

**SCREENING ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM  
SEBAGAI REAKTIVATOR ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI  
ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN *MOLECULAR DOCKING***

**SKRIPSI**

diajukan untuk memenuhi sebagian dari syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Kimia



Oleh

Zachnaz Fairuuz

NIM. 1705622

**PROGRAM STUDI KIMIA  
DEPARTEMEN PENDIDIKAN KIMIA  
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA  
BANDUNG  
2021**

Zachnaz Fairuuz, 2021  
**SCREENING ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM SEBAGAI REAKTIVATOR  
ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN *MOLECULAR  
DOCKING***

Universitas Pendidikan Indonesia | [repository.upi.edu](http://repository.upi.edu) | [perpustakaan.upi.edu](http://perpustakaan.upi.edu)

*SCREENING* ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM  
SEBAGAI REAKTIVATOR ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI  
ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN *MOLECULAR DOCKING*

Oleh:

Zachnaz Fairuuz

Sebuah skripsi yang diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains pada Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

© Zachnaz Fairuuz

Universitas Pendidikan Indonesia

Agustus 2021

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difotokopi, atau cara lainnya tanpa izin dari penulis

Zachnaz Fairuuz, 2021

*SCREENING ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM SEBAGAI REAKTIVATOR ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN MOLECULAR DOCKING*

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

ZACHNAZ FAIRUUZ

*SCREENING* ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM  
SEBAGAI REAKTIVATOR ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI  
ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN *MOLECULAR DOCKING*

Disetujui dan disahkan oleh pembimbing :

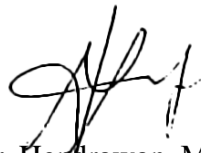
Pembimbing I,



Hafiz Aji Aziz, S.Si., M.Sc.

NIPT. 920200419930502101

Pembimbing II,



Dr. Hendrawan, M.Si.

NIP. 196309111989011001

Mengetahui,

Ketua Departemen Pendidikan Kimia



Dr. Hendrawan, M.Si.

NIP. 196309111989011001

## ABSTRAK

Organofosfat merupakan senyawa yang banyak digunakan sebagai pestisida. Senyawa ini dapat beracun bagi manusia dengan menginhibisi enzim asetilkolinesterase yang berperan penting dalam sistem transmisi impuls saraf, sehingga menimbulkan tremor otot, kejang, dan bahkan kematian. Keracunan akibat organofosfat bisa ditangani dengan antidot untuk mereaktivasi enzim. Sampai dengan saat ini, para peneliti masih mengembangkan struktur senyawa antidot yang tidak bermuatan agar dapat melewati *blood-brain barrier*, namun penelitian untuk menemukan antidot yang sesuai membutuhkan waktu dan biaya yang tidak sedikit. Pengujian secara *in silico* untuk memprediksi aktivitas biologis seperti 3D *Quantitative Structure-Activity Relationship* (3D-QSAR) dan *Molecular Docking*, dapat membantu menyaring struktur senyawa yang berpotensi sebagai antidot dari banyaknya kemungkinan senyawa yang dapat dibuat. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat pemodelan 3D-QSAR untuk memprediksi aktivitas ( $\log IC_{50}$ ) dari senyawa oksim non-kuarterner dan non-oksime, mendesain struktur senyawa reaktivator yang memiliki potensi aktivitas yang baik sebagai antidot, dan melakukan studi *molecular docking* untuk melihat interaksi senyawa desain dengan enzim asetilkolinesterase yang terinhibisi. Didapatkan dua model persamaan 3D-QSAR dengan metode MLR yang memiliki akurasi pemodelan yang baik ( $R_{tr}^2$  model 1 = 0,958;  $R_{tr}^2$  model 2 = 0,962) dan memiliki kemampuan untuk memprediksi aktivitas reaktivator ( $R_{val}^2$  model 1 = 0,7902;  $R_{val}^2$  model 2 = 0,7689). Dari sembilan struktur molekul senyawa yang telah didesain, diambil tiga struktur molekul senyawa untuk studi *molecular docking* dan didapatkan struktur senyawa terbaik yaitu U6 dengan prediksi  $\log IC_{50}$  sebesar 0,103 (model 1) atau 0,203 (model 2); dan *docking score* -9,7 kkal/mol.

Kata kunci: 3D-QSAR, *molecular docking*, organofosfat, reaktivator asetilkolinesterase tidak bermuatan.

## ABSTRACT

Organophosphates is a compound that is widely used as pesticides. It can be toxic to humans by inhibiting the acetylcholinesterase enzyme, which plays an important role in the nerve impulse transmission system that causes muscle tremors, seizures, and even death. Organophosphate poisoning can be treated with an antidote to reactivate the enzyme. Nowadays, researchers are developing uncharged antidote compounds that can cross the blood-brain barrier, but experiment to find the proper antidote requires time and cost. In silico experiments to predict biological activity such as 3D Quantitative Structure-Activity Relationship (3D-QSAR) and Molecular Docking, can be useful to screen the possible structures as antidotes from the many possible compounds that can be made. The purpose of this study are to build 3D-QSAR modeling for antidotes of non-quaternary oxime and non-oxime compounds, designing compounds that have good potential as antidotes, and conduct molecular docking study to observe the interaction of the designed compound with the inhibited acetylcholinesterase enzyme. Two 3D-QSAR equation models were obtained using the MLR method which had good accuracy from the training set ( $R_{tr}^2$  model 1 = 0.958;  $R_{tr}^2$  model 2 = 0.962) and the ability to predict compounds in the validation set ( $R_{val}^2$  model 1 = 0.7902;  $R_{val}^2$  model 2 = 0.7689). Nine molecular structure of reactivators are designed, then three molecular structure were used for the molecular docking study and obtained the best reactivator structure, namely U6 with a  $\log IC_{50}$  prediction of 0.103 (model 1); 0.203 (model 2); and docking score -9.7 kcal/mol.

Keywords: 3D-QSAR, molecular docking, organophosphate, uncharged acetylcholinesterase reactivators.

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
UCAPAN TERIMA KASIH .....	ii
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG.....	ix
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Struktur Organisasi Skripsi .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Enzim Asetilkolinesterase .....	5
2.2 Senyawa Organofosfat .....	6
2.3 Reaktivator Enzim Asetilkolinesterase .....	8
2.4 <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> (QSAR).....	10
2.5 Deskriptor 3D dalam QSAR.....	10
2.6 Analisis Statistik dalam QSAR.....	12
2.7 Studi Molecular Docking .....	14
BAB III METODE PENELITIAN .....	16
3.1 Alat dan Bahan .....	16
3.1.1 Alat Penelitian .....	16
3.1.2 Bahan Penelitian .....	16
3.2 Prosedur Penelitian .....	21
3.2.1 Optimasi Struktur Senyawa dan Perhitungan Deskriptor .....	22
3.2.2 Penyusunan dan Validasi Model QSAR.....	23
3.2.3 Desain Senyawa Reaktivator .....	24
3.2.4 Studi <i>Molecular Docking</i> .....	24

BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1    Optimasi Geometri Struktur Molekul dan Perhitungan Deskriptor .....	26
4.2    Penyusunan dan Validasi Model QSAR .....	26
4.3    Desain Senyawa Reaktivator .....	30
4.4 <i>Molecular Docking</i> .....	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	39
5.1    Kesimpulan .....	39
5.2    Saran .....	40
DAFTAR PUSTAKA .....	41
LAMPIRAN .....	45
Lampiran 1. Hasil Prediksi Senyawa Referensi.....	47
Lampiran 2. Hasil Perhitungan Deskriptor pada Reaktivator Referensi .....	45
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Deskriptor pada Reaktivator Desain .....	47
Lampiran 4. Gambar Struktur Reaktivator Desain.....	48
RIWAYAT HIDUP.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Batas Maksimum Residu (BMR) pestisida organofosfat pada beberapa komoditas di Indonesia. ....	7
Tabel 3.1 Data set aktivitas logIC <sub>50</sub> dan struktur senyawa reaktivator enzim asetilkolinesterase. ....	16
Tabel 4.1 Model Persamaan 3D-QSAR yang didapatkan dari metode MLR dan Parameter Validasi setiap pemodelan. ....	28
Tabel 4.2 Deskriptor yang berpengaruh dalam model persamaan 3D-QSAR untuk memprediksi aktivitas senyawa reaktivator enzim asetilkolinesterase. ....	29
Tabel 4.3 Hasil perhitungan 3D-QSAR untuk prediksi nilai logIC <sub>50</sub> senyawa desain menggunakan persamaan model 1 dan persamaan model 2. ....	31
Tabel 4.4 Residu asam amino dari enzim asetilkolinesterase yang berpengaruh pada proses reaktivasi enzim beserta perannya. ....	35
Tabel 4.5 Hasil <i>docking score</i> senyawa desain U5, U6, dan U7. ....	35



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Contoh struktur reaktivator enzim asetilkolinesterase (a) pralidoksim, (b) obidoksim, (c) oksim non-kuartern, dan (d) non-oksime. ....	2
Gambar 2.1 Ilustrasi celah sinapsis antara ujung akson dan dendrit pada sel saraf...	5
Gambar 2.2 Skema sisi aktif dan sisi perifer pada Asetilkolinesterase .....	6
Gambar 2.3 Struktur umum senyawa organofosfat.....	7
Gambar 2.4 Skema mekanisme reaksi inhibisi enzim asetilkolinesterase oleh senyawa organofosfat. ....	8
Gambar 2.5 Skema mekanisme pelepasan inhibitor organofosfat pada enzim asetilkolinesterase dengan reaktivator oksime.....	9
Gambar 3.1 Struktur enzim asetilkolinesterase terinhibisi VX (PDB ID: 6CQW) yang sudah dipreparasi.....	21
Gambar 3.2 Bagan alir penelitian <i>Screening</i> Antidot Senyawa Oksime Non-kuartern dan Non-oksime sebagai Reaktivator Asetilkolinesterase yang Terinhibisi Organofosfat dengan Studi 3D-QSAR dan <i>Molecular Docking</i> . ....	22
Gambar 4.1 Grafik plot nilai logIC <sub>50</sub> eksperimen terhadap nilai logIC <sub>50</sub> perhitungan 3D-QSAR dari model 1 (a) dan model 2 (b).....	29
Gambar 4.2 Struktur senyawa U5 yang dimodifikasi dari senyawa oksime non-kuartern A3.....	31
Gambar 4.3 Struktur senyawa U6 (a) dan U7 (b) yang dimodifikasi dari senyawa non-oksime A12.....	32
Gambar 4.4 Struktur senyawa U6 yang dimodifikasi dari senyawa non-oksime A12.....	33
Gambar 4.5 Struktur senyawa U8 (a) dan U9 (b) yang dimodifikasi dari senyawa non-oksime A12.....	33
Gambar 4.6 Visualisasi hasil <i>docking</i> dari senyawa U5 dengan gambar 3D (a) dan 2D (b). ....	36
Gambar 4.7 Visualisasi hasil <i>docking</i> dari senyawa U6 dengan gambar 2D (a) dan 3D (b). ....	37
Gambar 4.8 Visualisasi hasil <i>docking</i> dari senyawa U7 dengan gambar 2D (a) dan 3D (b). ....	38

## DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN, DAN LAMBANG

Antidot	: zat atau obat yang dapat digunakan sebagai penawar racun
Asp	: Aspartat
F	: <i>Variance Ratio</i>
GB	: <i>Giga Byte</i>
GHz	: <i>Giga Hertz</i>
His	: Histidin
IC <sub>50</sub>	: <i>Median Inhibitory Concentration</i>
InChI	: <i>International Chemical Identifier</i>
MLR	: <i>Multi Linear Regression</i>
3D-QSAR	: <i>Three Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
R	: Koefisien korelasi
R <sup>2</sup>	: Koefisien determinasi
Q <sup>2</sup>	: <i>Cross validation coefficient</i>
R <sub>tr</sub> <sup>2</sup>	: Koefisien determinasi pada set pelatihan ( <i>training set</i> )
R <sub>val</sub> <sup>2</sup>	: Koefisien determinasi pada set validasi ( <i>validation set</i> )
RAM	: <i>Random Access Memory</i>
RMSE	: <i>Root Mean Square Error</i>
Ser	: Serin
Trp	: Triptofan
Tyr	: Tirosin

## DAFTAR PUSTAKA

- A. Razak, M. A. I., Norrrahim, M. N. F., Khim, O. K., Noor, S. A. M., Halim, N. A., Shah, N. A. A., Knight, V. F., Yunus, W. M. Z. W., & Kasim, N. A. M. (2020). A brief review on the design and synthesis of new antidotes in the treatment of organophosphorus poisonings. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, *24*(5), 772–782.
- Abbott, N. J. (2005). Dynamics of CNS Barriers: Evolution, Differentiation, and Modulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *25*, 5–23.  
<https://doi.org/10.1007/s10571-004-1374-y>
- Abbott, N. J., & Yusof, S. R. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, *37*(1), 13–25.  
<https://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fphar.2010.02.00002/>
- Adedirin, O., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., & Abechi, S. E. (2018). Qsar and Molecular Docking Based Design of Some N-Benzylacetamide As  $\Gamma$ -Aminobutyrate-Aminotransferase Inhibitors. *The Journal of Engineering and Exact Sciences*, *4*(1), 65–84. <https://doi.org/10.18540/jcecv4iss1pp0065-0084>
- Anonim. (n.d.). *Electrical Synapse Neuron Gap Junction Postsynaptic Potential, Neuron, Leaf, Branch*. Retrieved July 9, 2021, from <https://www.pngegg.com/en/png-pdqis>
- Badan Standarisasi Nasional. (2008). Batas Maksimum Residu Pestisida pada Hasil Pertanian. *Sni*, *7313*(2008), 70–79.  
<http://www.chilealimentosinodata.cl/uploads/rules/indonesia-batas-maksimum-pestisida.pdf?v1.6>
- Ballantyne, B., & Marrs, T. C. (2017). *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Elsevier.
- Bester, S. M., Guelta, M. A., Cheung, J., Winemiller, M. D., Bae, S. Y., Myslinski, J., Pegan, S. D., & Height, J. J. (2018). Structural Insights of Stereospecific Inhibition of Human Acetylcholinesterase by VX and Subsequent Reactivation by HI-6. *Chemical Research in Toxicology*, *31*(12), 1405–1417.  
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00294>
- Bi, H., Ouyang, Q., Wei, Z., & Zheng, Z. (2020). Design, synthesis and evaluation of novel nonquaternary and 3 non-oxime reactivators for acetylcholinesterase inhibited by organophosphates. *Bioorganic Chemistry*, *100*(April), 103902.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103902>
- Čolović, M. B., Krstić, D., Lazarević-Pašti, T. D., Bondžić, A. M., & Vasić, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and toxicology. *Curret Neuropharmacology*, *11*(3).  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.2174%2F1570159X11311030006>
- Consonni, V., & Todeschini, R. (2010). Molecular Descriptors. In *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications* (pp. 29–93). Springer.
- Deeb, O. (2012). Recent Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design. In D. Ekinici (Ed.), *Medicinal Chemistry and Drug Design* (pp. 55–82). InTech.

Zachnaz Fairuuz, 2021

**SCREENING ANTIDOT OKSIM NON-KUARTERNER DAN NON-OKSIM SEBAGAI REAKTIVATOR ASETILKOLINESTERASE TERINHIBISI ORGANOFOSFAT DENGAN 3D-QSAR DAN MOLECULAR DOCKING**

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

- Dias, R., & de Azevedo Jr., W. (2008). Molecular Docking Algorithms. *Current Drug Targets*, 9(12), 1040–1047. <https://doi.org/10.2174/138945008786949432>
- Eddleston, M. (2000). Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 93(11), 715–731. <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.11.715>
- Eddleston, M., & Phillips, M. R. (2004). Self Poisoning With Pesticides. *Bmj*, 328(7430), 42–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC313909/>
- Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>
- Gorecki, L., Korabecny, J., Musilek, K., Malinak, D., Nepovimova, E., Dolezal, R., Jun, D., Soukup, O., & Kuca, K. (2016). SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides. *Archives of Toxicology*, 90(12), 2831–2859. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1827-3>
- Jensen, F. (2007). Introduction to Computational Chemistry. In *ACM Transactions on Multimedia Computing, Communications, and Applications* (Vol. 12). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1145/2820400>
- Lee, S., & Barron, M. G. (2016). A mechanism-based 3D-QSAR approach for classification and prediction of acetylcholinesterase inhibitory potency of organophosphate and carbamate analogs. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 30(4), 347–363. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9910-7>
- Lenina, O. A., Zueva, I. V., Zobov, V. V., Semenov, V. E., Masson, P., & Petrov, K. A. (2020). Slow-binding reversible inhibitor of acetylcholinesterase with long-lasting action for prophylaxis of organophosphate poisoning. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73822-6>
- Madhavalatha, K. N., & Babu, G. R. M. (2019). Systematic approach for enrichment of docking outcome using consensus scoring functions. *Journal of Physics: Conference Series*, 1228(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1228/1/012019>
- Masson, P. (2011). Evolution of and perspectives on therapeutic approaches to nerve agent poisoning. *Toxicology Letters*, 206(1), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.04.006>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151162/>
- Mirfazli, S. S., Khoshneviszadeh, M., Jeiroudi, M., Foroumadi, A., Kobarfard, F., & Shafiee, A. (2016). Design, synthesis and QSAR study of arylidene indoles as anti-platelet aggregation inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 25(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1440-7>
- Mitra, A., & Maitra, S. K. (2018). Reproductive toxicity of organophosphate and carbamate pesticides. *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*, May, 447–462. <https://doi.org/10.1016/B978-012088523-7/50033-8>
- Mohamed, R. A., Ong, K. K., Halim, N. A., Kasim, N. A. M., Noor, S. A. M., Knight, V.

- F., Muhamad, R., & Yunus, W. M. Z. W. (2021). In silico study of potential non-oxime reactivator for sarin-inhibited human acetylcholinesterase. *Pertanika Journal of Science and Technology*, 29(3), 2217–2240. <https://doi.org/10.47836/pjst.29.3.19>
- Mutia, V., & Oktarlina, R. Z. (2019). Keracunan Pestisida Kronik Pada Petani. *Jmki*, 7(2), 130–139.
- Naughton, S. X., & Terry Jr, A. V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*, 408, 101–112.
- Organization, W. H. (2010). *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification: 2009*. WHO Press.
- Petronilho, E. da C., Rennó, M. do N., Castro, N. G., da Silva, F. M. R., Pinto, A. da C., & Figueroa-Villar, J. D. (2016). Design, synthesis, and evaluation of guanylhydrazones as potential inhibitors or reactivators of acetylcholinesterase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1069–1078. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1094468>
- Polat, S., Gunata, M., & Parlakpınar, H. (2018). Chemical warfare agents and treatment strategies. *Annals of Medical Research*, 25(4), 776. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2018.08.166>
- Purnomo, H. (2019). *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas*. Rapha Publishing.
- Robb, E. L., & Baker, M. B. (2020). *Organophosphate Toxicity*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470430/>
- Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). *A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts*. Springer.
- Sanmark. (2013). *1-Click Docking*. <https://doc.mcuile.com/doku.php?id=1clickdocking>
- Sembel, D. T. (2015). *Toksikologi Lingkungan*. Penerbit Andi.
- Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2019). Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications. *Drug Discovery and Development - New Advances*, 27–39.
- Sippl, W. (2010). 3D-QSAR Applications, Recent Advances, and Limitations. In *Recent Advances in QSAR Studies: Methods and Applications* (pp. 103–126). Springer.
- Soreq, H., & Seidman, S. (2001). Acetylcholinesterase - new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*, 2, 294–302. <https://doi.org/10.1038/35067589>
- Sunarya, Y. (2012). *Kimia Dasar 2: Berdasarkan Prinsip-Prinsip Kimia Terkini*. CV YRAMA WIDYA.
- Todeschini, R., & Consonni, V. (2009). *Molecular Descriptors for Chemoinformatics, Volumes I & II*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Todeschini, R., & Gramatica, P. (1997). The Whim Theory: New 3D Molecular Descriptors for Qsar in Environmental Modelling. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 7(1–4), 89–115. <https://doi.org/10.1080/10629369708039126>
- Trang, A., & Khandhar, P. B. (2020). Physiology, Acetylcholinesterase. *StatPearls*

[Internet].

- Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., Sivadasan, S., Varghese, C. P., & Agrawal, R. K. (2011). Validation of QSAR Models - Strategies and Importance. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 2(3), 511–519.
- VibrantGreen. (2018). *What is The Role of Achetylcholinesterase at a Synapse?*  
<https://socratic.org/questions/what-is-the-role-of-acetylcholinesterase-at-a-synapse-1>
- Wei, Z., Bi, H., Liu, Y., Nie, H., Yao, L., & Wang, S. (2018). *Bioorganic Chemistry Design , synthesis and evaluation of new classes of nonquaternary reactivators for acetylcholinesterase inhibited by organophosphates*. 81(September), 681–688.