. (2025) yang menegaskan bahwa pendekatan interdisipliner melalui eksplorasi senyawa alami berbasis *in silico* merupakan strategi penting untuk mempercepat penemuan terapi neurodegeneratif, termasuk Alzheimer.

Virtual screening dan Evaluasi ADME/Tox Kandidat Alkaloid

Studi Negru et al. (2025) mengevaluasi lebih dari 100 alkaloid sebagai kandidat inhibitor asetilkolinesterase (AChE) melalui pendekatan *molecular docking* dan prediksi ADME/Tox. Metode *docking* yang digunakan divalidasi dengan *re-docking* ligan referensi donepezil (RMSD $0,41 \text{ \AA}$), memastikan reliabilitas hasil. Hasilnya menunjukkan bahwa sanguinarine, huperzine A, dan crinine memiliki afinitas pengikatan yang tinggi ($-11,5$ hingga $-10,5$ kcal/mol) dengan interaksi kuat pada residu kunci seperti Trp86, Phe338, Tyr341, dan Ser203 di catalytic active site (CAS) dan peripheral anionic site (PAS). Interaksi tersebut menandakan kemampuan ligan untuk menghambat hidrolisis asetilkolin sekaligus memodulasi agregasi β -amiloid, yang relevan dengan mekanisme patofisiologi Alzheimer. Penelitian oleh (Safithri et al., 2025) terhadap ekstrak *Piper crocatum* juga menunjukkan aktivitas penghambatan AChE dengan nilai IC_{50} sebesar $16,79 \text{ ppm}$ dan interaksi residu His447 serta Phe297, yang memperkuat hasil simulasi *in silico* pada studi ini.

Selanjutnya, dilakukan *ligand-based virtual screening* yang menghasilkan tiga kandidat baru (ZINC000055042508, ZINC000096316348, ZINC000067446933) dengan energi ikatan kompetitif terhadap donepezil dan profil farmakokinetik yang baik. Prediksi SwissADME menunjukkan

kemampuan penetrasi sawar darah otak dan bioavailabilitas yang memadai, sementara analisis ProTox-III mengindikasikan risiko toksisitas yang relatif rendah dengan margin keamanan yang lebih baik dibanding donepezil. Temuan ini menegaskan bahwa kombinasi *docking*, *virtual screening*, dan evaluasi ADME/Tox merupakan strategi efektif dalam mengidentifikasi dan memprioritaskan alkaloid potensial sebelum diuji secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk pengembangan terapi Alzheimer berbasis inhibitor AChE. Selain itu, studi *in silico* pada alkaloid tipe heliotridine menunjukkan bahwa beberapa senyawa dapat mengikat situs aktif AChE dengan interaksi hidrogen dan ikatan π - π , sekaligus memproyeksikan parameter ADME serta toksisitas—menambah bukti bahwa pendekatan komputasional dapat memberikan gambaran penting terhadap potensi farmakokinetik dan keamanan kandidat inhibitor (Defant et al., 2025).

Integrasi Docking, DFT, dan Simulasi MD untuk Validasi Kandidat

Rawat et al. (2024) melakukan studi *in silico* komprehensif untuk mengidentifikasi kandidat inhibitor AChE dari pustaka senyawa fitokimia IMPPAT. Dari 127 senyawa yang disaring, dilakukan *molecular docking* untuk menentukan energi ikatan terbaik, diikuti dengan prediksi ADMET untuk mengevaluasi kelayakan farmakokinetik. Hasil penyaringan awal menyoroti dua kandidat unggulan, biflavanone (IMPHY013027) dan calomelanol J (IMPHY007737), dengan skor *docking* yang lebih baik daripada ligan pembanding. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa kedua ligan ini membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang stabil dengan residu penting pada *catalytic active site* AChE, sehingga mendukung potensi mereka sebagai inhibitor kompetitif yang efektif.

Sebagai validasi lanjutan, penelitian ini mengintegrasikan perhitungan DFT (*Density Functional Theory*) untuk menganalisis kestabilan elektronik, serta simulasi dinamika molekuler (MD) 100 ns dan analisis MMPBSA untuk mengevaluasi energi bebas ikatan selama simulasi. Biflavanone menunjukkan ΔG $-130,39 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, sementara calomelanol J memiliki ΔG $-107,90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, keduanya menunjukkan kestabilan kompleks yang tinggi sepanjang waktu simulasi. Pendekatan multi-tahap ini menegaskan bahwa kombinasi *docking*, DFT, MD, dan MMPBSA mampu memberikan gambaran menyeluruh tentang afinitas dan kestabilan ligan terhadap target enzim. Hasil tersebut memberikan dasar yang kuat untuk melanjutkan kandidat ini ke tahap uji biologis lebih lanjut guna mengonfirmasi aktivitasnya terhadap AChE pada sistem *in vitro* maupun *in vivo*.

Mekanisme Aksi dan Potensi Multitarget Senyawa Alami

Dos Santos et al. (2018) melakukan telaah mendalam mengenai berbagai senyawa alami, termasuk alkaloid, yang memiliki kemampuan menghambat asetilkolinesterase (AChE). Studi ini menyoroti bahwa alkaloid dari berbagai sumber tanaman, seperti berberine, galantamine, dan huperzine A, menunjukkan aktivitas penghambatan yang kompetitif maupun nonkompetitif terhadap AChE, dengan nilai IC_{50} dalam kisaran nanomolar hingga mikromolar rendah. Aktivitas ini sebagian besar dikaitkan dengan kemampuan alkaloid untuk berinteraksi dengan *catalytic active site* (CAS) dan *peripheral anionic site* (PAS) melalui ikatan hidrogen, interaksi π - π stacking, dan gaya hidrofobik. Penelitian ini menekankan pentingnya pengikatan pada PAS, karena selain menghambat hidrolisis asetilkolin, juga dapat mengurangi agregasi β -amiloid, memberikan manfaat ganda dalam konteks terapi Alzheimer.

Selain itu, studi ini menggarisbawahi peran pendekatan *in silico* sebagai strategi penting untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan kandidat inhibitor sebelum pengujian biologis. *Molecular docking*, dinamika molekuler, dan analisis farmakokinetik komputasional memungkinkan peneliti mengevaluasi afinitas, orientasi ikatan, serta kelayakan farmakologis dari senyawa secara efisien. Temuan ini memperkuat pemahaman bahwa senyawa alkaloid tidak hanya berfungsi sebagai inhibitor AChE tetapi juga memberikan efek antioksidan dan antiinflamasi, yang berpotensi meningkatkan proteksi saraf secara keseluruhan. Kombinasi efek multimekanistik tersebut membuat alkaloid menjadi kandidat menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen terapi berbasis multitarget dalam pengelolaan penyakit Alzheimer.

SIMPULAN

Hasil telaah terhadap lima artikel yang direview menunjukkan bahwa senyawa alkaloid memiliki potensi signifikan sebagai kandidat inhibitor asetilkolinesterase (AChE) untuk terapi Alzheimer. Berbagai penelitian melaporkan bahwa alkaloid seperti palmartine, columbamine, berberine, huperzine A, dan sanguinarine mampu berinteraksi secara stabil dengan *catalytic active site* (CAS) dan *peripheral*

anionic site (PAS) AChE, sebagaimana dibuktikan melalui *molecular docking*, *spectrum–effect relationship*, dan simulasi dinamika molekuler yang konsisten menghasilkan energi ikatan rendah. Pendekatan *in silico* juga memungkinkan pemilihan kandidat dengan profil farmakokinetik baik dan risiko toksisitas minimal, sehingga mempercepat proses penemuan obat dengan efisiensi tinggi sebelum tahap uji *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini sejalan dengan pandangan Amin, et al (2025) bahwa pemanfaatan senyawa alami melalui strategi komputasi modern berpotensi menghadirkan terapi yang lebih efektif dan aman bagi pasien Alzheimer. Secara keseluruhan, kombinasi bukti ini menegaskan bahwa pengembangan inhibitor AChE berbasis alkaloid melalui strategi komputasional merupakan jalur yang menjanjikan untuk merancang agen terapeutik baru yang efektif, selektif, dan berpotensi memberikan manfaat neuroprotektif dalam manajemen penyakit Alzheimer.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah mendukung penulisan artikel ini.

REFERENSI

- Amin. (2025). Literatur Review: Peran Kimia Medisinal dalam Penanganan Alzheimer dan Penyakit Neurodegeneratif Saeful. *Indonesian Research Journal on Education*, 5, 1079–1085.
- Amin, S., Ismail, M., Huda, S., Program,), Farmasi, S., Bakti, U., & Husada, T. (2025). Review Artikel: Pendekatan Molecular Docking dalam Penemuan Senyawa Alami sebagai Penghambat Enzim Diabetes Tipe 2. *Indonesian Journal of Science*, 2(1), 2025–2054.
- Amin, S., Rianty, A. D., & Hidayat, T. (2024). Studi in Silico Senyawa yang Terkandung Dalam Tanaman Artemisinin (*Artemisia annua* L.) sebagai Anti SARS-CoV2. *Perjuangan Nature Pharmaceutical Conference*, 1(1), 1–24. <http://www./drugdesign/lipinski.jsp>
- Berkov, S., Atanasova, M., Georgiev, B., Bastida, J., & Doytchinova, I. (2022). The Amaryllidaceae alkaloids: an untapped source of acetylcholinesterase inhibitors. *Phytochemistry Reviews*, 21(5), 1415–1443. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09790-0>
- Calapai, M., Puzzo, L., Bova, G., Vecchio, D. A., Blandino, R., Barbagallo, A., Ammendolia, I., Cardia, L., Calapai, F., Currò, M., Ficarra, G., Esposito, E., Trimarchi, F., Di Mauro, D., Calapai, G., & Mannucci, C. (2024). Effects of Physical Exercise and Motor Activity on Depression and Anxiety in Post-Mastectomy Pain Syndrome. *Life*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/life14010077>
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315–335. <https://doi.org/10.2174/1570159x11311030006>
- da Silva Mesquita, R., Kyrylchuk, A., Cherednichenko, A., Costa Sá, I. S., Macedo Bastos, L., Moura Araújo da Silva, F., Saraiva Nunomura, R. de C., & Grafov, A. (2022). In Vitro and In Silico Evaluation of Cholinesterase Inhibition by Alkaloids Obtained from Branches of *Abuta panurensis* Eichler. *Molecules*, 27(10). <https://doi.org/10.3390/molecules27103138>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(October 2016), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Defant, A., Cheriet, T., & Mancini, I. (2025). *Acetylcholinesterase as a Target for Heliotridine-Type Alkaloids Isolated from Plants: A Computational Study*. 102. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20223>
- Dos Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & De Andrade Paes, A. M. (2018). Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01192>
- Guo, Y., Yang, H., Huang, Z., Tian, S., Li, Q., Du, C., Chen, T., Liu, Y., Sun, H., & Liu, Z. (2020). Design, synthesis, and evaluation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase dual-target inhibitors against Alzheimer's diseases. *Molecules*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/molecules25030489>
- Jellinger, K. A. (1998). The neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of Neural Transmission, Supplement*, 5(53), 97–118. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6467-9_9
- Kryger, G., Silman, I., & Sussman, J. L. (1999). Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept): Implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. *Structure*, 7(3), 297–307.

- [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(99\)80040-9](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80040-9)
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- Mande, S., Repudi, L., Goswami, S., Gangavarapu, N. P., Hasan, H. G., & Gandla, K. (2025). Computational design and molecular insights into acetylcholinesterase inhibitors from *Aristolochia indica* for Alzheimer's disease therapy. *Discover Chemistry*, 2(1). <https://doi.org/10.1007/s44371-025-00197-w>
- Negru, D. C., Bungau, S. G., Radu, A., Tit, D. M., Radu, A. F., Nistor-Cseppento, D. C., & Negru, P. A. (2025). Evaluation of the Alkaloids as Inhibitors of Human Acetylcholinesterase by Molecular Docking and ADME Prediction. *In Vivo*, 39(1), 236–250. <https://doi.org/10.21873/invivo.13822>
- Niazi, S. K., Magoola, M., & Mariam, Z. (2024). Innovative Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease: A Synergistic Approach to Neurodegenerative Disorders. *Pharmaceuticals*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ph17060741>
- Qi, L., Zhong, F., Liu, N., Wang, J., Nie, K., Tan, Y., Ma, Y., & Xia, L. (2022). Characterization of the anti-AChE potential and alkaloids in *Rhizoma Coptidis* from different *Coptis* species combined with spectrum-effect relationship and molecular docking. *Frontiers in Plant Science*, 13(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1020309>
- Rawat, K., Tewari, D., Bisht, A., Chandra, S., Tiruneh, Y. K., Hassan, H. M., Al-Emam, A., Sindi, E. R., & Al-Dies, A. A. M. (2024). Identification of AChE targeted therapeutic compounds for Alzheimer's disease: an in-silico study with DFT integration. *Scientific Reports*, 14(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81285-2>
- Safithri, M., Koendhori, E. B., Andrianto, D., Kurniasih, R., Dwicesaria, M. A., Nurinsani, E. Y. Y., Umar, M. A., & Hudayanti, M. (2025). Analysis of Bioactive Compounds *Piper crocatum* as Inhibitors of Acetylcholinesterase In Silico and In Vitro. *Trends in Sciences*, 22(4), 1–19. <https://doi.org/10.48048/tis.2025.9437>
- Vrabec, R., Blunden, G., & Cahlíková, L. (2023). Natural Alkaloids as Multi-Target Compounds towards Factors Implicated in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/ijms24054399>