



Potensi Propolis *Homotrigona apicalis* Sebagai Inhibitor NLRP3 Pada Aterosklerosis: Studi *in silico*

Potential of *Homotrigona apicalis* Propolis as NLRP3 Inhibitors in Atherosclerosis: *in silico* studies

Ika Widya Lestari¹, Khalish Arsy Al Khairy Siregar¹, Paula Mariana Kustiawan^{1*}

¹Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur

Jl. Ir.H. Juanda No. 15, Sidodadi, Kec. Samarinda Ulu, Kota Samarinda, Kalimantan Timur 75124.

Email : pmk195@umkt.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstract

Inflammation is the immune system's protective response to harmful stimuli. Atherosclerosis, a progressive vascular disease characterized by the accumulation of fatty plaques in arterial walls. NLRP3 plays a role in various inflammatory diseases, including atherosclerosis. Natural ingredient-based alternatives such as Homotrigona apicalis propolis can reduce inflammation and prevent disease progression. In contrast, anti-inflammatory drugs such as NSAIDs and steroids often have side effects. For the understanding of these interactions, a molecular docking approach was used. This approach allows the use of *H. apicalis* propolis compounds as safe and effective anti-inflammatories. Using the molecular docking method, this study examined the potential of *H. apicalis* propolis compounds as inhibitors of the NLRP3 inflammatory pathway in atherosclerosis. Compounds in propolis, such as Alpha-Amyrin and Beta-Amyrin, exhibit anti-inflammatory activity through hydrophobic interactions with key residues on the NLRP3 protein. The high binding affinity value of Alpha-Amyrin (-10.7) kcal/mol and Beta-Amyrin (-10.6kcal/mol), indicates its effective inflammatory inhibitory potential. It can be concluded that Alpha-Amyrin and Beta-Amyrin compounds from *H. apicalis* propolis have the potential to inhibit the NLRP3 inflammatory pathway in atherosclerosis. Indicating Alpha-Amyrin as a very strong candidate with Beta-Amyrin as a supporting compound with similar potential.

Keywords: Atherosclerosis, *Homotrigona apicalis*, NLRP3, molecular docking, propolis

Abstrak

Peradangan adalah respons perlindungan sistem imun terhadap kekebalan rangsangan berbahaya. Aterosklerosis, penyakit pembuluh darah progresif yang ditandai penumpukan plak lemak dinding arteri, disebabkan oleh peradangan. NLRP3 berperan dalam berbagai penyakit inflamasi, termasuk aterosklerosis. Alternatif berbasis bahan alami seperti propolis Homotrigona apicalis dapat mengurangi peradangan dan mencegah perkembangan penyakit. Sebaliknya, obat antiinflamasi seperti NSAID dan steroid sering memiliki efek samping. Untuk pemahaman dari interaksi ini, digunakan pendekatan molekuler docking. Pendekatan ini memungkinkan penggunaan senyawa propolis *H.apicalis* sebagai antiinflamasi yang aman dan efektif. Dengan menggunakan metode molekuler docking, penelitian ini mengkaji potensi senyawa propolis *H. apicalis* sebagai penghambat jalur peradangan NLRP3 pada aterosklerosis. Senyawa dalam propolis, seperti Alpha-Amyrin dan Beta-Amyrin, menunjukkan aktivitas anti-inflamasi melalui interaksi hidrofobik dengan residu kunci pada protein NLRP3. Nilai afinitas ikatan tinggi Alpha-Amyrin (-10,7) kcal/mol dan Beta-Amyrin (-10,6kcal/mol), menunjukkan potensi penghambatan inflamasi yang efektif. Maka dapat disimpulkan bahwa Senyawa Alpha-Amyrin dan Beta-Amyrin dari propolis *H. apicalis* memiliki potensi sebagai penghambatan jalur inflamasi NLRP3 dalam aterosklerosis. Hal ini mengindikasikan Alpha-Amyrin sebagai kandidat yang sangat kuat dengan Beta-Amyrin sebagai senyawa pendukung dengan potensi serupa.

Kata kunci: Atherosclerosis, *Homotrigona apicalis*, NLRP3, molecular docking, propolis

Disubmit : 4 Februari 2025 ; Direvisi : 31 Oktober 2025; Diterima : 8 November 2025



Pendahuluan

Peradangan adalah respons perlindungan sistem imun terhadap rangsangan berbahaya (Prabhu, 2023). Aterosklerosis, penyakit vaskular progresif yang ditandai dengan penumpukan plak lemak di dinding arteri, disebabkan oleh peradangan. Plak ini dapat menyempitkan lumen arteri, membatasi aliran darah, dan meningkatkan risiko trombosis (Kong et al., 2022). Kondisi di mana plak lemak, kolesterol, kalsium, dan bahan lain menumpuk di dinding arteri dikenal sebagai aterosklerosis (Sukmawati, 2023).

NLRP3 (Nod-like receptor protein 3), merupakan inflamasom yang berperan dalam berbagai penyakit inflamasi, termasuk aterosklerosis (Chen et al., 2023). Faktor-faktor seperti stres oksidatif, infeksi mikroba, dan kolesterol LDL teroksidasi mengaktifkan *NLRP3* pada aterosklerosis. Terapi gen dan antibodi monoklonal adalah metode pengobatan lain yang menargetkan *NLRP3*. Target *NLRP3* menunjukkan potensi untuk pengembangan terapi baru yang lebih efektif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular (Yi et al., 2023).

Obat anti-inflamasi, seperti NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) dan steroid menjadi salah satu obat yang sering digunakan dalam mengatasi inflamasi (Idacahyati et al., 2020). Namun ada bahan herbal yang sudah dikenal sebagai antiinflamasi adalah propolis (Cahyani et al., 2021). *Homotrigona apicalis*, salah satu jenis lebah yang tidak memiliki sengat, menghasilkan propolis dengan ciri-ciri yang membedakannya dari propolis yang dihasilkan oleh lebah lainnya (Zainal et al., 2022). Komposisi kimia propolis *Homotrigona apicalis* berbeda-beda tergantung pada flora lokal. Misalnya, propolis yang dikumpulkan dari hutan hujan tropis memiliki kandungan antioksidan dan antimikroba yang lebih tinggi. Dikenal bahwa senyawa fenolik dan flavonoid dalam propolis memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan melalui berbagai mekanisme, termasuk inhibisi jalur inflamasi seperti NLRP3 (Abdul et al., 2023). Keunikan spesies *H. apicalis* terletak pada kemampuannya membentuk koloni terbesar di antara lebah tak bersengat di Kalimantan Timur, serta potensinya sebagai sumber bahan alam lokal dengan kandungan triterpenoid dan

flavonoid yang menjanjikan sebagai agen antiinflamasi (Kustiawan et al., 2023).

Inflamasom NLRP3 merupakan salah satu target utama dalam pengembangan terapi aterosklerosis karena berperan penting dalam aktivasi respon inflamasi kronis dan pembentukan plak ateroma. Hingga saat ini, penelitian mengenai interaksi senyawa bioaktif propolis *H. apicalis* dengan protein NLRP3 masih sangat terbatas, terutama menggunakan pendekatan komputasi. Oleh karena itu, studi ini memiliki urgensi tinggi untuk mengeksplorasi potensi bioaktif lokal sebagai kandidat inhibitor alami NLRP3 yang dapat mendukung pengembangan terapi antiinflamasi berbasis bahan alam Indonesia.

Metode komputasi yang dikenal sebagai molekul docking mensimulasikan bagaimana bahan-bahan dalam propolis berinteraksi dengan protein target yang terlibat dalam proses inflamasi (Candra et al., 2021). Pendekatan *in silico* dipilih karena efisien, murah, dan mampu memberikan prediksi awal interaksi molekuler dengan tingkat akurasi yang baik (Effendi et al., 2023). Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah baru bagi pengembangan kandidat inhibitor alami jalur inflamasi NLRP3 dari propolis *H. apicalis* sebagai terapi potensial pada aterosklerosis.

Metode Penelitian

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur 3D yang telah di unduh melalui situs website PubChem (Kim & Sungwan, 2021) dalam bentuk SDF, dan hasil penyaringan ADME hasil yang di peroleh dimasukkan kedalam server SwissADME. Pada target reseptor protein *NLRP3* merupakan hasil dari unduhan pada situs website PDB (Protein Data Bank) (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode PDB ID :7ALV (Gonzale et al., 2022).

Alat

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan dua kategori jenis alat, yaitu: perangkat keras dan perangkat lunak. Adapun penelitian dilakukan dengan cara menggunakan Laptop Asus Vivobook X409DAP dengan spesifikasi perangkat: Processor AMD Athlon Silver 3050U with Radeon Graphics @ 2.30 GHz, RAM 12 GB, dan sistem operasi

Windows 11 Pro 64-bit sebagai perangkat keras (Siregar et al., 2024) dan (Demiaty et al., 2024). Adapun software dan data base server website lainnya yang digunakan pada penelitian ini seperti AutoDockTools -1.5.7, BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021, PyRx versi 0.9.9, PubChem, RCSB PDB, SwissADME, PyMOL, dan PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler).

Metode

Pengumpulan Senyawa Propolis *Homotrigona apicalis*

Berdasarkan kajian pustaka, telah diidentifikasi beberapa senyawa alami yang terdapat dalam propolis *Homotrigona apicalis*. Senyawa-senyawa tersebut kemudian diseleksi dan dianalisis lebih lanjut menggunakan berbagai metode *in silico*, termasuk analisis ADME serta simulasi molecular docking. Tujuan dari tinjauan literatur ini yaitu untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif yang terdapat di senyawa propolis *Homotrigona apicalis* dan dapat memberikan informasi dasar ilmiah untuk penelitian lebih lanjut mengenai potensi senyawa tersebut sebagai penghambat jalur peradangan pada aterosklerosis.

Prediction of Pharmacokinetic And Toxicity Parameters (ADME – Lipinski Rules)

Penelitian ini menggunakan metode *in silico* untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksitas secara Lipinski's Rule. Pertama pada penggunaan perangkat lunak *Lipinski's Rule* yaitu dengan melalui website (http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp#anc_hortag). Pada website terdapat untuk melihat karakteristik fisikokimia dari senyawa. Merujuk pada aturan Lipinski's Rule of Five (RO5) yaitu seperti massa molekul molekul ≤ 500 Dalton, lipofilisitas tinggi atau $\text{Log } P \leq 5$, donor hidrogen ≤ 5 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , dan refraktivitas molar harus antara 40-130, dianggap memiliki sifat farmakokinetik yang baik dan memungkinkan untuk dijadikan obat dengan pemberian rute oral. Kedua penggunaan SwissADME untuk menganalisis dan kemudian akan di filter menjadi beberapa senyawa tersebut dengan menggunakan perangkat lunak kimia komputasional melalui website (<http://www.swissadme.ch/>). Dengan mengurangi waktu dan biaya uji laboratorium,

metode ini memungkinkan seleksi awal yang efektif dari senyawa-senyawa potensial.

Molecular Docking

Aplikasi AutoDockTools v1.5.7 memungkinkan untuk simulasi docking molecular. Peneliti dapat membuat file input untuk AutoDock. Mengubah jenis atom, menambahkan muatan Gasteiger, dan menambahkan atom hidrogen polar adalah bagian dari persiapan berkas. Ukuran spasi grid default berlaku untuk kotak grid. Struktur berkas untuk analisis docking molecular disimpan dalam format PDBQT. Hasil yang memiliki konformasi dan energi terbaik dipilih untuk dievaluasi. Struktur yang divisualisasikan dengan Discovery Studio Visualizer 2024 Client. Adapun tahapan yang akan dilakukan pada penelitian ini yaitu tahapan prosedur docking sebagai berikut.

- Penelusuran dan preparasi struktur protein NLRP3

Untuk mempersiapkan struktur protein, protein di unduh melalui website (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) untuk mendapatkan kode PDB dari protein NLRP3 (kode PDB: 7ALV). Selanjutnya, perangkat lunak yaitu BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 digunakan untuk memisahkan molekul air dan native ligan dari protein. Kriteria struktur ligan tersebut harus memiliki ukuran, bentuk, dan gugus fungsi yang sesuai dengan kantong pengikatan (*binding pocket*) dari domain aktif protein NLRP3 yang telah ditentukan. Hal ini penting agar ligan dapat berinteraksi dengan residu asam amino penting melalui ikatan hidrogen, hidrofobik, atau elektrostatik. Kemudian, reseptor protein dan beberapa molekul lain dihilangkan dari struktur native ligan. Untuk memastikan fokus pada domain aktif yang akan digunakan dalam studi *molecular docking*.

- Validasi Metode Docking

Dengan menggunakan program AutodockVina, metode docking divalidasi dengan redocking native ligand pada target yang telah dipisahkan native ligand-nya. Metode ini dianggap valid pada $\text{RMSD} \leq 2$ Å, dimana hal ini telah menunjukkan bahwa parameter docking tersebut telah valid, sehingga dapat digunakan untuk docking senyawa uji.

c. Penelusuran dan Preparasi Senyawa Propolis *Homotrigona apicalis*

Menggunakan literatur seperti PubChem, yang memiliki struktur 3D, dan data diunduh dalam format yang sesuai. Selanjutnya, pemodelan molekuler senyawa propolis *Homotrigona apicalis* untuk analisis molecular docking akan divisualisasikan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021.

d. Simulasi Molecular Docking

Software yang akan digunakan untuk melakukan simulasi terhadap molecular docking akan secara otomatis mendocking senyawa pada reseptor. Selama proses ini, senyawa yang dimasukkan ke dalam docking dan cavity obat harus diperhatikan. Nilai energi, skor MolDock, dan nilai Hbond merupakan parameter yang diukur selama proses docking. Skor rerank merupakan parameter yang paling umum digunakan untuk mengukur kekuatan peningkatan reseptor obat.

e. Analisis Hasil Interaksi Molecular Docking

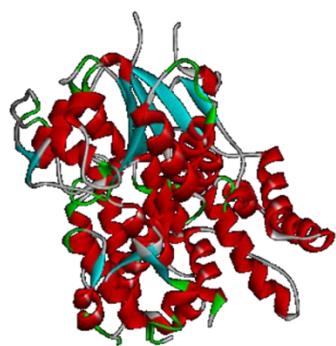
Pada hasil interaksi molecular docking akan dilakukan analisis dengan cara menggunakan software Biovia DS. Afinitas energi ikat (ΔG), konstanta penghambat (K_i), residu asam amino dan jumlah interaksi pengikatan yang terbentuk dihitung. Luas permukaan topologi kutup (TPSA), lipofilisitas (Strick P), penyerapan kulit (Strick K_p), penghambatan CYP1A2, aturan Lipinski, dan biol. Dengan cara ini, hukum Lipinski digunakan untuk menentukan apakah senyawa tersebut layak digunakan sebagai alternatif alami untuk inhibitor tirosinase.

Hasil dan Pembahasan

Penelusuran dan Preparasi Struktur Protein *NLRP3*

Proses docking di awali dengan preparasi protein uji (Hasan et al., 2022).

Preparasi pada protein dengan *native ligand* bertujuan untuk memungkinkan terjadinya ikatan atau interaks (Winardi et al., 2023). Pada penelitian ini sampel yang digunakan ialah protein target *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) dengan kode PDB : 7ALV, senyawa uji ialah propolis *Homotrigona apicalis* dan kontrol obat sebagai pembanding ialah *celecoxib*. Proses awal melakukan docking molekuler adalah mempersiapkan makromolekul atau protein uji. Setelah mengidentifikasi protein target *NLRP3* yang ditetapkan sebagai 7ALV di Protein Data Bank (PDB), struktur makromolekul dibuat dengan protein yang terikat yang mencakup ligan, pelarut, dan residu. Lalu kemudian, akan menggunakan Discovery Studio Visualizer, struktur yang terikat dengan ligan, pelarut, dan residu yang tidak standar dipisahkan. Struktur yang dihasilkan ini siap untuk dioptimalkan makromolekul. Selanjutnya, dapat menyimpan hasil unduhan makromolekul dalam format.pdb. Untuk melakukan tahap optimasi struktur makromolekul aplikasi yang digunakan ialah AutodockVina. Proses pengoptimalan mencakup penghilangan molekul air dan melakukan penambahan dengan menggunakan atom hidrogen. Untuk menyempurnakan proses docking, molekul air dihilangkan. Molekul air juga dapat mempengaruhi hasil pengikatan antara ligan dan reseptor karena molekul air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor (Syahroni et al., 2020). Maka dari itu, simulasi tidak dapat digunakan karena molekul air ada di sana. Atom hidrogen dan muatan ditambahkan setelah molekul air dihilangkan. Penambahan dilakukan karena protein yang dihasilkan dari sinar-X biasanya tidak memiliki atom hidrogen. Selain itu, tujuan yang hendak dicapai dari penambahan atom hidrogen ialah untuk melakukan penyesuaian terhadap suasana docking. Hal dilakukan dilakukan dengan tujuan agar lebih mirip dengan suasana pH tubuh. Setelah dipreparasi reseptor disimpan dalam file reseptor.pdbqt (Pharmacia et al., 2024). Berdasarkan hasil pada preparasi target protein *NLRP3* dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1.Hasil Preparasi Target *NLRP3* Pada Aplikasi Autodock Vina 1.5.7

Validasi Metode Docking

Untuk dapat memastikan kesesuaian pada metodologi penambatan molekul untuk tahap simulasi bahan kimia uji, maka akan dilakukan validasi pada metode yang dilakukan dengan melakukan penilaian parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD) (Fakih et al., 2022). Nilai RMSD adalah parameter validasi untuk molecular docking (Hasan et al., 2022). RMSD merepresentasikan perbedaan jarak antara situs pengikatan ligan asli dan protein pasca-docking, relatif terhadap lokasi pengikatan ligan asli yang sebenarnya. Nilai RMSD sangat penting untuk algoritme docking karena menentukan keefektifan prediksi mode ikatan. Nilai RMSD di bawah 2 Å umumnya dianggap dapat diterima (Montero et al., 2024). Dan batas nilai RMSD yang dapat diterima adalah kurang dari 3 Å (Hasan et al., 2022). Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal (Ischak et al., 2023). Adapun analisis RMSD ini bertujuan untuk menggambarkan tingkat perubahan pada kompleks protein-ligan dari awal hingga akhir simulasi dan untuk memverifikasi stabilitas struktural kompleks protein-ligan (Dinata et al., 2023). Proses validasi metode docking ini dilakukan dengan menyiapkan protein target inflamasi yaitu *NLRP3* (kode : 7ALV) yang telah di preparasi. Nilai RMSD yang didapatkan dalam penelitian ini adalah sebesar 0.741 Å. Nilai ini menunjukkan bahwa hasil analisis dianggap valid karena berada di bawah batas nilai yang telah ditentukan, sehingga metode docking yang digunakan dapat dikatakan berhasil dengan baik dalam memprediksi posisi ikatan ligan. Validasi metode docking tersebut menggunakan analisis aplikasi Discovery Studio 2021 kemudian hasil tersebut

divisualisasikan dengan menggunakan aplikasi PyMol. Berikut tabel hasil validasi metode docking dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Penelusuran dan Preparasi Struktur Senyawa *Homotrigona apicalis*

Propolis *Homotrigona apicalis* memiliki komposisi kimia yang berbeda dari propolis spesies lebah lainnya. Keunggulannya propolis *H.apicalis* dari spesies lain terletak pada kandungan senyawa bioaktifnya yang beragam. Senyawa utama dalam propolis *Homotrigona apicalis* meliputi resin, lilin, minyak esensial, pollen, serta senyawa organik dan mineral. Komponen resin pada propolis mengandung flavonoid, fenol, dan berbagai asam, yang berperan sebagai antibiotik pada propolis (Yarlina, 2020). Alpha-amyrin dan beta-amyrin merupakan senyawa aktif utama dalam propolis *Homotrigona apicalis* yang termasuk dalam golongan triterpenoid. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa propolis dari spesies *H. apicalis* maupun spesies lebah tak bersengat lainnya mengandung senyawa golongan triterpenoid seperti α -amyrin dan β -amyrin sebagai komponen dominan (Jusril et al., 2024; Rushdi et al., 2014). *Alpha-Amyrin* dan *Beta-amyrin* merupakan senyawa aktif utama dalam propolis *H.apicalis* yang termasuk dalam golongan triterpenoid. *Alpha-Amyrin* dan *Beta-amyrin* dikenal memiliki efek anti-inflamasi, antioksidan, dan antimikroba (Alsaedi et al., 2024; Litha et al., 2021). *NLRP3* berperan dalam respon inflamasi dengan mengaktifkan inflamasom (Xu et al., 2023). Dengan menghambat *NLRP3*, *alpha-Amyrin* dan *Beta-amyrin* dalam propolis *Homotrigona apicalis* berpotensi memberikan perlindungan terhadap perkembangan inflamasi pada jaringan pembuluh darah, sehingga mengurangi risiko pembentukan plak aterosklerotik.

Tabel 1. Hasil Validasi Metode Docking

Nama Protein Dan Target	Center	Grid Box(Å)	Nilai RMSD(Å)
NLRP3 : 7ALV	X = 21.726 Y = 33. 461 Z = 137.99	X = 15 Y = 15 Z = 15	0,741

Meskipun terdapat senyawa lain dengan berat molekul yang lebih tinggi, seperti DL-threo-1-phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol, ganoderic acid, dan N-stearoyl tryptophan, senyawa-senyawa tersebut memiliki kompleksitas struktur yang lebih besar dan kemungkinan keterbatasan dalam permeabilitas membran, bioavailabilitas, serta kepatuhan terhadap aturan kelayakan obat (*drug-likeness*) seperti aturan Lipinski. Dengan demikian, α -amyrin dan β -amyrin dipilih karena mewakili senyawa alami propolis *H. apicalis* yang tidak hanya relevan secara biologis, tetapi juga memiliki karakteristik kimia yang mendukung interaksi stabil dengan protein target serta potensi pengembangan sebagai inhibitor alami inflamasom NLRP3.

Preparasi senyawa dilakukan dengan penilaian berdasarkan aturan Lipinski untuk menentukan kelayakan senyawa sebagai kandidat obat. *Lipinski's rule of five* (RO5) adalah suatu aturan dan kriteria yang digunakan untuk melakukan evaluasi terhadap perbandingan dua obat atau untuk menentukan apakah molekul kimia yang menunjukkan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu

yang mempunyai sifat kimia dan fisik yang serupa. Aturan ini menyarankan bahwa senyawa dengan kemungkinan besar dapat diabsorpsi secara efektif dalam tubuh manusia jika memenuhi beberapa kriteria, seperti tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, memiliki tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, dan log P (koefisien partisi oktan-air) tidak lebih dari 5, berat molekul kurang dari 500 Dalton (Sen et al., 2021). *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin* memenuhi aturan Lipinski karena memiliki berat molekul sebesar 426,72 g/mol, di mana batas maksimum adalah 500 g/mol. Selain itu, nilai logP yang dihasilkan sebesar 4,77 dan 4,74 juga berada di bawah batas maksimum, yaitu 5,00. Senyawa yang memenuhi kriteria Lipinski menunjukkan potensi untuk diadministrasikan secara oral dan memiliki kemungkinan untuk berinteraksi dengan target biologis secara efektif (Wulandari et al., 2023). Berdasarkan hasil preparasi dari senyawa propolis *Homotrigona apicalis* yang memenuhi aturan lipinski dapat dilihat pada Tabel 2.

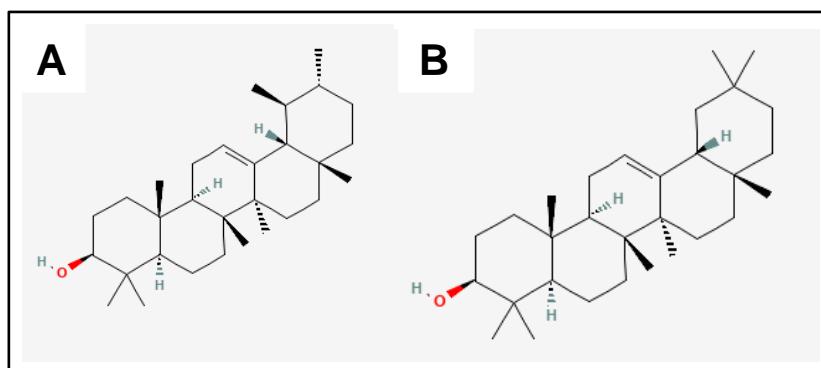
Sedangkan hasil senyawa yang terpilih yaitu senyawa *Alpha-Amyrin* dan *Beta Amyrin* dapat dilihat pada gambar 2D di bawah ini.

Tabel 2. Hasil Preparasi Dari Senyawa Propolis *Homotrigona apicalis* Yang Memenuhi Aturan Lipinski.

No	Nama Senyawa	Molekuler Weight (<500)	iLogP (<5.00)	Lipinski Violation (<1)	Bioavailability Score (>0.50)
1	(S)-beta-himachalene	204.35	3,26	1	0,55
2	1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-7-methyl-4-methylene-1-(1-methylethyl)-	204.35	3,39	1	0,55
3	1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-	204.35	3,32	1	0,55
4	1,2-dimethyl-3,5-bis(1-methylethenyl)- Cyclohexane	192.34	3,38	1	0,55
5	1,3-Benzodioxole,4-methoxy-6-(2-propenyl)-	192.21	2,67	0	0,55
6	1,6-Cyclodecadiene,1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-	204.35	3,32	1	0,55
7	12-Oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene,1,5,5,8-tetramethyl	220.35	3,11	0	0,55
8	1-Cyclohexene-1-butanal,.alpha.,2, 6, 6-tetramethyl-	208.34	2,92	0	0,55

Lanjutan Tabel 2.

9	1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methylethenyl)-4-(1-	204.35	3,4	1	0,55
10	1-ethenyl-1-methyl-2, 4-bis(1-methylethenyl)-1H- -	204.35	3,37	1	0,55
11	Cycloprop[e]azulene,1a,2,3,4,4a,5,6,7b-octahydro-1,1,4,7-tetramethyl-	204.35	3,26	1	0,55
12	1H-Cycloprop[e]azulene,decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene	204.35	3,26	1	0,55
13	1-Hexanol arabinosylglucoside	396.43	2,33	1	0,55
14	3H-3a,7-Methanoazulene,2,4,5,6,7,8-hexahydro-1,4,9,9-tetramethyl-4,4,6a,6b,8a,11,11,14b-Octamethyl-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahydro-2H-picen-3-one	424.70	4,53	1	0,55
16	alpha-Amyrin	426.72	4,77	1	0,55
17	alpha-Cadinol	222.37	3,15	0	0,55
18	alpha-Caryophyllene	204.35	3,27	1	0,55
19	alpha-Cubebene	204.35	3,41	1	0,55
20	alpha-D-Mannopyranoside	194.18	1,25	0	0,55
21	alpha-Eudesmol	222.37	3,18	0	0,55
22	Arabinitol	152.15	0,56	0	0,55
23	Aristolene epoxide	220.35	3,12	0	0,55
24	Beta-Amyrin	426.72	4,74	1	0,55
25	Bicyclogermacrene	204.35	3,34	1	0,55
26	Butanedioic acid	118.09	0,32	0	0,85
27	Caryophyllene	204.35	3,29	1	0,55
28	Caryophyllene oxide	220.35	3,15	0	0,55
29	Cyclohexene	82.14	1,98	0	0,55
30	Decahydro-4a-methyl-1-methylene-7-(1-methylethenyl)- Naphthalene	204.35	3,28	1	0,55
31	D-Fructose	180.16	-0,03	0	0,55
32	D-Galactose	180.16	0,24	0	0,55
33	D-Glucitol	182.17	0,34	1	0,55
34	D-Glucose	180.16	0,24	0	0,55
35	DL-threo-1-Phenyl-2-palmitoylamino-3-morpholino-1-propanol	474.72	5,89	0	0,55
36	D-Ribose	150.13	-0,39	0	0,55
37	Etidocaine	276.42	3,23	0	0,55
38	Ganoderic acid DM	468.67	3,89	1	0,85
39	Hexopyranose	180.16	0,24	0	0,55
40	Ishwarol	220.35	2,87	0	0,55
41	Leucyl-phenylalanine	278.35	1,76	0	0,55
42	Levocabastine	420.52	3,16	0	0,55
43	Naphthalene	128.17	1,99	1	0,55
44	N-stearoyl tryptophan	470.69	4,8	1	0,56
45	Prolyl-alanyl-lysine	314.38	1,39	0	0,55
46	Propanoic acid	74.08	0,89	0	0,85
47	Pyroglutamic acid	129.11	0,51	0	0,85
48	Ribitol	152.15	0,56	0	0,55
49	Silanol	90.20	1,72	0	0,55
50	Tricyclo[6.3.0.0(2, 4)]undec-8-ene, 3, 3, 7, 11-tetramethyl-	204.35	3,28	1	0,55
51	Undecane	156.31	3,59	1	0,55



Gambar 2. Dua Struktur Senyawa Dengan Gambar 2d : A) Senyawa *Alpha-Amyrin*; B) Senyawa *Beta-Amyrin*

Proses Docking

Hasil yang berhasil diperoleh dari penambatan ialah mencakup nilai afinitas dan interaksi residu asam amino antara ligan dengan reseptor. Nilai binding affinity memiliki pengaruh pada kestabilan interaksi ligan dan reseptor. Nilai binding affinity ini juga dipilih daring yang paling tinggi negatifnya. Binding affinity menunjukkan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target. Apabila nilai binding affinity kurang dari 0 maka ligan uji tersebut memiliki afinitas pada sisi aktif (*binding site*) reseptor. Hasil menunjukkan *Alpha-Amyrin* memiliki binding affinity tertinggi, yaitu sebesar -10.7 kcal/mol, menunjukkan ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan ligan lain. *Beta-Amyrin* dan *Celecoxib* memiliki binding affinity yang sama sebesar -10.6 kcal/mol, yang sedikit lebih rendah dibandingkan *Alpha-Amyrin*. Perbedaan nilai binding affinity yang

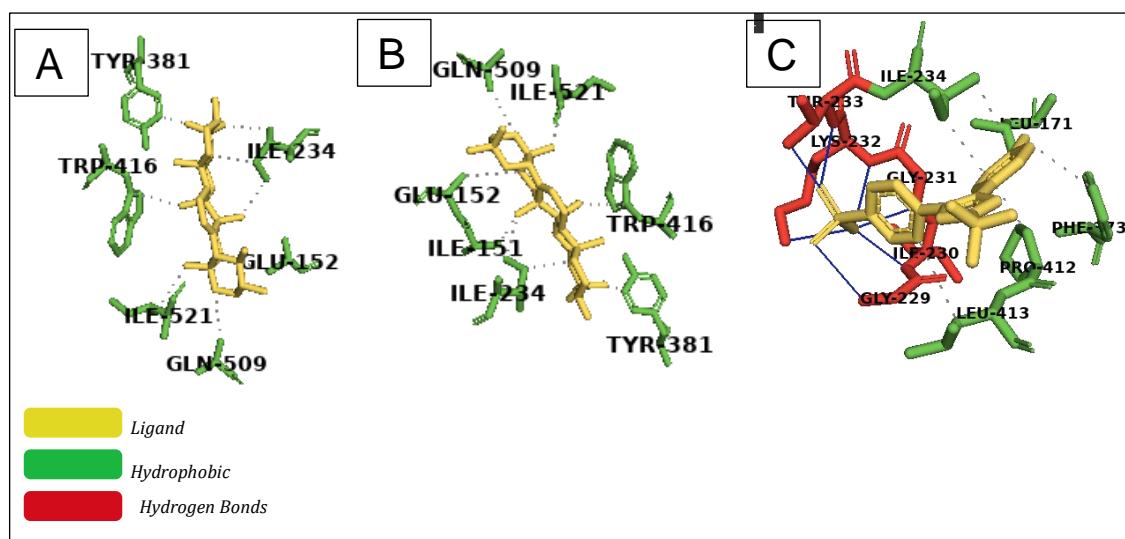
diperoleh dapat disebabkan oleh variasi struktur kimia ligan yang mempengaruhi orientasi dan ikatan di dalam protein *active site*. Semakin negatif nilai binding affinity, semakin kuat interaksi ligan-reseptor dan semakin baik pula prediksi docking molekulnya (Fadlan et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa *Alpha-Amyrin* merupakan kandidat yang lebih potensial sebagai penghambat protein *NLRP3*, yang berperan dalam inflamasom dan inflamasi tubuh. Berdasarkan hasil perbandingan nilai binding affinity dapat di lihat pada **Tabel 3**.

Analisa dan visualisasi hasil molecular docking

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi Ligan-Protein dapat dilihat pada **Gambar 4** dibawah ini.

Tabel 3. Hasil Perbandingan Nilai Binding Affinity

ProteinTarget	Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)
<i>NLRP3</i>	7alv_chain_a_Alpha_Amyrin	-10.7
	7alv_chain_a_Beta_Amyrin	-10.6
	7alv_chain_a_celecoxib	-10.6
	7alv_chain_a_nativelig	-10.1

**Gambar 3.** Visualisasi Interaksi Ligan-Protein : A) *Alpha-Amyrin*; B) *Beta-Amyrin*; C) *Celecoxib*

Sedangkan itu ada hasil dari interaksi residu asam amino tersebut dapat dilihat pada **Tabel 4.** dibawah ini.

Hasil visualisasi docking menunjukkan bahwa *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin* terlibat dalam interaksi hidrofobik dengan residu yang hampir identik, yaitu GLU152, ILE234, TYR381, TRP416, GLN509, dan ILE521, dengan jarak antar-atom berkisar antara 3.06 hingga 3.94 Å. Jarak interaksi hidrofobik terpendek ditemukan pada *Alpha-Amyrin*

dengan residu ILE234, yaitu sebesar 3.06 Å. Nilai ini menunjukkan interaksi yang lebih kuat di lokasi tersebut. *Celecoxib* menunjukkan interaksi hidrofobik dengan residu LEU171, ILE234, PHE373, PRO412, dan LEU413. Perbedaan residu target ini dapat mengindikasikan struktur kimia *Celecoxib* yang berbeda, sehingga ligan ini lebih cenderung berinteraksi dengan residu yang berada di lokasi berbeda dari *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin*.

Tabel 4. Hasil Interaksi Residu Asam Amino

Protein	Ligand	Binding Affinity	Interaction			
			Hydrophobic Interaction	Distance (Å)	Hydrogen Bonds	Distance (Å)
<i>Alpha-</i> <i>Amyrin</i>		-10.7	GLU152	3.86	-	-
			ILE234	3.06	-	-
			TYR381	3.23	-	-
			TRP416	3.85	-	-
			GLN509	3.68	-	-
			ILE521	3.73	-	-
<i>NLRP3</i> <i>Beta-</i> <i>Amyrin</i>		-10.6	ILE151	3.58	-	-
			GLU152	3.94	-	-
			ILE234	3.10	-	-
			TYR381	3.14	-	-
			TRP416	3.84	-	-
			GLN509	3.66	-	-
<i>Celecoxib</i>		-10.6	ILE234	3.67	-	-
			LEU171	3.73	GLY229	2.58
			ILE234	3.45	ILE230	2.57
			PHE373	3.92	GLY231	2.90
			PRO412	3.32	LYS232	2.24
			LEU413	3.92	THR233	1.8

Alpha-Amyrin dengan mekanisme antiinflamasinya melibatkan beberapa jalur molekuler dan target biologis yang memodulasi respons inflamasi, baik melalui regulasi enzim, sitokin, maupun stres oksidatif. Dan *celecoxib* memiliki binding affinity yang hampir setara dengan *Beta-Amyrin*, namun cara keduanya berinteraksi dengan *NLRP3* sebagai protein target berbeda. *Celecoxib* adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang mewakili kelas inhibitor COX-2 selektif (coxib) yang memblokir siklookogenase-2 (COX-2), yang berperan dalam sintesis prostaglandin yang menyebabkan peningkatan pembuluh kapiler dan sensasi nyeri. Rumus molekulnya ialah C17-H14-F3-N3-HA12-S Dalam kondisi fisiologis, COX-2 tidak terdeteksi pada jaringan manusia dan ekspresinya dipicu oleh peradangan. Oleh karena itu, penghambatan proses COX-2 bertanggung jawab atas sifat antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik obat (Bak et al., 2023).

Celecoxib memiliki lebih banyak interaksi hidrofobik dengan residu-residu dalam protein *NLRP3* dan juga mampu membentuk ikatan hidrogen, yang memberikan kekuatan tambahan dalam stabilisasi ikatan antara ligan dan protein. Sedangkan *Beta-Amyrin* lebih dominan berinteraksi melalui interaksi hidrofobik tanpa membentuk ikatan hidrogen. Hal ini menunjukkan bahwa *Beta-Amyrin* lebih mengandalkan kekuatan interaksi hidrofobik sebagai mekanisme utama dalam berikatan dengan protein, tanpa stabilisasi tambahan dari ikatan hidrogen. Perbedaan ini menggambarkan bahwa meskipun binding affinity antara *Celecoxib* dan *Beta-Amyrin* hampir setara, cara pengikatan dan mekanisme interaksi yang berbeda dapat mempengaruhi potensi farmakologis dan aplikasi terapi dari kedua senyawa tersebut.

Golongan *Alpha-Amyrin* merupakan triterpenoid pentacyclic dengan rumus molekul C₃₀-H₅₀-O dan memiliki berat molekul sekitar 426,717 g/mol. Struktur senyawa ini, yang terdiri dari beberapa cincin karbon dan gugus hidroksil, menunjukkan aktivitas biologisnya, termasuk sifat anti-inflamasi. Senyawa ini sering didapat dari berbagai sumber tanaman, termasuk kulit spesies tertentu seperti *Mangifera caesia* (binjai). Namun *Beta-Amyrin* golongan senyawa triterpenoid juga memiliki rumus molekul yang sama seperti *Alpha-Amyrin* yaitu C₃₀H₅₀O dengan berat molekul

sekitar 426,73 g/mol. Strukturnya memiliki kerangka pentacyclic, ciri khas banyak triterpenoid. Ini juga mencakup gugus hidroksil pada posisi C-3, yang membuatnya menjadi triterpenol. Ada di sumber tanaman andewi (*Chicorium endivia*), *Beta-amyrin* memiliki aktivitas anti-inflamasi, antioksidan, dan potensi antikanker.

Senyawa *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin* memiliki potensi antiinflamasi yang terlihat dari kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan *NLRP3*, di mana keduanya memiliki cara berikatan yang serupa dengan lebih banyak berinteraksi melalui interaksi hidrofobik. Namun, *Alpha-Amyrin* sedikit lebih efisien atau lebih kuat dalam berikatan dengan *NLRP3*. Hal ini dapat dilihat dari nilai binding affinity-nya yang sedikit lebih tinggi. Meskipun *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin* tidak membentuk ikatan hidrogen secara spesifik, mereka memiliki interaksi hidrofobik yang lebih banyak dan kuat daripada *Celecoxib* (Jabin et al., 2023).

Kedua senyawa tersebut merupakan senyawa aktif utama dalam propolis *Homotrigona apicalis* yang termasuk dalam golongan triterpenoid. *Alpha-amyrin* dan *Beta-amyrin* merupakan triterpenoid pentasiklik, yaitu yang mengandung ikatan rangkap antara posisi 12 dan 13 dan hidrogen pada posisi 3-β disubstitusi oleh gugus hidroksi (Ipav et al., 2022). Golongan senyawa tersebut memiliki potensi antiinflamasi aktivitas *NLRP3*, berhubungan dengan penghambatan produksi radikal bebas yang disebabkan proses inflamasi. Kedua senyawa dalam propolis *Homotrigona apicalis* tersebut memiliki indikasi antiinflamasi melalui jalur inflamasi penghambatan terhadap radikal bebas.

Terdapat hubungan antara radikal bebas dan inflamasi yaitu radikal bebas merusak endotelium pembuluh darah, menyebabkan penumpukan lemak, dan menyebabkan peradangan jangka panjang. Oleh karena itu, senyawa antioksidan dari propolis, seperti flavonoid dan terpenoid, memiliki peran penting dalam mengurangi stres oksidatif dan inflamasi. Maka senyawa dari propolis *Homotrigona apicalis* ini memiliki kemampuan untuk menghentikan jalur peradangan yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular (Phuong et al., 2023).

Dalam aterosklerosis, *NLRP3* berfungsi dengan mempengaruhi berbagai aspek

patologis, termasuk migrasi sel endotel, respons inflamasi, dan stabilitas plak aterosklerotik. *Reseptor Toll-Like Receptors* (TLRs) adalah reseptor tambahan yang berhubungan dengan *NLRP3* dan memiliki kemampuan untuk mencegah aterosklerosis. Respon inflamasi terhadap lipoprotein teroksidasi (oxLDL), yang berkontribusi pada aterosklerosis, dipengaruhi oleh TLRs, terutama TLR2 dan TLR4. Efek penghambatannya, yaitu menghambat TLRs, dapat mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga mengurangi inflamasi pada plak aterosklerotik.

Simpulan dan Saran

Senyawa aktif *Alpha-Amyrin* dan *Beta-Amyrin* dari propolis *Homotrigona apicalis* memiliki potensi dan interaksi sebagai penghambatan jalur inflamasi *NLRP3* dalam aterosklerosis. Dengan nilai binding affinity pada *Alpha-Amyrin* (-10,7 kcal/mol), *Beta-Amyrin* (-10,6 kcal/mol). Mengindikasikan *Alpha-Amyrin* sebagai kandidat yang sangat kuat dengan *Beta-Amyrin* sebagai senyawa pendukung dengan potensi serupa. Hal tersebut dapat menjadi referensi dalam penelitian selanjutnya untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan senyawa propolis dalam kondisi biologis yang lebih kompleks.

Ucapan Terima Kasih

Kami menyampaikan terima kasih atas skema Penelitian Kolaborasi Dosen dan Mahasiswa, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur.

Daftar Pustaka

- Abdul, Gapar, Nor, Adilah, Asem, Nornaimah, Abd, Hapit, Nor, Hussaini, MAS, Mohamed, Omar, Azam, & Eshaifol. (2023). Phytochemical profiling and anticancer activities of ethanolic and aqueous propolis extract of trigona apicalis. *Journal of Health and Translational Medicine* 1: 141–148.
<https://doi.org/10.22452/jummec.sp2023n01.13>
- Alsaedi, H. K., Alwan, N. A., & Al-Masoudi, E. A. (2024). Physiological and biochemical effect of α -Amyrin: A review. *Journal of Medical and Life Science* 6(3): 443–452.
- Bąk, Urszula, Krupa, & Anna. (2023). Challenges and opportunities for celecoxib repurposing. *Pharmaceutical Research* 40(10): 2329–2345.
<https://doi.org/10.1007/s11095-023-03571-4>
- Cahyani, Putu, Yoga, Paramita, Ulandari, Sherly, Komang, Lestari, Madewidya, Nyoman, N., & Agustini, M. (2021). Efektivitas ekstrak propolis dalam penyembuhan. *Ganesha Medicina Journal*: 1(2): 80–90.
- Candra, Gede, Ngurah, Hadi, Wijaya, Made, I, Al, Adnyana, Et, & Partha. (2021). Molecular docking kaempferol sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis secara in silico. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1): 13–18.
<https://doi.org/10.36733/medicamento.v7i1.1497>
- Chen, Ying, Ye, Xingyan, Escames, Germaine, Lei, Wangrui, Zhang, Xin, Li, Meng, Jing, Tong, Yao, Yu, Qiu, Zhenye, Wang, ... Yang. (2023). The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cellular & Molecular Biology Letters* 28(1): 51.
<https://doi.org/10.1186/s11658-023-00462-9>
- Demiati, R., Avimaro, R. A., & Kustiawan, P. M. (2024). Antioxidant activity of *Homotrigona fimbriata* propolis extract. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasan* 9(1): 41–48.
<https://doi.org/10.37874/ms.v9i1.916>
- Dinata, I, D., Peni1, I, M., Asnawi1, Aiyi, Ligan, Identifikasi, Receptor, Angiotensin, Ii, Blocker, Pegagan, & Ekstrak, D. (2023). Identification of angiotensin receptor blocker ii ligands from gotu kola (*Centella asiatica* L.) Extract: an in silico study. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage* 5(2): 196–206.
- Effendi, N., Saputri, N. A., Purnomo, H., & Aminah, A. (2023). In silico ADME-T dan molekular docking analog tamoxifen sebagai kandidat agen terapi kanker payudara. *Media Farmasi* 19(1): 9.
<https://doi.org/10.32382/mf.v19i1.3305>
- Fadlan, Arif, Nusantoro, Yesaya, & Reformyada. (2021). The effect of energy minimization on the molecular docking of acetone-based oxindole derivatives. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)* 6(1): 69.
<https://doi.org/10.20961/jkpk.v6i1.45467>

- Fakih, Muhammad, T., Putri, Prastowo, N. W. R., Marillia, Viola, Ramadhan, Fitra, D. S., Darusman, & Fitrianti. (2022). Identifikasi aktivitas biologis, prediksi toksisitas, dan molecular docking senyawa jubanine dari tanaman bidara arab sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2. *Jurnal Riset Kimia* 13(1): 111–121. <https://doi.org/10.25077/jrk.v13i1.437>
- Gonzale, L., Irene, Amesty, Ángel, Estévez-Braun, Ana, Heras, de las, Beatriz, Hortelano, & Sonssoles. (2022). Dehydroisohispanolone as a promising NLRP3 inhibitor agent: bioevaluation and molecular docking. *Pharmaceuticals* 15(7). <https://doi.org/10.3390/ph15070825>
- Hasan, R., I'anah, F. C., & Bahi, R. R. R. (2022). Docking molekuler senyawa potensial daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap reseptor folat. *Journal of Innovation Research and Knowledge* 2(2): 519–526.
- Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2020). Hubungan tingkat kejadian efek samping antiinflamasi non steroid dengan usia dan jenis kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 6(2): 56. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v6i22019.56-61>
- Ipav, S. S., Igoli, J. O., Tor-Anyiin, T. A., & Anyam, J. V. (2022). Isolation and characterisation of alpha and beta amyrins from propolis obtained from benue state. *Journal of Chemical Society of Nigeria* 47(2): 250–261. <https://doi.org/10.46602/jcsn.v47i2.723>
- Ischak, Ino, Netty, Musa, JA, Weny, Aman, Ode, La, Alio, La, Kilo, La, Akram, Saleh, Deltalia, & Sri. (2023). Studi molecular docking dan prediksi adme senyawa metabolit sekunder tumbuhan obat tradisional gorontalo terhadap reseptor her-2 sebagai antikanker payudara. *Jamb.J.Chem* 5(1): 90–103.
- Jabin, Anika, Uddin, Fahim, Mohammad, Azad, A., Salauddin, Rahman, Ashfaque, Tabassum, Fawzia, Sarker, Pritthy, Morshed, Helal, M, A. K., Rahman, Samiur, Raisa, ... Maryam. (2023). Target-specificity of different amyrin subunits in impeding HCV influx mechanism inside the human cells considering the quantum tunnel profiles and molecular strings of the CD81 receptor: a combined in silico and in vivo study. *In Silico Pharmacology* 11(1): 00144-6. <https://doi.org/10.1007/s40203-023-00144-6>
- Jusril, N. A., Mohd, K. S., Abd Mutualib, N., & Mohd Badiazaman, A. A. (2024). Chemical composition and pharmacological aspects of Malaysian stingless bee propolis: An up-to-date systematic review. *Biomedical Reports*, 22(1): 9. <https://doi.org/https://doi.org/10.3892/br.2024.1887>
- Kim, & Sunghwan. (2021). Exploring chemical information in PubChem. *Current Protocols* 1(8). <https://doi.org/10.1002/cpz1.217>
- Kong, P., Cui, Z. Y., Huang, X. F., Zhang, D. D., Guo, R. J., & Han, M. (2022). Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *In Signal Transduction and Targeted Therapy* 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
- Kustiawan, P. M., Luthfi M, C. F. M., Dewi, S. R., Pratiwi, J., Aisyiyah, N. M., Nugraha, A. S. D., & Setiawan, I. M. (2023). Phytochemical analysis and anti-inflammatory activity of the combination of *Trigona apicalis* propolis extract and honey. *Borneo Journal of Pharmacy* 6(2): 125–132. <https://doi.org/10.33084/bjop.v6i2.4696>
- Litha, A., Abduh, I., Ilahi, K., Amini, A. R., Jurusan, D., Elektro, T., Negeri, P., Pandang, U. (2021). Karakterisasi antioksidan pada limbah sarang lebah *Trigona* spp. dengan metode GCMS. 1: 150–156.
- Montero, Mora, M. A., Wardani, & Kusuma, A. (2024). In silico study of flavonoid compounds from dadap serep (*Erythrina subumbrans*) twigs and roots as antipyretics. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* 7(1): 86–93.
- Pharmacia, J., Waluya, M., Pharmacia, J., Waluya, M., No, V., Lestari, N. A., Isrul, M., Syah, D., & Ramadhan, F. (2024). Skrining virtual berbasis farmakofor dari database bahan alam sebagai inhibitor alosterik mutan t790m / c797 egfr untuk penemuan obat kanker paru pharmacophore-based virtual screening from natural compound database as c790m / c797 EGFR mutant allosteric I. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya* 3(3): 168–186.
- Phuong, D. T. L., Van Phuong, N., Le Tuan, N., Cong, N. T., Hang, N. T., Thanh, L. N., Hue, V. T., Vuong, N. Q., Ha, N. T. T., Popova, M., Trusheva, B., & Bankova, V. (2023). Antimicrobial, cytotoxic, and α -

- glucosidase inhibitory activities of ethanol extract and chemical constituents isolated from homotrigona apicalis propolis—in vitro and molecular docking studies. *Life* 13(8): 1–14. <https://doi.org/10.3390/life13081682>
- Prabhu, S. R. (2023). Inflammation: An Overview. In *Textbook of General Pathology for Dental Students* (pp. 41–47). Springer Nature: Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31244-1_6
- Rushdi, A. I., Adgaba, N., Bayaqoob, N. I. M., Al-Khazim, A., & ... (2014). Characteristics and chemical compositions of propolis from Ethiopia. In *SpringerPlus*. Springer. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-253>
- Sen, D. J., Nandi, K., & Saha, D. (2021). Rule of five: the five men army to cross the blood brain barrier for therapeutically potent. *World Journal of Advance Healthcare Research* 5(3): 206–211.
- Sukmawati, D. (2023). Peran penting inflamasom NLRP3 pada aterosklerosis. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 10(2). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v10i2.1417>
- Syahroni, E., Wisnuwardani, H. A., & Fakih, T. M. (2020). Studi in silico senyawa turunan phthalosianin terhadap reseptor hasap pada bakteri pseudomonas aeruginosa sebagai kandidat fotosensitizer. *Prosiding Farmasi* 6(2): 352–361.
- Wulandari, Prasiska, Gabriel, Rizky, Nurdin, Aulia, Kevin, F., Hanna, Halwa, Pakhrul, Diffa, Harits, Salmandhiya, Prameswari, Sabiq, Pribadi, Agustina, Natashya, ... Diah. (2023). Indonesian journal of chemical science in silico study of secondary metabolite compounds in parsley (*Petroselinum crispum*) as a drug therapy for blood cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science* 12(2): 216–228.
- Xu, Xiaolin, Wu, Xianli, Yue, Gengyu, An, Qimin, Lou, Jun, Yang, Xiaoxu, Jin, Zhe, Ding, Jianhong, Hu, Yanxia, Du, ... Rui. (2023). The role of Nod-like receptor protein 3 inflamasome activated by ion channels in multiple diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry* 478(6): 1397–1410. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04602-1>
- Yarlina, V. P. (2020). Kajian konsentrasi etanol dan metode ekstraksi propolis dari lebah jenis *Trigona* sp. Terhadap aktivitas antimikroba bakteri *Escherichia coli* dan beberapa karakteristik ekstrak propolis. *Jurnal Teknologi & Industri Hasil Pertanian* 25(1): 27. <https://doi.org/10.23960/jtihp.v25i1.27-34>
- Yi, Xu, Yanling, Yang, Xi, Chen, Danling, Jiang, Fei, Zhang, Yao, Guo, Bin, Hu, Guohai, Xu, Shengliang, Peng, Lidong, ... Hu. (2023). NLRP3 inflamasome in cognitive impairment and pharmacological properties of its inhibitors. *Translational Neurodegeneration* 12(1): 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00381-x>
- Zainal, W. N. H. W., Azian, N. A. A. M., Albar, S. S., & Rusli, A. S. (2022). Effects of extraction method, solvent and time on the bioactive compounds and antioxidant activity of *Tetrigona apicalis* Malaysian propolis. *Journal of Apicultural Research* 61(2): 264–270. <https://doi.org/10.1080/00218839.2021.1930958>