

## Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Penghambatan *Angiotensin-Converting Enzyme 2*

### Molecular Docking Analysis of Compounds of Celery Extract (*Apium Graveolens*) For *Angiotensin-Converting Enzyme 2* Inhibition

Yudha Syahrul Fadillah<sup>1</sup>, Muhammad Fakhri Kurniawan<sup>1a</sup>, Titi Rohmayanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Pangan dan Gizi, Fakultas Ilmu Pangan Halal, Universitas Djuanda Bogor, Jl. Tol Jagorawi No. 1, Ciawi, Kec. Ciawi, Kab. Bogor, 16720, Indonesia

<sup>a</sup>Korespondensi : Muhammad Fakhri Kurniawan, E-mail: fakhri.kurniawan@unida.ac.id

Diterima: 28 – 09 – 2022, Disetujui: 30 – 04 – 2023

#### ABSTRACT

Covid-19 is caused by the entry of the CoronaVirus 2 virus (SARS CoV2) which can interact with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. The interaction between the virus and these receptors can be disrupted by inhibiting the ACE2 enzyme. The aim of this study was to investigate the potential of celery extract as an ACE2 inhibitor using the Lipinski test and molecular docking based on Gibbs binding free energy ( $\Delta G$ ), root mean square deviation (RMSD) and interactions of amino acid residues. Of the 20 compounds in the celery extract, 14 complied with the five Lipinski rules, including  $\alpha$ -ionone, apigenin, caryophyllene,  $\beta$ -selenium, nerol, cis-carveol, linalool, cis-dihydrocarvone, P-mentha-2, 8-dien -1 -ol, P -mentha-trans-2,8-dien-1-ol, limonene,  $\beta$ -cymene,  $\beta$ -mycene, trans-caryophyllene. The docking results found 14 compounds from celery extract, found six compounds that had potential as ACE2 inhibitors based on Gibbs free energy ( $\Delta G$ ), RMSD values, and amino acid residues that contributed to hydrophobic interactions and hydrogen bond formation which were almost better than validation 4 ligands. including limonene, apigenin, cis-carveol, P-mentha-trans-2,8-dien-1-ol,  $\alpha$ -ionone, and P-mentha-2,8-dien-1-ol. The best compound in celery extract as an ACE2 inhibitor is limonene. In general, celery extract compounds can inhibit the interaction between ACE2 and SARS CoV2.

**Keywords** : ACE2, celery, COVID-19, in silico, molecular docking

#### ABSTRAK

Covid-19 disebabkan oleh masuknya virus CoronaVirus 2 (SARS CoV2) yang dapat berinteraksi dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Interaksi virus dan reseptor ini dapat diganggu dengan menghambat enzim ACE2. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki potensi ekstrak seledri sebagai penghambat ACE2 menggunakan uji Lipinski dan molekular *docking* berdasarkan Gibbs *binding free energy* ( $\Delta G$ ), *root mean square deviation* (RMSD) dan interaksi residu asam amino. Dari 20 senyawa dalam ekstrak seledri, 14 senyawa memenuhi lima aturan Lipinski, termasuk  $\alpha$ -ionone, apigenin, caryophyllene,  $\beta$ -selenium, nerol, cis-carveol, linalool, cis-dihydrocarvone, P-mentha-2, 8-dien -1-ol, P -mentha-trans-2,8-dien-1-ol, limonene,  $\beta$ -cymene,  $\beta$ -mycene, trans-caryophyllene. Hasil *docking* ditemukan 14 senyawa dari ekstrak seledri, ditemukan enam senyawa yang berpotensi sebagai penghambat ACE2 berdasarkan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), nilai RMSD, dan residu asam amino yang berkontribusi terhadap interaksi hidrofobik dan pembentukan ikatan hydrogen yang hampir lebih baik daripada ligan validasi 4 termasuk limonene, apigenin, cis-carveol, P-mentha-trans-2,8-dien-1-ol,  $\alpha$ -ionone, dan P-mentha-2,8-dien-1-ol. Senyawa terbaik dalam ekstrak seledri sebagai penghambat ACE2 adalah limonene. Secara umum, senyawa ekstrak seledri dapat menghambat interaksi antara ACE2 dan SARS CoV2.

**Kata kunci**: ACE2, COVID-19, in silico, penambatan molekul, seledri.

---

Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2023). Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Tanaman Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Penghambatan *Angiotensin-Converting Enzyme 2*. *Jurnal Agroindustri Halal*, 9(1), 74 – 81.

---

## PENDAHULUAN

Pada bulan Maret 2020, Indonesia telah dikonfirmasi dengan adanya kasus COVID-19. COVID-19 adalah wabah menular karena virus corona baru, tidak dikenal manusia, yang pertama terdeteksi di Wuhan, China bulan Desember tahun 2019 lalu. Menurut situs Kementerian Kesehatan (2022), Indonesia sudah memiliki 6,5 juta orang terinfeksi covid 19 pada November 2022 dan hingga sekarang ini masih ada kasus covid harian di Indonesia.

Penelitian mengenai Covid-19 menyatakan bahwa virus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS CoV2) dapat dicegah melalui konsumsi berbagai tumbuhan yang dapat diolah sebagai makanan maupun herbal. Abdelli *et al.* (2020) melakukan studi *molecular docking* mendapatkan hasil penelitian yang baik dari ekstrak bunga *Ammoides verticillata* berupa senyawa *Isotymol* yang dapat digunakan sebagai penghambat potensial reseptor dari *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Penelitian lain dilakukan oleh Koentjoro (2020) menunjukkan senyawa *hesperetin* yang termasuk kedalam golongan flavonoid dari ekstrak daun kelor melalui *in silico* ternyata mampu berikatan dengan sisi aktif dari enzim ACE2 sehingga memiliki potensi menghambat COVID-19. Berdasarkan penelitian dari Utami (2020) dan Liu *et al.* (2020) terdapat senyawa flavonoid diantara 20 senyawa bioaktif yang terkandung didalam tanaman seledri seperti limonen yang memiliki aktivitas penghambatan mikroba.

Menurut Muchtaridi (2018), analisis *in silico* adalah sebuah pendekatan dengan komputasi yang memiliki tujuan untuk memiripkan interaksi molekul senyawa ligan dengan suatu protein yang menjadi bagian targetnya ketika diuji *in vitro*. Metode ini biasanya berfungsi untuk menambatkan molekul obat sebagai ligan dan senyawa target obat sebagai reseptornya. Molekul obat ini mungkin merupakan senyawa yang diharapkan memiliki aktivitas farmakologis, apakah berasal dari ekstrak tumbuhan atau senyawa sintetik.

Dona *et al.* (2019) menjelaskan bahwa kelebihan dari pendekatan *in silico* yaitu dapat meminimalkan bahan, alat serta hewan coba yang berlebihan serta dapat mengurangi biaya penelitian. Sedangkan kekurangan dari metode ini antara lain fleksibilitas protein, bentuk konformasi suatu molekul, dan seluruh pencampuran dapat mengurangi prediksi yang seharusnya akurat. Ketersediaan struktur dari kristal untuk enzim-enzim pemetabolisme sebuah obat untuk mamalia, saat ini masih kesulitan dalam prediksi metabolisme yang diandalkan (Ekins *et al.*, 2007). Dengan ini, maka muncul tujuan research ini adalah sebagai uji pendahuluan potensi ekstrak seledri yang berperan dalam aktivitas pengikatan ACE2 sebelum melakukan metode *in vitro* dan *in vivo* dengan pendekatan *molecular docking*.

## MATERI DAN METODE

### Bahan dan Alat

Pada penelitian ini menggunakan bahan seperti struktur 2D ligan senyawa aktif ekstrak seledri dari 16 senyawa aktif ekstrak air metode destilasi yang diidentifikasi oleh Utami (2020) yaitu : *β-Myrcene*, *P-Cymene*, *L-Limonene*, *Furan*, *P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol*, *P-Mentha-2,8-dien-1-ol*, *Benzene*, *Cis-Dihydrocarvone*, *Linalool oxide*, *Cis-Carveol*, *2-Cyclohexen-1-one*, *Nerol*, *1,2-Cyclohexanediol*, *Trans-Caryophyllene*, *β-selinene*, *Caryophyllene oxide* dan 4 senyawa aktif ekstrak etanol 95% yang diidentifikasi oleh Liu *et al.* (2015) yaitu: *apiin*, *apigenin*, *rutin*, dan *-ionone*. Struktur 2D ini didapat secara *online* melalui laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> sedangkan, *file* struktur makromolekul dari reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dapat didownload di *database* dari Protein Data Bank (PDB) di situs <http://www.rcsb.org> sebagai 1R4L.

Peralatan pada penelitian ini yaitu komputer dengan jenis prosesor AMD Ryzen 3 3250U with radeon graphics (4 CPUs), 2.6 GHz, 8192 MB RAM dan sistem operasi Windows

10 Pro 64-bit. Software yang digunakan yaitu *Autodock Vina*, *Marvin Sketch*, *Biovia Discovery Studio*, PubChem, PDB (*Protein Data Bank*), Pymol dan LigPlot+.

### Preparasi Struktur Ligan

Ligan yang telah diunduh dari web pubchem diubah bentuknya dari 2D menjadi struktur 3D menggunakan bantuan *software* Marvin Sketch, kemudian disimpan dalam bentuk \*.pdb. Setelah itu dilakukan proses optimasi dengan cara penambahan ion hidrogen dengan bantuan AutoDock Tools 1.5.6. lalu file disimpan dengan format \*.pdbqt .

### Uji Lipinski (*Rule of Five*)

Ligan diubah formatnya dari dari SDF menjadi PDB. Setelah itu diinput pada sebuah laman <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>. Untk dilakukan analisis Lipinski (Lipinski, 2004).

### Preparasi Struktur Reseptor

Reseptor berupa molekul enzim ACE2 diunduh dengan format \*.pdb melalui website <https://www.rcsb.org/>. Struktur molekul dari air dan struktur ligan enzim dihilangkan menggunakan bantuan *software* *Biovia Discovery Studio* dan disimpan dalam format \*.pdb., kemudian ion H (*Polar Only*) ditambahkan pada struktur pada enzim dan muatan Gasteiger dihitung, di *save* dalam bentuk \*.pdbqt. (Imanudin *et al.*, 2022)

### Proses Penambatan Molekular

Prosedur proses penambatan molekular mengikuti metode Fitrilia *et al.*, (2020). Proses validasi dan *Grid* pada parameter penambatan menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 sedangkan docking secara molekular dilakukan menggunakan bantuan AutoDock Vina (Scripps Research Institute, USA). *Center* gridbox dibuat dengan ukuran Å. Lalu proses pemilihan parameter pada Notepad yaitu *receptor*, sebuah *ligand*, CPU, *center xyz*, ukuran xyz dan *exhaustiveness*. File disimpan pada drive C:\Vina dan diberi nama file conf.txt. Lalu dilakukan perintah docking menggunakan bantuan perintah pada bagian CMD, file Vina.exe diupload dengan mengetik "C:\vina -config conf.txt --log log.txt", lalu tombol *enter* ditekan, ditunggu hingga finish. Output yang dihasilkan berupa energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), *Root mean square deviation* (RMSD) serta *output* docking.

### Visualiasi Interaksi Ligan Senyawa dengan Reseptor

Visualiasi analisis *docking* dilakukan menggunakan perangkat PyMOL, dan untuk menggambarkan residu-residu asam amino maka dilanjutkan proses dengan aplikasi ligplot+.

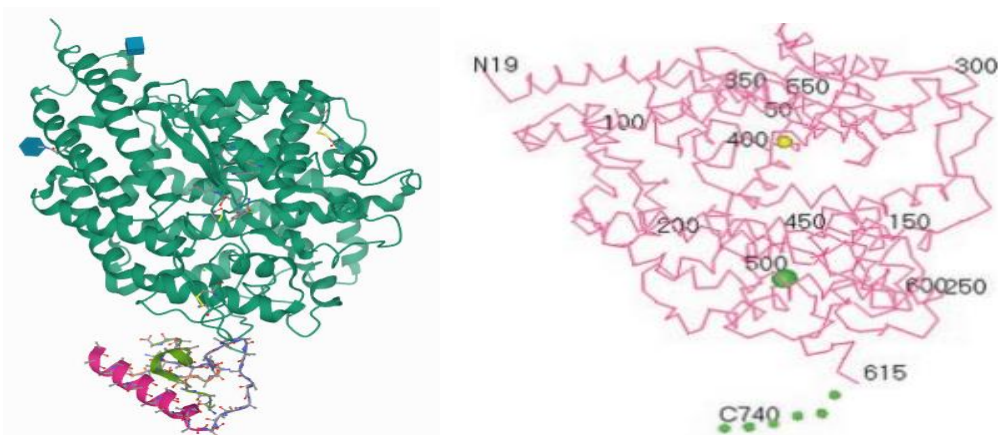
### Analisis Data

Hasil molecular *docking* dianalisis berdasarkan nilai energi ikatan bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), Nilai RMSD, interaksi asam amino, visualisasi hasil *docking* dan mengetahui aturan Lipinski (*Rule of Five*).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Identifikasi Struktur Reseptor Enzim

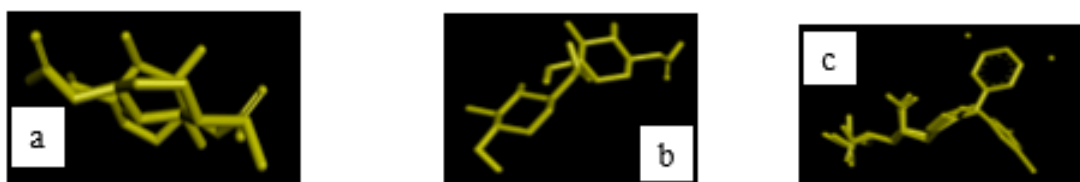
Pada penelitian ini, jenis molekul protein ACE2 (PDB 1R4L) yang diambil karena merupakan hasil X-ray kristalografi oleh Towler *et al.* (2004) yang dapat diambil dari situs <http://www.rcsb.org/> dengan format \*.pdb. Struktur ACE2 terlampir pada Gambar 1. Pada Gambar 1 kiri merupakan bentuk sempurna dari reseptor 1R4L. Gambar 1 kanan merupakan jejak alfa carbon yang ditandai dengan situs aktif metalopeptidase (warna merah), situs aktif ion seng ditampilkan sebagai bola kuning, ion klorida terikat tunggal ditampilkan sebagai bola hijau, dan domain homologi kolektor di terminal C tidak teratur yang dilambangkan dengan garis putus-putus hijau.



Gambar 1. Struktur 3D ACE2, (kiri) *full structure* dan (kanan) *alfa-carbon trace*

### Hasil Identifikasi Struktur Ligan Validasi

Ligan validasi yang didapatkan adalah Ligan 4, ligan 5 (*2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose*) dan ligan 6 (*(S,S)-2-{1-Carboxy-2-[3-(3,5-dichloro-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-ethylamino}-4-methyl-pentanoic acid*) yang didapatkan dari hasil preparasi reseptor menggunakan software *Biovia Discovery Studio Visualizer* caranya memisahkan dari bagian reseptornya. Ligan validasi merupakan ligan nativ yang menempel pada struktur reseptor enzim dan berfungsi sebagai ligan pembanding. Proses penentuan ligan menggunakan *Autodock Vina* dengan parameter pada grid box. Proses validasi sesuai jika parameter dari grid box yang diolah dapat menempelkan ligan validasi ke posisi semula (Setiawan, 2015). Hasil dari validasi berupa nilai RMSD atau *Root Mean Squared Deviation* yaitu ligan 4 sebesar 1.037 Å, ligan 5 sebesar 2.264 Å dan ligan 6 sebesar 1.752 Å.



Gambar 2. A. ligan 4, B. Ligan 5, C. Ligan 6

Pada Gambar 2 terlihat bahwa pada posisi ligan 5 dan dengan ligan asli berjauhan dan tidak tumpang tindih sedangkan posisi ligan 4 dan 6 dengan ligan asli tumpang tindih namun, untuk ligan 6 ada sebagian posisi ligan yg tidak tumpang tindih. Oleh karena itu ligan 4 yang dipilih karena nilai RMSD palingkecil. Semakin kecil nilai RMSD artinya posisi ligan dan reseptor tumpang tindih. Menurut penjelasan Baber *et al.* (2009), RMSD masih sesuai jika nilainya kurang dari 2,0 Å dan ini berarti keberhasilan dalam proses docking.

### Analisis Aturan Lipinski

Penambatan molekul memiliki tujuan untuk mengetahui ligan dari ekstrak seledri yang dapat berinteraksi secara efektif terhadap *Angiotensin Converting Enzyme 2*, namun tidak semua senyawa aktif dapat efektif jika diberikan secara oral. Selama perjalanan menuju reseptor, obat akan mengalami farmokinetik yaitu proses absorpsi, distribusi, proses metabolisme, dan juga ekskresi (ADME) sehingga perlu diperhatikan dalam menentukan obat secara oral dengan melihat aturan *Lipinski's rule of five*. Ada lima bagian Lipinski yang harus dipenuhi yaitu memiliki berat molekul < 500 D, tidak lebih dari 5 donor ikatan H, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan H, logP tidak boleh lebih dari 5, dan terakhir molar refraktivitas antara 40 – 130. Obat yang diberikan secara oral harus memenuhi kelima aturan lipinski, jika tidak maka lebih baik diberikan secara injeksi (Lipinski, 2001).

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa sebanyak 14 senyawa dari 20 senyawa ekstrak seledri memenuhi aturan dari Lipinski yaitu *α-ionone*, *apigenin*, *Caryophyllene*, *β-selinene*, *nerol*, *Cis-*

*Carveol, linalool, Cis-Dihydrocarvone, P-Mentha-2,8-dien-1-ol, P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol, Limonene, P-Cymene,  $\beta$ -Myrcene, Trans-Caryophyllene.*

Tabel 1. Hasil dari analisis Lipinski senyawa ekstrak seledri

No.	Ligan	Lipinski's rule				
		A	B	C	D	E
1	Ligan 4	190	-1.885620	0	6	38.507000
2	<b><i><math>\beta</math>-Myrcene</i></b>	<b>136</b>	<b>3.474999</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>48.001987</b>
3	<b><i>P-Cymene</i></b>	<b>134</b>	<b>3.118419</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45.267994</b>
4	<b><i>Limonene</i></b>	<b>136</b>	<b>3.308899</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>45.911987</b>
5	<i>Furan</i>	68	1.279600	0	1	18.707998
6	<b><i>P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol</i></b>	<b>152</b>	<b>2.279700</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>47.301788</b>
7	<b><i>P-Mentha-2,8-dien-1-ol</i></b>	<b>152</b>	<b>2.279700</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>47.301788</b>
8	<i>Benzene</i>	78	1.686600	0	0	26.441996
9	<b><i>Cis-Dihydrocarvone</i></b>	<b>152</b>	<b>2.567800</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>46.325989</b>
10	<b><i>Linalool</i></b>	<b>170</b>	<b>1.881000</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>49.006786</b>
11	<b><i>Cis-Carveol</i></b>	<b>152</b>	<b>2.279700</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>47.301788</b>
12	<i>2-Cyclohexen-1-one</i>	96	1.295600	0	1	27.997993
13	<b><i>Nerol</i></b>	<b>154</b>	<b>2.671399</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>49.507786</b>
14	<i>1,2-Cyclohexanediol</i>	116	0.282200	2	2	30.481592
15	<b><i>Trans-Caryophyllene</i></b>	<b>204</b>	<b>4.725199</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>66.742981</b>
16	<b><i><math>\beta</math>-selinene</i></b>	<b>204</b>	<b>4.725199</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>66.742981</b>
17	<b><i>Caryophyllene</i></b>	<b>220</b>	<b>3.936399</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>66.263985</b>
18	<i>Apiin</i>	564	-1.642400	8	14	130.192841
19	<b><i>Apigenin</i></b>	<b>270</b>	<b>2.419599</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>70.813881</b>
20	<i>Rutin</i>	610	-1.878800	10	16	137.495483
21	<b><i><math>\alpha</math>-ionone</i></b>	<b>192</b>	<b>3.514099</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>60.082985</b>

Ket: A = nilai massa atom relatif < 500 Da; B = nilai Log P < 5; C = Donor ikatan H < 5; D = Akseptor ikatan H < 10; dan E : Molar Refraktifitas 40 – 130.

### Hasil Penambatan Molekuler Senyawa Ekstrak Seledri dan ACE2

Setelah preparasi, validasi dan uji lipinski, didapatkan 14 senyawa ekstrak seledri yang memenuhi aturan lipinski. kemudian dilakukan penambatan molekul antara 14 ligan uji ekstrak seledri dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2*. Hasil proses penambatan ini meliputi nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), energi ikatan bebas *Gibbs* ( $\Delta G$ ).

Nilai dari energi bebas *Gibbs* ( $\Delta G$ ) ligan ekstrak seledri memiliki rentang dari -3.5 kkal/mol hingga -5.8 kkal/mol sedangkan, energi ikatan bebas ( $\Delta G$ ) ligan validasi yaitu ligan 4 sebesar -4.1 kkal/mol. Ligan senyawa dan juga reseptor berinteraksi dengan energi yang paling kecil sehingga bagian molekul akan berada pada keadaan stabil (Arwansyah. 2014). Nilai  $\Delta G$  berbeda disebabkan adanya perbedaan proses ikatan antara ligan senyawa dengan asam amino pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* sehingga konformasi yang terbentuk menentukan bentuk geometri molekul yang dapat dikatakan paling stabil.

Nilai RMSD juga muncul dari hasil molecular docking. Ligan 4 digunakan sebagai validasi atau pembanding. Hasil docking menunjukkan beberapa senyawa ekstrak seledri yang memiliki RMSD jauh lebih rendah dari ligan pembanding validasi yaitu *P-Cymene* dengan nilai RMSD 0.015 Å, selanjutnya senyawa *Limonene* dengan nilai RMSD 0.104 Å, *Cis-Dihydrocarvone* dengan nilai 0.110 Å,  *$\beta$ -Myrcene* dengan nilai 0.442 Å dan *Nerol* dengan nilai 1.036 Å.

Tabel 2. Hasil docking ligan senyawa ekstrak seledri

No	Senyawa	RMSD (Å)	ΔG (kcal/mol)
1	<b>Ligan 4 validasi</b>	<b>1.037</b>	<b>-4.1</b>
2	<i>Apigenin</i>	1.601	-5.8
3	<i>Caryophyllene oxide</i>	1.700	-4.7
4	<i>Cis-Carveol</i>	1.609	-3.9
5	<i>Cis-Dihydrocarvone</i>	0.110	-4.0
6	<i>Linalool oxide</i>	2.150	-3.9
7	<i>Limonene</i>	0.104	-3.9
8	<i>Nerol</i>	1.036	-3.5
9	<i>P-Cymene</i>	0.015	-4.0
10	<i>P-Mentha-2,8-dien-1-ol</i>	1.279	-3.9
11	<i>P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol</i>	1.953	-4.3
12	<i>Trans-Caryophyllene</i>	1.365	-4.8
13	<i>α-Ionone</i>	1.200	-4.5
14	<i>β-Myrcene</i>	0.442	-3.5
15	<i>β-selinene</i>	1.834	-4.8

Selanjutnya hasil docking dapat dilihat dari interaksi ligan dan residu asam amino pada ACE2. Jenis interaksinya ada 3 yaitu ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik (Arwansyah dan Hasrianti, 2014). Ikatan H merupakan interaksi tarik diantara molekul yang ada pada atom H dengan atom N, O, atau F. Ligan 4 validasi berinteraksi dengan bagian reseptor menggunakan ikatan H pada residu dari asam amino ACE2 diantaranya GLN<sup>96</sup> dan ASN<sup>90</sup>. Pada ligan uji terdapat interaksi dengan reseptor melalui jenis ikatan hidrogen diantaranya *Apigenin* (GLN<sup>96</sup>), *Cis-carveol* (GLN<sup>96</sup>), *limonene* (GLN<sup>96</sup>), *P-Mentha-2,8-dien-1-ol* (GLN<sup>96</sup>), *P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol* (GLN<sup>96</sup>) dan *α-Ionone* (ASN<sup>90</sup>, LYS<sup>26</sup>) yang memiliki 1 residu asam amino yang sama persis pada ligan 4 validasi.

Tabel 3. Interaksi dari residu asam amino ACE2 dan senyawa ligan

No.	Ligan	Interaksi Residu Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
1	Ligan 4	ASN <sup>90</sup> , GLN <sup>96</sup>	VAL <sup>93</sup> , LYS <sup>26</sup> , PRO <sup>389</sup> , THR <sup>92</sup>
2	<i>Apigenin</i>	GLN <sup>96</sup>	PRO <sup>389</sup> , LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup> , THR <sup>92</sup>
3	<i>Caryophyllene oxide</i>		ASP <sup>30</sup> , LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup> , THR <sup>92</sup> , PRO <sup>389</sup>
4	<i>Cis-Carveol</i>	GLN <sup>96</sup>	LEU <sup>29</sup> , LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup> , PRO <sup>389</sup>
5	<i>Cis-Dihydrocarvone</i>		LYS <sup>26</sup> , PRO <sup>389</sup> , THR <sup>92</sup> , VAL <sup>92</sup>
6	<i>Linalool oxide</i>		LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup> , LEU <sup>29</sup> , PRO <sup>289</sup> , THR <sup>92</sup>
7	<i>Limonene</i>	GLN <sup>96</sup>	PRO <sup>389</sup> , THR <sup>92</sup> , VAL <sup>93</sup> , LYS <sup>26</sup>
8	<i>Nerol</i>		LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup> , THR <sup>92</sup> , PRO <sup>389</sup>
9	<i>P-Cymene</i>		LYS <sup>26</sup> , LEU <sup>29</sup> , VAL <sup>93</sup> , THR <sup>92</sup> , PRO <sup>389</sup>
10	<i>P-Mentha-2,8-dien-1-ol</i>	GLN <sup>96</sup>	LEU <sup>29</sup> , VAL <sup>93</sup> , LYS <sup>26</sup> , PRO <sup>389</sup>
11	<i>P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol</i>	GLN <sup>96</sup>	PRO <sup>389</sup> , LYS <sup>26</sup> , VAL <sup>93</sup>
12	<i>Trans-Caryophyllene</i>		
13	<i>α-Ionone</i>	ASN <sup>90</sup> , LYS <sup>26</sup>	LEU <sup>29</sup> , VAL <sup>93</sup> , THR <sup>92</sup>
14	<i>β-Myrcene</i>		PRO <sup>389</sup> , THR <sup>92</sup> , VAL <sup>93</sup> , LYS <sup>26</sup>
15	<i>β-selinene</i>		VAL <sup>93</sup> , LYS <sup>26</sup> , GLN <sup>96</sup> , THR <sup>92</sup> , PRO <sup>389</sup>

Ikatan atau interaksi hidrofobik juga menentukan stabilitas kompleks ligan dan reseptor. Ikatan ini memiliki peran dalam menentukan kestabilan ikatan dari ligan dan reseptor, yaitu menjauhi lingkungan berair dan agak terakumulasi dalam struktur protein yang bentuknya globular. Adanya ikatan hidrofobik dapat mengurangi interaksi bagian residu non polar dengan air (Arwansyah *et al.* 2014). Ligan pembanding juga berikatan dengan reseptor melalui gaya hidrofobik pada bagian residu asam amino, misal LYS<sup>26</sup>, THR<sup>92</sup>, PRO<sup>389</sup> dan VAL<sup>93</sup>. Pada Tabel 3 terlihat hampir seluruh ligan senyawa aktif ekstrak seledri berinteraksi pada residu dari asam amino enzim ACE2 yang sama dengan ligan pembanding/validasi.

### Hasil Analisis Terpilih

Hasil analisis molekuler docking senyawa aktif ekstrak seledri dan ACE2, terdapat 6 ligan uji yang mempunyai energi Gibbs, nilai RMSD dan residu struktur asam amino nilainya mendekati bahkan lebih rendah dari ligan pembanding 4 diantaranya yaitu *Apigenin*, *Cis-carveol*, *Limonene*, *P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol*, *P-Mentha-2,8-dien-1-ol* dan  *$\alpha$ -Ionone*. Dari ke 6 senyawa tersebut terpilih senyawa *Limonene* sebagai senyawa terbaik. Hal ini dikarenakan senyawa *Limonene* memiliki prediksi paling baik dalam menghambat aktivitas enzim, dilihat dari energi ikatan bebas Gibbs sebesar -3,9 kkal/mol yang lebih besar 0,2 kkal/mol dibandingkan dengan ligan 4 validasi dan nilai RMSD 0,104 Å jauh di bawah nilai RMSD ligan 4 validasi. Hal ini juga sesuai Kumar *et al.* (2020) menjelaskan minyak esensial geranium dan lemon dan senyawa utamanya, *sitronelol*, *geraniol*, *limonene*, *linalool*, dan *neryl asetat* dapat menurunkan regulasi ekspresi ACE2 dalam sel epitel, sehingga menghalangi masuknya virus ke sel inang. Meskipun sifat-sifat ini cukup baik secara *in silico*, studi lebih lanjut tentang studi *in vitro* dan klinis yang berhubungan dengan SARS-CoV-2 harus dipertimbangkan untuk studi lebih lanjut.

### KESIMPULAN

Berdasarkan analisis ditemukan 14 dari 20 senyawa dalam ekstrak seledri memenuhi aturan Lipinski seperti  *$\alpha$ -ionone*, *apigenin*, *Caryophyllene*,  *$\beta$ -selinene*, *nerol*, *Cis-Carveol*, *linalool*, *Cis-Dihydrocarvone*, *P-Mentha-2,8-dien-1-ol*, *P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol*, *Limonene*, *P-Cymene*,  *$\beta$ -Myrcene*, *Trans-Caryophyllene*. Proses docking dipilih enam senyawa yang diprediksi mempunyai potensi sebagai penghambat ACE2 dengan nilai energi Gibbs ( $\Delta G$ ), nilai RMSD, dan residu asam amino yang berkontribusi terhadap ikatan hidrofobik dan pembentukan ikatan H nilainya hampir mirip bahkan lebih baik dari ligan pembanding/validasi 4 yaitu senyawa *Limonene*, *Apigenin*, *Cis-Carveol*, *P-Mentha-trans-2,8-dien-1-ol*,  *$\alpha$ -Ionone* dan *P-Mentha-2,8-dien-1-ol*. Senyawa *Limonene* disimpulkan merupakan ekstrak seledri terbaik yang mampu bertindak sebagai inhibitor ACE2. Secara keseluruhan senyawa ekstrak seledri dapat mencegah ikatan ACE2 dan virus SARS CoV2.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdelli, I., Faiçal, H., Sohayb, B. B. & Said, G. (2020). *In silico* study the inhibition of *Angiotensin converting enzyme 2* receptor of COVID-19 by *Ammoides 80erticillate* components harvested from Western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3263–3276.
- Arwansyah, & Hasrianti. (2014). Simulasi molecular docking senyawa kurkumin dan analoginya sebagai selective androgen reseptor modulator (sarms) pada kanker prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60-75.

- Arwansyah, Laksmi, A. & Tony I. S. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat [Skripsi, Institut Pertanian Bogor]. IPB University Scientific Repository
- Baber, J. C., David C. T., Jason B. C., & Christine H. (2009). Gard: A Generally Applicable Replacement For Rmsd. *Journal Chem Info*, 49, 1889 -1900.
- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F. dan Silalahi, N.T. (2019). Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 6(3), 243-249.
- Ekins, S., Mestres, J. and Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 1-10.
- Fitrilia, T., Kurniawan, M. F., Kurniawati, F. R., & Setiawan, T. (2020). The Potential of Butterfly Pea Flower Methanol Extract as an Antioxidant by In Silico. *Indonesian Journal of Applied Research*, 1(3), 163-169. <https://doi.org/10.30997/ijar.v1i3.64>
- Imanudin, N., Kurniawan, M.,F, dan Rohmayanti, T. (2022). Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmanii*) sebagai Inhibitor Enzim Aldose Reduktase secara Molekuler Docking. *Jurnal Riset Sains dan Teknologi*, 6(2), 171-179.
- Kementerian Kesehatan. (2022). Situasi COVID 19. KEMKES. <https://www.kemkes.go.id/> [ 1-11-2022].
- Koentjoro, M.P., Adyan, D., & Endry N.P. (2020). Potensi senyawa bioaktif tanaman kelor penghambat interaksi *Angiotensin-converting enzyme2* pada sindroma SARS-CoV-2. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesi*, 7(2), 259:270.
- Kumar, K. J. S., M. Gokila V., Chung S. W., Chia C. C., Yu C.C., Li P.L., Ching H. H., Chien S. L., & Sheng Y.W. (2009). Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. *Plant (Basel)*, 19;9(6):770.
- Lipinski, C. A. (2001). Lead and drug like compounds : the rule of five resolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4): 337-341.
- Liu, D.K., Cong, C.X., Lu, Z., Hui, M., Xu, J.C., Yu, C.S. & Hong, Z.Z. (2020). Evaluation of Bioactive Components and Antioxidant Capacity of Four Celery (*Apium Graveolens L.*) Leaves And Petioles. *International Journal of Food Properties*, 23(1): 1097-1109.
- Muchtaridi, & M. Yusuf. (2018). *Teori dan Praktek Penambatan Molekul (Molecular Docking)*. Unpad Press.
- Setiawan, T. (2015). Studi molecular docking ekstrak *kurkuminoid* asal wonogiri sebagai inhibitor enzim DNA *topoisomerase II*. [Tesis, Institut Pertanian Bogor]. IPB University Scientific Repository
- Towler, P., Bart, S., Sridhar, G. P., Saurabh, M., Jin, T., Thomas, P., Dominic, R., Martin, F., David, W., Natalie, A. D., Michael, A. P., & Michael, W. P. (2004). ACE2 X-Ray Structures Reveal a Large Hinge-bending Motion Important for Inhibitor Binding and Catalysis. *J. Biol. Chem.* 279:17996-18007.
- Utami, C. A. (2020). Formulasi *Spray Gel* Minyak Atsiri Daun Seledri (*Apium Graveolens L.*) Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus Aureus* Atcc 25923 [Skripsi, Universitas Islam Indonesia]. Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.