

UJI IN SILICO TANAMAN SELEDRI (APIUM GRAVEOLENS) TERHADAP RESEPTOR COX-2 DENGAN KODE 3LN1 SEBAGAI ANTIINFLAMASI

Aprilia Artha Pratama Simanjuntak¹, Ayunda Myela Shabrina², Alifah Fathina Naufalia³, Anindita Pramesti⁴, Redi Regia Pratama⁵, Siti Rafa Amirah⁶, Diah Lia Aulifa⁷

^{1,2,3,4,5,6,7}

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

E-mail Korespondensi: apriliah21003@mail.unpad.ac.id

Abstrak

Antiinflamasi merupakan salah satu aktivitas yang sering dijumpai sebagai mekanisme terapi untuk beberapa penyakit sehingga potensinya dari bahan alam dapat menjadi suatu pilihan alternatif. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan lead compound dari senyawa yang terkandung dalam seledri (*Apium graveolens*) sebagai antiinflamasi. Metode penelitian ini berupa *in silico* meliputi prediksi Lipinski dari senyawa yang terkandung pada seledri (*Apium graveolens*) pada situs SwissADME, prediksi Admetoks pada situs PreADMET, penapisan farmakofor dengan menggunakan perangkat lunak LigandScout, dan penambatan molekul senyawa terhadap reseptor COX-2 dengan kode 3LN1 pada situs rcsb protein data bank dengan menggunakan AutoDock4. Hasil dari penambatan molekul senyawa pada seledri (*Apium graveolens*) yang merupakan lead compound dengan aktivitas antiinflamasi terbaik adalah xantotoksin.

Kata kunci: antiinflamasi, *in silico*, 3LN1, prediksi Lipinski, penambatan molekul, seledri

Abstract

*Anti-inflammatory is a kind of activity that is often found as a therapeutic mechanism to treat several diseases so that its potential from natural ingredients can be an alternative choice. This study aims to find the lead compound of the compounds contained in celery (*Apium graveolens*) as anti-inflammatory. This research method is *in silico* including Lipinski prediction of compounds contained in celery (*Apium graveolens*) on the SwissADME site, Admetoks prediction on the PreADMET site, pharmacophore screening using LigandScout software, and molecular docking of compounds to COX-2 receptor with code 3LN1 on the rcsb protein data bank site using AutoDock4. The result of molecular docking of compounds in celery (*Apium graveolens*) which is the lead compound with the best anti-inflammatory activity is xanthotoxin.*

Keywords : anti-inflammatory, *in silico*, 3LN1, Lipinski prediction, molecular docking, celery

Received: Juni 2025

Reviewed: Juni 2025

Published: Juni 2025

Plagirism Checker No 234

Prefix DOI : Prefix DOI :
10.8734/Nutricia.v1i2.365

Copyright : Author

Publish by : Nutricia



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

PENDAHULUAN

Seledri merupakan salah satu tanaman yang sering ditambahkan pada masakan Indonesia. Seledri mengandung senyawa bergapten, eugenol, timol, xantotoksin, apigenin, asam gentinat kaempferol, apiin, *furocoumarinic acid glucoside*, asam kafeat, asam ferulat, rutin, isokuersitrin, miristisin, luteolin, asam klorogenat, dan umbeliferon (Kooti dan Daraei, 2017; Anuar dan Levita, 2018; Wakhidah, 2021).

Senyawa dalam seledri tersebut dapat digunakan sebagai antiinflamasi dengan memblok

reseptor inflamasi. Reseptor antiinflamasi yang dipilih adalah Siklooksigenase-2 (COX-2) karena memiliki cara kerja antiinflamasi seperti obat perbandingan yang digunakan, yaitu celecoxib. Secara umum, reseptor COX-2 ditemukan di dalam sel parenkim tubuh (Zidar et al, 2009). Reseptor COX-2 bekerja dengan cara mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin serta diekspresikan oleh sel inflamasi. Fungsi normal reseptor COX-2 ini dapat diinduksi oleh TNF (*tumor necrosis factor*) dan EGF (*epidermal growth factor*) (Sutcliffe dan Pontari, 2016). Kerja antiinflamasi sebagai inhibitor COX-2 dibuktikan melalui penghambatan sintesis prostaglandin secara langsung sehingga sel-sel inflamasi tidak dapat diekspresikan (Desai et al, 2018).

COX-2 merupakan enzim yang keberadaannya dipengaruhi adanya rangsangan pada jaringan. Rangsangan tersebut dapat berupa sitokin, lipopolisakarida bakteri, inflamasi atau keadaan patologis lainnya. Inflamasi juga mengakibatkan penimbunan sel darah putih, terutama neutrofil dan monosit pada lokasi jejas untuk menghilangkan atau membatasi agen penyebab jejas. Neutrofil akan melakukan marginasi, emigrasi, kemotaksis dan fagositosis (Kusumastuti dkk., 2014).

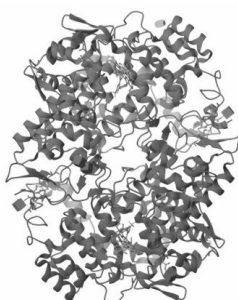
Celecoxib merupakan penghambat COX-2 selektif yang potennya sudah disetujui oleh *Food and Drug Administration* sebagai antiinflamasi yang aman untuk saluran cerna (Kucukguzel et al, 2013).

Obat-obat antiinflamasi merupakan golongan obat yang memiliki aktivitas untuk mengurangi peradangan. Obat antiinflamasi tersebut sangat efektif untuk menghilangkan rasa nyeri dan pembengkakan yang disebabkan oleh adanya inflamasi dengan menekan produksi prostaglandin dan metabolisme asam arakidonat melalui penghambatan siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga fungsi otot dan sendi akan membaik. Terdapat tiga mekanisme penekan peradangan, yaitu penghambatan enzim siklooksigenase dengan mengatur peradangan serta suhu tubuh, pengurangan radang dengan melibatkan penghambatan fungsi imun dan memerlukan peran dari prostaglandin, dan pengantagonisan efek kimia yang dilepaskan oleh sel-sel imun (Nur dan Fiskia, 2023)

BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan berupa komputer dengan sistem operasi Microsoft Windows yang bersoftware ChemDraw, Chem3D, Ligandscout, Discovery Studio, dan AutoDock4.

Bahan yang digunakan adalah struktur molekul senyawa aktif tanaman seledri (*Apium graveolens*) serta protein target 3LN1 yang diunduh dari website resmi Protein Data Bank (PDB).



Gambar 1. Protein 3LN1

Prediksi Lipinski

Prediksi Lipinski Rules of Five dilakukan dengan mencari senyawa-senyawa aktif yang terdapat dalam tanaman seledri (*Apium graveolens*) yang akan diteliti perannya sebagai antiinflamasi. Pemodelan senyawa 2D dilakukan dengan menginput data Canonical SMILES dari masing-masing senyawa aktif pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> ke website <http://www.swissadme.ch/index.php> sehingga diperoleh hasil sifat fisikokimia masing-masing senyawa berupa berat molekul, MlogP, ikatan hidrogen donor, dan ikatan hidrogen akseptor.

Kemudian, hasil data tersebut dianalisis.

Prediksi Admetoks

Prediksi Admetoks dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui daripada prediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas suatu senyawa. Prediksi Admetoks ini dilakukan pada situs PreADMET <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/> dengan fitur prediksi ADME dan prediksi toksisitas. Prediksi dilakukan dengan menggambar senyawa aktif pada kedua fitur sehingga menghasilkan data berupa Human Intestinal Absorption (HIA), CaCO-2, Plasma Protein Binding (PPB), Brain-blood Barrier (BBB) pada prediksi ADME dan pada prediksi toksisitas didapatkan data berupa mutagen dan karsinogen pada mencit dan tikus.

Penapisan Farmakofor

Penapisan farmakofor dilakukan dengan mempersiapkan database yang meliputi database aktif dan decoy serta senyawa uji, pemodelan farmakofor, validasi farmakofor, dan skrining farmakofor. Database aktif dan decoy diunduh pada situs <https://dude.docking.org/targets> dan dipreparasi pada Ligandscout. Pemodelan farmakofor dilakukan pada Ligandscout dengan hasil berupa sepuluh model farmakofor. Validasi dilakukan pada Ligandscout dengan memasukkan database aktif dan decoy serta sepuluh model farmakofor sehingga didapatkan plot kurva ROC. Satu model farmakofor yang memiliki plot kurva ROC terbaik dipilih. Skrining farmakofor dilakukan pada Ligandscout dengan memasukkan data database senyawa uji sehingga didapatkan senyawa yang hit.

Validasi dan Simulasi Penambatan

Validasi dan simulasi dilakukan pada AutoDock4 dan Biovia Discovery Studio serta membuat folder kerja pada desktop. Pemisahan ligan alami dan reseptor target dilakukan dengan mengunduh protein target pada situs www.rcsb.org dan menyimpan pada folder kerja dengan tipe file pdb. File tersebut dibuka pada Biovia Discovery Studio. Mengubah visualisasi menjadi kualitas publikasi. Pemisahan reseptor dilakukan dengan melakukan anhidrase pada molekul dan menyimpannya dalam bentuk file pdb. Pemisahan ligan alami dilakukan dengan menghapus rantai protein dan menyimpannya dalam bentuk file pdb.

Preparasi ligan dilakukan dengan menggambar struktur 2D protein/senyawa pada Chemdraw dan menyimpannya dalam bentuk file cdxml. File tersebut dibuka dengan Chem3D dan meminimalisasi energi pada fitur Minimize Energy serta menyimpannya dalam bentuk file pdb. File tersebut dibuka pada AutoDock4 dan menambahkan muatan Gasteiger, seluruh hidrogen, kemudian menggabungkan hidrogen non-polar. Selanjutnya, memilih ligan untuk dipilih 'root' dan torsinya serta disimpan dalam bentuk file pdbqt.

Preparasi reseptor dilakukan dengan AutoDock4 menggunakan file reseptor yang ditambahkan muatan Kollman. Selanjutnya, hidrogen ditambahkan ke bagian polar yang kemudian disimpan dalam bentuk file pdbqt.

Parameter grid didapatkan dengan memasukkan file reseptor dan ligan dalam bentuk pdbqt dengan fitur grid box, kemudian disimpan dalam bentuk gpf (dock.gpf). Selain itu, dilakukan proses simulasi docking pada fitur docking dengan memilih file reseptor dalam bentuk pdbqt, memilih ligan, kemudian mencari parameter pada bagian 'genetic algorithm'. Selanjutnya, menerima parameter docking dan menyimpan hasil dalam bentuk file dpf (dock.dpf). Proses dilanjutkan dengan membuka CMD, lalu memindahkan direktori ke folder kerja. Proses docking dilakukan dengan mengetik `autogrid4 -p dock.gpf -l dock.glg.` dan `autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg` pada CMD. Hasil docking terkait nilai energi ikat dapat dilihat pada file dengan format dlg.

Interpretasi hasil docking dilakukan dengan AutoDock4 dengan melihat konformasi pada fitur 'analyze tab'. Pada fitur 'open panel', kompleks hasil docking disimpan dalam bentuk file pdb. Pada aplikasi Biovia Discovery, file pdb tersebut dibuka, kemudian ditambahkan residu. Selanjutnya, interaksi ligan beserta diagram 2D diamati.

HASIL DAN PEMBAHASAN**1. Hasil Prediksi Lipinski**

Dari 17 senyawa aktif tanaman seledri (*Apium graveolens*), sebanyak 14 senyawa aktifnya dinyatakan memenuhi aturan Lipinski. Selain itu, celecoxib digunakan sebagai senyawa pembanding. Hal ini berdasarkan beberapa parameter yang meliputi berat molekul <500 Da, logP <5, ikatan hidrogen donor <5, dan ikatan hidrogen akseptor <10. Parameter aturan Lipinski bertujuan untuk mengamati bioavailabilitas senyawa obat di dalam tubuh (Benet et al, 2016). Nilai log P yang diambil ialah MLogP yang dikatakan baik ketika nilainya tidak lebih dari 4,15 (Ivanovic et al, 2020). Ketika suatu senyawa dinyatakan tidak memenuhi prediksi Lipinski, maka kemungkinan senyawa tersebut memiliki permeabilitas yang buruk sehingga tidak mampu dijadikan obat (Deviana dan Diniatik, 2021).

Tabel 1. Hasil Prediksi Lipinski Rules of Five.

Nama Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	M Log P (<4,15)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
			Donor (<5)	Akseptor (<10)	
Apigenin	270,24	0,52	3	5	Yes
Timol	150,22	2,76	1	1	Yes
Asam gentinat	154,12	0,40	3	4	Yes
Kaempferol	286,24	-0,03	4	6	Yes
Apiin	564,49	-3,16	8	14	No
Eugenol	164,20	2,01	1	2	Yes
Bergapten	216,19	1,18	0	4	Yes
Xantotoksin	216,19	1,18	0	4	Yes
<i>Furocoumarinic acid glucose</i>	366,32	-1,30	5	9	Yes
Asam kafeat	180,16	0,7	3	4	Yes
Asam ferulat	194,18	1	2	4	Yes
Rutin	610,52	-3,89	10	16	No
Isokuersitrin	464,38	-2,59	8	12	No
Miristisin	192,21	1,7	0	3	Yes
Luteolin	286,24	-0,03	4	6	Yes
Asam klorogenat	352,31	-1,05	6	9	Yes
Umbeliferon	162,14	1,04	1	3	Yes

Celecoxib	381,37	2,65	1	7	Yes
-----------	--------	------	---	---	-----

Senyawa dikatakan memenuhi prediksi Lipinski apabila memiliki tidak lebih dari 1 pelanggaran dari 4 parameter (Egbuna, 2022).

Senyawa-senyawa yang tidak memenuhi aturan Lipinski ialah apiin, rutin, dan isokuersitrin. Apiin tidak memenuhi persyaratan pada jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor. Rutin tidak memenuhi syarat pada berat molekul serta jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor. Isokuersitrin tidak memenuhi syarat pada nilai ikatan hidrogen donor dan akseptor.

Lipofilisitas, yang dinyatakan dengan log P, menggambarkan logaritma rasio obat yang terpartisi menjadi fase organik yang masuk ke dalam fase air. M log P menggambarkan kontribusi setiap atom di dalam molekul untuk berpartisipasi sehingga nilainya hanya diperoleh secara eksperimental. Ikatan hidrogen donor dan akseptor menggambarkan keadaan senyawa yang cenderung berinteraksi ke arah hidrofilik (seperti pelarut air) dibandingkan lipofilik di dalam membran sel (Ivanovic et al, 2020). Oleh karena itu, apiin, rutin, dan isokuersitrin memiliki sifat cenderung berinteraksi ke arah lipofilik ketika berada di dalam membran sel-ditunjukkan dari nilai ikatan hidrogen donor dan akseptornya yang melebihi persyaratan.

2. Hasil Prediksi Admetoks

Prediksi Admetoks dilakukan kepada 17 senyawa aktif tanaman seledri (*Apium graveolens*) walaupun pada skrining dengan Lipinski RO5 hanya 14 senyawa yang memenuhi syarat, hasil absorpsi dan distribusi antara senyawa yang memenuhi syarat Lipinski RO5 dengan yang tidak memenuhi terlihat memiliki rentang yang sangat jauh.

Tabel 2. Hasil Prediksi Admetoks

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksistas	
	HIA (%)	CaCO-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB (LogBB)	Mutagen	Karsinogenik
Apigenin	88.122839	10.5468	97.253409	0.565113	+	Rat = + Mouse = +
Timol	100.00000 0	38.0122	100.000000	6.38802	+	Rat = - Mouse = -
Asam gentinat	74.750381	18.3041	69.613276	0.44296	+	Rat = + Mouse = -
Kaempferol	79.439289	9.57744	89.608221	0.286076	+	Rat = + Mouse = -
Apiin	12.271550	15.5414	53.812372	0.0297834	-	Rat = -

							Mouse = -
Eugenol	96.774447	46.8865	100.000000	2.25544	+	Rat = +	Mouse = +
Bergapten	98.168303	43.4713	91.658481	2.07653	+	Rat = +	Mouse = -
Xantotoksin	98.168303	43.4713	93.046395	2.07653	+	Rat = +	Mouse = -
<i>Furocoumarinic acid glucose</i>	54.061873	13.8394	59.008671	0.0174936	+	Rat = -	Mouse = +
Asam kafeat	82.301311	21.1076 *	40.290625	0.4976	+	Mouse = -	Rat = +
Asam ferulat	90.603297	21.1177	50,414225	0.758419	+	Mouse = -	Rat = +
Rutin	2.861176	7.91267	43.897909	0.0285642*	-	Mouse = -	Rat = -
Isokuersitrin	10.613399	5.3068	61.758876	0.0322231	-	Rat = -	Mouse = -
Miristisin	100.00000 0	57.4357	96.977921	1.29867	+	Rat = +	Mouse = +
Luteolin	79.427233	4.53973	99.717233	0.367582	+	Rat = +	Mouse = -
Asam klorogenat	18.7168	18.7168	41.961790	0.033661	+	Rat = -	Mouse = +

Umbeliferon	94.174367	19.518	42.394871	0.587881	+	Rat = + Mouse = +
Celecoxib	96.687062	0.49944 3	91.077216	0.0272635	+	Rat = - Mouse = -

HIA (Human Intestinal Absorption) merupakan hasil prediksi kemampuan penyerapan suatu senyawa untuk diserap melalui dinding usus dan masuk ke dalam sirkulasi darah manusia. HIA yang termasuk ke dalam kategori yang tinggi memiliki hasil persentase di atas 70 - 80%, semakin tinggi persentase maka penyerapan suatu senyawa semakin baik (Zhang et al, 2016). Dari 17 senyawa aktif tanaman seledri (*Apium graveolens*) didapatkan lima senyawa yang memiliki persentase HIA yang rendah seperti apiin, *furocoumarinic acid glucoside*, rutin, isokuersitrin, dan asam klorogenat.

CaCO-2 cell permeability adalah pengukuran kemampuan suatu senyawa untuk menembus membran *CaCO-2* yang berasal dari usus manusia. *CaCO-2 cell permeability* dapat digunakan untuk memprediksi kemampuan penyerapan senyawa obat pada manusia

- Rendah : < 0,4 nm/s
- Sedang : 0,4 nm/s - 40 nm/s
- Tinggi : > 40 nm/s

(Gao et al, 2017)

Eugenol, bergapten, xantotoksin, dan miristisin memiliki *CaCO-2* yang tinggi, sementara untuk sisa senyawa lainnya termasuk ke dalam kategori yang sedang.

PPB (Plasma Protein Binding) ini memprediksi tingkat pengikatan protein plasma terhadap obat. Biasanya, hanya obat yang tidak terikat yang tersedia untuk difusi atau transpor melintasi membran sel, dan juga interaksi dengan target farmakologis.

- Ikatan kimia kuat : > 90%
- Ikatan kimia lemah : < 90%

(Smith & Waters, 2018)

Asam gentinat, kaempferol, apiin, *furocoumarinic acid glucose*, asam kafeat, asam ferulat, rutin, isokuersitrin, asam klorogenat, dan umbeliferon memiliki ikatan kimia yang lemah.

BBB (Brain-blood Barrier) adalah penghalang fisik yang terletak pada pembuluh darah di otak dan mencegah beberapa senyawa masuk ke dalam otak. Nilai BBB (LogBB) yang rendah pada hasil prediksi admetoks ini menandakan semakin rendahnya kemampuan senyawa untuk menembus sawar otak, dan semakin besar maka semakin besar kemampuan senyawa untuk menembus sawar otak (Pasqualoto, 2010). Dari hasil yang didapat, senyawa timol memiliki nilai LogBB yang terbesar, diikuti oleh eugenol, bergapten, dan xantotoksin.

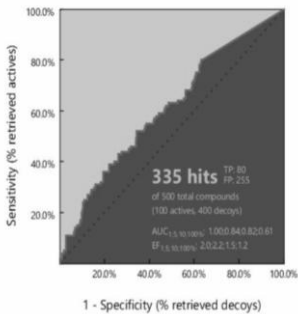
3. Hasil Penapisan Farmakofor

Dari sepuluh model validasi yang didapatkan, ditentukan bahwa model kesepuluh merupakan model terbaik karena memiliki nilai AUC-ROC terbesar, yaitu 0,61. Nilai AUC-ROC sebesar 0,61 masih memenuhi syarat pemilihan kurva untuk model yang baik karena nilai tersebut masih >5 (Nur dan Oktora, 2020). Selain nilai tersebut, model kesepuluh memiliki jumlah senyawa hits terbanyak, yaitu 335 dari 100 senyawa aktif dan 400 senyawa decoy, sehingga dapat dinyatakan model yang paling baik bila dibandingkan dengan sembilan model lainnya.

Tabel 3. Parameter Sepuluh Model Validasi Farmakofor

Model	Hits	TP	FP	AUC
-------	------	----	----	-----

1	310	72	238	0,56
2	310	72	238	0,58
3	317	73	244	0,58
4	310	72	238	0,58
5	310	72	238	0,58
6	310	72	238	0,58
7	331	79	252	0,61
8	310	72	238	0,58
9	310	72	238	0,58
10	335	80	255	0,61

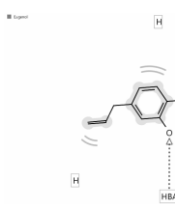
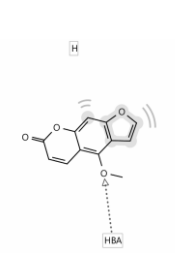
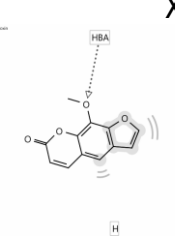
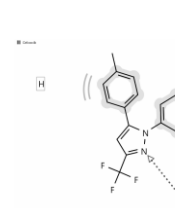


Gambar 2. Model Terbaik Hasil Validasi Farmakofor

Model terbaik dari hasil validasi farmakofor diskriming terhadap empat belas senyawa uji (bergapten, eugenol, timol, xantotoksin, apigenin, asam gentinat, kaempferol, apiin, furocoumarinic acid glucoside, asam kafeat, asam ferulat, rutin, isokuersitrin, miristisin, luteolin, asam klorogenat, dan umbeliferon) yang terdapat pada tanaman seledri dan didapatkan empat senyawa uji, yaitu thymol, eugenol, bergapten, dan xantotoksin, beserta skor farmakofor fit masing-masing senyawa tersebut serta milik senyawa pembanding, yaitu celecoxib.

Tabel 4. Skor Farmakofor Fit Senyawa Uji Fit dan Senyawa Pembanding

Senyawa Fit	Skor Farmakofor Fit
Timol	35.36

	Eugenol 	34.83
	Bergapten 	34.32
	Xantotoksin 	33.98
	Celecoxib 	36.38

4. Hasil Validasi Penambatan dan Simulasi

Validasi penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan ligan alami (CEL) dan protein 3LN1

Tabel 5. Grid address validasi penambatan molekul

Grid Box		Grid Coordinate		Docking Parameter	
X	40	X	30.092	GA runs	10
Y	40	Y	-22.559	Jarak	0.375 Å
Z	40	Z	-15.758		

Grid box digunakan untuk menentukan daerah reseptor yang akan ditambatkan. Hal ini berdasarkan koordinat x, y dan z dari senyawa pembanding celecoxib. Tujuannya adalah untuk mengetahui konformasi energi ligan terendah (Sari dkk, 2020).

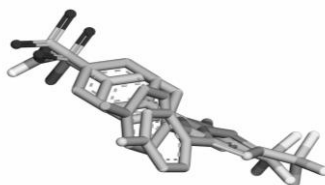
Tabel 6. Hasil Validasi Penambatan Molekul

CLUSTERING HISTOGRAM					
Cluster Rank	Lowest Binding Energy	Run	Mean Binding Energy	Num in Cluster	Histogram
					5 10 15 20 25 30 35
1	-10.47	10	-10.36	10	#####

Number of multi-member conformational clusters found = 1, out of 10 runs.

RMSD TABLE						
Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	10	-10.47	0.00	1.00	RANKING
1	2	3	-10.45	0.06	0.97	RANKING
1	3	2	-10.44	0.15	1.01	RANKING
1	4	8	-10.37	0.63	0.81	RANKING
1	5	4	-10.33	0.55	0.81	RANKING
1	6	9	-10.32	0.51	0.76	RANKING
1	7	1	-10.32	0.52	0.76	RANKING
1	8	5	-10.31	0.56	0.74	RANKING
1	9	7	-10.28	0.53	0.78	RANKING
1	10	6	-10.27	0.51	0.77	RANKING

Hasil validasi penambatan molekuler atau redocking menunjukkan 1 data dari 10 data atau 10x run dengan cluster rank 1 yang memiliki mean energy binding sebesar -10,36. Tabel RMSD (Root Mean Square Deviation) didapatkan hasil validasi sebesar 1,00 Å pada reference RMSD dengan sub ranking 1. Nilai RMSD digunakan untuk mengkonfirmasi apakah hasil posisi redocking antara ligan alami dengan protein cocok atau memiliki kemiripan yang dekat atau tidak setelah dipisahkan dari posisi semula. Nilai RMSD yang cukup baik adalah $\leq 2\text{\AA}$ (Alvarez et al, 2017). Dengan begitu, ligan alami (CEL) dengan protein 3LN1 dapat dikonfirmasi mampu dilakukan redocking setelah dipisahkan dengan hasil kemiripan posisi yang dekat dilihat dari nilai RMSD nya.

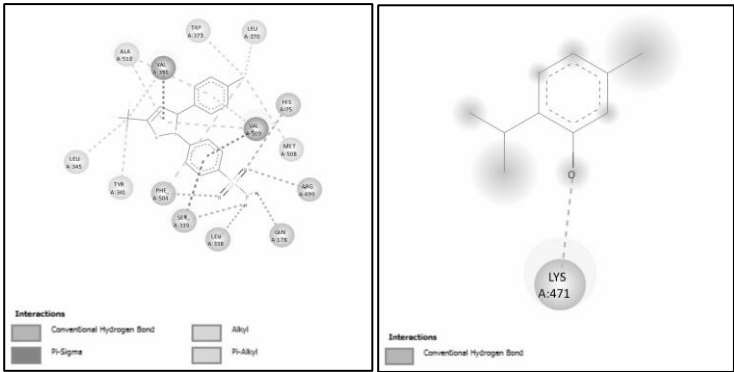
**Gambar 3. Visualisasi hasil validasi penambatan molekuler**

Visualisasi hasil validasi penambatan molekuler dilakukan dengan melakukan overlay antara ligan alami dengan ligan hasil redocking. Dapat dilihat bahwa ligan alami dan ligan hasil redocking memiliki hasil overlay yang cukup baik dilihat dari posisi keduanya yang berdekatan dan berimpit satu sama lain. Hasil dari luaran simulasi penambatan molekul sebagai berikut:

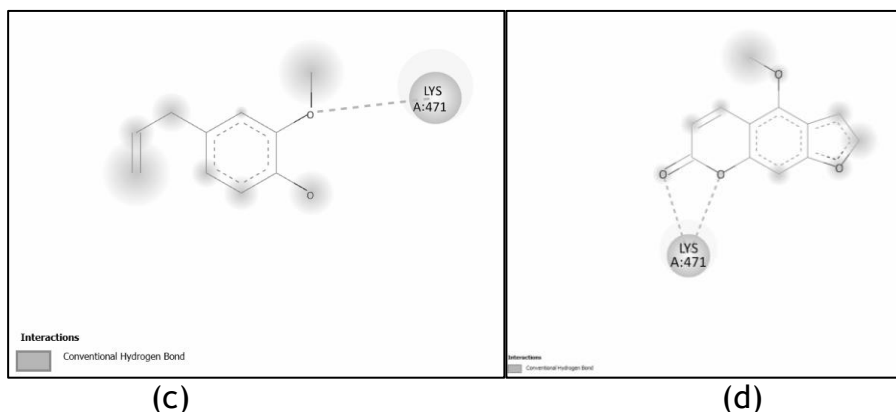
Tabel 7. Luaran Simulasi Penambatan Molekul

No	Senyawa	Cluster	Binding energy (kkal/mol)	Ki	Interaksi dengan asam amino		
					Ikatan hidrogen	Ikatan van der waals	Lain-lain
1.	CEL (Native Ligand)	0.00	-10.36	21 nM	Phe504 Ser339 Leu338 Gln178 Arg499 His75	-	Pi-Sigma (Val335, Val509), Alkyl dan Pi-Alkyl (Leu345, Tyr341, Ala513, Trp373, Leu370, Met508)
2.	Timol	0.00	+0.08	299893000 nM	Lys471	-	-
3.	Eugenol	0.00	+0.535	-	Lys471	-	-
4.	Bergapten	0.00	-0.68	-	Lys471	-	-
5.	Xantotoksin	0.00	-4.07	1026355 nM	Asn546	-	Pi-anion (Glu539), Pi-sigma, Alkyl dan Pi-alkyl (Val540, Lys543)

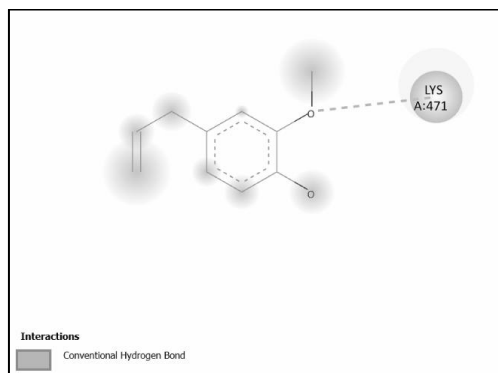
Dengan hasil visualisasi kompleks dengan protein 3LN1 yaitu sebagai berikut:



Gambar 4. (a) Visualisasi kompleks CEL (Native Ligand) dengan protein 3LN1, (b) Visualisasi kompleks timol dengan protein 3LN1



(c) (d)
Gambar 5. (c) Visualisasi kompleks Eugenol dengan protein 3LN1, (d) Visualisasi kompleks bergapten dengan protein 3LN1



(e)
Gambar 6. (e) Visualisasi kompleks xantotoksin dengan protein 3LN

SIMPULAN

Dari hasil docking terhadap senyawa aktif seledri (*Apium graveolens*), didapatkan senyawa lead compound, yaitu xantotoksin, sebagai kandidat inhibitor COX-2 (3LN1) untuk antiinflamasi karena xantotoksin memiliki binding energy -4.07 dan Ki 1026.355 μM , memenuhi aturan Lipinski sehingga dapat diberikan secara oral, serta memiliki adsorpsi dan distribusi tinggi atau kuat. Namun, Xantotoksin memiliki mutagenik yang bernilai positif sehingga perlu dilakukan uji lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarez, A.C., Costa, A.M., dan Vilarrosa, J. 2017. The Performance of Several Docking Programs at Reproducing Protein-Macrolide-Like Crystal Structures. *Molecules*. 22(1): 136.
- Anuar, A.H.S. dan Levita, J. 2018. Review: Seledri Apium Graveolens. Linn. sebagai Tablet Anti-Inflamasi. *Farmaka*. 16(1): 72-82.
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., dan Oprea, T. I. 2016. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910824/> [Diakses pada 9 Mei 2023].
- Desai, S. J., Prickril, B., dan Rasooly, A. 2018. Mechanisms of phytonutrient modulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and inflammation related to cancer. *Nutrition Cancer*, 70(3): 350-375.
- Deviana, K. Z., dan Diniatik. 2021. Analisis Penambatan Molekuler dan Prediksi Toksisitas dan ADME Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase IV dari Senyawa Aktif Momordica charantia L. sebagai Antidiabetes. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Vol. 18(2): 361-370.
- Egbuna, C. 2022. *Coronavirus Drug Discovery*. Amsterdam: Elsevier Publisher.
- Gao, X., et al. 2017. "Predicting human intestinal absorption using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling approach". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 109(1): 214-225.
- Ivanovic, V., Rancic, M., Arsic, B., dan Pavlovic, A. 2020. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*. Vol.3(1): 171-177.
- Kooti, W. dan Daraei, N. 2017. A Review of the Antioxidant Activity of Celery (Apium graveolens L). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. 22(4): 1029-1034.
- Kucukguzel, S. G., Coskun, I., Aydin, S., Aktay, G., Gursoy, S., Cevci, O., Ozakpinar, O. B., Ozsavci, D., Sener, A., Kaushik-Basu, N., Basu, A., dan Talele, T. T. 2013. Synthesis and Characterization of Celecoxib Derivatives as Possible Anti-Inflammatory, Analgesic, Antioxidant, Anticancer and Anti-HCV Agents. *Molecules*, 18(3): 3595-3614.
- Kusumastuti, E., Handajani, J., dan Susilowati, H. 2014. Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi in vivo pada Tikus Wistar). *Majalah Kedokteran Gigi*. Vol. 21(1): 13-19.
- Nur, A. dan Fiskia, E. 2023. *Efektivitas Analgetik dan Antiinflamasi Ekstrak Beruwass Laut*. Bandung: Media Sains Indonesia.
- Nur, M.R.F. dan Oktora, S.I. 2020. Analisis Kurva ROC pada Model Logit dalam Pemodelan Determinan Lansia Bekerja di Kawasan Timur Indonesia. *Indonesian Journal of Statistics and Its Applications*. Vol. 4(1): 116-135.
- Pasqualoto, K. F. M., de Sá, M. M., and Rangel-Yagui, C. d. O. 2010. A 2D-QSPR approach to predict blood-brain barrier penetration of drugs acting on the central nervous system. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*. Vol. 46(4): 741-751.

- Sari, I.W., Junaidi, Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus*) Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. 7(2): 54-60.
- Smith, S. A. & Waters, N. J. 2019. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Pharm Res*. Vol. 36(30): 1-19.
- Sutcliffe, S., dan Pontari, M. A. 2016. *Prostate Cancer: Science and Clinical Practice*. Amsterdam: Elsevier Publisher.
- Wakhidah, A.Z. 2021. Review: Seledri (*Apium graveolens* L.): Botani, Ekologi, Fitokimia, Bioaktivitas, dan Pemanfaatan. *Jurnal Pro-Life*. 8(2): 156-167.
- Zhang, H., Hao, J., & Han, B. 2016. Prediction of Human Oral Pharmacokinetics of Small molecules using a Mechanistic Absorption Model. *Drug Metabolism and Disposition*. Vol. 44(10): 1686-1695.
- Zidar, N., Odar, K., Glavac, D., Jerse, M., Zupanc, T., dan Stajer, D. 2009. Cyclooxygenase in normal human tissues - is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?. Tersedia online di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516524/#:~:text=In%20contrast%2C%20COX%2D2%20was%20found%20predominantly%20in%20parenchymal%20cells,cells%20and%20smooth%20muscle%20cells>. Diakses pada 25 Mei 2023.