

POTENSI SENYAWA BIOAKTIF PADA BUAH KAPULAGA JAWA (*Amomum compactum*) SEBAGAI KANDIDAT AGEN ANTIINFLAMASI TERTARGET COX-2: STUDI *IN SILICO*

Isma Aulia Putri¹, Dian Ayu Estiningtyas¹, Nadira Butsaina Idelia¹, Siti Nur Asiyah
Rahmah¹, Agus Rusdin², Nayla Maymuna Fathin¹, Dhania Novitasari^{3*}

¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

² Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³ Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

*Email: dhania@unpad.ac.id

Received: 03-07-2024

Accepted: 18-11-2024

Published: 31-12-2024

INTISARI

Inflamasi adalah respons pertahanan tubuh terhadap ancaman berbahaya seperti mikroorganisme penyebab penyakit, sel yang rusak, bahan beracun, atau paparan radiasi. Tanaman kapulaga jawa (*Amomum compactum*) memiliki aktivitas farmakologi yang berpotensi sebagai antiinflamasi berdasarkan uji *in vitro*. Studi ini bertujuan untuk mengkaji karakteristik fisik-kimiawi senyawa bioaktif yang terkandung pada kapulaga jawa dan interaksi molekuler pada siklooksigenase-2 (COX-2) sebagai target proses inflamasi melalui pendekatan studi komputasi. Studi ini menggunakan penambatan molekuler dan pemodelan farmakofor dengan prinsip *structure-based drug design* yang ditujukan untuk simulasi bagaimana *binding interaction* dan *fit score* antara senyawa bioaktif pada kapulaga jawa terhadap reseptor COX-2 sebagai target antiinflamasi. Selain itu, dilakukan juga evaluasi *drug-likeness* dari senyawa metabolit sekunder kapulaga jawa berdasarkan kaidah *Lipinski rules-of-five* dan profil ADMET. Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan, senyawa trans-nerolidol B dari kapulaga jawa menunjukkan aktivitas yang paling potensial terhadap COX-2 dengan hasil yang diperoleh berdasarkan penambatan molekuler berupa energi bebas Gibbs -7,11 kkal/mol dan konstanta inhibisi 6,13 μM , serta interaksinya pada residu asam amino pada HIS75, VAL509, MET508, LEU370, VAL335, TRP373, serta *pharmacophore hit score* sebesar 35,99 pada pemodelan farmakofor dengan skor AUC 0,73 dan 337 *hits*. Secara keseluruhan, studi ini bermanfaat untuk pengembangan kapulaga jawa dan trans-nerolidol B sebagai kandidat dari bahan alam sebagai antiinflamasi tertarget COX-2.

Kata kunci: antiradang, COX-2, kapulaga jawa (*Amomum compactum*), penambatan molekuler, skrining farmakofor

ABSTRACT

Inflammation is the defense mechanism of the body against harmful stimuli, such as pathogens, damaged cells, toxic compounds, or irradiation. Javanese cardamom (*Amomum compactum*) has pharmacological activity that has potential as an anti-inflammatory based on *in vitro* tests. This study aims to assess the physico-chemical characteristics of bioactive compounds contained in Java cardamom and molecular interactions on cyclooxygenase-2 (COX-2) as a target of inflammatory processes through a computational study. This study used molecular docking and

pharmacophore modeling with structure-based drug design principles aimed at simulating how the binding interaction and fit score between bioactive compounds in Java cardamom toward COX-2. In addition, drug-likeness evaluation of the secondary metabolite compounds of Java cardamom was also carried out based on Lipinski rules-of-five and ADMET profiles. Our results demonstrated that trans-nerolidol B from Java cardamom showed the most potential activity against COX-2 based on molecular tethering in the form of Gibbs free energy of -7.11 kcal/mol and inhibition constant of 6.13 μ M, as well as its interaction on amino acid residues at HIS75, VAL509, MET508, LEU370, VAL335, TRP373, and pharmacophore hit score of 35.99 in pharmacophore modeling with AUC score of 0.73 and 337 hits. Overall, this study is useful for the future development of Java cardamom and trans-nerolidol B as candidate natural substance-based COX-2 targeted anti-inflammatory agents.

Keywords: Anti-Inflammation, COX-2, Kapulaga jawa (*Amomum compactum*), Molecular docking, Pharmacophore screening

*Corresponding author:

Nama : Dhania Novitasari
Institusi : Universitas Padjadjaran
Alamat institusi : Jl. Ir. Soekarno km. 21 Jatinangor, Kab. Sumedang 45363 Jawa Barat
E-mail : dhania@unpad.ac.id

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respons utama yang melindungi tubuh dari cedera jaringan dan infeksi. Proses inflamasi dimulai ketika suatu rangsangan menyebabkan kerusakan pada sel dengan melepaskan fosfolipid, termasuk asam arakidonat yang bebas diaktifkan oleh beberapa enzim, seperti siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase. Prostaglandin dan leukotriene yang terbentuk berperan dalam menimbulkan gejala-gejala inflamasi (Katzung dan Bertram, 2004). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia (2018), banyak penyakit yang melibatkan proses peradangan di dalam tubuh dengan prevalensi asma (2,4%), pneumonia (4%), penyakit sendi (7,3%), infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) (9,3%), dan penyakit lainnya yang disebabkan oleh inflamasi. Beberapa upaya telah dilakukan untuk mencegah proses inflamasi, meskipun tetap masih banyak jenis penyakit yang timbul oleh adanya peradangan serta berdampak buruk terhadap kesehatan manusia.

Pengobatan umum antiinflamasi saat ini adalah obat golongan NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) dan kortikosteroid. Obat-obatan ini menghambat proses inflamasi dengan menekan aktivitas enzim proinflamasi yang mensintesis prostaglandin (Utami dkk., 2020). Banyak penelitian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID dapat menyebabkan beberapa efek samping dan komplikasi seperti gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi, dan pendarahan gastrointestinal (Lovell dan Ernst, 2017). Hal serupa juga terjadi pada penggunaan kortikosteroid topikal jangka panjang yang dapat menyebabkan efek samping seperti hipertrikosis, telangiektasis, dan dispigmentasi (Febrina dkk., 2018). Potensi efek samping obat sintetik yang dapat merugikan manusia membuat munculnya alternatif lain seperti penggunaan tumbuhan sebagai *herbal medicine* untuk pengobatan antiinflamasi (Ifmaily dkk., 2021). Fitoterapi terkait pengobatan antiinflamasi sendiri telah banyak menunjukkan kemanjuran klinis terkait efek samping yang ringan (Supriyatna, 2015). Salah satu tumbuhan yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi yaitu kapulaga jawa.

Kapulaga jawa (*Amomum compactum*) termasuk dalam keluarga jahe-jahean atau *Zingiberaceae* (Nurcholis dkk., 2021). Secara turun temurun, buah kapulaga jawa telah dikenal sebagai obat herbal tradisional untuk mengatasi hepatitis, malaria, sakit lambung, inflamasi, bahkan kanker (Cai dkk., 2021). Kapulaga jawa mengandung senyawa bioaktif seperti 1,8-cineole, 3-pentanol, alpha-terpineol, trans-nerolidol, l-linalool, cis-sabinene hydrate, trans-sabinene hydrate, d-ledol, 1-piperoylpiperidine, dan beta-bisabolene (Kusumawati dkk., 2021; Tarigan dan Saragih, 2023). Studi *in vitro* telah dilakukan untuk menentukan potensi kapulaga jawa sebagai antiinflamasi,

seperti pengujian efek antiinflamasi dalam lini sel RAW 264.7 terhadap aktivitas IL-6 dan TNF- α (Lee dkk., 2012). Selain itu, studi *in silico* juga telah dilakukan untuk menguji efektivitas kapulaga jawa sebagai antiinflamasi terhadap reseptor IL-6 dan TNF- α menggunakan metode PASS (Kusumawati dkk., 2021). Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas senyawa bioaktif tanaman kapulaga jawa menggunakan simulasi penambatan molekuler dan pemodelan farmakofor menggunakan prinsip *structure-based drug design* terhadap reseptor COX-2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkuat data saintifik terkait potensi dari kapulaga jawa sebagai kandidat agen antiinflamasi berbasis bahan alam.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam studi ini yaitu 2 laptop dengan spesifikasi processor AMD Ryzen 5 7520U dan 11th Gen Intel(R) Core (TM) i5-1155G7.

Bahan

Protein target yaitu COX-2 didapatkan dari PDB/*Protein Data Bank* (ID: 3LN1), ligan alami berupa celecoxib, serta senyawa uji yang berasal dari tanaman kapulaga jawa yaitu 3-pentanol, 1,8-cineole, l-linalool, α -terpineol, cis-sabinene hidrat, trans-sabinene hidrat, β -bisabolene, β -selinene, dan trans-nerolidol B sebagai senyawa bioaktif yang terkandung pada kapulaga jawa.

Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Uji

Kaidah *Lipinski Rule of five* (RO5) dilakukan untuk menentukan sifat fisikokimia dari semua senyawa uji. Prediksi dilakukan dengan cara mengunduh struktur 2D senyawa aktif bahan alam dari tumbuhan kapulaga jawa dari laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan disimpan dengan format SMILES. Selanjutnya, sifat fisikokimia senyawa uji yang sudah diunduh dengan *webtool* SwissADME <http://www.swissadme.ch/> dan diamati beberapa kriteria seperti bobot molekul, nilai log *P*, ikatan hidrogen donor, dan ikatan hidrogen akseptor.

Penentuan ADMET

ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity*) dilakukan untuk menentukan kesesuaian obat untuk bereaksi terhadap jalur farmakokinetika obat. Parameter yang digunakan yaitu profil absorpsi yakni Caco-2 *permeability* dan %HIA (*human intestinal absorption*), distribusi yang terdiri dari BBB (*blood-brain barrier penetration*), PPB (*plasma protein binding*), dan prediksi uji toksisitas. Penelitian ini dilakukan melalui situs <https://nmet.webservice.bmdrc.org/>, kemudian dilanjutkan penentuan hasil sesuai dengan nilai parameter yang digunakan.

Pemodelan Farmakofor

Pemodelan farmakofor dilakukan dengan mengunduh senyawa aktif <https://dude.docking.org/targets>. Validasi dilakukan dengan memindahkan 10 model farmakofor ke *screening perspective*, selanjutnya dimasukkan *database active* dan *decoy* pada *screening perspective* yang ditandai warna hijau sebagai *database active* dan warna merah sebagai *decoy*. Proses skrining dilakukan dengan melihat plot kurva ROC pada kesepuluh model dan dipilih ROC yang terbaik. Pemodelan farmakofor dimulai dengan *database* senyawa uji yang dimasukkan pada *screening perspective*. Dari hasil pemodelan terbaik, kemudian diproses lebih lanjut untuk mendapatkan senyawa *hit*.

Simulasi Penambatan Molekuler

Protein target dengan PDB ID 3LN1 diunduh dari www.rcsb.org. Selanjutnya, ligan alami dari reseptor dipisahkan dengan menghapus molekul air pada program BIOVIA *Discovery Studio* 2021. Proses preparasi ligan (alami dan uji) dilakukan menggunakan AutoDock 4.2.6 dengan pemberian muatan Gasteiger, penambahan atom hidrogen, lalu penggabungan menjadi senyawa nonpolar dan pengaturan torsi. Adapun preparasi reseptor dilakukan dengan pemberian muatan Kollman serta penambahan atom hidrogen.

Simulasi ini dimulai dengan validasi penentuan posisi dan ukuran *grid box* yang optimal menggunakan *re-docking* ligan alami pada reseptor, menggunakan aplikasi AutoDock. Ukuran dan posisi *grid box* dipilih hingga nilai *genetic algorithm* Lamarckian yang digunakan ketika melakukan validasi adalah 10. *Grid box* yang digunakan memiliki dimensi (x = 40; y = 40; z = 40), dengan koordinat *grid* x = 18,493; y = -52,126; z = 53,909 dan jarak *grid* sebesar 0,375 Å. Selanjutnya,

prediksi *molecular docking* ligan uji dilakukan terhadap reseptor dengan penyesuaian parameter *docking* dengan menggunakan nilai *genetic algorithm Lamarckian* sebesar 100. Analisis lebih lanjut terkait energi ikatan dan konstanta inhibisi diamati melalui program AutoDock. Hasil tersebut kemudian divisualisasikan dengan aplikasi BIOVIA *Discovery Studio 2021* dengan tujuan mengamati hubungan antara ligan dan reseptor di dalam format visualisasi 2D dan 3D.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi *Lipinski's Rule of Five*

Studi oleh Tarigan dan Saragih (2023) melaporkan di dalam kapulaga jawa terdapat 13 senyawa bioaktif yang bisa diekstrak dengan etanol, dan 10 senyawa diantaranya digunakan untuk studi komputasi seperti yang tertera pada tabel I. Dari seluruh senyawa yang diketahui, α -terpineol dan 1,8-cineol memiliki presentasi kandungan terbanyak pada ekstrak tersebut. Kesepuluh senyawa tersebut kemudian dievaluasi terkait prediksi sifat fisikokimiawi berdasarkan aturan Lipinski.

Suatu senyawa akan dikatakan mirip dengan obat jika memenuhi *Lipinski's rule of five*, dengan syarat berat molekul (BM) senyawa kurang dari 500 Dalton, total donor ikatan hidrogen (HBD) kurang dari 5, total akseptor ikatan hidrogen (HBA) kurang dari 10, dan nilai koefisien partisi log P kurang dari 5, yang berkaitan dengan lipofilisitas senyawa serta penting untuk memprediksi penyerapan obat melalui epitel usus (Lipinski, 2000; Srivastava, 2021). Kapasitas ikatan hidrogen ditunjukkan dengan adanya donor dan akseptor ikatan hidrogen; semakin besar kapasitas ini, semakin tinggi energi yang dibutuhkan untuk proses penyerapan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, seluruh senyawa yang diuji dari kapulaga jawa memenuhi kriteria *RO5* sebagai kandidat senyawa yang dapat disiapkan dalam bentuk sediaan oral.

Tabel I. Hasil prediksi *Lipinski's Rule of Five* (RO5)

No	Nama senyawa	Berat molekul (< 500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1	3-pentanol	88,15 g/mol	1,2	1	1	Memenuhi
2	1,8-cineole	154,25 g/mol	2,5	0	1	Memenuhi
3	cis-sabinene hidrat	154,25 g/mol	2,1	1	1	Memenuhi
4	l-linalool	154,25 g/mol	2,7	1	1	Memenuhi
5	trans -sabinene hidrat	154,25 g/mol	2,1	1	1	Memenuhi
6	α -terpineol	154,25 g/mol	1,8	1	1	Memenuhi
7	d-ledol	222,37 g/mol	3,7	1	1	Memenuhi
8	1-piperoylpiperidine	285,34 g/mol	3,5	0	3	Memenuhi
9	trans-nerolidol B	222,37 g/mol	4,6	1	1	Memenuhi
10	β -bisabolene	204,35 g/mol	5,2	0	0	Memenuhi

Penentuan ADMET

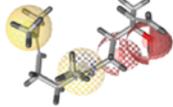
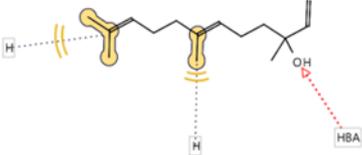
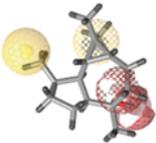
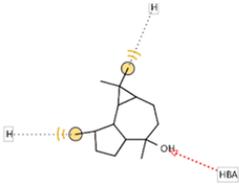
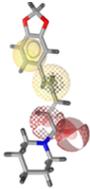
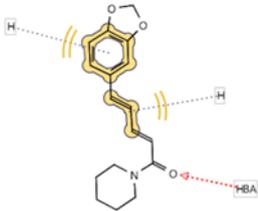
Prediksi ADMET dilakukan untuk mengevaluasi potensi penyerapan obat dalam usus (Lee dkk., 2004). Hasil prediksi menunjukkan bahwa semua senyawa uji mempunyai daya serap yang baik dengan permeabilitas nilai sedang untuk perpindahan melalui usus (Tabel II), yang bermakna bahwa senyawa bioaktif tersebut diprediksi mampu melewati usus dengan kecepatan yang wajar (Kalita dkk., 2019). Prediksi ikatan protein plasma menunjukkan bahwa 6 dari 10 senyawa uji yaitu 1,8-cineole, l-linalool, d-ledol, trans-nerolidol, β -bisabolene, dan 1-piperoylpiperidine memiliki ikatan kuat dengan protein plasma sehingga dapat didistribusikan ke seluruh tubuh dengan baik. Empat senyawa lainnya memiliki ikatan yang lemah dengan protein plasma, yang berarti akan berdampak pada aktivitas senyawa yang tidak terikat pada protein untuk berpotensi memberikan efek pada tubuh.

Nilai *blood-brain barrier* (BBB) menunjukkan bahwa 8 dari 10 senyawa uji memiliki daya penetrasi SSP (sistem saraf pusat) yang tinggi, yang bermakna senyawa tersebut mudah melewati selaput sawar darah-otak dan kemungkinan besar akan memberikan efek yang penting pada sistem saraf pusat (Lipinski dkk., 1997). Satu senyawa, yaitu 1,8-cineole, menunjukkan daya penetrasi SSP yang sedang, dan senyawa lainnya yaitu 1-piperoylpiperidine, memiliki daya penetrasi SSP yang tinggi. Berdasarkan prediksi toksisitas, senyawa d-ledol dan trans-nerolidol B diprediksi tidak menyebabkan mutasi. Prediksi karsinogenisitas menunjukkan bahwa 3 senyawa yaitu l-linalool, α -terpineol, dan trans-nerolidol B tidak memiliki sifat karsinogenik, yang bermakna bahwa senyawa-senyawa tersebut tidak berpotensi menyebabkan kanker. Adapun tujuh senyawa lainnya diprediksi memiliki sifat karsinogenik berdasarkan *webtool* ini, meskipun perlu dikonfirmasi dengan dukungan data-data eksperimental. Berdasarkan prediksi ADMET secara keseluruhan, senyawa yang memiliki potensi paling baik adalah trans-nerolidol B karena mempunyai nilai HIA yang baik yaitu dengan rentang 70-100%; nilai Caco-2 yang berada pada rentang sedang yaitu 4-70; nilai PPB yang kuat yaitu >90%; nilai BBB yang baik yaitu >2%; serta memiliki hasil negatif untuk potensi sebagai mutagen dan karsinogen.

Pemodelan Farmakofor

Berdasarkan *database*, dihasilkan sepuluh (10) model farmakofor yang memiliki aktivitas pada reseptor dengan *decoy* paling sedikit. Model-model farmakofor tersebut didapatkan dari 10 senyawa yang terkandung dalam kapulaga jawa yaitu 3-pentanol, 1,8-cineole, cis-sabinene hidrat, l-linalool, trans-sabinene hidrat, α -terpineol, β -selinene, β -bisabolene, dan trans-nerolidol B. Berdasarkan 10 model didapatkan yang terbaik, yaitu model 6 dengan AUC *score* 0,73 dengan 337 *hits*. Hal tersebut dilihat dari AUC (*area under curve*) untuk menentukan kinerja dari model. Semakin besar nilai AUC maka model dapat membedakan senyawa aktif dan non aktif dengan akurat dan valid. Skrining senyawa baru dengan parameter AUC yang baik yaitu lebih besar dari 0,7. Kemudian, dilakukan *screening* senyawa dari model terbaik untuk menentukan *pharmacophore fit score*. Suatu senyawa yang memiliki *fit score* tinggi menunjukkan struktur senyawa tersebut sesuai dengan model farmakofor dan berpotensi menjadi senyawa *hit*. Senyawa *hit* yang baik menunjukkan interaksi dengan target biologis dan kemungkinan memberi efek farmakologis (Langer dkk., 2009). Hasil skrining menunjukkan 3 senyawa *hit* terbaik yaitu trans-nerolidol B, d-ledol, dan 1-piperoylpiperidine (Tabel III).

Tabel III. Senyawa *hit* dari pemodelan farmakofor terbaik

3D	2D
trans-nerolidol B	
	
<i>Pharmacophore Fit Score: 35,99</i>	
d-ledol	
	
<i>Pharmacophore Fit Score: 34,20</i>	
1-piperoylpiperidine	
	
<i>Pharmacophore Fit Score: 34,00</i>	

Penambatan molekuler

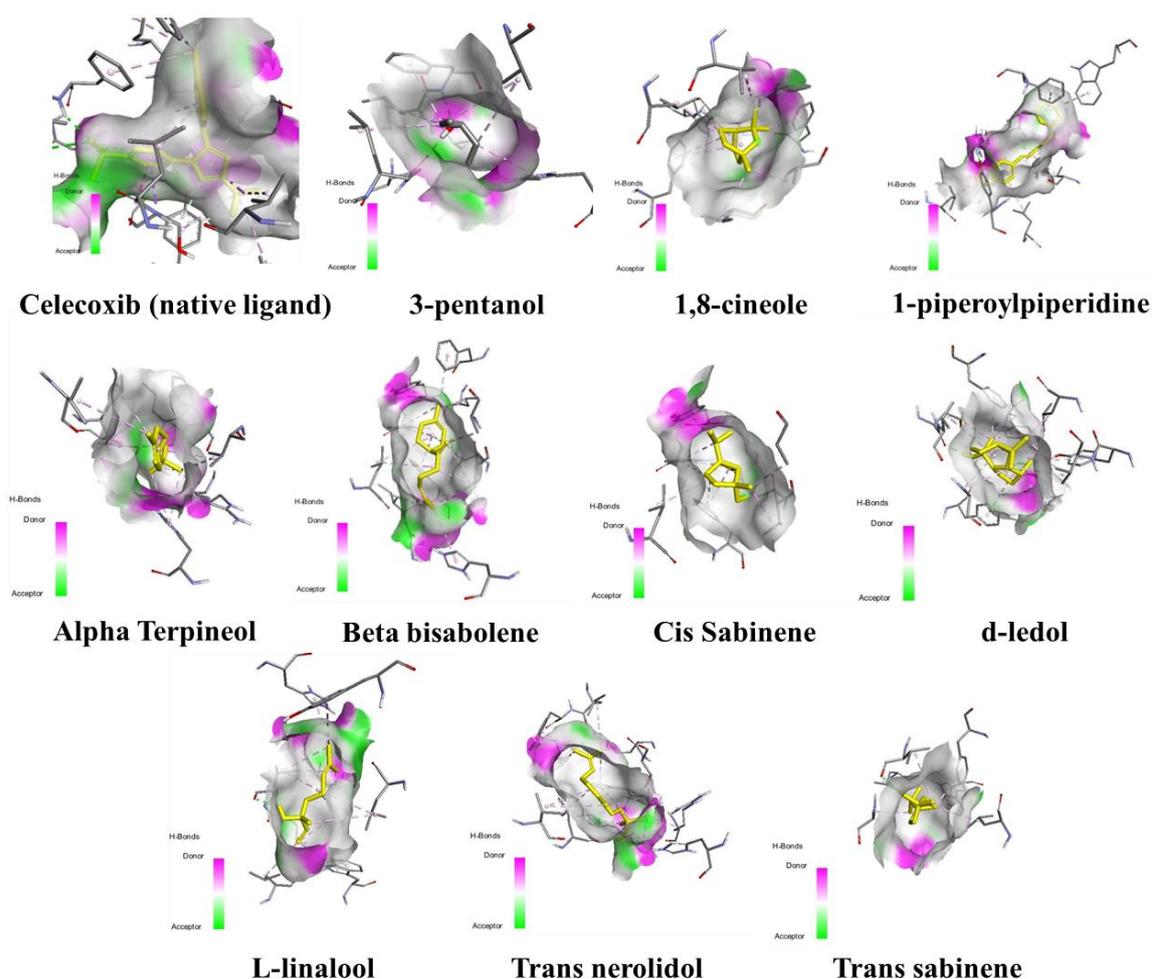
Sebelum dilakukan uji penambatan molekuler, tahap preparasi ligan dilakukan pada reseptor COX-2 dengan PDB ID 3LN1 dan ligan alami yaitu celecoxib yang sudah diketahui sebagai COX-2 *selective inhibitor*. Hasil validasi menunjukkan *reference RMSD* ligan alami dengan skor 0,98 Å, serta memiliki energi ikatan dengan nilai negatif yang bermakna bahwa interaksi terjadi secara spontan. Berdasarkan data *redocking* dengan skor RMSD ≤ 2 Å yang berarti pose dan ikatan antara ligan alami dan reseptor cukup stabil sehingga dianggap valid (Gohlke dkk., 2000), simulasi penambatan molekuler dapat dilakukan dengan ketentuan *grid box* yang sama pada saat proses validasi *docking*.

Tabel IV. Hasil Penambatan Molekuler (Ligan Alami dan Senyawa Uji)

Nama Senyawa	Energi bebas Gibbs (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi atau KI (μM)	Residu Asam Amino	
			Ikatan Hidrogen	Lain-lain
Celecoxib (Ligan Alami)	-10,95	9,35	PHE:504 ARG: 499 HIS: 75 ILE: 503 SER: 339	MET: 508 TRP: 373 LEU: 338 ALA: 513 LEU: 345 LEU: 370 TYR: 341 VAL: 335 VAL: 509
1,8-cineole	-5,94	44,25	-	TRP:373 TYR:371 VAL: 509 VAL:335 ALA: 513 PHE:504 PHE: 367 LEU: 338
1-piperoylpiperidine	-8,89	302,80	SER: 516 TYR: 341 ARG: 106	TRP:373 TYR:341 VAL: 102 VAL:335 ALA: 513 PHE:504 LEU: 78 LEU: 517 LEU: 345
3-pentanol	-3,91	1,51	PHE: 504 GLN: 178	HIS: 75 VAL: 509 LEU: 338 ILE: 503 ALA: 502 VAL:509 VAL:335 LEU:338 ARG:499
α -terpineol	-6,85	17,39	GLN:178 PHE:504	ALA:502 HIS:75 ILE: 503 ALA:513 LEU:338 VAL:509 MET: 508 HIS:75 TRP: 373 PHE: 367 LEU: 370 PHE: 504 TYR: 371 ILE: 503 ALA: 502
β -bisabolene	-7,85	2,28	-	MET:508 TRP: 373 PHE:504 LEU:338 ALA: 513 VAL: 509 TYR: 371
cis-sabinene hidrat	-5,50	92,97	-	

Nama Senyawa	Energi bebas Gibbs (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi atau KI (μM)	Residu Asam Amino	
			Ikatan Hidrogen	Lain-lain
d-ledol	-7,76	2,05	MET: 508	PHE:504 TYR: 371 TRP: 373 PHE:367 LEU:338 VAL:335 ALA:513 VAL:509 TYR: 334
l-linalool	-5,22	148,51	VAL:509	LEU: 338 HIS:75 TYR:341 PHE:504 MET:508 TRP:373 LEU:370
trans-sabinene hidrat	-5,64	72,91	VAL: 509	LEU: 338 PHE: 504 LEU: 370 TRP: 373 ALA: 513
trans-nerolidol B	-7,11	6,13	LEU:338 HIS: 75	VAL:509 MET: 508 ILE:503 PHE:504 LEU:370 VAL:335 TRP:373 ALA:502 TYR: 371 ARG: 499

Penambatan molekuler dilakukan terhadap reseptor COX-2 pada senyawa bioaktif yang terkandung di dalam kapulaga jawa yaitu 3-pentanol, 1,8-cineole, cis-sabinene hidrat, l-linalool, trans-sabinene hidrat, α -terpineol, β -selinene, β -bisabolene, dan trans-nerolidol B. Selanjutnya, ligan alami dan 10 senyawa yang terkandung dalam kapulaga jawa disimulasi melalui penambatan molekulernya dengan parameter ikatan bebas Gibbs dan konstanta inhibisi (Tabel IV), serta divisualisasi secara 2D dan 3D menggunakan program BIOVIA (Gambar 1).



Gambar 1. Visualisasi 3 dimensi interaksi antara *native ligand* dan senyawa bioaktif dengan reseptor COX-2

Hasil pemodelan farmakofor dan penambatan molekuler menunjukkan kesamaan dari senyawa yang berpotensi untuk antiinflamasi berupa senyawa *hit* serta prediksi ikatan antara ligan alami dengan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil pada sisi aktif reseptor. Pemodelan farmakofor dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa *hit*, yaitu senyawa yang memiliki potensi untuk menghambat reseptor COX-2 dan penambatan molekuler untuk memprediksi geometri interaksi antara protein bentuk kompleks dengan suatu senyawa (ligan). Nilai energi ikatan bebas Gibbs dan KI (konstanta inhibisi) diperoleh untuk menentukan apakah senyawa bereaksi secara spontan dan afinitas yang cukup kuat dengan protein reseptor (Dallakyan dan Olson, 2015). Selain itu, didapatkan hasil residu asam amino untuk menentukan ikatan yang mirip dengan ligan alami. Senyawa trans-nerolidol, d-ledol, β -bisabolene dan α -terpineol menunjukkan reaksi cenderung terjadi secara spontan dan afinitas yang cukup kuat dengan protein reseptor karena memiliki skor *binding energy* bernilai negatif dan lebih rendah dari skor ligan natif, serta nilai konstanta inhibisi (KI) yang kecil (mendekati nilai KI ligan natif, yaitu 10 μ M). Namun, pada pemodelan farmakofor terlihat senyawa β -bisabolene dan α -terpineol tidak termasuk dalam kategori senyawa *hit*. Studi awal menunjukkan bahwa celecoxib memiliki aktivitas pada reseptor COX-2 melalui ikatan hidrogen pada residu asam amino seperti LEU338, ARG499, SER399, VAL335, HIS75 dan interaksi hidrofobik pada VAL509 (Shaker dkk., 2020). Senyawa d-ledol menunjukkan 1 residu asam amino serupa dengan ligan alami (celecoxib) yaitu TRP373, sedangkan trans-nerolidol B termasuk dalam kategori senyawa *hit* dan memiliki 1 ikatan hidrogen serta 5 asam amino lain yang sama dengan celecoxib, sehingga trans-nerolidol B merupakan senyawa yang paling berpotensi untuk menarget reseptor COX-2.

Berdasarkan kriteria *Lipinski's rule of five*, trans-nerolidol B memenuhi kandidat senyawa obat sediaan oral dengan profil ADMET yang baik. Pada pemodelan farmakofor, trans-nerolidol B termasuk salah satu senyawa *hit* karena memiliki *fit score* tinggi, dan hasil tersebut didukung oleh data simulasi penambatan molekuler trans-nerolidol B yang memiliki kesamaan ikatan pada residu asam amino terhadap ligan alami pada reseptor COX-2. Dari hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa trans-nerolidol B merupakan senyawa yang paling berpotensi memiliki interaksi memicu efek antiinflamasi dan berpotensi untuk pengembangan dalam terapi.

Studi ini memiliki keterbatasan berupa semua data didapatkan secara komputasi. Namun, hasil dari studi ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan kedepannya yakni untuk konfirmasi aktivitas farmakologis dari buah kapulaga jawa sebagai *inhibitor* dari COX-2. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Kusumawati dkk. (2021), kapulaga jawa memiliki senyawa bioaktif antiinflamasi yang mampu menghambat protein proinflamasi seperti reseptor IL-6 dan TNF- α melalui jalur persinyalan JAK/STAT dan NF- κ B. Konfirmasi hasil studi *in silico* melalui uji eksperimen menjadi esensial untuk membuktikan aktivitas farmakologis dari senyawa bioaktif buah kapulaga jawa sebagai kandidat antiinflamasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian didapatkan bahwa senyawa trans-nerolidol B pada buah kapulaga jawa memiliki karakteristik fisikokimia dan profil ADMET yang memenuhi kriteria, serta berinteraksi pada level molekuler dengan reseptor COX-2 berdasarkan kemiripan ikatan pada residu asam amino dengan celecoxib, sehingga trans-nerolidol B berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat agen antiinflamasi berbasis bahan alam.

DAFTAR PUSTAKA

- Cai, Z. M., Peng, J. Q., Chen, Y., Tao, L., Zhang, Y. Y., Fu, L. Y., Long, Q.D., dan Shen, X.C. (2021) '1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application', *Journal of Asian Natural Products Research*, 23(10), 938-954.
- Dallakyan, S., dan Olson, A. J. (2015) 'Small Molecule Library Screening by Docking with PyRx', *Chemical Biology: Methods and protocols*, 1263. 243-250.
- Febrina, D., Hindritiani, R., dan Ruchiatan, K. (2018) 'Efek Samping Kortikosteroid Topikal Jangka Lama pada Wajah', *Syifa'MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 8(2), 68-76.
- Gohlke, H., Hendlich, M. and Klebe, G. (2000) 'Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions'. *Journal of molecular biology*, 295(2), 337-356.
- Ifmaily, Islamiyah, B. S., dan Fitriani, P. R. (2021) 'Efek Gel Daun Temu Putih (*Curcuma zedoaria* Christm Roscoe) Sebagai Antiinflamasi Dengan Metoda Induksi Karagen Dan Kantong Granuloma Pada Mencit Putih Jantan', *Jurnal Inovasi Penelitian*, 1(10), 2213-2226.
- Kalita, J., Chetia, D., dan Rudrapal, M (2019) 'Molecular docking, drug-likeness studies and ADMET prediction of quinoline imines for antimalarial activity', *Journal of Medical Chemistry and Drug Design*, 2(1), 1-7.
- Katzung dan Betram, G. (2004) 'Farmakologi Dasar dan Klinik', Edisi 8, Diterjemahkan dari Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jakarta.
- Kusumawati, R.D., Yuniastuti, A., Susanti, R., dan Nugrahaningsih, W. H. (2021) 'Studi in Silico Potensi Senyawa Bioaktif Pada Kapulaga Jawa (*Amomum compactum*) sebagai Antiinflamasi', *Journal of FMIPA Universitas Negeri Semarang*, 9, 304-309.
- Langer, T., Hoffmann, R., Bryant, S. and Lesur, B., 2009. Hit finding: towards 'smarter' approaches. *Current opinion in pharmacology*, 9(5), 89-593.
- Lee, J. A., Lee, M. Y., Shin, I. S., Seo, C. S., Ha, H. dan Shin, H. K. (2012) 'Anti-inflammatory effects of *Amomum compactum* on RAW 264.7 cells via induction of heme oxygenase-1', *Archives of Pharmacal Research*, 35, 739-746.
- Lee, S.K., Chang, G.S., Lee, I.H., Chung, J.E., Sung, K.Y. and No, K.T., (2004) 'The PreADME: pc-based program for batch prediction of adme properties'. *EuroQSAR*, 9, 5-10.

- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., dan Feeney, P.J. (1997) 'Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Lipinski, C.A. (2000) 'Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability', *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(1), 235-249.
- Lovell, A. R., & Ernst, M. E (2017) 'Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management'. *Current hypertension reports*, 19(5), 39.
- Nurcholis, W., Putri, D. N. S., Husnawati, Aisyah, S. I., dan Priosoeryanto, B. P (2021) 'Total flavonoid content and antioxidant activity of ethanol and ethyl acetate extracts from accessions of *Amomum compactum* fruits', *Annals of Agricultural Sciences*, 66, 58-62.
- Riskesdas (2018), '*Riset Kesehatan Dasar, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia*', Jakarta.
- Shaker, A.M., Abdelall, E.K., Abdellatif, K.R. and Abdel-Rahman, H.M. (2020) 'Synthesis and biological evaluation of 2-(4-methylsulfonyl phenyl) indole derivatives: multi-target compounds with dual antimicrobial and anti-inflammatory activities'. *BMC chemistry*, 14, 1-15.
- Srivastava, R. (2021) 'Theoretical Studies on the Molecular Properties, Toxicity, and Biological Efficacy of 21 New Chemical Entities', *ACS Omega*, 6(38), 24891-24901.
- Supriyatna, A., Amalia, D., Jauhari, A. A., dan Holydaziah, D (2015) 'Aktivitas Enzim Amilase, Lipase, dan Protease dari Larva'. *Jurnal Istek*. Vol. 9(2) : 1-15.
- Tarigan A., dan Saragih . H (2023) 'Identifikasi Kandungan Senyawa Bioaktif Buah Kapulaga'. *Jurnal gizi*. Vol. 12(1) : 46-51.
- Utami, W., Aziz, H. A., Fitriani, I. N., Zikri, A. T., Mayasri, A., dan Nasrudin, D (2020) 'In silico Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Some Bioactive Compound from *Ficus religiosa* through Molecular Docking Approach', *In: Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1, p012024. IOP Publishing.