



**Somos calidad,
somos USC**

Herramientas bioinformáticas para identificar compuestos neuroprotectores en Alzheimer y Parkinson: una Revisión Sistemática

Autor

James Ramirez Sanchez

Químico Farmacéutico

Director

José Fernando Oñate Garzón

Yhors Ciro Monsalve

QUIBIO

Estudios computacionales de sistemas biológicos y químicos

Ciencias Básicas

Química Farmacéutica

Universidad Santiago de Cali

Santiago de Cali - Colombia

2026

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Optimización del proceso de identificación de candidatos a fármacos mediante herramientas <i>in silico</i> , reduciendo costos asociados a experimentación temprana.	Industria farmacéutica, centros de investigación, universidades.
Responsabilidad social	Generación de conocimiento orientado a enfermedades neurodegenerativas de alto impacto en la población	Pacientes con Alzheimer y Parkinson, cuidadores, sistema de salud.
Científico	Revisión sistemática actualizada que integra evidencia sobre compuestos neuroprotectores y dianas terapéuticas, aportando nuevo conocimiento en química farmacéutica computacional.	Comunidad científica, investigadores en farmacología, bioinformática y química médica.
Indicadores de Gestión	Sistematización de información científica mediante metodología PRISMA, generando un documento estructurado susceptible de publicación científica	Grupos de investigación, instituciones académicas, evaluadores de calidad investigativa.
Tecnológico	Aplicación y análisis de herramientas computacionales (docking molecular, dinámica molecular, QSAR, ADMET), promoviendo el uso de tecnologías emergentes en el diseño de fármacos.	Investigadores, estudiantes de química farmacéutica, desarrolladores de software científico.
Técnico	Estandarización de criterios para selección de moléculas (afinidad, interacciones, validación), fortaleciendo competencias en análisis de datos bioinformáticas.	Estudiantes, profesionales en formación, laboratorios de investigación.
Ambiental	Disminución del uso de reactivos químicos y modelos biológicos en fases tempranas gracias al uso de simulaciones computacionales.	Medio ambiente, comunidad científica comprometida con prácticas sostenibles.
Social	Aporte al conocimiento de enfermedades neurodegenerativas que afectan la calidad de vida, promoviendo futuras soluciones terapéuticas accesibles.	Sociedad en general, especialmente población envejecida.
Cultural	Fomento de la cultura investigativa y científica en el área de la química farmacéutica, incentivando el uso de enfoques interdisciplinarios.	Comunidad académica, estudiantes universitarios.

HERRAMIENTAS *IN SILICO* PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS NEUROPROTECTORES EN ALZHEIMER Y PARKINSON: UNA REVISION SISTEMATICA

James Ramírez Sánchez¹ (james.ramirez00@usc.edu.co)

¹Grupo de Investigación QUIBIO, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

Las enfermedades de Parkinson y Alzheimer representan un desafío creciente para la salud pública debido a su alta prevalencia, progresión irreversible y la limitada eficacia de los tratamientos actuales. Por esta causa, la identificación de compuestos neuroprotectores por medio de herramientas *in silico* surge como una estrategia prometedora para optimizar el descubrimiento de nuevos tratamientos farmacológicos. La revisión sistemática tiene como objetivo analizar el potencial de estas herramientas bioinformáticas en el desarrollo para la identificación de moléculas con actividad neuroprotectora para ambas patologías. La metodología se desarrolló bajo los lineamientos PRISMA, mediante la búsqueda, selección, y análisis crítico de artículos científicos, incluyendo estudios de acoplamiento molecular, dinámica molecular y validación experimental, evaluando energía de afinidad, estabilidad conformacional. Los resultados evidenciaron que para la patología de Alzheimer las principales dianas terapéuticas fueron la acetilcolinerasa (AChE), β -secretasa (BACE1) y glicógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), destacándose moléculas como la curcumina, quercetina y berberina debido a energías e interacciones favorables. En Parkinson, las dianas más estudiadas fueron la monoamino oxidasa B (MAO-B) y la alfa-sinucleína, donde compuestos como resveratrol, luteolina y baicaleína mostraron potencial neuroprotector. De acuerdo con estos hallazgos las herramientas *in silico* permitieron identificar compuestos promisorios y moléculas multitarget, sin embargo, la limitada validación experimental y falta de estandarización metodológica son factores que afectan la confiabilidad de los resultados

Palabras clave: *acoplamiento molecular; dinámica molecular; Parkinson; neuroprotección; cribado virtual*

IN SILICO TOOLS FOR IDENTIFYING NEUROPROTECTIVE COMPOUNDS IN ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Parkinson's and Alzheimer's diseases represent a growing public health challenge due to their high prevalence, irreversible progression, and the limited efficacy of current treatments. For this reason, the identification of neuroprotective compounds using *in silico* tools emerges as a promising strategy to optimize the discovery of new pharmacological treatments. This systematic review aims to analyze the potential of these bioinformatics tools in the development of strategies for identifying molecules with neuroprotective activity for both diseases. The methodology was developed following the PRISMA guidelines, through the search, selection, and critical analysis of scientific articles, including studies of molecular docking, molecular dynamics, and experimental validation, evaluating affinity energy and conformational stability. The results showed that for Alzheimer's disease, the main therapeutic targets were acetylcholinesterase (AChE), β -secretase (BACE1), and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), with molecules such as curcumin, quercetin, and berberine standing out due to their favorable energies and interactions. In Parkinson's disease, the most studied targets were monoamine oxidase B (MAO-B) and alpha-synuclein, where compounds such as resveratrol, luteolin, and baicalein showed neuroprotective potential. Based on these findings, *in silico* tools allowed for the identification of promising compounds and multi-target molecules; however, limited experimental validation and a lack of methodological standardization are factors that affect the reliability of the results.

Keywords: *molecular docking; dynamic molecular dynamics; Parkinson's disease; neuroprotection; virtual screening*

HIGHLIGHTS

- Se identificaron dianas terapéuticas clave como AChE, BACE1, GSK-3 β y MAO-B, con alta recurrencia en estudios *in silico* para Alzheimer y Parkinson.
- Se evidenció una tendencia significativa hacia moléculas multitarget, especialmente de origen natural, con capacidad de actuar sobre múltiples vías fisiopatológicas.
- solo una minoría de estudios incluyó validación experimental, lo que resalta la necesidad de integrar enfoques computacionales y biológicos para mejorar la confiabilidad.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son actualmente uno de los mayores desafíos que enfrenta la salud pública a nivel mundial. No solo porque son progresivas e irreversibles, sino también porque aún no se dispone de terapias curativas realmente efectivas. Dentro de este grupo, la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson destacan como las más frecuentes y las que generan un mayor impacto, tanto clínico como social y económico. Ambas patologías implican complejos procesos de neurodegeneración que terminan afectando de forma progresiva las funciones cognitivas, motoras y conductuales, lo que influye directamente en la calidad de vida de quienes las padecen y supone una carga significativa para los sistemas de salud y para los cuidadores. (Feigin et al., 2019)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la demencia estrechamente vinculada al Alzheimer afecta actualmente a más de 55 millones de personas en el mundo (OMS, 2023), y las proyecciones indican que esta cifra seguirá creciendo de manera exponencial en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población.

En América Latina, principalmente en Colombia, la situación frente a estas patologías se vuelve compleja debido a factores como el envejecimiento de la población, las marcadas desigualdades socioeconómicas y las dificultades para acceder a servicios de salud que hacen que la demencia sea un problema de salud pública que muchas veces ni se diagnostica ni se atiende como debería. Como lo expone el estudio de (Barragán A. G, 2024.), el deterioro cognitivo sigue un patrón claramente estratificado desde lo social: afecta con mayor fuerza a quienes tienen menos años de estudio y menos ingresos económicos. A esto se suman análisis recientes, como los que presenta (Forero M. A. R, 2025.), donde se señala que en Colombia la demencia sigue siendo un “problema invisible”, en gran parte porque faltan políticas públicas sólidas, programas para detectarla a tiempo y estrategias integrales que permitan manejarla adecuadamente.

En el Alzheimer Su fisiopatología ha sido ampliamente estudiada y, aunque todavía no se comprende completamente, se sabe de dos eventos clave en el proceso neurodegenerativo, por un lado, la acumulación de placas de β -amiloide en el espacio extracelular y, por otro, la formación dentro de las neuronas de ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau hiperfosforilada (Allegrezza, 2014).

Por su parte, la enfermedad de Parkinson se caracteriza básicamente por una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del mesencéfalo, lo que genera una disminución en los niveles de dopamina, dando lugar a los síntomas motores clásicos: temblor en reposo, rigidez muscular y bradicinesia. Por otra parte, cuando la enfermedad avanza, también aparecen manifestaciones no motoras, como el deterioro cognitivo y diversos trastornos neuropsiquiátricos. Tal como lo plantea (Chen C, 2024), tanto el Alzheimer como

el Parkinson comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, entre ellos el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y la acumulación de proteínas mal plegadas. El hecho de que estos mecanismos coincidan sugiere que se podrían desarrollar tratamientos dirigidos a múltiples dianas, una línea de trabajo que hoy en día resulta muy prometedora en la investigación (Gabr & Ibrahim, 2018). Además, que las sitúa como una prioridad tanto en la investigación biomédica como en el desarrollo de nuevos fármacos.

Los mecanismos moleculares del Alzheimer han permitido identificar enzimas como la γ -secretasa que cumplen un papel fundamental en la generación de los péptidos β -amiloides a partir de la proteína precursora amiloide (APP). Investigaciones recientes, como las que ha llevado a cabo (Hur, 2022), han profundizado en lo compleja que resulta la estructura y la función de esta enzima, subrayando su potencial como diana terapéutica. Asimismo, modular la actividad de la γ -secretasa no es tarea sencilla, ya que participa en múltiples rutas biológicas esenciales, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos si se interviene farmacológicamente sobre ella.

De esta forma, el National Institute on Aging ha dado a conocer avances significativos en el conocimiento de los mecanismos moleculares que están detrás del Alzheimer, así como en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas enfocadas a modificar la evolución de la enfermedad. No obstante, a pesar de estos avances, la mayoría de los tratamientos disponibles hoy en día siguen teniendo un enfoque únicamente sintomático. De acuerdo con lo expuesto en la Mayo Clinic, los fármacos actualmente aprobados, por ejemplo, los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas de los receptores NMDA ofrecen unos beneficios limitados y pasajeros, y no logran frenar el avance del daño neuronal. (NIA, 2025), (Mayo Clinic, 2023)

Frente a las limitaciones de los tratamientos convencionales y la complejidad de estas enfermedades, el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos mediante metodologías computacionales ha adquirido un papel fundamental en la optimización de procesos que por métodos tradicionales implican altos costos y largos periodos de tiempo. En estas herramientas destaca el enfoque *in silico*, el cual es útil para la identificación, evaluación y optimización de compuestos bioactivos mediante la simulación de interacciones a nivel molecular. Estas metodologías bioinformáticas abarcan diversas técnicas, entre las que destacan el acoplamiento molecular, la dinámica molecular, los modelos de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) y el cribado virtual, lo que constituye un enfoque integral en la investigación farmacológica. (Lionta et al., 2014).

El acoplamiento molecular es una técnica computacional utilizada para la predicción, orientación y afinidad de unión entre una molécula (ligando) y una macromolécula biológica (receptor). Este método permite estimar la energía de interacción y la estabilidad del complejo formado, proporcionando información clave sobre los posibles métodos de unión y las interacciones intermoleculares implicadas, como los enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de van der Waals. De acuerdo con diversos estudios, el docking molecular se ha consolidado como una herramienta esencial en las etapas iniciales de diseño racional de fármacos, ya que simplifica la identificación de compuestos con alta afinidad por un blanco terapéutico específico, priorizando aquellos con mayor potencial biológico.

Aunque el docking proporciona una aproximación de la interacción ligando-receptor, los sistemas biológicos son intrínsecamente dinámicos. Debido a esta problemática, surge la dinámica molecular como una técnica complementaria que permite simular el comportamiento temporal de los sistemas moleculares, considerando el movimiento de átomos y fluctuaciones conformacionales de biomoléculas en condiciones fisiológicas simuladas. Mediante ecuaciones de movimiento basadas en principios de la mecánica clásica, la dinámica molecular evalúa la estabilidad de los complejos formados, analiza cambios estructurales y valora propiedades termodinámicas relevantes. Esta metodología proporciona una visión más realista de las interacciones moleculares. (Cruz-Vicente et al., 2021).

Por otro lado, los modelos QSAR (Quantitative structure-Activity Relationship) son una herramienta clave para la predicción de la actividad biológica de compuestos químicos a partir de sus propiedades estructurales y fisicoquímicas. Estos modelos correlacionan matemáticamente descriptores moleculares (como propiedades electrónicas, hidrofobicidad, tamaño molecular y actividad biológica observada experimentalmente), por medio de técnicas estadísticas y de aprendizaje automático. Los modelos QSAR permiten predecir el comportamiento de nuevas moléculas sin la necesidad de realizar ensayos experimentales, lo que reduce costos y aumenta la eficiencia en el proceso de descubrimiento de fármacos, facilitando la identificación de las características estructurales clave para la actividad biológica, mejorando el diseño en cuanto a la efectividad y selección.

El cribado virtual (virtual screening) es un conjunto de técnicas computacionales que se utilizan para la evaluación de grandes bibliotecas de compuestos con el fin de identificar aquellos que presentan mayor probabilidad de éxito para interactuar con una diana biológica específica. Este proceso permite seleccionar de manera más eficiente los compuestos más prometedores dentro de grandes bases de datos. La combinación de estas herramientas se ha consolidado como una estrategia en la identificación y optimización de agentes terapéuticos y transforma el panorama de investigación farmacéutica.

Dadas las limitaciones que presentan los tratamientos convencionales, se ha impulsado la búsqueda de nuevas opciones que realmente puedan modificar el curso de estas enfermedades. Este aspecto resulta especialmente relevante en el desarrollo de fármacos, que ha experimentado una reorientación gracias al uso de técnicas computacionales. Métodos como el acoplamiento molecular, la dinámica molecular o los estudios de predicción farmacocinética (ADME) han facilitado la identificación y mejora de compuestos con posible actividad biológica frente a distintas dianas terapéuticas. Ejemplos destacados incluyen el diseño de inhibidores de la proteasa del VIH como Saquinavir (Wlodawer & Erickson, 1993), el desarrollo de inhibidores de tirosina quinasa como Imatinib (Druker et al., 2001), así como el reposicionamiento de fármacos como Remdesivir durante la pandemia de COVID-19 (Elfiky, 2020). De hecho, como señala (Cruz-Vicente 2021), estos enfoques no solo disminuyen costos y acortan tiempos en las fases iniciales del desarrollo, sino que además ayudan a entender mejor cómo se acoplan fármaco y receptor, lo que posteriormente permite seleccionar candidatos con más probabilidades de éxito cuando lleguen los estudios experimentales.

Ante esta situación, es clave fortalecer la investigación científica donde se busquen nuevas alternativas terapéuticas, sobre todo aquellas que puedan desarrollarse mediante enfoques innovadores y al alcance de todos. Por eso, los estudios “*in silico*”, es decir, los análisis computacionales se convierten en estrategias muy útiles que permiten explorar una amplia gama de compuestos bioactivos, como los metabolitos naturales, con potencial para aplicarse en enfermedades neurodegenerativas. Este tipo de aproximación cobra especial relevancia en países en desarrollo, donde los recursos para hacer investigación experimental suelen ser limitados.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, esta monografía se enfoca en revisar de forma crítica y sistemática la evidencia científica actual sobre compuestos que podrían tener actividad neuroprotectora e inhibidora frente a dianas terapéuticas relacionadas con el Alzheimer y el Parkinson, utilizando herramientas computacionales como eje principal. El presente trabajo se propone integrar información proveniente de estudios de acoplamiento molecular, dinámica molecular y predicciones farmacocinéticas, con el objetivo de identificar moléculas prometedoras y valorar su potencial como candidatos a fármacos. Así pues, el objetivo general de este trabajo fue evaluar de manera sistemática la evidencia *in silico* disponible acerca de compuestos activos frente a proteínas clave en estas enfermedades neurodegenerativas.

2. METODOLOGÍA

2.1 Se realizó una búsqueda exhaustiva de información en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, PubMed, Scopus, Springer. Las palabras clave para la búsqueda fueron: docking molecular, QSAR, dinámica molecular, Alzheimer, Parkinson, neuroprotectores, inhibidores.

Con el objetivo de identificar y priorizar moléculas prometedoras *in silico* para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Las estrategias de búsqueda fueron las siguientes:

1. ((*"Alzheimer disease"* OR *"Parkinson disease"*) AND (*"in silico"* OR *"QSAR"* OR *"molecular dynamics"*) AND (*"neuroprotection"*))

2.2 Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Estudios publicados entre 2021 y 2026.
2. Publicaciones en idioma inglés o español.
3. Artículos con acceso a texto completo.
4. Publicaciones revisadas por pares.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Tesis de grado, disertaciones, resúmenes de congresos o literatura gris.
2. Artículos que no describan claramente la metodología empleada, incluyendo parámetros y software de simulación
3. Artículos con información incompleta.

2.3 Preselección: La gestión y revisión de la literatura se realizó mediante el software Zotero, iniciando con la identificación y depuración de registros duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo una fase de cribado (screening) basada en el análisis de títulos y resúmenes para determinar la relevancia inicial de los estudios.

Selección: De cada artículo preseleccionado se realizó una lectura completa y se extrajeron datos sobre la molécula analizada, metodología empleada, validación *in vivo* o *in vitro*, interacciones proteína-ligando y valores de energía de afinidad.

2.4 Análisis de la información:

Se analizaron los datos para identificar las siguientes tendencias:

1. Dianas terapéuticas más estudiadas
2. Moléculas más prometedoras
3. Precisión de las predicciones computacionales en estudios con validación experimental.

2.5 Criterios de análisis:

1. Análisis comparativo de energías de afinidad entre los diferentes compuestos
2. Identificación de dianas terapéuticas más prometedoras basadas en la frecuencia de estudio
3. Moléculas con validación experimental recibieron mayor prioridad
4. Evaluación de la relación entre las predicciones *in silico* y las validaciones experimentales

2.6 Síntesis de la información: A partir de los estudios de docking molecular reportados, se identificaron y evaluaron moléculas neuroprotectoras conocidas en los últimos cinco años para la enfermedad del Alzheimer y el Parkinson.

2.7 Sesgo: La revisión sistemática tiene ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados:

2.7.1 la búsqueda bibliográfica se restringió a ciertas bases de datos como (ScienceDirect, PubMed, Scopus y Springer), artículo en inglés y español publicados en los últimos cinco años, esto podría generar sesgos de publicación al hacer excluido cierto idiomas y bases de datos, donde podría encontrarse evidencia relevante no indexada en las fuentes consultadas

2.7.2 la selección de las moléculas se limitó únicamente a aquellas reportadas como más prometedoras por los autores originales y las que incluían validación experimental. Esta decisión metodológica, aunque permitió centrar el análisis en compuestos con respaldo más sólido, podría inducir a un sesgo de selección, en tanto a aquellas moléculas con energías de afinidad moderadas en base a otras optimizaciones estructurales que podrían ser farmacológicamente relevantes

2.7.3 La heterogeneidad existente de los protocolos de simulación (algoritmos, programas, score, parámetros de dinámica molecular, condiciones de solvatación) de los estudios incluidos lo que limitan la comparación directa de los valores de energía de afinidad.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

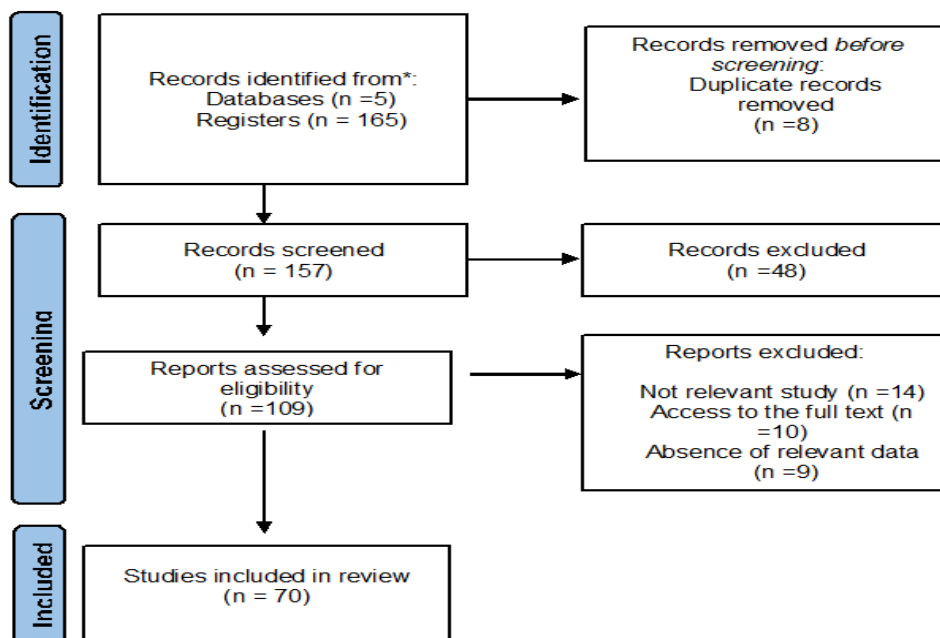


Figura 1. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de artículos para la revisión sistemática basado en las directrices PRISMA.

El proceso de selección de artículos se realizó siguiendo las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión. Inicialmente, se identificaron 165 artículos de bases de datos. Posteriormente, se eliminaron 8 artículos duplicados, obteniéndose un resultado total de 157 estudios para la fase de cribado.

Durante el proceso de revisión, se excluyeron 48 artículos y se evaluaron 109 artículos para determinar su selección final. De estos, varios estudios fueron descartados por diferentes motivos, entre ellos: no ser relevantes para la temática de investigación ($n = 14$), no contar con acceso al texto completo ($n = 10$) y ausencia de datos relevantes ($n = 9$). Finalmente, un total de 70 estudios fueron incluidos en la revisión.

A continuación, En la **Tabla 1** se presentan las se presenta la información extraída de los artículos seleccionados para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo las principales características (molécula, diana, método, energía, etc.), hallazgos y aportes relevantes para el desarrollo de la investigación

Tabla 1. Moléculas De Alzheimer

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Dietil y Dimetil succinimida Grodner et al. (2024)	1 AChE	Docking molecular	1.Etil (-8.9 kcal/mol) 2 Dimetil (-9.8kcal/mol)l	Derivados sintéticos	1.Confirmación experimental con método de Ellman 2 Actividad dual (AChE + BuChE) 3 Basados en diseño racional (SAR)	Interacción con sitio aniónico (Tyr 72, Asp 74, Tyr 124, Trp 286 y Tyr 341)
1.ácido rosmarínico 2. ácido gálico, 3. oleuropeína, 4. galato de epigallocatequina 5. 3-hidroxitirosol y quercetina Akyürek et al. (2024)	1 BACE-1	Docking molecular	1. (-7,49) 3.(-9.599 4.(-10.239 5. (-9.04)	Alcaloides y compuestos heterocíclicos nitrogenados.	1 Inhibición de BACE1 (clave en Alzheimer) 2 Evaluación en células SH-SY5Y 3 Baja citotoxicidad 4 Comparación con estándar	Enlace de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y los residuos G23, P 70, Y 198 y G230 se observaron en el complejo oleuropeína
Derivados 2b y 2h (que llevan un anillo de benzofurano/benzotiofeno con una fracción de metoxietilo) Osmaniye et al. (2021)	1 MAO-B	Docking molecular	No se especificó sin embargo presentó actividad inhibitoria	Derivados sintéticos	1 Inhibición MAO-B <i>in vitro</i> 2 Evaluación cinética (Lineweaver-Burk) 3 Ensayos de citotoxicidad	interacciones de van der Waals con Leu 171,Cys172,Ile198, Gln206,Tyr326, Phe343, Tyr398, Tyr435
Shatavarin IV ORCID, s. f. (2025)	1 TNF- α 2 GSK3_B	Docking molecular	1.TNF- α (-7,29) 2.GSK3_B:(-6,22)	Saponinas <i>Platycodon grandiflorum</i>	1 Ensayo de línea celular MTT 2 Ensayo antioxidante	interacciones significativas dentro del sitio de unión de 1H8F
1 Apigenina 2 Rutina 3 Miricetina Ojo et al. (2024b)	1 AChE 2 BChE 3 MAO	Docking molecular	1.Apigenina-AChE (-10.2) 2.Rutina-BChE (-10.6) 3.Miricetina-MAO (-9.3)	flavonoides raíces de <i>B. vulgaris</i>	1 Estudios de inhibición de enzimas 2 Experimento <i>ex vivo</i>	La apigenina y la miricetina establecieron enlaces de hidrógeno y contactos hidrofóbicos con residuos catalíticos de la α -amilasa, principalmente en la puerta hidrofóbica (Trp-59, Tyr62, His299) y en otros aminoácidos clave como Asp197, His305, Glu233, Arg197 y Ala198.

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
1 Compuesto 2 5-(5-((4-clorobencil) tio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenilbenzoxazol 2 Compuesto 9 N-(5-(2-(4-clorofenil) benzoxazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il) acetamida Chikhale y Rishipathak (2026b)	1 GABA	Docking molecular	1.compuesto 2 (-8,3) 2. compuesto 9 (-7.0)	Híbridos benzo[d]oxazol–1,3,4-oxadiazol	1 cultivo celular 2 Ensayo neuroprotector (ensayo MTT) 3 Ensayo de viabilidad celular frente a la toxicidad del PTZ	1. forma interacciones hidrofóbicas, π–π y π–azufre extensas con los residuos Val334, Tyr335, Tyr338, Tyr339, Phe331, Met294 y Val327 2. red de interacción extendida que involucra apilamiento π–π y contactos alquilo dentro de la región Phe324–Val327
Dimetoxi-2-(3'-(2"-metil piperidina-1"-il) propil)-4H-crómen-4-una (YS3j) Mishra et al. (2024b)	1 AChE 2 IL-6	Docking molecular	1. (-9.28)	Híbrido molecular	1 Actividad inhibitoria de la IL-6 <i>in vitro</i> 2 Evaluación <i>biológica in vivo</i> amnesia inducida por STZ en ratones	los residuos SER200, HIS440 y GLU327 que están principalmente implicados en la eficacia enzimática de la AChE
1 CID 114943 2 CID 4970 3 CID 5284371 Talukder et al. (2024c)	1 AChE	Docking Molecular	1. (-11,2) 2. (-10,8) 3. (-10,2)	Híbridos Rivastigmina	1 Ensayo de eliminación in vitro de radicales DPPH 2 Ensayo de eliminación de H2O2 in vitro 3 Ensayo de inhibición enzimática in vitro de la AChE y BuChE	1. Se forman numerosos apilamientos π–π y contactos de van der Waals, principalmente entre Tyr398, Tyr435, Tyr60 y Phe343 cerca de FAD, o Phe103, His115, Phe168, Leu199 y Tyr326 2. hidrofóbicos y aromáticos con Leu429, Leu433, Phe432 y Trp531
Karanjin Gnanaraj et al. (2022)	Alzheimer ACE,BACE1,GSK-3,TACE,AChE Parkinson ASN,COMT, MAO B	Docking Molecular	1. ACE:(-7,5) 2. BACE1:(-8,79) 3. GSK3:(-8,23) 4. TACE:(-9,16) 5. AChE:(-9,40) 1. ASN: (-4.75) 2. COMT:(-8,95) 3. MAO B:(-9,22)	Furano Flavonoide	1. validaciones informáticas (dinámica molecular)	No se mencionan

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Capsaicina Ramirez-Contreras et al. (2025)	1.BCL2 2.HMOX1 3.CASP3 4.GSK3B 5.IGF1 6.SIRT1 7.ESR1	Docking Molecular	1.GSK3B (−4.0), 2.CASP3 (−6.5), 3.BCL2 (−5.1), 4.ESR1 (−8.4), 5.SIRT1 (−8.7), 6. IGF1(−6.4), 7. HMOX1 (−7.1)	Alcaloide	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, redes de integración)	No se mencionan
Si Jun Zi: trifosfato de adenosina, Jiang et al. (2024)	1.AKT1 2.INS 3 TNF 4IL-6 5.TP53	Docking molecular	1. AKT1 y adenosina (−7,1 kcal·mol ^{−1}) 2 TNF (−7 kcal·mol ^{−1}), 3 TNF y adenosina (−6,4 kcal·mol ^{−1}), 4 AKT1 y trifosfato de adenosina (−6,4 kcal·mol ^{−1}).	Fitoquímicos	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, enriquecimiento GO y KEGG) 2. Evaluación en células SH-SY5Y	No se menciona
Derivados tiazolo indazol Laghchioua et al. (2024)	1.AChE	Docking molecular	1. (−12,0 kcal/mol)	Derivados heterocíclicos sintéticos.	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, SAR)	CAS: His 447, Ser203, Trp86, Tyr337 PAS: His 287, Ser 293, Trp 286, Tyr 72
Epigallocatequina-3 galato (Admin, s. f.)	1.Proteína Tau	Docking molecular	1.(-7.29 kcal/mol)	Flavonoides	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, Propiedades ADMET)	ASP29, LYS24, GLN22, ASN20, LYS28
Resveratrol Wu et al. (2024)	1.PLK4 2.FCGRT 3.PRK 2A	Docking molecular	1.PLK4:(-6.58) 2.FCGt: (-5,11) 3.PRK 2A:(-4,77)	Polifenol	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, enriquecimiento de GO y KEGG)	enlaces de hidrógeno unidos a ASP B:27 y PRO A:7
Lasmitidan Nwadiugwu et al. (2025)	1ZEB2 2PAX6 3 ETV6 4.ST18	Docking molecular	1.ZEB2:(7,76) 2.PAX6:(7.18) 3.ETV6:(7.56) 4.ST18:(7.75)	Ditanes	1. validaciones informáticas (dinámica molecular)	No se menciona

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Oseltamivir Alzarea et al. (2025)	1.Neuraminidasa	Docking molecular	1(-6.5 kcal/mol)	Derivado heterocíclicos aromatizados	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, enriquecimiento de GO, propiedades ADMET)	Lys85, Asp200, Val135, Arg141
1. Prenilmetoxi flavonol 2. Isopentenil flavonol 3.7,3'-dihidroxi-5-metil-4'-metoxiflavona 5.8-Dihidroxi-7-metoxiflavona Rakesh et al. (2025)	1. fibrillas de amiloide-β-	Docking molecular	1.(-7,3) 2. (-7,3) 3. (-7,2) 4. (-7,2) 5 (-7,0)	Flavonoides	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, teoría de funcionalidad de densidad, propiedades ADMET)	El complejo de fibrillas de amiloide-β-prenilmetoxi flavonol exploró las interacciones con dos aminoácidos particulares, ALA 30 y GLY 29.
Artemisinina Alhassan et al. (2025)	1.GSK3β	QSAR	1. (-8,6)	Lactona sesquiterpénica	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, teoría de funcionalidad de densidad,RMSD,RMSF)	residuos clave ASP200, CYS199 y LEU188
1.JNJ-40418677, GSM-1 (Modulador de la gamma secretasa) 2.Bexaroteno, 3.Trodusquemina (Revista Colombiana de Química, s. f.-b)	presenilina 1 (PSEN1)	Docking molecular	1.(-7,1) 2.(-7,2) 3.(-5,3)	2. retinoide sintético 3.Aminosterol	1. validaciones informáticas (dinámica molecular)	No se mencionan
Saponinas apigenina, luteolina, ácido rosmarínico y ácido salvianólico Moussa et al. (2025)	1.GSK3-β	Docking molecular	1 AP (-8,28) 2 LO:(-8,08) 3 RA:(-7,50) 4 SA:(-8,98)	Fitoquímicos familia <i>lamiaceae</i>	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, RMSD,RMSF)	los receptores Ile 62, Gly 63, Val 70, Ala 83, Leu 132, Asp 133, Tyr134, Val135, Pro136, Thr138, Arg 141 y Leu 188
1.compuesto 45,934,388 2.CNP0344929 3.CNP0360040	1.DYRK1A	Docking molecular	1.(-13,3) 2. (12,74) 3.(-11,71)	Derivados de harmina y leucetina	1. validaciones informáticas (dinámica molecular,QSAR,	1.compuesto 1 y 2 exhibieron interacciones hidrofóbicas con residuos como Met240, Glu239, Phe238, Ala186, Val222, Val306,

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Makinde et al. (2025)					Propiedades ADMET)	Lys188, Leu294, Val173 e Ile165. Sin embargo, 45,934,388 interactuó con Gly166, mientras que CNP0344929 interactuó con Gly168 y Tyr243
1. La anhidrolicorina 2 la maritidina 3. galantindol Ordoñez et al. (2025)	1.AChE 2.BuChE 3.NMDA	Docking molecular	1.(60.0,52.8,50.5) 2.(58.6,56.1,54.3) 3.(59.7,63.2,55.9	Alcaloides de C. subedentat	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, Propiedades ADMET) 2. Cultivo de células SH-SY5Y, Ensayos de viabilidad y neuroprotección	Los complejos de AChE exhibieron patrones de fluctuación similares, con picos notables para los residuos TYR77 y LEU221 que fueron más altos cuando la AChE estaba asociada con el ligando anhidrolicorina
2-[3-(3,4-Dimetoxifenil)-5-(5-metiltiofen-2-il)-4,5-dihidro-1 H -pirazol-1-il]-4-(4-cianofenil) tiazol (3g) Kaya et al. (2025)	1.AChE 2.BuChE	Docking molecular	1. AChE:(-6,91)	derivados de pirazolina-tiazol	1. validaciones informáticas (dinámica molecular) 2. Actividad biológica 3. Prueba de citotoxicidad línea celular HUVEC	El CAS incluye residuos de aminoácidos como Trp 86, Tyr133, Glu202, Ser203, Tyr 337, Phe 338 e His 447, mientras que el PAS incluye Tyr 72, Asp74, Tyr 124, Trp 286, Phe 295 y Tyr 341.
Molécula Luteolina Pradeep et al. (2025)	1. IL6	Docking molecular	1.(-7,8)	Flavonoide	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, propiedades ADMET)	No se mencionan en el artículo
L2	1.BACE-1	Docking molecular	1. (-7,62)		1. validaciones informáticas (dinámica molecular,	Las interacciones más significativas se observaron con TYR 71, GLN73 y TRP 76. TYR 71

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Gheidari et al. (2024)				compuestos bioactivos de <i>Eclipta alba</i>	propiedades ADMET)	y TRP 76 demostraron interacciones con L2 ,
CID 115269 Islam et al. (2025)	1.BuChE	Docking molecular	1. (– 10.37)	Compuestos dietéticos de origen natural	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, propiedades ADMET, teoría de funcionalidad de densidad)	CID 115269 formó un enlace de hidrógeno con También mostró dos enlaces iónicos en los residuos SER79 y THR120 y varias otras interacciones en los residuos ASP70, GLY78, TRP82
Gedunina Farihi et al. (2023)	1. AChE	Docking molecular	1.(–8,7)	Limonoide	1. validaciones informáticas (propiedades ADMET)	enlaces de hidrógeno con Asn 230 e His 398, interacciones pi-alquilo con Pro 232, una interacción pi-alquilo con Pro 403 y una interacción de enlace carbono-hidrógeno con His 406
1. Biflavanona 2. Calomelanol Radar et al. (2024)	1.AChE	Cribado virtual	1. Biflavanona (-130,394) 2. Calomelanol (-107,908)	1.Flavonoide 2. Metoterpenoide	1. validaciones informáticas (Dinámica molecular, propiedades ADMET, Teoría de funcionalidad de densidad)	No se mencionan
1. SA4 2.SA12 3.SA15 Rahman et al. (2025)	1.AChE	Docking molecular	1. (-10,9) 2. (-10,6) 3. (-10,5)	Análogos de estigmasterol	1. validaciones informáticas (Dinámica molecular, propiedades ADMET, similitud con otros fármacos)	los residuos de interacción clave (Trp 286, Tyr 337 y Tyr 341) descritos en un estudio previo
4-(benzo[d]tiazol-2-il) fenoles basados en 4-hidroxycumarina. Mirjalili et al. (2024)	1. .AChE	Docking molecular	1.(-9.0)	Sintéticos (basado en 4-hidroxycumarina)	1. validaciones informáticas (Dinámica molecular, propiedades ADMET) 2. Ensayo de inhibición de la acetilcolinesterasa in vitro	YR 69 formó interacciones pi-azufre y dos interacciones pi-pi con 3i, mientras que se formaron dos enlaces de hidrógeno entre TRP 277, TYR 332 y 3i

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
Imeglimina Devi et al. (2025)	1.CHRNA4 2.SLC6A2 3.SLC6A3 4.HSP90AA1	Docking molecular	1.CHRNA4 (-4,8) 2.SLC6A2 (6,1) 3.SLC6A3 (-5,3) 4.HSP90AA1 (-3,7)	Glimina	1. validaciones informáticas (Dinamica molecular, propiedades ADME)	SLC6A2 Enlace de hidrógeno convencional: ASP75, TYR152, PHE317, PHE323 ALA145 SLC6A3: PHE76, SER149 y PHE320 HSP90: CHRNA4: TRP 156
Compuesto 10J (E)-3-(4-((1-(2-((2,4-diclorofenil) amino)-2-oxoetil)-1H -1,2,3-triazol-4-il) metoxi)-3-metoxifenil) ácido acrílico Asl et al. (2025)	1.Ache 2. Buche	Docking molecular	No se menciona	Derivados del ácido cinámico	1. validaciones informáticas (Dinamica molecular, propiedades ADME, SAR)	tres interacciones de hidrógeno con tirosina 128, glicina 116 y glutamato 197
Dolutegravir Kumar et al. (2025)	1.GSK-3β	Cribado virtual	1.(-9,3)	Sintetizado (medicamentos aprobados por la FDA)	1. validaciones informáticas (Dinamica molecular, propiedades ADMET)	formó interacciones estables con residuos clave de GSK-3β (ASP200, PHE67, LYS85, GLN185, LYS183
derivados de N-(4-fluorofenil) formamida (compuesto 9,7) Gandhi et al. (2025)	1.BACE-1	Docking molecular	1(-5,48)	Derivados de N-(4-fluorofenil)formamida	. 1. validaciones informáticas (Dinamica molecular, propiedades ADMET)	residuos clave del sitio catalítico (Asp32, Tyr71, Gln73, Lys107 y Asp228) de BACE-1
molécula híbrida (N -sinapoil-memantina) Popatanasov et al. (2025)	1.NMDA	Docking molecular	1.(-8,61)	Sintetizados (molécula híbrida: N -sinapoilamida de memantina)	1 validaciones informáticas (Dinamica molecular) 2 ensayo de actividad de AChE	subsitio esterático, que abarca los residuos Ser203, His447 y Glu334; (b). bolsillo de unión a acilo (ABP): Trp236, Phe295, Phe297 y Phe338; (c).
cordicepina Ma et al. (2022)	1.AKT1 2.MAPK8 3. BCL2L1 4.FOXO3 5.CTNNB1	Docking molecular	1.(-7.8) 2.(-6.8) 3.(-7) 4.(-6.6) 5.(-6.2)	análogo de adenosina nucleósido	1 validaciones informáticas (Dinamica molecular, enriquecimiento de GO y KEGG)	No se reportaron

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
1.β -casomorfina-5 2. β -casomorfina-7 Ji et al. (2022)	1.Ache 2. Buche	Docking molecular	1.(-14.6) 2.(-10)	Opioides	1. Actividad enzimática inhibidora de la anticolinesterasa in vitro de las casomorfinas	No se reportaron
Baicaleína Kumari et al. (2023)	1.3UZA.	Docking molecular	1.(-21,60)	Fitoquímicos	1 validaciones informáticas (Propiedades ADMET)	No se reportaron
1. βsitosterol, 2. estigmasterol 3.diosgenina 4. esmilagenina Zhang et al. (2024)	1.AKT1 2.MTOR 3.PTGS2 4.CASP3	Docking molecular	1.MTOR – Diosgenina (-12.3) 2AKT1 –β-sitosterol (-10.7) - 3 CASP3 – Smilagenina (-10.1) 4PTGS2 – Diosgenina (-10)	Ingredientes activos del Tu fuling	1 validaciones informáticas (enriquecimiento de GO y KEGG)	estos compuestos ejercen sus fuerzas principales sobre las macromoléculas proteicas a través de enlaces de hidrógeno convencionales, enlaces carbono-hidrógeno, alquilo y pi-alquilo
1.Dihidroergotamina 2.Ergotamina 3.Dutasterida Zaken et al. (2025)	1.AChE 2.BChE 3.PSEN1	Cribado virtual	1.AChE –Dihidroer (-11.4) 2.BChE – Ergotam (-12.3) 3.PSEN1 – Dutaste (-10.9)	Medicamentos	1 validaciones informáticas (Dinamica molecular, Propiedades ADMET)	Dutasterida interactuó con los residuos V77, V272 e I282 de PSEN1 mediante interacciones hidrofóbicas, mientras que los ligandos ergotamina y dihidroergotamina se unieron al sitio alostérico de las colinesterasas
1 Peiminina 2 27-Desoxi Withaferina A Alrouji et al. (2023)	1 BACE-1	Docking molecular	1 (- 11.1) 2(-12.1)	1.Alcaloide esteroidal 2 Triterpeno esteroidal	1 validaciones informáticas (Dinamica molecular, Propiedades ADMET)	interactuando con los residuos del sitio activo Asp93 y Asp289, cruciales para la actividad funcional de BACE1
Andamios híbridos de oxadiazol-tiadiazol compuestos (11-12)	1.Ache 2.Buche	Docking molecular	1.Compuesto 11 AChE (-13,71) BuChE (-12,93)	compuesto heterocíclico aromático híbrido	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET)	No se reportaron

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
M. S. Nadeem et al. (2025)			2 Compuesto 12 AChE (-12,51) BuChE (-11,45)		2. Actividades in vitro de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa	
Thespesia populnea: 1. Thespesenona 2. Mansonona C, 3. Mansonona E	1. AChE	Docking molecular	1 (-9.6) 2. (-9.4) 3. (9,0)	<i>Thespesia populnea</i> fitoquímicos	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular) 2. Actividad inhibidora de la acetilcolinesterasa	Residuos ASP 75, TRP 156
Halim et al. (2024)						
Compuesto Y5 Ajala et al. (2023)	1. AChE	Docking molecular	1. (-26.29)	Compuesto sintético diseñado	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular)	residuos LEU173, ALA318, HIE212, SER215, PHE307, ARG177 y PRO216.
3,4,5-Tricaffeoylquinic Acid (TCQA) Xu et al. (2024)	1. HSPA8	Docking molecular	1. HSPA8:(-9.9)	<i>Erigeron breviscapus</i> fitoquímicos	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular, análisis infiltración inmune)	residuos indica que TYR-15, THR-27, LYS-71, GLU-175, ARG-272, SER-275, GLY-339, SER-340, ARG-342 y VAL-369
Dexketoprofeno Ahammad et al. (2023)	1. AChE	Docking molecular	1. (-9.8)	Derivado del ácido propiónico	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular)	Tyr118,Tyr330,Trp275,Phe286
C24(proteína 5EWJ) y C27(derivados de tacrina con una cadena de 3 carbonos y sustituciones de 2-CH ₃ y 4-CH ₃ , respectivamente Fadili et al. (2023)	1. NMDA	Docking molecular	1.C 24 (-63) 2.C27 (-34.6)	Derivados de tacrina	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular, QSAR)	Residuos Clave los residuos <u>de aminoácidos Gln110, Ser132 y Tyr109</u>

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
1.Compuesto 8				Híbridos Rivastigmina	1.validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular) 2. Ensayos biológicos 3.Ensayos de citotoxicidad (ensayo MTT en células tumorales)	1.Se forman numerosos apilamientos π–π y contactos de van der Waals, principalmente entre Tyr398, Tyr435, Tyr60 y Phe343 cerca de FAD, o Phe103, His115, Phe168, Leu199 y Tyr326 2. hidrofóbicos y aromáticos con Leu429, Leu433, Phe432 y Trp531
-Bifenil]-4-iloxi) acetamido) metil) fenil etil(metil)carbamato Leuci et al. (2024)	1.BChE 2. FAAH 3.MAO-B		1.(–9,34) 2.(–10,50) 3.(–10,86)			
1.Catequina 2.Acido clorogenico Irsal et al. (2024)	1. AChE 2. BACE1 3. TACE	Docking molecular	1.1 :(-9,7) 2.2:(-9,3) 2.3:(-8,6)	Fitoquímicos de <i>Scabiosa columbaria</i>	1.validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular)	1.Interacciones van der vaals de catequina AChE en dos sitios activos, SER203 e HIS447

A continuación, En la **Tabla 2** se presentan las se presenta la información extraída de los artículos seleccionados para la enfermedad de Alzheimer, incluyendo las principales características (molécula, diana, método, energía, etc.), hallazgos y aportes relevantes para el desarrollo de la investigación

Tabla 2. Moléculas De Parkinson						
Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
(E)1(4bromofenil)3 (2((3fluorobencil)oxi) fenil) prop2en1ona (FBZ13) Sudevan et al. (2025b)	1 MAO-B	Docking Molecular	1.(-11,3)	Derivado sintético	1 Estudio de inhibición de MAOA y MAOB 2 Ensayos de actividad enzimática antioxidante in vitro	Interacciones Hidrofóbicas LEU 328, TYR 326, PHE 343 e ILE 198 interacciones polares con los residuos SER 59 y LYS 296
péptido PQK7 Motamedi et al. (2025b)	1 β-sinucleína	Docking molecular			1 Ensayo de inhibición de la fibrilación de Syn 2 Cultivo celular 3 Ensayo MTT	Motamedi et al. (2025b)
MAO B21 Irfan et al. (2024)	1. MAO-B	Docking molecular	1.Post docking (-77,49)	Metabolitos secundarios derivados de acefilina	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, teoría funcional de la densidad)	(Tyr-60), (Pro-102), (Pro-104), (Leu-164), (Phe-168), (Leu-171), (Cys-172), (Ile-198), i(Ile-199), (Gln-206), (Ile-316),
curcumina y piperina Ali et al. (2022)	1.Alfa Sinucleína	Docking molecular	1.Curcumina (-9.1) 2.Piperina(-8.6)	Flavonoides	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, propiedades ADMET)	Forman enlaces de H con los residuos, p. ej., SER 9, MET 1, ASP 2. La piperina con 1X08 forma enlaces de H con los residuos LYS 97, PHE 94 y LYS 96
1.Triamtereno, 2.fenazopiridina 3. CRA 1801 García et al. (2025)	1.LRRK2	Docking molecular	1. (-7,3) 2.(-6,4) 3.(-7,6)	Compuestos sintéticos optimizados	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, propiedades ADMET)	aminoácidos hidrófobos (I 1032, V1040, A1053, V1091, M1105, L1107 y L1161)
7,3'-dimetoxi-4',5'-metilendioxi isoflavona Boulaamane et al. (2024)	1.MAO-B 2.AA 2A R	Cribado virtual	1. MAO-B:(-10,5) 2.AA 2A R:(-10,3)	Furano Isoflavona	1. validaciones informáticas (dinámica molecular, propiedades ADMET)	residuo polar Asn-253 a través de su átomo de Oxígeno endocíclico. Además,

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
1. Emodina 2. Crisofanol 3. Aloe-emodina 4. Physcion Garcia et al. (2023)	ASN MAO B COMT	Docking molecular	1. (- 10.9 ,-3,33,-12,2 2. - 9,65 ,-39,7,-10 3. - 10.9 ,-3,33,-12,2 4. -10.5,-30,3,-15,7	Metabolitos De <i>Rheum palmatum</i>	1. validaciones informáticas (dinámica molecular,QSAR, propiedades ADMET)	Los compuestos evaluados mostraron interacciones principalmente de tipo hidrofóbico, enlaces de hidrógeno y contactos π, destacándose residuos como LYS296, SER59, TYR60, CYS172 y TYR435, los cuales participan en la estabilización de los complejos
β-sitosterol Y. Xu y Yu (2025)	1. BDNF	Docking molecular	1. (-9,2)	Metabolitos	1. validaciones informáticas (Enriquecimiento de GO y KEEG)	principalmente 2 fuertes enlaces de hidrógeno con los residuos Cys 17 y Cys 111 en el bolsillo de unión del TNF.
1. Selegilina 2. Palmatina 3. Genisteína 4. ZINC 00597214 5. ZINC 72342127 De Jesus Silva et al. (2025)	1. MAO B	Cribado virtual	No aplica	Flavonoides	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET,prediccion de aspectos de actividad para sustancias)	Los residuos Tyr 326, Cys 172, Tyr 435, Phe 168 y Tyr 398 constituyen el núcleo principal de interacciones para diversos tipos de inhibidores de la MAO-B.
4-dedimetilamino-12a-desoxidoxiciclina (DDOX) Del Milagro Teran et al. (2025)	1. fibrillas de α-Syn	Docking molecular	No aplica	Antraciclina	1 validaciones informáticas (dinámica molecular) 2 Evaluación en células SH-SY5Y 3 cultivos de células de neuroblastoma humano 4 Ensayo de mitotoxicidad	DDOX interactuando con residuos hidrofóbicos a A53, V55, T59, G73 y V74, y algunas interacciones polares, así como a E61, T72
ZINC000002117475 Itturriet et al. (2025)	1. MAO-B	Docking molecular	1. (-12.8)	Molécula sintética proveniente de base de datos	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET,dinamica molecular)	Asp 103, Ser107, Ser198, Ser202, Phe288, Phe289, Asn292, Trp321
Derivados de pirimidina Chakravarthi et al. (2026)	1. PI3Ky 2. JAK2	Docking molecular	1. JAK2 (7Q7I, -9,5) 2. PI3K (7R9V,-9,7).	Compuestos heterocíclicos aromáticos	1. validaciones informáticas	Estos compuestos formaron dos enlaces de hidrógeno cada uno con

Molécula	Diana	Método	Energía	Clasificación	Validación	Residuos
					(Propiedades ADMET,dinamica molecular,RMSD,RMSF)	los aminoácidos clave Asp939 y Leu855,
Derivados de indol (compuesto 4g) 52 El-Halaby et al. (2024)	1.MAO-B	Docking molecular	1.(-11.16)	Derivado de Aminotiazol	1 validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular) 2 Ensayo de inhibición de h MAO in vitro	aminoácidos clave Phe 208 y Tyr444
1. Silychristin 2.Silybin 3. Rosmarinic acid, 4.Nordihydroguaiaretic acid, 5.Aurantiamide. Khan y Khatri (2024)	1.P2X7	Cribado virtual	1.Silicristina (-66,79) 2. Silibina -67.03) 3. Ácido rosmarínico -41,44 4.Ácido nordihydroguaiarético -49,32, 5. Aurantiamida -60,9	Fitoquímicos	1 validaciones informáticas (Propiedades ADMET, dinámica molecular)	Silicristina Tyr A: 295 Ala C: 91, Silibina Tyr C: 295, Ácido rosmarínico Lys C: 297 Ala C: 91, Ácido nordihydroguaiarético Ser C: 86; Ala C: 91, Aurantiamida Tyr A: 295; Tyr C: 295 Ala C: 91
1.IMPHY008934 (cloruro de cianidina), 2. IMPHY009589 (marmelina) 3. IMPHY006310 (ácido fólico) Yasmine et al. (2025)	1.c-Abl	Cribado virtual	1.(-8.36) 2.(-10.12) 3.(-6.52)	Fitoquímicos	1.validaciones informáticas (Propiedades ADMET,dinamica molecular, teoría funcional de densidad)	Puentes de Hidrógeno 1.GLU286, GLU316, MET318, ASP381 2.ILE313, THR315, ASP381
Creatina Kispotta et al. (2025)	1. MAO-B 2. ADORA2A	Docking molecular	1.(-5,51) 2. (-19)	Derivado de aminoácidos	1 Procedimiento experimental in vivo 2 Cuantificación de neurotransmisores	residuos como TYR271 están involucrados en enlaces de hidrógeno
1.DB04739 (norimatinib) 2 DB 07326 3.DB 11841 (entinostat) Rymbai et al. (2024)	1.c-Abl	Docking molecular	1.(-11,8) 2.-(11,8) 3.(-10,8)	Compuestos sintéticos	1.validaciones informáticas (Propiedades ADMET,dinamica molecular, teoría funcional de densidad)	Puentes de hidrógeno Glu286, Thr315, Met318, Asp381
1. KKRHKWR 2. RWRRKRL Gul (2025)	.1.α-sinucleína	Docking molecular	1.(-23,5) 2.(-23,8)	Heptapeptidos	1. validaciones informáticas (Propiedades ADMET,dinamica molecular, RMSD,RMSF)	Residuos Clave PRO117, ASP119 y GLU126

3.1 Alzheimer

El presente análisis sistemático busca integrar críticamente los resultados de los diferentes estudios centrados en identificar moléculas con actividad inhibitoria o neuroprotectora frente a las patologías de Alzheimer y Parkinson, centrándose en la interpretación comparativa de parámetros como la energía de afinidad, el tipo de ligando, las interacciones y residuos clave que se repitan frecuentemente. Con el fin de establecer criterios para mejores candidatos para fármacos

Dentro de la información recopilada se encontró la identificación de las principales dianas farmacológicas evaluadas mediante docking molecular. Para la enfermedad del Alzheimer se encontró que la acetilcolinesterasa (AChE) es la diana más predominante, especialmente ya que esta juega un papel fundamental en la degradación de acetilcolina y genera deterioro cognitivo. La alta frecuencia de estudio hacia esta diana refleja la importancia que esta representa para la enfermedad a su vez permite una mayor facilidad para realizar el docking molecular debido a la alta presencia de estructuras cristalográficas bien definidas. Así mismo, las dianas como BACE1 y GSK3 β también son objetivos estratégicos, vinculadas a la formación de placas beta-amiloide y la hiperfosforilación de proteínas tau, lo que a su vez señala que esta patología aborda múltiples mecanismos

Un aspecto relevante es la tendencia de identificación de moléculas con actividad multi target, diversas moléculas reportadas en la literatura presentan valores de afinidad simultánea para múltiples dianas terapéuticas como las mencionadas anteriormente (AChE, BACE1, GSK3 β) y receptores asociados a la inflamación. Este tipo de comportamiento en estas moléculas genera una ventaja frente a moléculas dirigidas hacia una sola diana, sobre todo en la enfermedad del Alzheimer que es tan compleja y multifactorial en donde las diferentes vías fisiopatológicas generan una progresión de la enfermedad. La capacidad de una molécula de generar efectos en diferentes dianas terapéuticas puede generar una mayor eficiencia terapéutica pero también generan desafíos en cuanto a su mecanismo y selectividad por la diana

3.2 Enfermedad De Parkinson

Analizando los estudios sobre la enfermedad de Parkinson, se nota una tendencia bastante clara, la mayoría prioriza ciertas dianas enzimáticas y proteínas relacionadas con el mantenimiento de la dopamina, los procesos de agregación de proteínas y la señalización celular. Dentro de este grupo, la monoamino oxidasa B (MAO-B) destaca como el objetivo terapéutico más repetitivo. Esto tiene sentido considerando que esta enzima participa en la degradación oxidativa de la dopamina y, al hacerlo, también genera especies reactivas de oxígeno, estas moléculas que tanto daño causan a las neuronas.

Los estudios analizados coinciden en que los compuestos dirigidos hacia la MAO-B exhiben una afinidad energética favorable, destacando moléculas con energías de unión inferiores a -10 kcal/mol. Si bien este perfil sugiere un alto potencial inhibitorio, la relevancia de estos hallazgos reside en la conservación de las interacciones dentro del bolsillo catalítico. De manera sistemática, residuos clave como Tyr398, Tyr435, Phe168 e Ile199 establecen puentes hidrofóbicos y de tipo π - π con los ligandos. Esta recurrencia estructural indica que tales contactos no son fortuitos, sino que representan puntos críticos de anclaje funcional necesarios para la formación de complejos estables.

El análisis permitió identificar otros blancos terapéuticos de gran relevancia que podrían diversificar el abordaje farmacológico de la enfermedad de Parkinson. En este contexto, la α -sinucleína destaca como un objetivo crítico, dada su participación directa en la génesis de agregados proteicos y cuerpos de Lewy. Los resultados del acoplamiento molecular sobre esta proteína revelaron un predominio de interacciones de carácter hidrofóbico, las cuales se ven estabilizadas por puentes de hidrógeno con los residuos Val74, Ala76 y Thr81. La naturaleza de estos contactos sugiere que los ligandos podrían interferir mecánicamente en la agregación fibrilar, planteando una alternativa prometedora frente a la inhibición enzimática clásica. El estudio extendió su alcance hacia proteínas emergentes como LRRK2 y c-Abl. Respecto a LRRK2, se observó que la afinidad de los compuestos está fuertemente ligada a regiones no polares, particularmente mediante interacciones con Val1091, Leu1107 y Met1105; este patrón de reconocimiento molecular resulta fundamental para la posible modulación de su actividad quinasa. Paralelamente, la quinasa c-Abl exhibió una red de enlaces de hidrógeno consistentes con los residuos

Glu286, Thr315 y Asp381. Esta conectividad no solo refuerza la estabilidad del complejo proteína-ligando, sino que también apunta a una intervención estratégica en las vías de señalización celular que subyacen a la neurodegeneración. La identificación de dianas como P2X7, ADORA2A y PI3K γ propone un marco de acción centrado en la neuroprotección y la modulación de respuestas inflamatorias. Destaca, sobre todo, el vínculo de ciertos compuestos con el receptor P2X7, cuya capacidad para regular la neuroinflamación resulta crítica ante el creciente consenso sobre el impacto de este fenómeno en la progresión del Parkinson.

La diversidad estructural de los compuestos analizados incluye desde flavonoides y alcaloides hasta péptidos, derivados sintéticos y fármacos reposicionados evidencia la amplitud de enfoques actuales en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. En este sentido, se destaca una tendencia recurrente: las moléculas con núcleos aromáticos y sistemas conjugados suelen propiciar interacciones de tipo π - π y contactos hidrofóbicos. Estas fuerzas no solo son comunes, sino que parecen determinantes para consolidar la estabilidad del complejo ligando-proteína dentro de los sitios activos evaluados. Este panorama refuerza la idea de que el estudio *in silico* de la enfermedad de Parkinson ha superado la etapa centrada únicamente en la inhibición de la MAO-B. Actualmente, la transición hacia un modelo de múltiples dianas y mecanismos de acción diversos no es solo una tendencia metodológica, sino una respuesta necesaria ante la naturaleza multifactorial y compleja de esta patología.

3.3 Dianas más estudiadas

En la presente revisión sistemática se emplearon diferentes metodologías como el docking molecular, cribado virtual, y QSAR para llevar a cabo la identificación de compuestos con potencial inhibitorio y neuroprotector para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. En la mayoría de estudios, las herramientas bioinformáticas se complementaron con RMSD, simulación de dinámica molecular, y validación experimental *in vivo* o *in vitro*.

Principales dianas encontradas para Alzheimer

1. Acetilcolinesterasa (AChE)
2. Enzima de Escisión de (BACE1)
3. Glucógeno Sintasa Quinasa 3 beta (GSK-3 β)
4. Proteínas relacionadas con β -amiloide

Principales dianas encontradas para Parkinson

1. Monoamino oxidasa B (MAO-B)
2. alfa-sinucleína
3. Quinasa de Repetición Rica en Leucina 2 (LRRK2)

Principales moléculas encontradas

1. Compuestos naturales y fitoquímicos
2. Derivados sintéticos modificados
3. Bibliotecas virtuales llevadas a cribado virtual

Moléculas Multitarget

AChE: Se encontró que más 15 moléculas diferentes entre (sintéticas y naturales) se unen a esta diana entre estas encontramos:

1. **Flavonoides:** apigenina, catequina, karanjin, biflavona
2. **Alcaloides:** anhidro licorina, galantindol
3. **Péptidos:** β -caso morfina
4. **Derivados sintéticos:** tiazolo indazol, succinimidas, pirazolina-tiazol, cumarinas
5. **Fármacos:** Desketoprofeno

MAO-B: Esta diana terapéutica también presentó varias moléculas multitarget

1. **Flavonoides:** Chalconas
2. **Alcaloides:** pirimidinas
3. **Iso Polifenoles:** Furano Isoflavonas
4. **Quinonas:** Antraquinonas

GSK3 β : En esta diana terapéutica se encontraron una mezcla de metabolitos secundarios de plantas (fitoquímicos) y un fármaco sintético

1. **Sesquiterpeno lactona:** Artemisinina
2. **Alcaloides:** Capsaicina
3. **Glucósidos:** Saponinas
4. **Furano Flavonoide:** Karanjin
5. **Saponina esteroideal:** shataravin IV
6. **Compuesto sintético:** Dolutegravir

3.4 Dianas más relevantes

De la mayoría de dianas evaluadas, la acetilcolinesterasa (AChE), represento el mayor número de moléculas estudiadas con más de 15 compuestos diferentes, a continuación, seguida por la monoamino oxidasa (MAO-B) y la beta secretasa (BACE-1). Este hallazgo concuerda con la literatura donde la hipótesis colinérgica es eje central en el tratamiento sintomático del Alzheimer y para el Parkinson la diana MAO-B (Stocchi et al., 2016; Cummings et al., 2019).

Especificidad de diana y convergencia de residuos

- AChE: Tanto derivados sintéticos como (Pirazolina-tiazol y compuestos naturales análogos estigmasterol convergen en los residuos **Trp286 (PAS)** y **Tyr337/His447 (CAS)**. Esta interacción dual (sitio periférico y catalítico) es la estrategia más robusta para evitar la agregación de beta-amiloide inducida por la AChE, lo que posiciona a estas moléculas como agentes modificadores de la enfermedad y no sólo sintomáticos.
- MAO-B: La estabilización de complejos mediante **Tyr398 y Tyr435** cerca del cofactor FAD es una constante en los inhibidores evaluados (ej. Selegilina, Genisteína). La formación de puentes de hidrógeno con **Cys172** parece ser un determinante crítico para la selectividad frente a la isoforma MAO-A.
- GSK3 β : Los residuos **Asp200, Phe67, Lys85 y Gln185** son clave. Dolutegravir (aprobado para VIH) mostró interacciones estables con estos residuos, lo que abre la posibilidad de reposicionamiento de fármacos para enfermedades neurodegenerativas, una estrategia cada vez más popular (Cacabelos, 2017).

3.4.1 Interpretación de energías de Unión

Es importante resaltar la dispersión de los valores de energía de unión hallados en la presente revisión que contienen valores desde (-4,0 hasta -130,4 kcal/mol). los valores entre (-6 y -10 kcal/mol) son los más frecuentes y consistentes, representando interacciones no covalentes clásicas entre el ligando y la proteína mediante puentes de hidrógeno, apilamiento pi-pi y fuerzas de van der Waals. Estos rangos son relevantes fisiológicamente ya que se relacionan mejor con los ensayos experimentales de inhibición enzimática (IC₅₀ en el rango de 0,1–10 μ M) (Wang et al., 2016).

Valores entre (-10 y -20 kcal/mol) representan energías de unión muy altas, aunque son posibles en sistemas biológicos (biotina-avidina, -18 kcal/mol), resultan sumamente eficaces como inhibidores de enzimas convencionales. En el anexo 1, compuestos como el derivado 45,934,388 frente a DYRK1A (-13,3) o el derivado de pirimidina frente a MAO-B (-12,8) podrían ser candidatos realistas si se confirma su inhibición experimentalmente

Valores inferiores (-20 kcal/mol): estos valores se deben principalmente ciertos tipos de programas utilizados para el docking molecular o errores metodológicos. Como en los casos de la Biflavona (-130,3 kcal/mol), Calomelanol

(-107,98 kcal/mol) y derivados de tacrina (-63 kcal/mol), sugiere errores en la parametrización del software o colapso del ligando en el sitio

3.4.2 Comparación entre moléculas naturales y sintéticas

Moléculas naturales (alcaloide, flavonoides, polifenoles): fitoquímicos como el Karanjin y la Capsaicina inhiben diversas dianas como (AChE/MAO-B) Su principal ventaja reside en su baja toxicidad inherente y en su capacidad para modular tanto múltiples nodos de la red patológica del Alzheimer y Parkinson como las rutas de señalización de supervivencia celular (AKT1/SIRT1). Sin embargo, también se presentan dificultades como la baja biodisponibilidad oral (Anand et al., 2007).

Moléculas Sintéticas: Los híbridos, como el N-sinapil-memantina [31] o los andamios de oxadiazol-tiadiazol [38] estas presentan energías de unión más optimizadas hacia dianas específicas. El diseño de estas moléculas permite integrar componentes que impactan tanto en el sistema colinérgico como en el receptor NMDA. Esta combinación logra una respuesta farmacodinamia conjunta, alcanzando niveles de eficacia que los compuestos naturales aislados no logran replicar por sí mismos. Su principal desventaja es que pueden presentar toxicidad impredecible.

3.4.3 Clasificación de los compuestos

En cuanto a la naturaleza química de los ligandos, se observó una clara tendencia hacia los compuestos de origen natural, sobre todo flavonoides, alcaloides y terpenos, muchos de los cuales presentaron afinidades comparables e incluso superiores a las de ciertos compuestos sintéticos que se utilizaban como referencia. Esto refuerza la idea de que los productos naturales siguen siendo una fuente valiosa de nuevas moléculas con potencial farmacológico. No obstante, tanto los compuestos sintéticos como los fármacos reposicionados también mostraron un buen desempeño, lo que apunta a que lo más prometedor no es elegir un enfoque por encima del otro, sino integrar ambas estrategias en el proceso de descubrimiento de fármacos.

3.5 Programas utilizados en los estudios analizados

1. Docking Molecular: Los programas más utilizados fueron Auto dock, Auto dock Vina (el más reportado), Glide y GOLD.
2. Dinámica Molecular: Los programas utilizados fueron GROMACS, AMBER, DESMOND
3. Visualización y análisis de interacciones: Los programas utilizados fueron Pymol, y Discovery Studio, LigPlot
4. Cribado Virtual: Los programas más utilizados fueron PyRx y ZINC database
5. QSAR y Modelo Predictivo: Los programas utilizados fueron QSAR Toolbox y MOE
6. Predicción ADMET: Los programas utilizados fueron Swiss ADME y pkCSM
7. Preparación de estructuras: Los programas utilizados fueron Open Babel y Chimera

Preparación de ligandos y receptores

La formación de ligandos y receptores es un paso crucial en las investigaciones de interacción molecular, pues la confiabilidad de los resultados adquiridos se basa mayormente en ello. De acuerdo con el análisis de los artículos estudiados, es evidente que los autores emplearon protocolos muy estandarizados, con pequeñas modificaciones dependiendo del software usado y de las moléculas analizadas.

Respecto a la preparación de receptores, la mayoría de los estudios se basaron en estructuras tridimensionales obtenidas del Protein Data Bank (PDB), seleccionando aquellas con alta resolución cristalográfica, lo cual es fundamental para garantizar la precisión en la definición del sitio activo. Posteriormente a las descargas de las estructuras se realiza un procedimiento de limpieza. Este proceso implica la eliminación de moléculas de agua cristalizada y ligandos cristalizados que puedan obstaculizar los enlaces. Se realiza la asignación de cargas a hidrógenos polares y cargas parciales de gasteiger. Además, varios estudios destacaron la necesidad de ajustar la geometría del receptor al utilizar herramientas como Auto dock tools, discovery estudio o Schrödinger. En los casos más complejos se realizó homología lo que permite la creación de modelos tridimensionales partiendo de proteínas con una secuencia similar. En estos casos resulta importante para aquellos receptores con menor

información estructural. Además, la definición del sitio activo se basa en la posición del ligando cocrystalizado o los residuos catalíticos de la literatura. Permitiendo realizar las simulaciones dentro regiones biológicamente activas

Para la preparación de los ligandos se siguió una metodología rigurosa. Las estructuras químicas se extrajeron de bases de datos como PubChem o utilizando software de estructuras químicas para dibujarlos. Posteriormente estas se optimizaron geométricamente para obtener conformaciones de menor energía lo que es fundamental para representar con precisión su estado más probable en condiciones fisiológicas. Fue importante realizar conversiones de formatos (sdf a pdb o pdbqt) en algunos softwares para su compatibilidad con otros programas de acoplamiento molecular. En este proceso se añaden átomos de hidrógeno, asignan cargas parciales y de enlaces rotables, permitiendo que los ligandos adopten diferentes conformaciones durante las simulaciones estudios más exhaustivos y grandes bibliotecas de compuestos como los flavonoides se realiza un cribado preliminar mediante las propiedades fisicoquímicas generando mejores candidatos

En algunos artículos particularmente en aquellos con metodologías rigurosas, es importante resaltar que la preparación de ligandos involucro la evaluación de parámetros como la protonación a PH fisiológico, lo cual tiene repercusiones directas en la interacción con el sitio activo del receptor. Asimismo, en estudios más exhaustivos los complejos ligando-receptor obtenidos del acoplamiento molecular fueron llevados a dinámica molecular validando su estabilidad de las interacciones en condiciones más cercanas a un entorno biológico real

En general, se puede afirmar que la preparación de ligandos y receptores en los artículos revisados sigue los principios fundamentales de la química computacional aplicada al diseño de fármacos. Sin embargo, existe una clara diferencia entre los estudios básicos, que se limitan al acoplamiento molecular, y los estudios más completos que incorporan la optimización estructural, la validación mediante dinámica molecular e incluso la correlación con datos experimentales. Esta diferencia metodológica es clave desde una perspectiva farmacéutica, ya que impacta directamente en el poder predictivo de los resultados y su potencial aplicación en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

3.6 Estudios De Dinámica Molecular

La dinámica molecular fue utilizada como una herramienta complementaria al docking molecular, con el fin de validar la estabilidad del complejo ligando-receptor cuando se simulan condiciones fisiológicas realistas. Los estudios de dinámica molecular iniciaron con la selección de complejos ligando-receptor con la mayor afinidad. Esta preselección es de suma importancia, ya que permiten enfocarse en complejos con mayores probabilidades de interacción. Posteriormente se prepararon los complejos para la simulación mediante asignación de campos de fuerza adecuados como, OPLS o AMBER, los cuales realizan una descripción matemática de las interacciones entre los átomos del sistema, al definirse los parámetros utilizados, los sistemas seleccionados se solventaron en cajas explícitas de agua utilizando modelos como el TIP3P, permitiendo simular el complejo en condiciones fisiológicas, así mismo se añadieron iones (como Na^+ o Cl^-) para neutralizar las cargas totales del sistema y reproducir condiciones electrostáticas, ya que las interacciones electrostáticas desempeñan un papel fundamental en la estabilidad complejo-ligando, los sistemas fueron sometidos a un proceso de minimización de energía con el fin de eliminar tensiones estructurales y colisiones estéricas que se hayan generado durante la fase inicial, luego se realiza la fase de equilibrio determinado condiciones como NVT (número de partículas, volumen y temperatura constantes) y NPT (número de partículas, presión y temperatura constantes). El ajuste de estos parámetros termodinámicos permiten estabilizar los sistemas y generar una simulación más productiva

En la mayoría de las simulaciones se llevaron a cabo en un tiempo (100 nanosegundos), este tiempo está establecido como un estándar para la evaluación de estabilidad de complejos moleculares. Durante este tiempo se evalúan parámetros del comportamiento dinámico del sistema, como el RMSD un parámetro que mide la desviación estructural del complejo desde su estado inicial, en la mayoría de artículos que presentaban esta variable se encontraron valores relativamente estables de RMSD lo que indica que se llegó a un estado de equilibrio sugiriendo interacciones entre ligando-receptor favorables. De manera complementaria también se evaluó el RMSF que permite la identificación de flexibilidad de residuos específicos, algunos artículos también incluyeron el rango de giro proporcionando información de la compactación estructural. Un aspecto importante es el análisis de las diferentes interacciones ligando-receptor, como lo son enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, enlaces $\pi-\pi$ y los residuos clave. La mayoría de los estudios utilizaron proteínas cristalográficas del PDB y validaron el enfoque de acoplamiento comparando nuevamente el ligando cristalizado ($\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$)

La simulación de dinámica molecular de los diversos artículos demostró que la mayoría de los complejos llega a un nivel de estabilidad estructural dentro de los primeros 10 -25 ns de simulación. En la mayoría de estudios, los ligandos mostraron fluctuaciones por debajo de 2 Å, mientras que los valores RMSD de la proteína a menudo oscilaron entre 1 y 3 Å. Estos resultados se interpretan como la conservación en la unión de los compuestos y formación de complejos termodinámicamente estables. Además de estos resultados las energías de unión reportadas estuvieron principalmente en el rango de -6 a -12 kcal/mol, considerando estos valores. Los compuestos más prometedores fueron aquellos con valores inferiores a -8 kcal/mol y mostraron similitudes e incluso algunos superaron la afinidad de los inhibidores con fármacos de referencia. En las interacciones proteína-ligando se pudieron identificar puentes de hidrógeno catalíticos, interacciones π - π con residuos hidrofóbicos dentro del bolsillo activo. En los estudios de cribado virtual se seleccionaron compuesto líderes basados en energías de unión más favorables, interacciones con residuos catalíticos y propiedades ADMET aceptables

3.7 Validación Experimental

Los estudios de docking molecular no se limitaron simplemente a las aproximaciones *in silico* y dinámica molecular, sino también a validaciones experimentales además de las predicciones farmacocinéticas.

Inicialmente uno de los enfoques evaluados en los artículos son las propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción,) esta prueba permite evaluar el comportamiento farmacocinético de los compuestos mediante parámetros como permeabilidad intestinal, la solubilidad, la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica e interacciones con el citocromo P450. Estos tipos de análisis son decisivos ya que una molécula sin las condiciones adecuadas del perfil ADME puede fracasar a pesar de presentar afinidad con una diana terapéutica, adicionalmente se aplicaron las reglas de lipinski a las moléculas evaluadas ya que estas indican parámetros fisicoquímicos permitiendo conocer si un fármaco puede ser administrado por vía oral. En los estudios analizados, muchas moléculas cumplieron con estos criterios lo cual indica candidatos a fármacos orales sin embargo también hay ciertas moléculas que por su complejidad estructural no cumplieron con estas reglas, aunque no cumplan estas reglas no anulan su posible actividad biológica pero sí problemas en la formulación y biodisponibilidad

Los ensayos de validación experimental destacan principalmente ensayos *in vitro* de inhibición enzimática, los cuales permiten verificar la actividad de los compuestos identificados mediante estudios computacionales. Especialmente se evaluaron enzimas como la (AChE y BChE), estos ensayos determinan valores IC₅₀, indicando la concentración necesaria para inhibir el 50% de las actividades. En los artículos con mayor validación se observó que algunos compuestos individuales presentaron actividad inhibitoria significativa, aun así, en muchos casos valores inferiores a fármacos de referencia. Esto representa resultados importantes ya que evidencia la potencia inhibitoria de las moléculas que podría ser modificado en su estructura o formulación. Además de que en algunos estudios se evaluaron múltiples dianas farmacológicas para la misma enfermedad indicando la posibilidad de fármacos multiobjetivo, ampliando el espectro de acción del compuesto hacia la neuroprotección

La relación entre los resultados *in silico* y los datos experimentales, se evidenció que en aquellos artículos con mayores estudios experimentales y metodológicos, se encontró una relación entre la energía de afinidad obtenida y la actividad inhibitoria observada *in vitro* fortaleciendo la validez de las predicciones computacionales sin embargo no se puede depender solo de los métodos computacionales es necesario la validación experimental, la integración de estudios ADME, reglas de lipinski y ensayos experimentales son una estrategia en el proceso de identificación de moléculas para posibles fármacos. No obstante, se evidencia una variabilidad en la profundidad de los análisis entre los artículos, debido a que aquellos que aportan mayor confiabilidad en la información cuentan con múltiples validaciones entre lo computacional y lo experimental

Los artículos se clasificaron de acuerdo a su nivel de validación experimental:

- Nivel 1: Aquellos artículos que solo incluyen docking molecular y cribado virtual, no utilizaron más herramientas bioinformáticas para su validación computacional
- Nivel 2: Aquellos artículos que incluyen docking molecular y utilizaron otras herramientas para su validación computacional como dinámica molecular, propiedades ADMET, reglas de lipinski y toxicidad

- Nivel 3: Aquellos artículos que incluyen docking molecular, validaciones computacionales y validación *in vitro* o *in vivo*

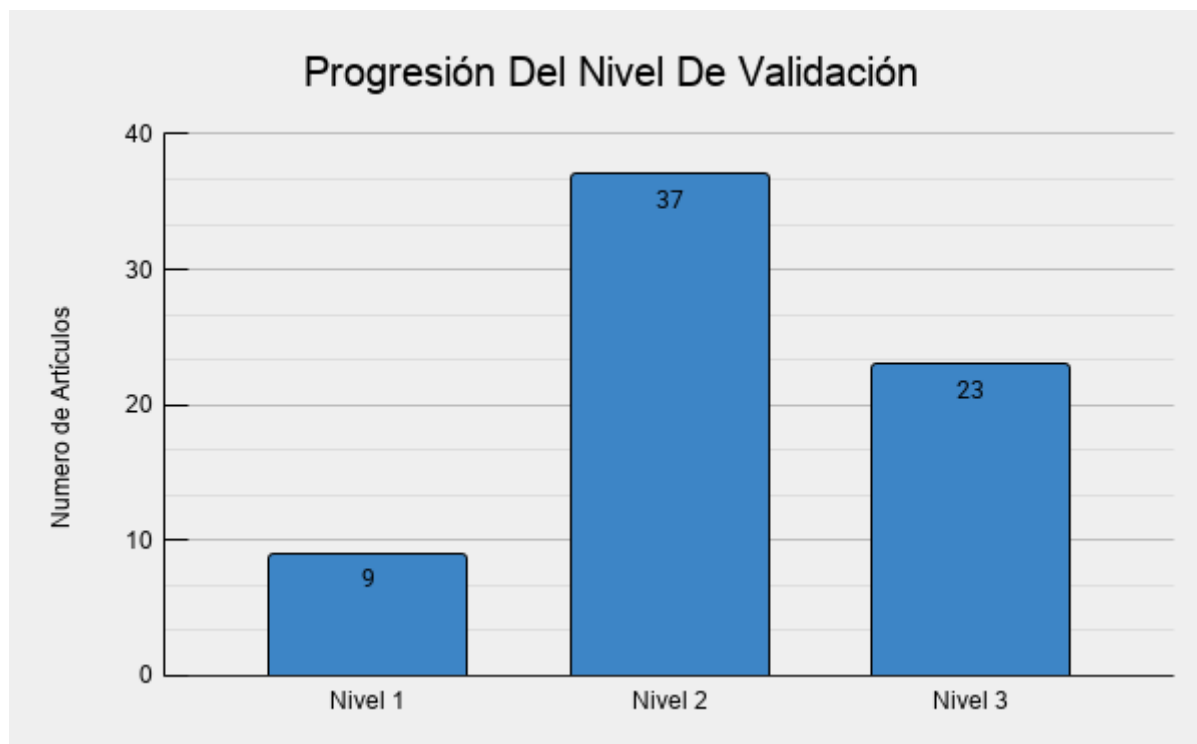


Gráfico 1. Niveles de validación experimental fuente elaboración propia

De acuerdo con el gráfico y los estudios seleccionados y evaluados se encontró que el 66,7 % de los estudios no llegaron a realizar estudios experimentales y solo el 33,3 % de los estudios llegaron a estudios experimentales

3.8 Energías de Afinidad

Los resultados obtenidos en los diferentes artículos abarcan un rango relativamente amplio, situándose la mayoría entre -6 y -10 kcal/mol, lo cual es un indicador de interacciones moleculares moderadamente estables. También se encontraron compuestos con energías de afinidad superiores a estos valores, alcanzando valores por debajo de los -10 kcal/mol e incluso en algunos casos valores por debajo de -20 kcal/mol. Aunque estos resultados pueden interpretarse como interacciones con un mayor poder inhibitorio, es necesario esclarecer que hay que tomar estos valores con precaución, estas cifras tan bajas pueden indicar diferencias entre los métodos de docking, el software utilizado, los algoritmos de scoring, la preparación del sistema y las condiciones de la simulación. Esta variabilidad en cuanto a la metodología es una de las principales limitaciones del docking molecular, la falta de estandarización en los protocolos, lo que dificulta la comparación directa entre diferentes estudios

Más allá de los valores energéticos, el análisis de las interacciones ligando-receptor permite obtener información con un mayor peso biológico. En el caso de AChE, es relevante la incidencia de ciertos residuos catalíticos como (Trp86, Ser203 y His447) aparecen involucrados en los complejos estudiados. Todos estos residuos forman parte del sitio activo y juegan un papel fundamental en la catálisis enzimática. A su vez la participación de residuos de sitio aniónico periférico como (Tyr72 y Trp286), lo que posiciona estas moléculas como candidatos prometedores para el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad. Este patrón de conservación estructural, observado

en múltiples estudios, refuerza la idea de que la eficacia inhibitoria no solo depende únicamente de una alta afinidad, sino de la capacidad del ligando para acoplarse a regiones funcionales críticas de la enzima. En BACE1, los residuos como (Asp32, Tyr71 y Gln73) aparecen repetidamente en los análisis, lo que indica un sitio catalítico altamente conservado y genera una mayor validez de los modelos que se usaron. En el caso de GSK3 β la interacción con (Asp200 y Leu188) sugiere que podría haber una modulación de su actividad quinasa lo que es consecuente con el papel de esta enzima en la fosforilación de proteínas relacionadas con procesos neurodegenerativos. En conjunto, estos resultados demuestran que identificar residuos clave es, más que un dato aislado, un criterio fundamental para evaluar el verdadero potencial terapéutico de un compuesto mucho más que fijarse solo en los valores de energía de unión.

3.9 Alzheimer y Parkinson

El análisis de las patologías genera tanto convergencias como divergencias respecto a las dianas terapéuticas, ambas patologías comparten una base neurodegenerativa ocasionada por el depósito de proteínas mal plegadas y alteración de procesos celulares esenciales, al realizar un análisis en las dianas terapéuticas predominantes, se nota una diferencia. En el caso del Alzheimer se enfocan en enzimas como la acetilcolinesterasa, BACE1, y GSK3 β , dianas relacionadas a la transmisión colinérgica y la génesis de depósitos amiloides, A comparación del Parkinson que se centra principalmente en la monoamino oxidasa B y en proteína implicadas en la agregación de alfa sinucleína. Estas diferencias no se deben solamente a las fisiopatologías particulares de cada enfermedad sino en la forma que se han orientado las herramientas computacionales en blancos específicos. En el caso del Alzheimer es más diversificada y enfocada en múltiples mecanismos lo que explica mayor cantidad de compuestos multitarget. En la enfermedad del Parkinson aunque existen algunas moléculas multitarget, la tendencia se ha centrado en la diana MAO-B y algunas proteínas dirigidas hacia LRRK2 y c-Abl. En cuanto a las afinidades de unión ambos grupos de estudio presentan rangos similares entre (-6 y -10 kcal/mol), con algunos compuestos que destacan por valores más bajos, se destaca los valores de afinidad extremadamente negativos obtenidos para el Parkinson de moléculas como péptido y metabolitos, lo que podría generar interacciones favorables sin embargo son faltantes de estudios experimentales más rigurosos

En cuanto a las interacciones moleculares, resulta llamativa la conservación de residuos clave para cada diana, lo que sugiere que la eficacia de cada ligando depende de la capacidad para interactuar con las regiones críticas. La diferencia estructural entre las proteínas implicadas en cada enfermedad genera patrones de interacción específicos, y que el diseño de fármacos sea específico de cada blanco terapéutico. Un hallazgo importante es la presencia de compuestos con actividad potencial para ambas patologías, dirigiendo hacia mecanismos moleculares compartidos como una estrategia farmacológica como un fármaco de amplio espectro enfocándose en el estrés oxidativo, inflamación y disfunción mitocondrial

En cuanto a la validación experimental, ambas patologías tienen una limitación similar: la mayoría de los estudios se hallan aún en fases preliminares, con una proporción reducida de compuestos que llegan a ser evaluados en modelos biológicos. Exponiendo la necesidad de consolidar el paso desde la predicción computacional hasta la confirmación experimental, a fin de poder corroborar la relevancia biológica real de los candidatos identificados.

4.0 Limitantes: Es preciso informar que en los diversos artículos recopilados se evaluaron una gran cantidad de moléculas sin embargo solo se tomaron aquellas moléculas reportadas como las más prometedoras. También aquellas moléculas que reportaban validaciones *in vivo* o *in vitro* como aquellas moléculas más relevantes en la presente revisión. Los estudios analizados evidencian una adecuada aplicación de metodologías computacionales para el diseño de nuevos fármacos para las patologías de Alzheimer y Parkinson sin embargo se evidencio que no todos los artículos alcanzan el mismo nivel de profundidad y validaciones experimentales, algunos estudios se limitan a reportar parámetros básicos y otros estudios fueron más exhaustivos. Es importante señalar la importancia de combinar las herramientas bioinformáticas y la validación experimental ya que a pesar de que las herramientas ofrecen predicciones sobre el comportamiento del complejo ligando-receptor el verdadero valor lo ofrecen los datos biológicos reales

Los siguientes dominios de sesgo fueron considerados:

1. Sesgo por selección. Se consideró si el estudio explicita los criterios de inclusión y exclusión, así como la justificación para la selección de los compuestos y dianas terapéuticas.
2. Sesgo por información. Se consideró si el estudio fue transparente sobre la descripción minuciosa de los procedimientos metodológicos, como preparación de proteínas y ligandos, parámetros de acoplamiento molecular, software usado y condiciones de simulación.
3. Sesgo por reporte. Se evaluó si los resultados fueron presentados en su totalidad, como valores de afinidad, interacciones moleculares relevantes y validaciones complementarias (dinámica molecular, estudios ADMET), entre otros aspectos; además de si se evitó omitir resultados negativos.
4. Sesgo por validación. Se evaluó si se reportó o no la presencia o ausencia de validación experimental (in vitro o in vivo) y si los resultados computacionales fueron reproducibles mediante técnicas complementarias.
5. Sesgo metodológico. Considerando protocolización del análisis (uso de controles positivos, re docking, validación del docking y consistencia en los criterios usados para evaluar afinidad).

Según el incumplimiento a los criterios mencionados anteriormente, cada estudio fue clasificado cualitativamente en tres categorías respecto al riesgo de sesgo:

Criterios de clasificación

1. Bajo riesgo de sesgo: Estudios que presentan metodologías bien descritas, uso de múltiples herramientas para la validación (dinámica molecular, ADMET), presentación completa y reproducible de los resultados.
2. Riesgo moderado de sesgo: Estudios con metodología aceptable, pero con limitaciones en la validación o descripción de los procedimientos.
3. Alto riesgo de sesgo: Estudios con información incompleta, falta de validación, poca transparencia metodológica o presentación parcial de resultados.

1. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permitió consolidar la evidencia sobre el papel de las herramientas *in silico* en la búsqueda de compuestos neuroprotectores para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Del análisis crítico de la literatura se concluye que las herramientas de docking molecular en acompañamiento con dinámica molecular, reglas de lipinski y propiedades ADME, pueden considerarse un enfoque sólido para las etapas iniciales del descubrimiento de fármacos, permitiendo priorizar compuestos de acuerdo a su energía de afinidad, estabilidad y potencial biológico.

Los objetivos moleculares identificados en la búsqueda AChE, BACE1, GSK-3 β , fueron las principales dianas identificadas para Alzheimer y MAO-B y alfa-sinucleína para la enfermedad de Parkinson. Lo que fortaleció la idea de que ambas enfermedades son multifactoriales lo que dificulta la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos. Las recurrencias con residuos catalíticos partículas sugieren que la energía de unión podría no ser el único factor determinante de la eficacia del compuesto, las interacciones con grupos funcionales probablemente sea una característica importante.

Cabe destacar que los compuestos multi-target fueron prevalentes, especialmente las moléculas de origen natural. Esto respalda la premisa de que las estrategias de tratamiento multi-target, mediante la modulación de múltiples vías patológicas, son más eficaces que los enfoques tradicionales de un solo objetivo. Se observó una brecha evidente entre los resultados computacionales y la validación experimental; la mayoría de los estudios no avanzaron a pruebas in vitro o in vivo. Las principales limitaciones encontradas fueron la heterogeneidad en los protocolos de simulación y los algoritmos de puntuación no estandarizados. Por lo tanto, se propone como futura

línea de investigación el desarrollo de metodologías integradas que combinen el modelado computacional, la validación experimental progresiva y el análisis farmacocinético avanzado.

Se propone la hipótesis que la integración de estrategias multi-target y de reposicionamiento de fármacos y uso de compuestos naturales permitiría avanzar más rápido en el desarrollo de terapias eficaces y accesibles para enfermedades neurodegenerativas.

2. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para culminar este proceso académico y personal. Su guía y bendición fueron fundamentales en cada etapa de este trabajo.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres, quienes han sido mi mayor apoyo y motivación a lo largo de este proceso académico. Gracias por su esfuerzo, comprensión, confianza y acompañamiento incondicional en cada etapa de mi formación profesional. Su ejemplo y dedicación han sido fundamentales para alcanzar este logro.

Finalmente, agradezco al profesor y hors ciro por compartir sus conocimientos, orientación y experiencia a lo largo de mi formación académica. Sus enseñanzas y acompañamiento contribuyeron significativamente al desarrollo de esta investigación y a mi crecimiento profesional.

3. DECLARACIÓN DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

4. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abolaji, A. O., Adedara, A. O., Madu, J. C., Owalude, O. T., Ogunyemi, O. M., Omoboyowa, D. A., Omege, F. B., Whitworth, A. J., & Aschner, M. (2025). Experimental and computational insights into the therapeutic mechanisms of resveratrol in a *Drosophila* α -synuclein model of Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 15(1), 17769. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00698-9>
- Ahammad, I., Chowdhury, Z. M., Bhattacharjee, A., Ahmed, S. S., Akter, F., Hossain, M. U., Das, K. C., Keya, C. A., & Salimullah, M. (2023). Structure-based pharmacological screening, molecular docking and dynamic simulation reveals Dexketoprofen as a repurposable drug against Alzheimer's disease. *Informatics In Medicine Unlocked*, 43, 101380. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2023.101380>
- Ajala, A., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., Abechi, S. E., Ramu, R., & Al-Ghorbani, M. (2023). Natural product inhibitors as potential drug candidates against Alzheimer's disease: Structural-based drug design, molecular docking, molecular dynamic simulation experiments, and ADMET predictions. *Journal Of The Indian Chemical Society*, 100(5), 100977. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2023.100977>
- Alhassan, H. H., Surti, M., Adnan, M., & Patel, M. (2025). Elucidation of Artemisinin as a Potent GSK3 β Inhibitor for Neurodegenerative Disorders via Machine Learning-Driven QSAR and Virtual Screening of Natural Compounds. *Pharmaceuticals*, 18(6), 826. <https://doi.org/10.3390/ph18060826>

- Ali, R., Alam, A., Rajput, S. K., & Ahmad, R. (2022). Pharmacotherapeutics and molecular docking studies of alpha-synuclein modulators as promising therapeutics for Parkinson's disease. *Biocell*, 46(12), 2681-2694. <https://doi.org/10.32604/biocell.2022.021224>
- Allegrezza, S. (2014). Handkommentars zum Rechtshilferecht in Strafrecht. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Alrouji, M., Alhumaydhi, F. A., Abdulmonem, W. A., Sharaf, S. E., Shahwan, M., Majarisi, T., Atiya, A., & Shamsi, A. (2023). Identifying β -secretase 1 (BACE1) inhibitors from plant-based compounds: an approach targeting Alzheimer's therapeutics employing molecular docking and dynamics simulation. *Molecular Diversity*, 28(5), 2967-2980. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10726-3>
- Alzarea, S. I., Alsaidan, O. A., Alhassan, H. H., Alzarea, A. I., Alsahli, T. G., Alharbi, M., Afzal, M., & Mantargi, M. J. S. (2025). Neuraminidase as a novel therapeutic management strategy for Alzheimer's disease: evidenced through molecular docking, molecular dynamic simulation and gene expression analysis. *Frontiers In Chemistry*, 13, 1574702. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1574702>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807-818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Asl, A. S. S., Sayahi, M. H., Hashempur, M. H., Irajie, C., Alaeddini, A. H., Ghafouri, S. N., Noori, M., Dastyafteh, N., Mottaghipisheh, J., Asadi, M., Larijani, B., Mahdavi, M., & Iraj, A. (2025). Cinnamic acid conjugated with triazole acetamides as anti-Alzheimer and anti-melanogenesis candidates: an in vitro and in silico study. *Scientific Reports*, 15(1), 655. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83020-3>
- Barragán, A. G., Gómez, I. E., & Cuesta, D. I. L. (2024). Social patterning of cognitive impairment in Colombia: evidence from the SABE 2015 study. *BMC Geriatrics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05432-0>
- Boulaamane, Y., Touati, I., Qamar, I., Ahmad, I., Patel, H., Chandra, A., Britel, M. R., & Maurady, A. (2024). In silico Discovery of Dual Ligands Targeting MAO-B and AA2AR from African Natural Products Using Pharmacophore Modelling, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulations. *Chemistry Africa*, 7(8), 4337-4359. <https://doi.org/10.1007/s42250-024-01074-2>
- Cacabelos, R. (2017). Parkinson's disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(3), 551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>
- Chakravarthi, P., Patra, B., Wali, S., & Karki, S. S. (2026). Investigation of pyrimidine derivatives for Parkinson's disease: An integrated approach of network pharmacology, molecular docking, and MD simulation. *Journal Of The Indian Chemical Society*, 103(2), 102390. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2025.102390>
- Chen, C. (2024). Facing two challenges: Alzheimer and Parkinson. *Archives of Alzheimer's and Parkinson's Disease*, 1(1), 1-3.
- Chikhale, H. U., & Rishipathak, D. D. (2026). Design, synthesis, in silico modelling, and in vitro neuroprotective evaluation of Benzo[D]oxazole-1,3,4-oxadiazole hybrids. *In Silico Research In Biomedicine*, 2, 100272. <https://doi.org/10.1016/j.insr.2026.100272>

- Cruz-Vicente, P., Passarinha, L. A., Silvestre, S., & Gallardo, E. (2021). Recent Developments in New Therapeutic Agents against Alzheimer and Parkinson Diseases: In-Silico Approaches. *Molecules*, 26(8), 2193. <https://doi.org/10.3390/molecules26082193>
- De Jesus Silva, A. C., Santos, A. B. B. D., Barcelos, M. P., De Paula Da Silva, C. H. T., & Da Silva Hage-Melim, L. I. (2025). Pharmacophore-Based Virtual Screening of Alkaloids and Flavonoids for Designing Drugs with Inhibitory Activity on the Enzyme Monoamine Oxidase B. *Applied Sciences*, 15(18), 10162. <https://doi.org/10.3390/app151810162>
- Del Milagro Teran, M., Tomas-Grau, R. H., Soliz-Santander, E. S., Guayán, M. L., Isa, V. B., Mercado, A. L., Avila, C. L., Sosa-Padilla, B., Cruz, H., Ciss, I., Besnault, P., Socias, S. B., Pingitore, E. V., Ferrié, L., Raisman-Vozari, R., Michel, P. P., Figadère, B., Chehín, R. N., & Ploper, D. (2025). DDOX expands the repertoire of tetracyclines for Parkinson's disease by preventing the cellular uptake and intracellular impact of α -synuclein preformed fibrils. *Scientific Reports*, 15(1), 37769. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15991-w>
- Devi, D., Quasmi, M. N., Yeole, K., Gupta, P., Jangra, A., & Kumar, D. (2025). In-silico repurposing of imeglimin against Alzheimer's disease using network pharmacology, molecular docking and molecular dynamic simulations approaches. *In Silico Research In Biomedicine*, 2, 100155. <https://doi.org/10.1016/j.insr.2025.100155>
- Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J. M., Lydon, N. B., Kantarjian, H., Capdeville, R., Ohno-Jones, S., & Sawyers, C. L. (2001). Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal Of Medicine*, 344(14), 1031-1037. <https://doi.org/10.1056/nejm200104053441401>
- El-Halaby, L. O., El-Magd, N. F. A., Almeahmadi, S. J., El-Sayed, A. A., Khattab, R. R., El-Kalyoubi, S., & Elfeky, S. M. (2024). Synthesis, In-Vitro, In-Vivo screening, and molecular docking of disubstituted aminothiazole derivatives and their selenium nanoparticles as potential antiparkinson agents. *Journal Of Molecular Structure*, 1315, 138951. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138951>
- Elfiky, A. A. (2020). Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences*, 248, 117477. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Fadili, M. E., Er-Rajy, M., Abdalla, M., Abuelizz, H. A., Zarougui, S., Alkhulaifi, F. M., Alahmady, N. F., Shami, A., & Elhallaoui, M. (2023). In-silico investigations of novel tacrine derivatives potency against Alzheimer's disease. *Scientific African*, 23, e02048. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e02048>
- Farihi, A., Bouhrim, M., Chigr, F., Elbouzidi, A., Bencheikh, N., Zrouri, H., Nasr, F. A., Parvez, M. K., Alahdab, A., & Ahami, A. o. T. (2023). Exploring Medicinal Herbs' Therapeutic Potential and Molecular Docking Analysis for Compounds as Potential Inhibitors of Human Acetylcholinesterase in Alzheimer's Disease Treatment. *Medicina*, 59(10), 1812. <https://doi.org/10.3390/medicina59101812>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., . . . Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the

- Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30499-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30499-x)
- Forero, M. A. R. (2025, marzo 14). Demencia: un problema de salud pública invisible en Colombia. Escuela de Gobierno Uniandes | Universidad de los Andes; Universidad de los Andes. <https://gobierno.uniandes.edu.co/demencia-un-problema-de-salud-publica-invisible-en-colombia/>
- Gabr, M., & Ibrahim, M. (2018). Multitarget therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 14(3), 437. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245463>
- Gandhi, V., Dewaker, V., Agarwal, U., Patil, V. M., Park, S. T., Kim, H. S., & Verma, S. (2026). In Silico Investigation of Amidine-Based BACE-1 Inhibitors Against Alzheimer's Disease: SAR, Pharmacokinetics, Molecular Docking and Dynamic Simulations. *Pharmaceuticals*, 19(1), <https://doi.org/10.3390/ph19010005>
- Garcia, P. J. B., Huang, S. K., De Castro-Cruz, K. A., Leron, R. B., & Tsai, P. (2023). In Silico Neuroprotective Effects of Specific Rheum palmatum Metabolites on Parkinson's Disease Targets. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(18), 13929. <https://doi.org/10.3390/ijms241813929>
- García, M. C., Cuesta, S. A., Mora, J. R., Paz, J. L., Marrero-Ponce, Y., Alexis, F., & Márquez, E. A. (2025). Using computer modeling to find new LRRK2 inhibitors for parkinson's disease. *Scientific Reports*, 15(1), 4085. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86926-8>
- Gheidari, D., Mehrdad, M., & Karimelahi, Z. (2024). Virtual screening, ADMET prediction, molecular docking, and dynamic simulation studies of natural products as BACE1 inhibitors for the management of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 14(1), 26431. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75292-6>
- Gnanaraj, C., Sekar, M., Fuloria, S., Swain, S. S., Gan, S. H., Chidambaram, K., Rani, N. N. I. M., Balan, T., Stephenie, S., Lum, P. T., Jeyabalan, S., Begum, M. Y., Chandramohan, V., Thangavelu, L., Subramaniyan, V., & Fuloria, N. K. (2022). In Silico Molecular Docking Analysis of Karanjin against Alzheimer's and Parkinson's Diseases as a Potential Natural Lead Molecule for New Drug Design, Development and Therapy. *Molecules*, 27(9), 2834. <https://doi.org/10.3390/molecules27092834>
- Grodner, B., Pisklak, D. M., & Szeleszczuk, Ł. (2024). Succinimide Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors—In Silico and In Vitro Studies. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(6), 5117-5130. <https://doi.org/10.3390/cimb46060307>
- Gul, G. (2025). In silico screening of peptide inhibitors targeting α -synuclein for Parkinson's disease. *Journal Of Molecular Graphics And Modelling*, 139, 109079. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2025.109079>
- Halim, M. B., Metwally, G. F., Abd-Elrazek, A. M., Al-Karmalawy, A. A., El-Zoheiry, H. H., Deeb, K. S., & Eid, H. H. (2024). Cognitive enhancement and anti-oxidant activities of *Thespesia populnea* L.: A bio-assay guided study using molecular docking for symptomatic alleviation of Alzheimer's disease. *Scientific African*, 27, e02501. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02501>
- Hur, J. (2022b). γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 54(4), 433-446. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00754-8>
- Irfan, A., Zahoor, A. F., Boulaamane, Y., Javed, S., Hameed, H., Maurady, A., Muhammed, M. T., Ahmad, S., Al-Mutairi, A. A., Shahzadi, I., Al-Hussain, S. A.,

- & Zaki, M. E. A. (2024). Computational exploration of acefylline derivatives as MAO-B inhibitors for Parkinson's disease: insights from molecular docking, DFT, ADMET, and molecular dynamics approaches. *Frontiers In Chemistry*, 12, 1449165. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1449165>
- Irsal, R. A., Gholam, G. M., Dwicesaria, M. A., Mansyah, T. F., & Chairunisa, F. (2024). Exploring the potential of *Scabiosa columbaria* in Alzheimer's disease treatment: An in silico approach. *Journal Of Taibah University Medical Sciences*, 19(5), 947-960. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2024.09.003>
- Islam, MT, Aktaruzzaman, M., Barai, C. et al. Análisis in silico de compuestos dietéticos de origen natural como posibles inhibidores de la butirilcolinesterasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Sci Rep* 15 , 17134 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98092-y>
- Itturriet, A. N. S., Dias, R. S., & Kremer, F. S. (2025). In silico screening of anti-Parkinsonian multi-target drugs from natural compounds. *Biotechnology Research And Innovation*, 9(1), e2025024. <https://doi.org/10.4322/biori.00152024>
- Ji, D., Ma, J., Dai, J., Xu, M., Harris, P. W. R., Brimble, M. A., & Agyei, D. (2022). Anticholinesterase Inhibition, Drug-Likeness Assessment, and Molecular Docking Evaluation of Milk Protein-Derived Opioid Peptides for the Control of Alzheimer's Disease. *Dairy*, 3(3), 422-437. <https://doi.org/10.3390/dairy3030032>
- Jiang Y, Wu W, Xie L, Zhou Y, Yang K, Wu D, Xu W, Fang R and Ge J (2024) Molecular targets and mechanisms of Sijunzi decoction in the treatment of Parkinson's disease: evidence from network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and experimental validation. *Front. Pharmacol.* 15:1487474. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1487474>
- Kaya, B., Çevik, U. A., Çiftçi, B., Necip, A., Işık, M., Ay, E. N., Yur, S., Özkay, Y., Beydemir, Ş., & Kaplancıklı, Z. A. (2025). Design, Synthesis, and Molecular Docking Studies of Novel Pyrazoline-Thiazoles as Cholinesterase Dual-Target Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ACS Omega*, 10(34), 38427-38439. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c01055>
- Khan, S., & Khatri, D. K. (2024). In-silico screening to identify phytochemical inhibitor for hP2X7: A crucial inflammatory cell death mediator in Parkinson's disease. *Computational Biology And Chemistry*, 115, 108285. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2024.108285>
- Kispotta, S., Singh, V., Sahu, P. K., Sahoo, U., Rout, M., Jew, K. A., Kumar, A., Prusty, S. K., & Das, D. (2025). Multi-target mechanisms of Creatine in Parkinson's disease: an in-silico and in-vivo investigation. *Genes & Genomics*, 48(3), 349-368. <https://doi.org/10.1007/s13258-025-01695-y>
- Kumar, B. S., Dinesh, B. G. H., Ganjipete, S., Ramar, M., Ammunje, D. N., Kunjiappan, S., Chidambaram, K., & Pavadai, P. (2025). Machine learning guided virtual screening of FDA approved drugs targeting GSK-3 β in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 15(1), 45762. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-28605-2>
- Kumari, N., Chandra, P., & Ghosh, M. (2023). Comparative Molecular Docking Studies of Selected Phytoconstituents on Adenosine A2A Receptor (PDB ID: 3UZA) as Potential Anti-Parkinson's Agents. *Chemistry Proceedings*, 14(1), 84. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16119>

- Laghchioua, F. E., Da Silva, C. F. M., Pinto, D. C. G. A., Cavaleiro, J. A. S., Mendes, R. F., Paz, F. A. A., Faustino, M. A. F., Rakib, E. M., Neves, M. G. P. M. S., Pereira, F., & Moura, N. M. M. (2024). Design of Promising Thiazoloindazole-Based Acetylcholinesterase Inhibitors Guided by Molecular Docking and Experimental Insights. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(15), 2853-2869. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.4c00241>
- Leuci, R., Simic, S., Carrieri, A., Chaves, S., La Spada, G., Brunetti, L., Tortorella, P., Loiodice, F., Laghezza, A., Catto, M., Santos, M., Tufarelli, V., Wackerlig, J., & Piemontese, L. (2024). Rivastigmine structure-based hybrids as potential multi-target anti-Alzheimer's drug candidates. *Bioorganic Chemistry*, 153, 107895. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107895>
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D., & 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>
- Ma, X., Zhao, Y., Yang, T., Gong, N., Chen, X., Liu, G., & Xiao, J. (2022). Integration of network pharmacology and molecular docking to explore the molecular mechanism of Cordycepin in the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 14, 1058780. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1058780>
- Makinde, I. A., Hammed, S. O., Kumar, N., Kuthi, N. A., Umar, H. I., Hassan, T. A., Kehinde, I. O., Bello, R. O., Aborode, A. T., Jimoh, T. O., Mahamat, A. O., Khalid, M., & Almohammed, O. A. (2025). Identification of novel DYRK1A inhibitors as treatment options for Alzheimer's disease through comprehensive in silico approaches. *Scientific Reports*, 15(1), 36114. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23431-y>
- Mayo Clinic. (s.f.). Cómo ayudan a controlar los síntomas los medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048103>
- Mirjalili, B. B. F., Attar, S. A. F., & Shiri, F. (2024). Synthesis, biological evaluation and in silico study of 4-(benzo[d]thiazole-2-yl) phenols based on 4-hydroxy coumarin as acetylcholinesterase inhibitors. *Scientific Reports*, 14(1), 26459. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74001-7>
- Mishra, S., Kaur, S., Bansal, G., & Bansal, Y. (2024). Chromone hybrids as interleukin-6 and acetylcholinesterase inhibitor for treatment of Alzheimer's disease: Design, docking, synthesis and evaluation. *European Journal Of Medicinal Chemistry Reports*, 12, 100180. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100180>
- Motamedi, M., Morshedi, D., & Fard, N. A. (2025). POK7: A novel peptide inhibitor targeting alpha-synuclein fibrillogenesis in Parkinson's disease. *Neuropeptides*, 111, 102522. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2025.102522>
- Moussa, A. Y., Alanzi, A. R., Luo, J., Wang, J., Cheang, W. S., & Xu, B. (2025). Role of Saponins from Platycodon grandiflorum in Alzheimer's disease: DFT, Molecular Docking, and Simulation Studies in Key Enzymes. *Molecules*, 30(8), 1812. <https://doi.org/10.3390/molecules30081812>
- Nadeem, M. S., Tariq, S., Ullah, H., Kazmi, I., Zeyadi, M. A., Rahim, F., & Shah, S. A. A. (2025). Oxadiazole-thiadiazole hybrid analogues as potential anti-diabetic and anti-Alzheimer's agents: synthesis, in vitro biological evaluation, in silico

- molecular docking and ADME Analysis. Chemical Data Collections, 61, 101220. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2025.101220>
- Nadeem, M., Majid, H., Ansari, M. D., Ahmad, F. J., Parvez, S., Akhtar, M., Ahmad, S., & Najmi, A. K. (2025). Development and Optimization of Piracetam and Shatavarin IV-Loaded Nanoemulsion for Alzheimer's disease Therapy: In Silico and Experimental Analysis. ACS Omega, 10(9), 9132-9153. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c09072>
- National Institute on Aging. (2025). 2025 NIH Alzheimer's disease and related dementias research progress report: Advances and achievements. <https://www.nia.nih.gov/about/2025-nih-dementia-research-progress-report>
- Njan, A. A., Olaleye, E. O., Afolabi, S. O., Anoka-Ayembe, I., Gyebi, G. A., Nyamngee, A., Okeke, U. N., Olaoye, S. O., Alabi, F. M., Adeleke, O. P., & Ibrahim, H. D. (2023). Identification of neurotherapeutic constituents in Ocimum gratissimum with cholinesterase and mono amine oxidase inhibitory activities, using GC-MS analysis, in vitro, and in silico approaches. Informatics In Medicine Unlocked, 39, 101261. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2023.101261>
- Nwadiugwu, M., Reza, M. S., Afolabi, B., Maraganore, D. M., Shen, H., & Deng, H. (2025). Integrative snRNA-seq, molecular docking and dynamics simulations identifies Lasmiditan as drug candidate for Alzheimer's disease. Clinical And Translational Medicine, 15(8), e70443. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70443>
- Ojo, O. A., Gyebi, G. A., Ezenabor, E. H., Iyobhebhe, M., Emmanuel, D. A., Adelowo, O. A., Olujinmi, F. E., Ogunwale, T. E., Babatunde, D. E., Ogunlakin, A. D., Ojo, A. B., & Adeyemi, O. S. (2024). Exploring beetroot (Beta vulgaris L.) for diabetes mellitus and Alzheimer's disease dual therapy: in vitro and computational studies. RSC Advances, 14(27), 19362-19380. <https://doi.org/10.1039/d4ra03638g>
- Olanow, C. W., Group, F. T. O. S., Espay, A. J., Stocchi, F., Ellenbogen, A. L., Leinonen, M., Adar, L., Case, R. J., Orenbach, S. F., Yardeni, T., Oren, S., & Poewe, W. (2020). Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. Journal Of Parkinson S Disease, 11(1), 177-186. <https://doi.org/10.3233/jpd-202285>
- Ordoñez, W. o. C., Palomino, N. V., Varela, P. E. V., Martínez, I. B., Alves, L. B., & Giuliani, S. (2025). Alkaloids from Caliphuria subdentata (Amaryllidaceae) as Regulators of AChE, BuChE, NMDA and GSK3 Activity: An In Vitro and In Silico Approach for Mimicking Alzheimer's Disease. Neurochemical Research, 50(2), 116. <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04354-6>
- Osmaniye, D., Kurban, B., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Novel Thiosemicarbazone Derivatives: In Vitro and In Silico Evaluation as Potential MAO-B Inhibitors. Molecules, 26(21), 6640. <https://doi.org/10.3390/molecules26216640>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Popatanasov, A., Tancheva, L., Kalin, R., & Chochkova, M. (2025). In Silico and In Vivo Evaluation of a New Derivative from Memantine and Sinapic Acid (N-Sinapoyl-memantine) as a Candidate for the Management of Alzheimer's Disease. *Crystals*, 15(6), 491. <https://doi.org/10.3390/cryst15060491>
- Pradeep, S., Chakith, M. R. S., Sindhushree, S. R., Reddy, P., Sushmitha, E., Purohit, M. N., Suresh, D., Shivananju, N. S., Silina, E., Manturova, N., Stupin, V., Kollur, S. P., Shivamallu, C., & Achar, R. R. (2025). Exploring shared therapeutic targets for Alzheimer's disease and glioblastoma using network pharmacology and protein-protein interaction approach. *Frontiers In Chemistry*, 13, 1549186. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1549186>
- Rahman, M. O., Ahmed, S. S., Alqahtani, A. S., Rehman, M. T., Sultana, N., Bouhrim, M., Ali, M. A., & Lee, J. (2025). Identification of stigmasterol derived AChE inhibitors for Alzheimer's disease using high throughput virtual screening and molecular dynamics simulations. *Scientific Reports*, 15(1), 36676. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20527-3>
- Rakesh, U. L., Kumar, G. A., Panneerselvam, T., Pavadai, P., Veerachamy, S., Palanisamy, P., Bandral, S., & Kunjiappan, S. (2025). Computational discovery of plant-derived flavonoids as potential amyloid- β fibril disaggregating agents for Alzheimer's disease. *Brain Disorders*, 18, 100233. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2025.100233>
- Ramirez-Contreras, L. A., Anaya-Esparza, L. M., Hernández-Estrada, S., Hernández-Villaseñor, L. A., Silva-Jara, J. M., Hernández-Hernández, L., Camargo-Hernández, G., & De Alba, A. F. (2025). Molecular mechanism analysis and network pharmacology of capsaicin in Alzheimer's and Parkinson's diseases: an in silico study. *Exploration Of Neuroprotective Therapy*, 5. <https://doi.org/10.37349/ent.2025.1004132>
- Rawat, K., Tewari, D., Bisht, A., Chandra, S., Tiruneh, Y. K., Hassan, H. M., Al-Emam, A., Sindi, E. R., & Al-Dies, A. M. (2024). Identification of AChE targeted therapeutic compounds for Alzheimer's disease: an in-silico study with DFT integration. *Scientific Reports*, 14(1), 30356. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81285-2>
- Rymbai, E., Roy, D., Jupudi, S., & Srinivasadesikan, V. (2024). The identification of c-Abl inhibitors as potential agents for Parkinson's disease: a preliminary in silico approach. *Molecular Diversity*, 28(6), 4051-4065. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10796-3>
- Sudevan, S. T., Oh, J. M., Prabhakaran, P., Abdelgawad, M. A., Ghoneim, M. M., Al-Serwi, R. H., Kim, H., & Mathew, B. (2025). Inhibition of monoamine oxidase by fluorobenzyloxy chalcone derivatives. *RSC Advances*, 15(50), 42376-42394. <https://doi.org/10.1039/d5ra06971h>
- Talukder, M. E. K., Akhter, S., Ahammad, F., Aktar, A., Islam, M. S., Laboni, A. A., Afroze, M., Khan, M., Uddin, M. J., & Rahman, M. M. (2024). Multi-modal neuroprotection of Argemone mexicana L. against Alzheimer's disease: In vitro and in silico study. *Heliyon*, 10(17), e37178. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37178>
- Uçar Akyürek, T., Orhan, I. E., Şenol Deniz, F. S., Eren, G., Acar, B., & Sen, A. (2024). Evaluation of Selected Plant Phenolics via Beta-Secretase-1 Inhibition,

- Molecular Docking, and Gene Expression Related to Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*, 17(11), 1441. <https://doi.org/10.3390/ph17111441>
- Vista de Acoplamiento molecular entre fármacos para Alzheimer y la enzima γ -secretasa. | *Revista Colombiana de Química*. (s. f.). <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/117655/95672>
- Wang, C., Nguyen, P. H., Pham, K., Huynh, D., Le, T. N., Wang, H., Ren, P., & Luo, R. (2016). Calculating protein–ligand binding affinities with MMPBSA: Method and error analysis. *Journal Of Computational Chemistry*, 37(27), 2436-2446. <https://doi.org/10.1002/jcc.24467>
- Wlodawer, A., & Erickson, J. W. (1993). STRUCTURE-BASED INHIBITORS OF HIV-1 PROTEASE. *Annual Review Of Biochemistry*, 62(1), 543-585. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.62.070193.002551>
- World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2025, 31 marzo). Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wu, J., Tian, Z., Wang, B., Liu, J., Bi, R., Zhan, N., Song, D., He, C., & Zhao, W. (2024). Exploring resveratrol against Alzheimer's disease and Parkinson's disease through integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation strategy in vitro. *Heliyon*, 10(18), e37908. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37908>
- Xu, B., Sun, G., & Zhang, Y. (2024). Integrated bioinformatics, network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation to explore the potential pharmacological mechanism of *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz regulating ferroptosis for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal Of Molecular Structure*, 1314, 138698. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138698>
- Xu, Yidan MSc, * ; Yu, doctorado Guangjun .Exploración del mecanismo de acción de la decocción Zhengan Xifeng en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante farmacología de redes y acoplamiento molecular. *Medicina* 104(37):p e44587, 12 de septiembre de 2025. | <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000044587>
- Yasmine, J., Sola, P., Rymbai, E., Dutta, B. J., & Buragohain, S. (2025). Computational phytochemical screening for Parkinson's disease therapeutics: c-Abl and beyond. *Computational Biology And Chemistry*, 116, 108370. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2025.108370>
- Zaken, K. B., Mesfin, S., Bloch, N., & Samson, A. O. (2025). Virtual screening of drugs against multiple targets of Alzheimer's disease. *Journal Of Alzheimer S Disease*, 108(3), 1088-1103. <https://doi.org/10.1177/13872877251387167>
- Zhang, Z., Cheng, J., Zhou, X., Wu, H., & Zhang, B. (2024). Integrated network pharmacology and molecular docking to investigate the potential mechanism of Tufuling on Alzheimer's disease. *Heliyon*, 10(16), e36471. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36471>