

JURNAL METAMORFOSA
Journal of Biological Sciences
eISSN: 2655-8122
<https://ejournal3.unud.ac.id/index.php/metamorfosa/>

**Studi *In Silico* Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Agen Antiinflamasi
melalui Interaksi dengan Interleukin-4 (IL-4)**

***In Silico* Study of *Moringa oleifera* as Anti-Inflammatory Agent
via Interaction With the Interleukin-4 (IL-4)**

**Liswarini Agustina^{1*}, Anak Agung Sagung Alit Sukmaningsih, Ni Made Rai Suarni¹,
Ni Wayan Sudatri¹ Ni Nyoman Wirasiti¹**

¹ Program studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
Jl. Raya Kampus Unud, Jimbaran, Kuta Selatan, Badung-Bali-80361
liswarinia036@student.unud.ac.id

INTISARI

Moringa oleifera dikenal sebagai tanaman obat dengan beragam kandungan metabolit sekunder yang berpotensi sebagai agen terapeutik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit kelor yang diprediksi memiliki aktivitas antiinflamasi serta mengevaluasi interaksinya terhadap protein antiinflamasi melalui pendekatan *in silico*. Hasil analisis KNApSack menunjukkan kelor mengandung 72 senyawa metabolit. Hasil analisis prediksi potensi antiinflamasi menunjukkan kelor mengandung 17 senyawa metabolit dengan nilai $P_a > 0,7$. Hasil analisis metabolit kelor sebagian besar menunjukkan bioavailabilitas oral rendah, *BBB permeation* sebagian besar negatif sehingga senyawa tidak cocok untuk target sistem saraf pusat, dan sebanyak 36 senyawa dengan $P_a > 0,5$ memiliki kesesuaian Lipinski. Hasil docking antara interleukin-4 (IL-4) dan beberapa metabolit kelor meliputi Alpha-amyrin, Beta-amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin memiliki *binding affinity* sebesar -10.3 kcal/mol, -10.4 kcal/mol, -8.0 kcal/mol, -7.9 kcal/mol, -7.9 kcal/mol, dan -7.8 kcal/mol, yang mengindikasikan interaksi yang kuat dengan reseptor interleukin-4 (IL-4). Studi *in silico* ini dapat menjadi langkah awal dalam mendukung penelitian lanjutan secara *in vitro* maupun *in vivo* mengenai kemungkinan interaksi metabolit *Moringa oleifera* dengan interleukin-4 (IL-4) sebagai salah satu target yang berkaitan dengan respons inflamasi.

Kata kunci: Antiinflamasi, bioinformatika, interleukin-4 (IL-4), *Moringa oleifera*

ABSTRACT

Moringa oleifera is recognized as a medicinal plant containing a diverse array of secondary metabolites with potential as therapeutic agents. This study aimed to identify *Moringa* metabolites predicted to possess anti-inflammatory activity and to evaluate their interactions with anti-inflammatory proteins using an *in silico* approach. KNApSack analysis revealed that *Moringa* contains 72 metabolites. Prediction analysis for anti-inflammatory potential indicated that 17 of these metabolites had a P_a value greater than 0.7. Analysis of the metabolites largely showed low oral bioavailability and mostly negative blood-brain barrier (BBB) permeation—rendering the compounds unsuitable for central nervous system targets—while 36 compounds with a $P_a > 0.5$ met Lipinski's criteria. Docking analysis between interleukin-4 (IL-4) and selected *Moringa* metabolites—specifically alpha-amyrin, beta-amyrin, quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, kaempferol 3-O-sophoroside, ellagic acid, and astragalin—yielded binding affinities of -

10.3, -10.4, -8.0, -7.9, -7.9, and -7.8 kcal/mol, respectively, indicating strong interactions with the interleukin-4 (IL-4) receptor. This *in silico* study serves as a preliminary step to support further *in vitro* and *in vivo* research into the potential interactions of *Moringa oleifera* metabolites with interleukin-4 (IL-4), a target associated with the inflammatory response.

Keyword: Anti-inflammatory, bioinformatics, interleukin-4 (IL-4), *Moringa oleifera*

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respon sistem imun tubuh terhadap berbagai rangsangan seperti infeksi patogen, kerusakan sel, senyawa toksik, dan paparan radiasi (Chen *et al.*, 2017). Mekanisme terjadinya inflamasi diawali dengan pengenalan terhadap rangsangan oleh sel-sel imun. Sel-sel imun mendeteksi berbagai rangsangan berbahaya seperti keberadaan mikroorganisme patogen atau kerusakan jaringan melalui PRRs (*pattern recognition receptor*). PRRs mengenali pola molekuler berupa *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang berasal dari mikroorganisme dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dilepaskan oleh sel atau jaringan yang rusak. Interaksi antara PRRs dengan PAMPs atau DAMPs akan mengaktifkan jalur persinyalan intraseluler yang memicu pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin, leukotrien, dan sitokin. Setelah mediator inflamasi dilepaskan, tubuh akan merespon dengan terjadinya vasodilatasi, kemerahan, rasa hangat, pembengkakan, dan nyeri.

Respon inflamasi tersebut dapat memicu sel-sel imun seperti neutrofil, monosit, dan limfosit ke area inflamasi. Neutrofil sebagai pertahanan awal akan menghancurkan patogen dan menyajikan antigen untuk mengaktifkan sel limfosit. Monosit akan berubah menjadi makrofag untuk membersihkan sisa mikroorganisme dan jaringan yang rusak (Chen *et al.*, 2017). Respon inflamasi diperlukan untuk membantu proses pemulihan jaringan, namun respon inflamasi yang berlangsung secara berlebihan atau tidak terkontrol dapat menyebabkan gangguan inflamasi seperti aterosklerosis, psoriasis, kanker, dan artritis reumatoid (Zhou *et al.*, 2016).

Interleukin-4 (IL-4) merupakan salah satu sitokin yang berperan penting dalam regulasi respons imun. Interleukin-4 (IL-4) disekresikan oleh sel mast, sel Th2, eosinofil, dan basofil (Gadani *et al.*, 2013). Efek pensinyalan IL-4 dimediasi melalui rantai alfa reseptor IL-4 (IL-4R α). Peningkatan aktivitas interaksi antara interleukin-4 (IL-4) dengan reseptor interleukin-4 (IL-4) dapat mengaktifkan jalur pensinyalan di dalam sel yang berperan dalam respon inflamasi (Elbe-Burger *et al.*, 2002).

Kelor (*Moringa oleifera*) diklasifikasikan sebagai tanaman herbal karena memiliki berbagai manfaat untuk pengobatan. Beberapa metabolit yang telah dilaporkan terdapat pada kelor yaitu myricetin, rutin, kaempferol, quercetin, isorhamnetin, procyanidin, catechin, Asam sinapik, siringik, sinamat, gentisik, ferulat, asam galat dan lain-lain (Divya *et al.*, 2024). Kandungan metabolit yang beragam tersebut menjadikan kelor (*Moringa oleifera*) sebagai salah satu sumber bahan alam yang potensial untuk dieksplorasi aktivitas biologis dan interaksi molekulernya.

Penelitian terdahulu telah mengkaji kandungan metabolit dan aktivitas biologis *Moringa oleifera* seperti potensi quercetin dan kaempferol menghambat enzim pro-inflamasi (siklooksigenase dan lipoksigenase) (Chis *et al.*, 2024). Oleh karena itu, identifikasi senyawa yang berpotensi memodulasi jalur molekuler yang terlibat dalam regulasi respon imun dan inflamasi terus dilakukan dan dikembangkan. Pendekatan *in silico*, khususnya *molecular docking*, juga telah digunakan untuk memprediksi interaksi senyawa bioaktif dengan berbagai target protein. Namun, informasi mengenai perbandingan interaksi beberapa metabolit *M. oleifera* terhadap IL-4 masih terbatas.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini berfokus pada prediksi potensi biologis metabolit kelor (*Moringa oleifera*) sebagai agen antiinflamasi dan *Molecular docking* antara senyawa metabolit kelor

dengan interleukin-4 (IL-4) untuk menekan respon inflamasi. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai prediksi awal secara *in silico*, sekaligus membuka peluang penelitian lanjutan untuk validasi melalui penelitian *in vitro* maupun *in vivo*.

BAHAN DAN METODE

Metode Analisis Prediksi Senyawa Metabolit Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Antiinflamasi

Data metabolit kelor (*M. oleifera*) diperoleh dari database KNApSack. KNApSack adalah database yang menyimpan informasi kandungan senyawa dari berbagai jenis tumbuhan salah satunya kelor (*M. oleifera*). Setiap pengguna yang mengakses informasi kandungan senyawa *Moringa oleifera* melalui KnapSack Family akan memperoleh daftar senyawa yang sama.

Daftar metabolit kelor (*M. oleifera*) yang diperoleh dari KNApSack kemudian dianalisis prediksi potensi aktivitas farmakologis antiinflamasi menggunakan PubChem dan PASS Online. PASS Online memprediksi potensi biologis suatu senyawa berdasarkan struktur kimia dalam format SMILES, MOL, atau formula 2D. Struktur kimia yang digunakan untuk memprediksi potensi antiinflamasi kelor (*M. oleifera*) dalam penelitian ini adalah SMILES yang diperoleh dari PubChem. SMILES dari masing-masing metabolit kelor (*M. oleifera*) disalin dan diinput ke PASS Online. Hasil analisis PASS Online akan menunjukkan aktivitas biologis pada kandungan tersebut yang dilengkapi dengan keterangan nilai Pa (*Potential Activity*) yang menggambarkan kemampuan senyawa melakukan aktivitas tertentu dan Pi (*Potential Inactive*) yang menggambarkan kemungkinan senyawa tidak akan aktif.

SMILES metabolit kelor diinput ke SwissADME untuk memprediksi profil farmakokinetik yang meliputi *absorption* (*GI absorption*, *solubility* (Log S), *lipophilicity* (XlogP), dan TPSA), *distribution* (*BBB permeability*), *metabolism* (inhibisi enzim CYP), dan *excretion* (*skin permeation Log Kp*).

Metode Molecular docking Interleukin-4 (IL-4) dan Metabolit Kelor (*Moringa oleifera*)

Molecular docking diawali dengan persiapan ligand yaitu 6 metabolit kelor (*M. oleifera*) meliputi Alpha-amyrin, Beta-amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin. Semua struktur 3D dari senyawa tersebut diperoleh dari PubChem. Dexamethasone (PDB 4UDA) digunakan sebagai kontrol diperoleh dari Protein data Bank. Selanjutnya persiapan protein target yang digunakan yaitu IL-4 (PDB 4YDW) yang diperoleh dari Protein Data Bank.

Molekul air dalam interleukin-4 (IL-4) (PDB 4YDW) dihilangkan menggunakan Discovery Studio sebelum proses *docking*. Kemudian disimpan dalam format PDB (Protein Data Bank). Ligand dipreparasi dengan melakukan pengecekan struktur, penambahan hidrogen, dan *energy minimization*, kemudian disimpan dalam format pdbqt. Lokasi *grid box* ditentukan berdasarkan *binding site* IL-4 yang telah diketahui atau berdasarkan lokasi ligand referensi pada struktur PDB 4YDW. Seluruh ligand kemudian didocking pada binding site yang sama. Ukuran *grid box* ditentukan pada koordinat yang sama untuk seluruh ligand dengan ukuran X:6.2468, Y:14.7400, dan Z:55.6392. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa semua ligand diuji pada situs pengikatan (*binding site*) yang sama. Dengan demikian, hasil afinitas ikatan antar ligand dapat dibandingkan secara objektif. Selanjutnya, dilakukan *docking* hingga memperoleh nilai *Binding Affinity* antara ligand (Alpha-amyrin, Beta-amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin) dan makromolekul protein target IL-4. Proses *docking* menggunakan software PyRx menggunakan AutoDock Vina. Hasil *docking* divisualisasikan menggunakan Pymol dan Discovery Studio.

HASIL**Hasil Prediksi Potensi Metabolit Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Antiinflamasi**

Hasil analisis di Knapsack Family dan Pass Online akan tetap konsisten ketika diakses ulang di waktu yang berbeda, kecuali terjadi pembaruan atau penambahan data yang diunggah oleh peneliti melalui publikasi ilmiah dan kemudian diintegrasikan ke dalam database. Analisis di Knapsack Family menunjukkan terdapat 72 senyawa yang terkandung di dalam kelor (*M. oleifera*). Hasil prediksi nilai Pa (*potential activity*) dan Pi (*potential inactivity*) kelor (*M. oleifera*) sebagai agen antiinflamasi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai Pa dan Pi antiinflamasi kelor (*Moringa oleifera*) menggunakan PASS Online

Metabolit	Antiinflamasi	
	Pa	Pi
Alpha-amyrin	0,889	0,004
Beta-amyrin	0,843	0,005
Quercetin 3-O-alpha-L- rhamnoside (Quercitrin)	0,754	0,010
Kaempferol 3-O- sophoroside	0,751	0,010
<i>Ellagic acid</i>	0,749	0,010
Astragalin	0,748	0,010
Kaempferol 3-rutinoside	0,743	0,011
Hirsutrin	0,739	0,011
Lupeol acetate	0,737	0,012
Quercetin 3-rutinoside	0,728	0,013
Myricetin	0,720	0,013
<i>Gentisic acid</i>	0,716	0,014
<i>Caffeic acid</i>	0,713	0,004
Lupeol	0,708	0,015
D-Allose	0,702	0,015
Niaziminin B	0,701	0,016
Niaziminin A	0,701	0,016
Quercetin	0,689	0,017
<i>2-Hydroxycinnamic acid</i>	0,687	0,018
<i>4-Caffeoylquinic acid</i>	0,684	0,018
Kaempferol	0,676	0,019
5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone	0,668	0,020
Rhamnetin	0,667	0,020
Isorhamnetin	0,663	0,021
<i>Ferulic acid</i>	0,661	0,003

Metabolit	Antiinflamasi	
	Pa	Pi
<i>Salicylic acid</i>	0,651	0,023
Apigenin	0,644	0,024
p-Cymene	0,644	0,024
<i>p-Coumaric acid</i>	0,641	0,024
<i>Gallic acid</i>	0,640	0,003
Moringyne	0,632	0,026
Genistein	0,626	0,027
3-O-beta-D- Glucopyranosyl sitosterol	0,621	0,028
<i>Sinapic acid</i>	0,612	0,029
<i>5-Caffeoylquinic acid</i>	0,598	0,032
<i>3-O-Caffeoylquinic acid</i>	0,598	0,032
Niazirinin	0,596	0,033
Cholest-5-en-3-ol	0,572	0,038
Niaziridin	0,564	0,040
Daidzein	0,548	0,044
(-)-Epicatechin	0,548	0,044
Niazirin	0,547	0,044
Vicenin	0,510	0,054
Marumoside A	0,506	0,055
<i>Syringic acid</i>	0,498	0,058
Eugenol	0,491	0,060
Niazimin A	0,485	0,062
(-)-beta-Sitosterol	0,467	0,067
Lutein	0,463	0,068
Niazicinin A	0,454	0,072
Benzyl isothiocyanate	0,452	0,012
Marumoside B	0,440	0,077
Vanillin	0,436	0,015
alpha-Phellandrene	0,396	0,098
Niazicin A	0,332	0,134
4-(4'-O-Acetyl-alpha-L-rhamnopyranosyloxyl) benzyl glucosinolate	0,276	0,186

Metabolit	Antiinflamasi	
	Pa	Pi
Niazimicin A	0,256	0,206
Niazinin A	0,246	0,218
Niazinin B	0,246	0,218

Hasil Prediksi ADME Metabolit Kelor (*Moringa oleifera*)

Berdasarkan hasil prediksi SwissADME, metabolit yang terkandung dalam kelor (*Moringa oleifera*) menunjukkan variasi sifat yang cukup luas. Hasil prediksi SwissADME metabolit kelor (*Moringa oleifera*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil analisis SwissADME komponen metabolit kelor (*Moringa oleifera*)

Metabolit	Molecular formula	Weight (g/mol)	TPSA (Å²)	LogP	LogS	GI absorption	BBB permeation	Inhibisi enzim CYP	Log Kp	Lipinski
alpha-Amyrin	C30H50O	426.72	20.23	7.06	-8.16	Low	No	-	-2.51	Yes
beta-Amyrin	C30H50O	426.72	20.23	7.16	-8.25	Low	No	-	-2.41	Yes
Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside	C21H20O11	448.38	190.28	0.22	-3.33	Low	No	-	-8.42	No
Kaempferol 3-O-sophoroside	C27H30O16	610.52	269.43	-1.69	-2.88	Low	No	-	-10.65	No
Ellagic acid	C14H6O8	302.19	141.34	1.00	-2.94	High	No	-	-7.36	Yes
Astragalin	C21H20O11	448.38	190.28	-0.09	-3.18	Low	No	-	-8.52	No
Kaempferol 3-rutinoside	C27H30O15	594.52	249.20	-1.13	-3.42	Low	No	-	-9.91	No
Hirsutrin	C21H20O12	464.38	210.51	-0.48	-3.04	Low	No	-	-8.88	No
Lupeol acetate	C32H52O2	468.75	26.30	7.72	-9.13	Low	No	-	-1.74	Yes
Quercetin 3-rutinoside	C27H30O16	610.52	269.43	-1.51	-3.30	Low	No	-	-10.26	No
Myricetin	C15H10O8	318.24	151.59	0.79	-3.01	Low	No	CYP1A2 CYP3A4	-7.40	Yes
Gentisic acid	C7H6O4	154.12	77.76	0.74	-2.23	High	No	CYP3A4	-6.00	Yes
Caffeic acid	C9H8O4	180.16	77.76	0.93	-1.89	High	No	-	-6.58	Yes
Lupeol	C30H50O	426.72	20.23	7.27	-8.64	Low	No	-	-1.90	Yes
D-Allose	C6H12O6	180.16	110.38	-2.44	1.15	Low	No	-	-9.70	Yes
Niaziminin B	C19H25NO7S	411.47	138.90	1.83	-3.01	High	No	-	-7.62	Yes
Niaziminin A	C19H25NO7S	411.47	138.90	1.83	-3.01	High	No	-	-7.62	Yes
Quercetin	C15H10O7	302.24	131.36	1.23	-3.16	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-7.05	Yes
2-Hydroxycinnamic acid	C9H8O3	164.16	57.53	1.40	-2.37	High	Yes	-	-5.86	Yes
4-Caffeoylquinic acid	C19H25NO7S	411.47	138.90	1.83	-3.01	High	No	-	-8.76	Yes
Kaempferol	C15H10O6	286.24	111.13	1.58	-3.31	High	No	CYP1A2	-6.70	Yes

Metabolit	Molecular formula	Weight (g/mol)	TPSA (Å²)	LogP	LogS	GI absorption	BBB permeation	Inhibisi enzim CYP	Log Kp	Lipinski
5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone	C15H9ClO6	320.68	111.13	2.26	-4.42	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-5.86	Yes
Rhamnetin	C16H12O7	316.26	120.36	1.63	-3.36	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-6.90	Yes
Isorhamnetin	C16H12O7	316.26	120.36	1.65	-3.36	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-6.90	Yes
Ferulic acid	C10H10O4	194.18	66.76	1.36	-2.11	High	Yes	-	-6.41	Yes
Salicylic acid	C7H6O3	138.12	57.53	1.24	-2.50	High	Yes	-	-5.54	Yes
Apigenin	C15H10O5	270.24	90.90	2.11	-3.94	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-5.80	Yes
p-Cymene	C10H14	134.22	0.00	3.50	-3.63	Low	Yes	CYP2D6	-4.21	Yes
p-Coumaric acid	C9H8O3	164.16	57.53	1.26	-2.02	High	Yes	-	-6.26	Yes
Moringyne	C15H26O7	318.36	116.45	0.28	-2.14	High	No	-	-7.57	Yes
Genistein	C15H10O5	270.24	90.90	2.04	-3.72	High	No	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-6.05	Yes
3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol	C35H60O6	576.85	99.38	5.55	-7.70	Low	No	-	-4.32	Yes
Sinapic acid	C11H12O5	224.21	75.99	1.31	-2.16	High	No	-	-6.63	Yes
5-Caffeoylquinic acid	C16H18O9	354.31	164.75	-0.43	-1.62	Low	No	-	-8.76	Yes
3-O-Caffeoylquinic acid	C16H18O9	354.31	164.75	-0.39	-1.62	Low	No	-	-8.76	Yes
Niazirinin	C16H19NO6	321.33	109.01	0.78	-2.00	High	No	-	-7.91	Yes
Cholest-5-en-3-ol	C27H46O	386.65	20.23	6.76	-7.40	Low	No	CYP2C9	-2.47	Yes
Niaziridin	C14H23NO6	301.34	123.17	-0.61	-0.68	High	No	-	-9.07	Yes
Daidzein	C15H10O4	254.24	70.67	2.24	-3.53	High	Yes	CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	-6.10	Yes
(-)-Epicatechin	C15H14O6	290.27	110.38	0.85	-2.22	High	No	-	7.82	Yes
Niazirin	C14H17NO5	279.29	102.94	0.32	-1.36	High	No	-	-8.27	Yes
Vicenin	C27H30O15	594.52	271.20	-2.07	-2.05	Low	No	-	-11.53	No
Marumoxide A	C14H19NO6	297.30	122.24	-0.47	-0.87	Low	No	-	-8.97	Yes

Hasil Molecular docking Metabolit Kelor (*Moringa oleifera*) dan Interleukin-4 (IL-4)

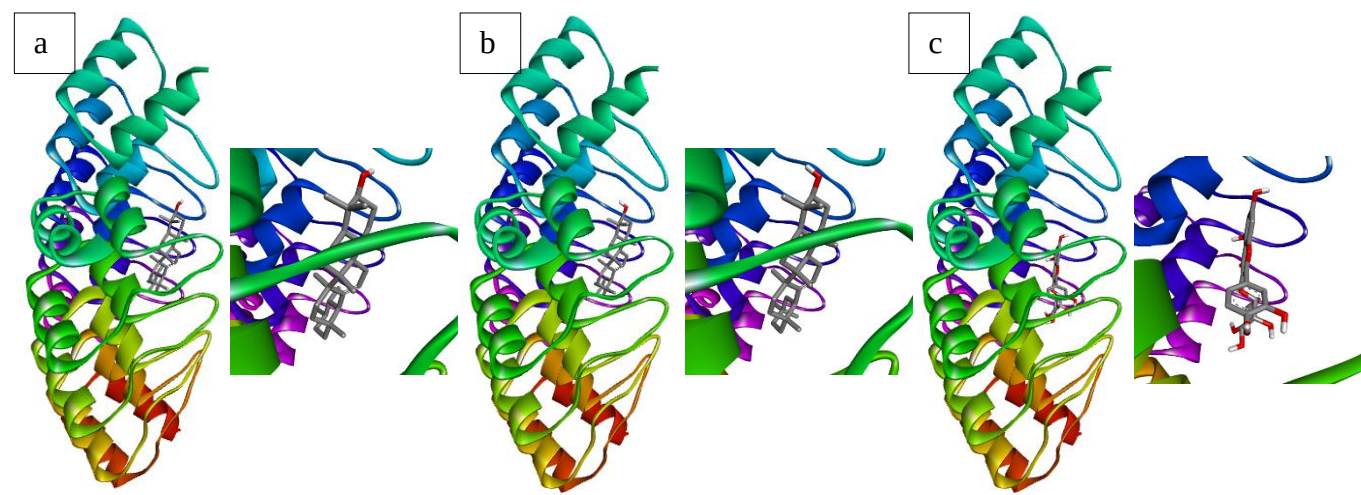
Proses *Molecular docking* akan menghasilkan nilai *binding affinity*. *Binding affinity* adalah energi ikatan yang diperlukan untuk membentuk kompleks protein ligan yang dipengaruhi oleh total energi ikat pada kompleks protein-ligan (Syaqila *et al.*, 2024). Semakin negatif nilai energi ikatan maka semakin tinggi afinitasnya, hal ini menunjukkan interaksi yang sangat kuat dan stabil antara ligand dan protein target (Takuissu *et al.*, 2025). Hasil *Molecular docking* antara IL-4 dan metabolit kelor (Alpha-amyrin, Beta-

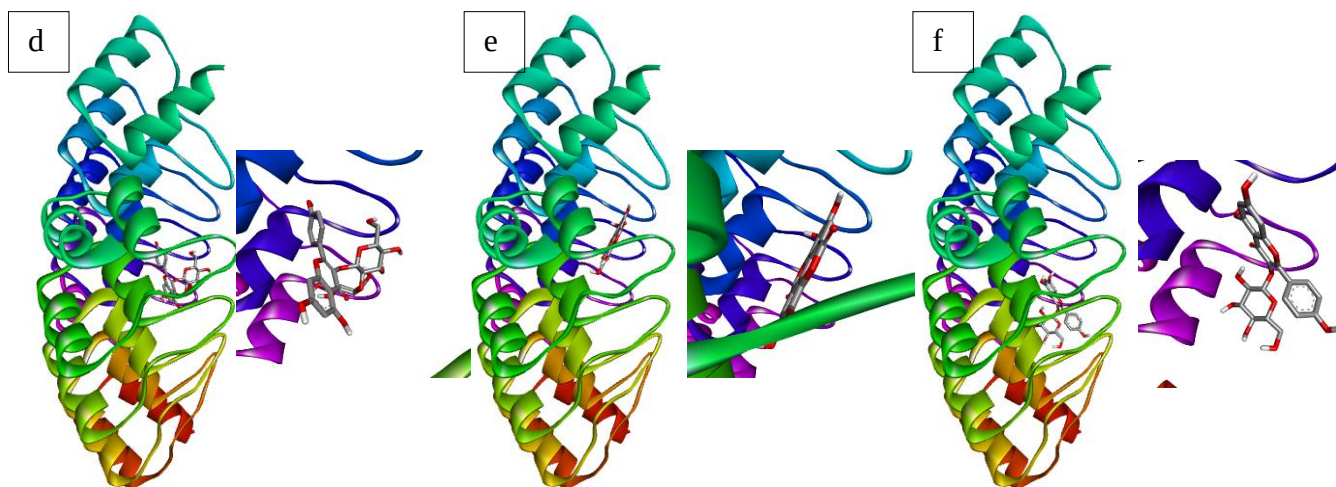
amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin) berada dalam rentang afinitas yang baik, sehingga ligand tersebut diprediksi memiliki potensi interaksi terhadap IL-4 sebagai antiinflamasi. Perbandingan nilai *binding affinity* antara kontrol Dexamethasone dan metabolit kelor (*Moringa oleifera*) dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai binding affinity

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)
Kontrol Dexamethasone	-9.0
Alpha-amyrin	-10.3
Beta-amyrin	-10.4
Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside	-8.0
Kaempferol 3-O-sophoroside	-7.9
<i>Ellagic acid</i>	-7.9
Astragalin	-7.8

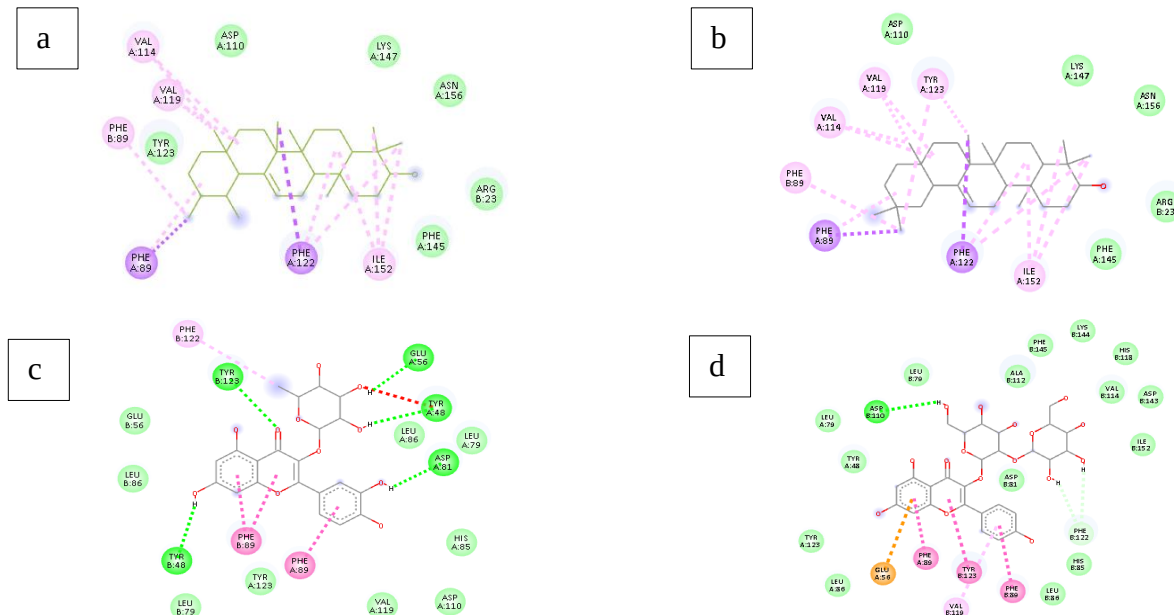
Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan *Ellagic acid*, diperoleh nilai binding affinity terbaik sebesar -7.9 kcal/mol pada mode 0 dan 1. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -7.2 hingga -7.5 kcal/mol, yang juga masih tergolong kuat. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Astragalin, diperoleh nilai *binding affinity* terbaik sebesar -7.8 kcal/mol pada mode 0. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -7.0 hingga -7.4 kcal/mol, yang juga masih tergolong kuat. Gambar hasil *Molecular docking* antara Alpha-amyrin, Beta-amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin dapat dilihat pada Gambar 1.

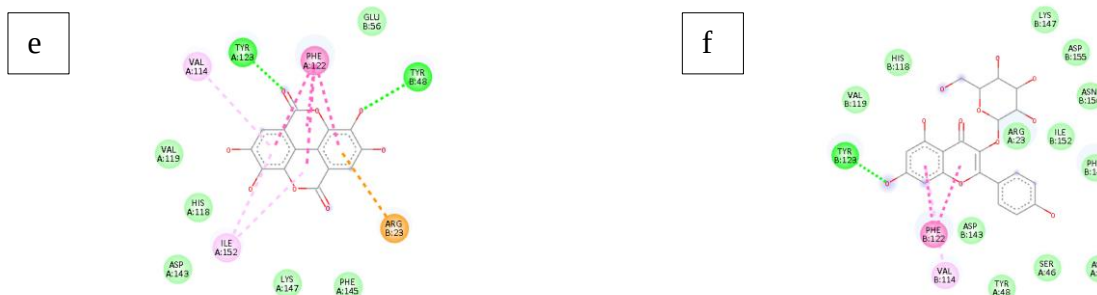




Gambar 1. Hasil *Molecular docking* 3D interleukin-4 (IL-4) (a) Alpha-amyrin, (b) Beta-amyrin, (c) Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, (d) Kaempferol 3-O-sophorose, (e) *Ellagic acid*, (f) Astragalin

Interaksi 2D antara ligand dan protein target menggambarkan pola ikatan yang terbentuk pada tingkat residu asam amino dalam kantong pengikatan (Meng *et al.*, 2011). Gambar hasil *Molecular docking* 2D antara Alpha-amyrin, Beta-amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophorose, *Ellagic acid*, dan Astragalin dapat dilihat pada Gambar 2.





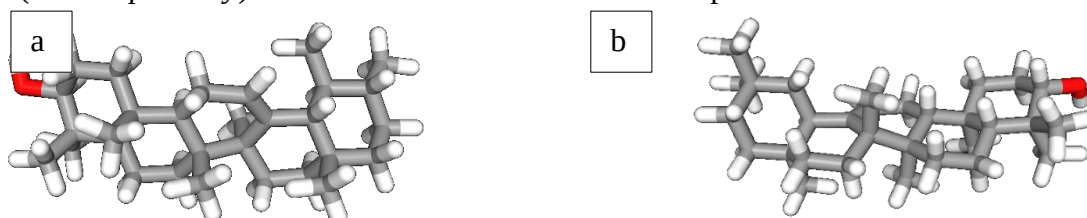
Gambar 2. Hasil *Molecular docking* 2D interleukin-4 (IL-4) (a) Alpha-amyrin, (b) Beta-amyrin, (c) Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, (d) Kaempferol 3-O-sophoroside, (e) Ellagic acid, (f) Astragaline

PEMBAHASAN

Prediksi aktivitas biologis menggunakan software PASS online menghasilkan nilai Pa (*potential activity*) dan Pi (*potential inactive*). Nilai Pa > 0,7 menunjukkan bahwa senyawa memiliki bioaktivitas yang sangat tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan senyawa obat pada bioaktivitas yang sama. Nilai Pa > 0,5 tetapi < 0,7 menunjukkan bahwa senyawa memiliki bioaktivitas yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru. Nilai Pa < 0,5 menunjukkan bahwa senyawa memiliki bioaktivitas yang rendah dan memiliki potensi rendah untuk dikembangkan menjadi senyawa obat (Kusumawati *et al.*, 2021).

Sebanyak 58 metabolit *Moringa oleifera* diprediksi berpotensi sebagai antiinflamasi, sedangkan 14 metabolit lainnya meliputi Niazidin, Pterygospermin, Benzylglucosinolate, Amino (methoxysulfinyl) pentasulfide, 4-(alpha-L-) Rhamnopyranosyloxy benzyl glucosinolate, 4-Hydroxybenzyl glucosinolate, 2-Methylpropyl glucosinolate, 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl, Glucosinabin, Sinalbin, Glucocochlearin, Glucoputranjivin, Glucoconringiin, Benzylamine diprediksi tidak memiliki potensi antiinflamasi.

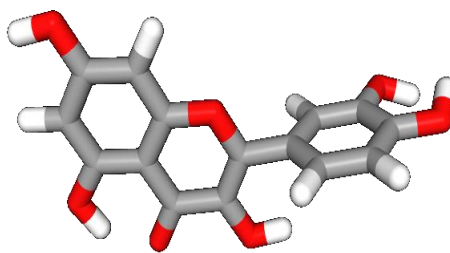
Sebanyak 43 metabolit kelor (*Moringa oleifera*) memiliki nilai Pa>0,5 menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang dapat dikembangkan sebagai senyawa obat. Metabolit dalam kelor (*Moringa oleifera*) yang memiliki aktivitas antiinflamasi tertinggi adalah Alpha-amyrin dan Beta-amyrin. Alpha-amyrin memiliki nilai Pa 0,889 dan nilai Pi 0,004, sedangkan Beta-amyrin memiliki nilai Pa 0,843 dan nilai Pi 0,005. Penelitian menunjukkan pemberian senyawa campuran alpha-Amyrin dan beta-Amyrin pada tikus dengan kolitis yang diinduksi TNBS dapat menekan kerusakan jaringan dan mengurangi mediator inflamasi IL-1 β (Vitor *et al.*, 2009). Studi komputasi yang dilakukan Ranjbar *et al* (2016), menunjukkan bahwa *docking* Alpha-amyrin dengan COX-2 dan 5-LOX menghasilkan interaksi yang stabil. Ikatan antara Alpha-amyrin dengan COX-2 dan 5-LOX menghalangi substrat alami (asam arakidonat) untuk berikatan dengan COX-2 dan 5-LOX sehingga produksi mediator inflamasi prostaglandin (COX-2 *pathway*) dan leukotrien (5-LOX *pathway*) ikut terhambat dan menurunkan respon inflamasi.



Gambar 3. Struktur 3D (a) alpha-Amyrin (CID: 73170) dan (b) beta-Amyrin (CID: 73145)
Sumber: PubChem (2025)

Metabolit *Ellagic acid*, Astragalin, Hirsutrin, *Lupeol acetate*, Myricetin, *Gentisic acid*, *Caffeic acid*, *Lupeol*, D-Allose, Niaziminin B, Niaziminin A dan lainnya memiliki nilai $P_a > 0,7$ yang juga menunjukkan aktivitas yang tinggi. Metabolit Quercetin, 2-Hydroxycinnamic acid, 4-Caffeoylquinic acid, Kaempferol, 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone, Rhamnetin, Isorhamnetin, Ferulic acid, Salicylic acid, Apigenin, p-Cymene, p-Coumaric acid, Moringyne, Genistein, 3-O-beta-D- Glucopyranosyl sitosterol, Sinapic acid, 5-Caffeoylquinic acid, 3-O-Caffeoylquinic acid, Niazirinin, Cholest-5-en-3-ol, Niaziridin, Daidzein, (-)-Epicatechin, Niazirin, Vicenin, dan Marumosiide A memiliki nilai $P_a > 0,5$ namun $< 0,7$ sehingga tergolong memiliki aktivitas antiinflamasi yang tinggi dan memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai senyawa obat baru.

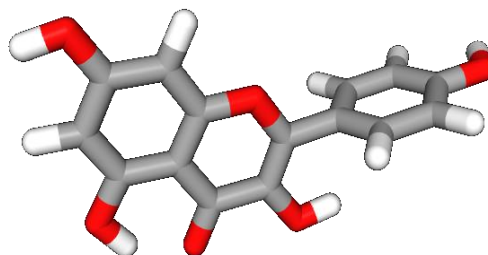
Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa quercetin mampu mengurangi inflamasi yang dipicu TNF- α pada sel hati HepG2 melalui penghambatan jalur sinyal NF- κ B. Aktivasi NF- κ B dapat meningkatkan ekspresi gen proinflamasi seperti COX-2 dan protein MAPK sehingga memicu produksi mediator inflamasi. Pemberian quercetin menekan aktivasi NF- κ B, yang berdampak pada penurunan ekspresi COX-2 dan MAPK, sehingga respon inflamasi berkurang (Granado-Serrano *et al.*, 2012). Hasil ini mendukung temuan analisis PASS online bahwa quercetin memiliki potensi antiinflamasi yang tinggi. Struktur 3D quercetin dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur 3D Quercetin (CID: 5280343)

Sumber: PubChem (2025)

Kaempferol menunjukkan potensi sebagai agen antiinflamasi dengan menghambat jalur NF- κ B dan MAPK sehingga menurunkan ekspresi gen proinflamasi seperti COX-2 dan iNOS. Kaempferol mampu mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Kaempferol meningkatkan enzim antioksidan dan memodulasi aktivitas sel imun, termasuk makrofag dan sel dendritik untuk menekan mediator inflamasi (Herrera *et al.*, 2025). Hasil ini mendukung temuan analisis PASS online bahwa kaempferol memiliki potensi antiinflamasi yang tinggi. Struktur 3D kaempferol dapat dilihat pada Gambar 5.

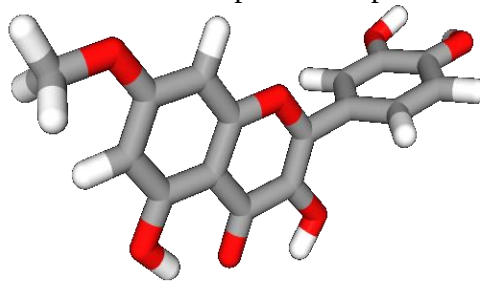


Gambar 5. Struktur 3D Kaempferol (CID: 5280863)

Sumber: (PubChem, 2025)

Rhamnetin menunjukkan potensi sebagai agen antiinflamasi melalui penghambatan jalur sinyal TLR4. TLR4 (*Toll-Like Receptor 4*) merupakan salah satu jenis reseptor pengenalan pola (*Pattern*

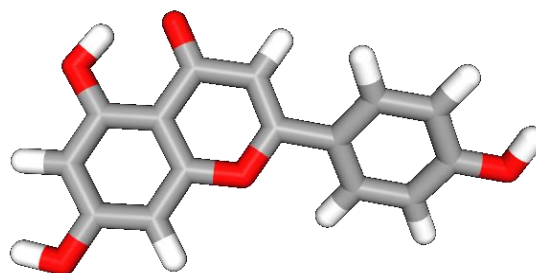
Recognition Receptor/PRRs) yang berfungsi mengenali molekul dari patogen atau kerusakan jaringan. Rhamnetin mampu menurunkan inflamasi yang dipicu oleh infeksi *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) dengan mekanisme mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-18, menurunkan aktivasi NF- κ B dan menurunkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Penurunan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) berkontribusi pada penghambatan jalur inflamasi (Kim *et al.*, 2023). Hasil ini mendukung temuan analisis PASS online bahwa Rhamnetin memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi yang tinggi. Struktur 3D Rhamnetin dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Struktur 3D Rhamnetin (CID: 5281691)

Sumber: (PubChem, 2025)

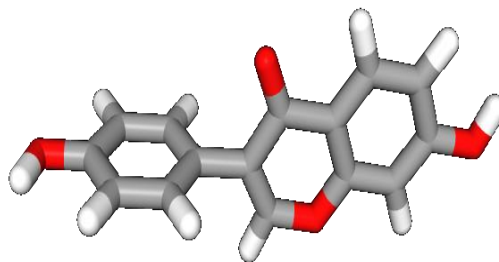
Neuroinflamasi adalah gangguan sistem saraf pusat yang sering dikaitkan dengan stres oksidatif dan kematian sel neuron atau oligodendrosit. Pada penyakit neuroinflamasi, sel-sel imun seperti sel dendritik dan sel T masuk ke sistem saraf pusat dan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-17, dan IL-1 β . Apigenin dapat menghambat aktivitas sel dendritik dengan menghambat ekspresi molekul ko-stimulasi dan menghambat produksi sitokin proinflamasi, sehingga mencegah aktivasi berlebihan sel T. Apigenin juga menghambat aktivitas NF- κ B, sehingga dapat menghambat produksi mediator inflamasi. apigenin menurunkan kadar RelB yang merupakan protein untuk pematangan sel dendritik dan aktivasi sel T, sehingga menekan proses inflamasi lebih lanjut (Charriere *et al.*, 2024). Hasil ini mendukung temuan analisis PASS online bahwa Apigenin memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi yang tinggi. Struktur 3D Apigenin dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Struktur 3D Apigenin

Sumber: PubChem (2025)

Penelitian menunjukkan bahwa daidzein mampu menghambat aktivasi jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan NF- κ B pada sel makrofag RAW264.7 yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Penghambatan tersebut mengakibatkan penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta penurunan ekspresi enzim iNOS dan COX-2 (Tan *et al.*, 2022). Hasil ini mendukung temuan analisis PASS online bahwa daidzein memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi yang tinggi. Struktur 3D Daidzein dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Struktur 3D Daidzein
(PubChem, 2025)

Senyawa-senyawa yang masih jarang diteliti, seperti moringyne, marumoside A, dan cholest-5-en-3-ol, menunjukkan nilai $Pa > 0,5$ namun $< 0,7$ pada analisis PASS online, yang mengindikasikan potensi aktivitas antiinflamasi yang cukup tinggi. Meskipun literatur tentang aktivitas biologis spesifik senyawa-senyawa ini masih terbatas, hasil prediksi ini memberikan petunjuk awal bahwa molekul-molekul tersebut dapat berinteraksi dengan target inflamasi seperti COX-2, 5-LOX, atau jalur NF- κ B. Temuan ini penting karena membuka peluang penelitian lebih lanjut untuk memverifikasi aktivitas antiinflamasi melalui uji in vitro maupun in vivo, serta eksplorasi mekanisme molekuler.

Berdasarkan hasil prediksi SwissADME, metabolit yang terkandung dalam kelor (*Moringa oleifera*) menunjukkan variasi sifat yang cukup luas. Berat molekul memengaruhi proses penyerapan senyawa dalam tubuh serta kemampuannya untuk menembus membran sel. Semakin kecil berat molekul suatu senyawa, umumnya semakin mudah senyawa tersebut diserap oleh tubuh dan menembus membran sel (Varilie, 2024). TPSA (Topological Polar Surface Area) berhubungan dengan kemampuan senyawa untuk berinteraksi dengan air. Nilai TPSA <140 lebih mudah diserap usus, sedangkan nilai TPSA <90 berpotensi menembus BBB otak (Kelder *et al.*, 1999).

LogP (Lipophilicity) menunjukkan tingkat kelarutan dalam lemak, semakin tinggi akan semakin mudah menembus membran namun risiko toksisitas meningkat. Nilai LogP yang ideal adalah 0-5 (Wu *et al.*, 2024). LogS (Solubility) menunjukkan tingkat kelarutan dalam air. Nilai LogS yang lebih negatif menunjukkan kelarutan yang rendah (Liu *et al.*, 2023). GI Absorption memprediksi kemampuan senyawa diserap oleh saluran pencernaan. BBB permeation (Blood-Brain Barrier) memprediksi kemampuan senyawa menembus sawar darah-otak. Kemampuan BBB permeation suatu senyawa, dipengaruhi oleh nilai LogP, TPSA (Topological Polar Surface Area), dan berat molekul senyawa (Yan *et al.*, 2013).

CYP inhibition memprediksi apakah senyawa menghambat enzim metabolisme obat. Log Kp (Skin permeation) memprediksi kemampuan senyawa menembus kulit. Nilai Log Kp lebih negatif menunjukkan permeasi kulit yang rendah (Potts and Guy, 1992). Lipinski Rule of Five merupakan aturan untuk memprediksi kemampuan senyawa menjadi obat oral. Aturan lipinski meliputi berat molekul <500 Da, nilai LogP <5 , jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5 , dan jumlah akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 . Senyawa diperbolehkan digunakan sebagai obat oral jika memiliki maksimal 1 pelanggaran (Pirie *et al.*, 2024). Hasil analisis SwissADME metabolit kelor (*Moringa oleifera*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Senyawa golongan flavonoid aglikon seperti Quercetin, Kaempferol, Apigenin, dan Daidzein memiliki berat molekul relatif kecil (<500 g/mol), nilai TPSA (*Topological Polar Surface Area*) masih dalam batas moderat, serta LogP yang sesuai. Hal ini membuat sebagian besar dari senyawa metabolit tersebut diprediksi memiliki penyerapan gastrointestinal yang tinggi, meskipun beberapa menunjukkan nilai LogS yang negatif sehingga kelarutannya relatif rendah. Kondisi ini menandakan bahwa senyawa tersebut berpotensi terserap baik secara oral, tetapi perlu melakukan formulasi ulang untuk meningkatkan kelarutannya.

Kelompok glikosida flavonoid (misalnya Quercetin 3-rutinoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, Vicenin) dan senyawa terpenoid yang sangat lipofilik (seperti Lupeol, Lupeol Asetat, dan Amyrin) umumnya memiliki berat molekul tinggi, TPSA besar, dan LogP sangat tinggi. Kombinasi ini menghasilkan prediksi penyerapan gastrointestinal yang rendah dengan kelarutan yang buruk. Senyawa jenis ini kemungkinan sulit diserap dalam bentuk utuh. Selain itu, kelompok asam fenolat berukuran kecil seperti *Caffeic acid*, *Ferulic acid*, dan *Salicylic acid* memperlihatkan prediksi penyerapan GI yang tinggi dan beberapa di antaranya bahkan dapat menembus sawar darah otak (*BBB permeation* = Yes) sehingga memiliki potensi efek di sistem saraf pusat.

Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Alpha-amylin, diperoleh nilai *binding affinity* terbaik sebesar -10.3 kcal/mol pada mode 0 dan 1. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -9.3 hingga -9.9 kcal/mol, yang juga masih tergolong kuat. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Beta-amylin, diperoleh nilai *binding affinity* terbaik sebesar -10.4 kcal/mol pada mode 0. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -9.1 hingga -10.3 kcal/mol, yang juga masih tergolong kuat.

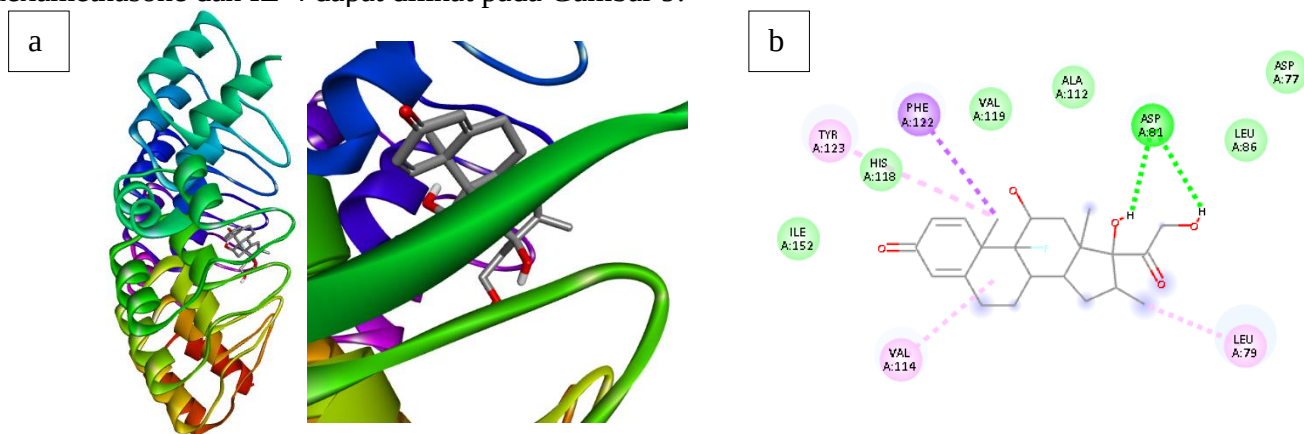
Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, diperoleh nilai *binding affinity* terbaik sebesar -8.0 kcal/mol pada mode 0. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -7.5 hingga -7.9 kcal/mol, yang juga masih tergolong kuat. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Kaempferol 3-O-sophoroside, diperoleh nilai *binding affinity* terbaik sebesar -7.9 kcal/mol pada mode 0 dan 1. Mode lainnya menunjukkan nilai energi berkisar antara -7.4 hingga -7.8 kcal/mol, juga masih tergolong kuat.

Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Alpha-amylin menunjukkan adanya interaksi van der Waals, π sigma, alkil, dan π alkil. Ligand Alpha-amylin menunjukkan adanya interaksi van der Waals terjadi dengan residu asam amino TYR A:123, ASP A:110, LYS A:147, ASN A:156, ARG B:23, dan PHE A:145. Interaksi π sigma terjadi dengan residu asam amino PHE A:89 dan PHE A:122. Interaksi alkil dan π alkil terjadi dengan residu asam amino ILE A:152, PHE B:89, VAL A:114, dan VAL A:119. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Beta-amylin juga menunjukkan adanya interaksi van der Waals, π sigma, alkil, dan π alkil. Interaksi van der Waals terjadi dengan residu asam amino ASP A:110, LYS A:147, ASN A:156, ARG B:23, dan PHE A:145. Interaksi π sigma terjadi dengan residu asam amino PHE A:89 dan PHE A:122. Interaksi alkil dan π alkil terjadi dengan residu asam amino TYR A:123, ILE A:152, PHE B:89, VAL A:114, dan VAL A:119. Interaksi π sigma, alkil, dan π alkil tergolong interaksi hidrofobik. Adanya ikatan hidrofobik dan van der Waals berperan positif dalam memperkuat ikatan ligand dan protein target (Syaqila *et al.*, 2024).

Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil), interaksi van der Waals, dan interaksi *Unfavorable Acceptor-Acceptor*. Interaksi ikatan hidrogen berperan dalam kestabilan kompleks. Interaksi ikatan hidrogen terjadi dengan TYR B:48, TYR B:123, GLU A:56, TYR A:48, dan ASP A:81. Interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil) terjadi dengan PHE B:122, PHE B:89, dan PHE A:89. Interaksi van der Waals terjadi dengan GLU B:56, LEU B:86, LEU B:79, dan lainnya. Selain itu, terdapat interaksi *Unfavorable Acceptor-Acceptor* yang ditandai dengan warna merah antara ligand dan TYR A:48. Interaksi *Unfavorable Acceptor-Acceptor* adalah interaksi yang kurang menguntungkan karena terdapat dua atom (H dan O) yang sama-sama berperan sebagai akseptor elektron dengan posisi saling berhadapan tanpa ada donor proton di antaranya. Kondisi ini dapat mengakibatkan terbentuknya ikatan yang tidak stabil dan berpotensi menimbulkan tolakan (Muegge and Martin, 1999).

Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Kaempferol 3-O-sophoroside menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil), interaksi van der Waals, dan interaksi π Anion. Interaksi ikatan hidrogen terjadi dengan ASP B:110. Interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil) terjadi dengan PHE A: 89, TYR B:123, PHE B:89, dan VAL B:119. Interaksi van der Waals terjadi dengan LEU A:79, LEU A:86, dan lainnya. Interaksi π Anion terjadi dengan GLU A:56. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan *Ellagic acid* menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil), interaksi van der Waals, dan interaksi π Cation. Interaksi ikatan hidrogen terjadi dengan TYR A:123 dan TYR B:48. Interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil) terjadi dengan PHE A:122, VAL A:114, dan ILE A:152. Interaksi van der Waals terjadi dengan VAL A:119 PHE A:145, LYS A:147, dan lainnya. Interaksi π Cation terjadi dengan ARG B:23. Hasil *Molecular docking* protein interleukin-4 (IL-4) (PDB ID: 4YDW) dan Astragalol menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil), dan interaksi van der Waals. Interaksi ikatan hidrogen terjadi dengan TYR B:123. Interaksi hidrofobik (π - π dan π alkil) terjadi dengan PHE B:122 dan VAL B:114. Interaksi van der Waals terjadi dengan ARG A:23, HIS B:118, dan lainnya.

Dexamethasone merupakan obat golongan kortikosteroid dengan aktivitas utama sebagai glukokortikoid yang digunakan mengurangi peradangan dan menekan sistem kekebalan tubuh (Saputro *et al.*, 2023). Penelitian yang dilakukan Chen *et al.* (2000), menunjukkan bahwa dexamethasone menghambat aktivasi promotor IL-4 manusia yang diinduksi oleh ionofor kalsium pada sel T Jurkat yang ditransfeksi sementara. Berdasarkan hasil *molecular docking*, nilai *binding affinity* dexamethasone sebesar -9.0 kcal/mol. Alpha-amyrin dan Beta-amyrin memiliki nilai *binding affinity* yang lebih besar yaitu -10.3 kcal/mol dan -10.4 kcal/mol. Berdasarkan nilai *binding affinity* hasil uji komputasi *Molecular docking* yang diperoleh, Alpha-amyrin dan Beta-amyrin berpotensi untuk dikembangkan sebagai antiinflamasi yang diperkirakan memiliki mekanisme kerja sebanding dengan dexamethasone. Hasil docking antara dexamethasone dan IL-4 dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Hasil *Molecular docking* IL-4 (a) Dexamethasone 3D dan (b) Dexamethasone 2D

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi komputasi, *Moringa oleifera* diprediksi mengandung 72 senyawa metabolit. Sebanyak 58 metabolit diprediksi memiliki potensi aktivitas biologis antiinflamasi, sedangkan 14 metabolit lainnya diprediksi tidak memiliki potensi aktivitas biologis antiinflamasi. Berdasarkan nilai *Pa* (*Potential Activity*), metabolit Alpha-Amyrin, Beta-Amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-

sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin diprediksi memiliki bioaktivitas antiinflamasi yang tinggi dalam skala laboratorium. Hasil *Molecular docking* antara interleukin-4 (IL-4) dengan Alpha-Amyrin, Beta-Amyrin, Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnoside, Kaempferol 3-O-sophoroside, *Ellagic acid*, dan Astragalin menunjukkan nilai *binding affinity* yang kuat. Hasil tersebut menunjukkan adanya interaksi antara senyawa uji dengan interleukin-4 (IL-4) yang secara *in silico*. Temuan ini memiliki keterbatasan karena *Molecular docking* hanya memprediksi afinitas dan pola interaksi secara komputasional, sehingga perlu dikaji lebih lanjut secara eksperimental untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis dan mekanisme antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aekthammarat, D., Pannangpetch, P., & Tangsucharit, P. (2019). *Moringa oleifera* leaf extract lowers high blood pressure by alleviating vascular dysfunction and decreasing oxidative stress in L-NAME hypertensive rats. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 54, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.10.023>
- Azmy, S. N., Riyadi, P. H., Swastawati, F., & Suharto, S. (2021). Prediksi Potensi Biologis Komponen Kimia Hasil Sampung Hidrolisat Lemi Rajungan Menggunakan PASS ONLINE. *Jurnal Ilmiah Perikanan Dan Kelautan*, 20(2), 46-59. <https://doi.org/10.31941/penaakuatika.v20i2.1518>
- BenSaad, L. A., Kim, K. H., Quah, C. C., Kim, W. R., & Shahimi, M. (2017). Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from Punica granatum. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1555-0>
- Chakrabarti, P., & Chakravarty, D. (2022). Intrinsically disordered proteins/regions and insight into their biomolecular interactions. *Biophysical chemistry*, 283, 106769. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2022.106769>
- Charrière, K., Schneider, V., Perrignon-Sommet, M., Lizard, G., Benani, A., Jacquin-Piques, A., & Vejux, A. (2024). Exploring the Role of Apigenin in Neuroinflammation: Insights and Implications. *International journal of molecular sciences*, 25(9), 5041. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/9>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.
- Chen, V. B., Arendall, W. B., 3rd, Headd, J. J., Keedy, D. A., Immormino, R. M., Kapral, G. J., Murray, L.J. W., Richardson, J. S., & Richardson, D. C. (2010). MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 66(Pt 1), 12-21. <https://doi.org/10.1107/S0907444909042073>
- Chen, R., Burke, T. F., Cumberland, J. E., Brummet, M., Beck, L. A., Casolaro, V., & Georas, S. N. (2000). Glucocorticoids inhibit calcium- and calcineurin-dependent activation of the human IL-4 promoter. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 164(2), 825-832. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.2.825>
- Doig, A. J., Andrew, C. D., Cochran, D. A., Hughes, E., Penel, S., Sun, J. K., Stapley, B. J., Clarke, D. T., & Jones, G. R. (2001). Structure, stability and folding of the alpha-helix. *Biochemical Society symposium*, (68), 95-110. <https://doi.org/10.1042/bss0680095>
- Elbe-Bürger, A., Egyed, A., Olt, S., Klubal, R., Mann, U., Rappersberger, K., Rot, A., & Stingl, G. (2002). Overexpression of INTERLEUKIN-4 (IL-4) alters the homeostasis in the skin. *The Journal of investigative dermatology*, 118(5), 767-778. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01753.x>
- Granado-Serrano, A. B., Martín, M. Á., Bravo, L., Goya, L., & Ramos, S. (2012). Quercetin attenuates TNF-induced inflammation in hepatic cells by inhibiting the NF-κB pathway. *Nutrition and cancer*, 64(4), 588-598. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.661513>

- Herrera, T. E. S., Tello, I. P. S., Mustafa, M. A., Jamil, N. Y., Alaraj, M., Atiyah Altameem, K. K., Alasheqi, M. Q., Hamoody, A. M., Alkhafaji, A. T., Shakir, M. N., Alshahrani, M. Y., & Alawadi, A. (2025). Kaempferol: Unveiling its anti-inflammatory properties for therapeutic innovation. *Cytokine*, 186, 156846. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156846>
- Jung I. L. (2014). Soluble extract from *Moringa oleifera* leaves with a new anticancer activity. *PloS one*, 9(4), e95492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095492>
- Kelder, J., Grootenhuis, P. D., Bayada, D. M., Delbressine, L. P., & Ploemen, J. P. (1999). Polar molecular surface as a dominating determinant for oral absorption and brain penetration of drugs. *Pharmaceutical research*, 16(10), 1514-1519. <https://doi.org/10.1023/a:1015040217741>
- Khan, M. A., Rabbani, G., Kumari, M., & Khan, M. J. (2022). Ellagic acid protects type II collagen induced arthritis in rat via diminution of IKB phosphorylation and suppression IKB-NF-kB complex activation: in vivo and in silico study. *Inflammopharmacology*, 30(5), 1729-1743. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01022-x>
- Kim, M., Chaudhary, S. C., Kim, B., & Kim, Y. (2023). Protective Effects of Rhamnetin in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-Induced Sepsis Model and the Underlying Mechanism. *International journal of molecular sciences*, 24(21), 15603. <https://doi.org/10.3390/ijms242115603>
- Lintermans, L. L., Stegeman, C. A., Heeringa, P., & Abdulahad, W. H. (2014). T cells in vascular inflammatory diseases. *Frontiers in immunology*, 5, 504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00504>
- Liu, J., Lei, X., Ji, C., & Pan, Y. (2023). Fragment-pair based drug molecule solubility prediction through attention mechanism. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1255181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1255181>
- Liu, W. L., Wu, B. F., Shang, J. H., Wang, X. F., Zhao, Y. L., & Huang, A. X. (2022). *Moringa oleifera* seed ethanol extract and its active component kaempferol potentiate pentobarbital-induced sleeping behaviours in mice via a GABAergic mechanism. *Pharmaceutical biology*, 60(1), 810-824. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2056207>
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Muegge, I., & Martin, Y. C. (1999). A general and fast scoring function for protein-ligand interactions: A simplified potential approach. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(5), 791-804. <https://doi.org/10.1021/jm981031j>
- Pareek, A., Pant, M., Gupta, M. M., Kashania, P., Ratan, Y., Jain, V., Pareek, A., & Chuturgoon, A. A. (2023). *Moringa oleifera*: An Updated Comprehensive Review of Its Pharmacological Activities, Ethnomedicinal, Phytopharmaceutical Formulation, Clinical, Phytochemical, and Toxicological Aspects. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2098. <https://doi.org/10.3390/ijms24032098>
- Saputro, F. R., Muslimah, A. C., Kurniawati, N. V., Fakhira, A. H., Kholisah, S. N., Hartanti, F., Fahreza, A. F., Putri, S. Y., Rahmah, R. A., Noviraningtyas, T. V., Salsabila, A. F., Solikhah, A., Balqish, N., Mulyanto, A. V., Muhyidin, I., & Priyandani, Y. (2023). Profil Pengetahuan tentang Obat Dexamethasone sebagai Terapi Pengobatan Pasien COVID-19 pada Masyarakat di Jawa Timur, *Jurnal Farmasi Komunitas*, 10(1), 73-78.
- Syaqila, C. N., Jesi, P., Tika, R., dan Nur, S. H. (2024). Molecular docking Senyawa (8)-Shogaol sebagai Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical*. 9(3), 72-76. <https://online-journal.unja.ac.id/jop/article/view/36116>

- Tan, Y., Zhang, X., & Cheang, W. S. (2022). Isoflavones daidzin and daidzein inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages. *Chinese medicine*, 17(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00653-0>
- Takuissu, G. R., Dupon, B. A., Shabnor, I., Kolowole, O., Cedric, F. T., Fils, A. E., Corinne, R. N., Dany, J. N., and Matsabisa, G. M. (2025). *Molecular docking Studies for the Evaluation of Cannabinoids as Multi-Target Inhibitor for Type 2 Diabetes. Current Trends in Clinical & Medical Sciences.* <https://irispublishers.com/ctcms/>
- Varilie, N. (2024). The Influence of Molecular Size on Drug Absorption: A Comprehensive Overview. *Annals of Clinical Trials and Vaccines Research*, 14(3), 242-243. <https://www.openaccessjournals.com/articles/the-influence-of-molecular-size-on-drug-absorption-a-comprehensive-overview-17761.html>
- Vitor, C. E., Figueiredo, C. P., Hara, D. B., Bento, A. F., Mazzuco, T. L., & Calixto, J. B. (2009). Therapeutic action and underlying mechanisms of a combination of two pentacyclic triterpenes, alpha- and beta-amyrin, in a mouse model of colitis. *British journal of pharmacology*, 157(6), 1034-1044. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2009.00271.x>
- Woldeyohannes, M. G., Eshete, G. T., Abiye, A. A., Hailu, A. E., Huluka, S. A., & Tadesse, W. T. (2022). Antidiarrheal and Antisecretory Effect of 80% Hydromethanolic Leaf Extract of *Moringa stenopetala* Baker f. in Mice. *Biochemistry research international*, 2022, 5768805. <https://doi.org/10.1155/2022/5768805>
- Wu, K., Kwon, S. H., Zhou, X., Fuller, C., Wang, X., Vadgama, J., & Wu, Y. (2024). Overcoming Challenges in Small-Molecule Drug Bioavailability: A Review of Key Factors and Approaches. *International journal of molecular sciences*, 25(23), 13121. <https://doi.org/10.3390/ijms252313121>
- Yan, A., Liang, H., Chong, Y., Nie, X., & Yu, C. (2013). In-silico prediction of blood-brain barrier permeability. *SAR and QSAR in environmental research*, 24(1), 61-74. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1062936X.2012.729224>
- Zhang, Y., Peng, L., Li, W., Dai, T., Nie, L., Xie, J., Ai, Y., Li, L., Tian, Y., & Sheng, J. (2020). Polyphenol Extract of *Moringa Oleifera* Leaves Alleviates Colonic Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Treated Mice. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2020, 6295402. <https://doi.org/10.1155/2020/6295402>
- Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney & blood pressure research*, 41(6), 901-910. <https://doi.org/10.1159/000452591>