

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif akibat gangguan sistem kolinergik, sehingga penghambatan enzim *butyrylcholinesterase* (BChE) menjadi salah satu pendekatan terapi yang potensial, terutama pada tahap lanjut penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan potensi senyawa turunan quercetin, curcumin, dan gedunin sebagai kandidat inhibitor BChE melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking* terhadap protein target PDB ID 5K5E, serta analisis profil farmakokinetika dan toksisitas (ADMET). Proses *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker dengan parameter yang telah divalidasi sebelumnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai *rerank score* negatif yang menandakan adanya interaksi stabil dengan sisi aktif enzim BChE. Kelompok turunan *curcumin*, yaitu *curcumin*, *tetrahydrocurcumin*, *demethoxycurcumin*, *dihydrocurcumin*, dan *cyclocurcumin* menunjukkan nilai *rerank score* yang lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding rivastigmine, sehingga mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap enzim BChE. Analisis ADMET menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki profil farmakokinetika dan toksisitas yang cukup baik. Kesimpulannya, senyawa turunan curcumin berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor BChE pada terapi Alzheimer, namun tetap memerlukan validasi lanjutan melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Kata kunci: Alzheimer, *Butyrylcholinesterase*, *Molecular Docking*, senyawa alami, ADMET

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline caused by disruption of the cholinergic system, therefore inhibition of the butyrylcholinesterase (BChE) enzyme has become one of the potential therapeutic approaches, especially in the advanced stages of the disease. This study aimed to evaluate and compare the potential of quercetin, curcumin, and gedunin derivatives as BChE inhibitor candidates through an in silico approach using the molecular docking method against the target protein PDB ID 5K5E, followed by pharmacokinetic and toxicity (ADMET) profile analysis. The docking process was carried out using Molegro Virtual Docker software with previously validated parameters. The results showed that all tested compounds had negative rerank score values, indicating stable interactions with the active site of the BChE enzyme. Curcumin derivative compounds, namely curcumin, tetrahydrocurcumin, demethoxycurcumin, dihydrocurcumin, and cyclocurcumin, demonstrated lower rerank score values compared to the reference compound rivastigmine, indicating better binding affinity toward the BChE enzyme. ADMET analysis also showed that most compounds had relatively good pharmacokinetic and toxicity profiles. In conclusion, curcumin derivatives have the potential to be further developed as BChE inhibitor candidates for Alzheimer's therapy, although further validation through in vitro and in vivo studies is still required.

Keywords: Alzheimer, Butyrylcholinesterase, molecular docking, natural compounds, ADMET