

EKSPLORASI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF *SARGASSUM POLYCYSTUM* SEBAGAI KANDIDAT ANTIINFLAMASI UNTUK PAKAN TAMBAHAN IKAN BUDIDAYA

Ni Luh Putu Kayika Febryanti^{1*}, Ni Pande Made Suartiningih²

¹Fakultas Kelautan dan Perikanan, Universitas Udayana

Jl. Kampus Bukit UNUD Jimbaran, Badung, Bali, 80361, Indonesia

²Fakultas Peternakan, Universitas Udayana

Jl. Kampus Bukit UNUD Jimbaran, Badung, Bali, 80361, Indonesia

e-mail: kayika_febyanti@unud.ac.id

Abstrak

Peradangan pada ikan budidaya dapat menurunkan kesehatan dan produktivitas, sehingga diperlukan bahan pakan tambahan fungsional berbasis alam yang aman dan berkelanjutan. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif *Sargassum polycystum* sebagai kandidat antiinflamasi melalui pendekatan *in silico* terhadap protein target cyclooxygenase-2 (COX-2). Sebanyak 16 ligan dari *S. polycystum* disiapkan dari basis data PubChem, kemudian dioptimasi dan didocking menggunakan AutoDock v4.2 pada struktur protein COX-2, dengan analisis interaksi ligan–protein dilakukan melalui visualisasi 2D. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai *binding energy* berkisar antara -10,2 hingga -1,83 kcal/mol. Senyawa Cholest-5-en-3-ol (3 β)- menunjukkan afinitas terbaik dengan nilai *binding energy* -10,2 kcal/mol, diikuti Heneicosane, 11-cyclopentyl (-9,0 kcal/mol) dan 1,2-benzenedicarboxylic acid (-8,73 kcal/mol). Visualisasi 2D menunjukkan bahwa Cholest-5-en-3-ol (3 β)- membentuk interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan interaksi elektrostatik pada situs aktif COX-2, serta menempati lokasi pengikatan yang relatif serupa dengan celecoxib sebagai ligan pembanding. Temuan ini menunjukkan bahwa *S. polycystum* berpotensi sebagai sumber senyawa antiinflamasi alami untuk pakan tambahan ikan budidaya, namun penelitian ini masih bersifat skrining awal berbasis *in silico* dan belum membuktikan aktivitas biologis secara langsung, sehingga verifikasi eksperimental lanjutan tetap diperlukan.

Kata kunci: *Sargassum polycystum*; antiinflamasi; molecular docking; COX-2; pakan fungsional

Abstract

Inflammation in cultured fish can reduce health status and productivity, highlighting the need for safe and sustainable natural functional feed additives. This study aimed to explore the potential of bioactive compounds from Sargassum polycystum as anti-inflammatory candidates through an in silico approach targeting cyclooxygenase-2 (COX-2). A total of 16 ligands derived from S. polycystum were obtained from the PubChem database, optimized, and docked against the COX-2 protein using AutoDock v4.2, followed by 2D visualization of ligand–protein interactions. The results showed that the binding energies ranged from -10.2 to -1.83 kcal/mol. Cholest-5-en-3-ol (3 β)- exhibited the best binding affinity with a binding energy of -10.2 kcal/mol, followed by Heneicosane, 11-cyclopentyl (-9.0 kcal/mol) and 1,2-benzenedicarboxylic acid (-8.73 kcal/mol). The 2D interaction analysis revealed that Cholest-5-en-3-ol (3 β)- formed hydrophobic interactions, hydrogen bonds, and electrostatic interactions within the active pocket of COX-2, and occupied a binding region relatively

*similar to celecoxib as the reference ligand. These findings indicate that *S. polycystum* has potential as a natural source of anti-inflammatory compounds for supplementary feed in aquaculture fish; however, this study remains a preliminary in silico screening and does not directly demonstrate biological activity, thus further experimental validation is still required.*

Keywords: *Sargassum polycystum*; anti-inflammatory; molecular docking; COX-2; functional feed additive

1. PENDAHULUAN

Peradangan merupakan respons biologis protektif untuk mempertahankan homeostasis saat tubuh menghadapi infeksi, stres jaringan, atau cedera (Saraswati et al., 2019). Namun, kondisi inflamasi yang berlebihan atau tidak terkontrol dapat berkontribusi pada proses patologis dan memperburuk kesehatan organisme (Catarino et al., 2023). Dalam akuakultur, pendekatan pakan fungsional berbasis bahan alam semakin relevan karena berpotensi mendukung kesehatan ikan secara lebih aman dan berkelanjutan (Okon et al., 2025; Onomu & Okuthe, 2024).

Rumput laut cokelat genus *Sargassum* telah dilaporkan sebagai sumber senyawa/bioaktif yang berpotensi antiinflamasi dan banyak dikaji untuk aplikasi pangan, pakan, serta kesehatan. Secara khusus, ekstrak *Sargassum polycystum* dari Indonesia dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi serta terkait dengan kandungan fenolik/flavonoid (Sianipar & Gunardi, 2023; Torres-Narváez et al., 2025). Hal ini mendasari urgensi penapisan kandidat ligan dari *S. polycystum* sebagai pakan tambahan yang ditujukan untuk mendukung pengendalian proses inflamasi pada ikan (Catarino et al., 2023).

Salah satu target kunci pada jalur inflamasi adalah cyclooxygenase-2 (COX-2), enzim yang berperan dalam pembentukan prostanoid/prostaglandin dari asam arakidonat dan berkaitan dengan proses inflamasi. COX-2 banyak digunakan sebagai target pengembangan agen antiinflamasi karena penghambatannya dapat menurunkan mediator inflamasi (Ju et al., 2022).

Pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* digunakan untuk memprediksi pose ikatan dan perkiraan afinitas ligan–protein sebagai tahap penapisan awal sebelum uji biologis (Dwipayana, 2026). Pada penelitian ini dilakukan docking terhadap 16

senyawa dari *S. polycystum* terhadap protein target COX-2 untuk mengidentifikasi kandidat dengan afinitas terbaik dan interaksi kunci pada sisi aktif. Meskipun *Sargassum* telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas bioaktif, kajian *docking* spesifik terhadap senyawa *S. polycystum* pada target COX-2 dalam konteks pengembangan pakan tambahan ikan budidaya masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi interaksi 16 senyawa dari *S. polycystum* terhadap protein target COX-2 guna mengidentifikasi kandidat dengan afinitas pengikatan terbaik dan interaksi kunci pada sisi aktif. Hipotesis penelitian ini adalah bahwa sebagian ligan dari *S. polycystum* memiliki afinitas pengikatan yang baik dan mampu membentuk interaksi penting pada COX-2, sehingga berpotensi sebagai kandidat antiinflamasi berbasis pakan tambahan ikan budidaya.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Persiapan Ligan

Sebanyak 16 ligan yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada penelitian (Tassakka et al., 2023) yang melaporkan senyawa/ligan alami dari *S. polycystum* untuk kajian *in silico*. 16 ligan tersebut adalah Cholest-5-en-3-ol (3 β)-, Heneicosane, 11-cyclopentyl, 1,2-benzenedicarboxylic acid, Azulene, Neophytadiene, 9-octadecenoic acid (Z)-, 1-decanol, Octadecanoic acid methyl ester, Loliolide, Hexadecanoic acid, Dotriacontane, 1,6-octadien-3-ol, 3,7-dimethyl, 1,3,5-triazine-2,4-diamine, 6-chloro-n-ethyl, 1,3-dioxane, 4,6-dimethyl-, N-formylmorpholine, dan Methenamine.

Struktur masing-masing ligan diunduh dari basis data PubChem dalam format SDF 3D. Selanjutnya, struktur dioptimasi dengan penambahan atom hidrogen dan perbaikan geometri (*clean geometry*) menggunakan Discovery Studio v25.1.0, kemudian disimpan dalam format PDB. Ligan yang telah dioptimasi kemudian diimpor ke AutoDock Tools v1.5.7 untuk penetapan muatan parsial Gasteiger secara otomatis. Tahap berikutnya meliputi penentuan root, pengaturan rotasi ikatan, serta penyesuaian parameter aromatisitas dengan ambang sudut 7,5°, akhirnya ligan disimpan dalam format PDBQT (Dwipayana, 2026).

2.2 Persiapan Protein Target

Metode penelitian ini mengacu pada protokol yang telah dilaporkan sebelumnya dengan beberapa penyesuaian. Struktur protein target cyclooxygenase-2 (COX-2) menggunakan template Protein *Mus musculus* (PDB ID: 3LN1) diperoleh dari RCSB Protein Data Bank dalam format PDB (*legacy*). Selanjutnya, residu non-standar (HETATM) serta molekul air (HOH) dihapus menggunakan Discovery Studio v25.1.0 dengan mengeliminasi rantai yang tidak diperlukan (Dwipayana, 2026; Dwipayana et al., 2020). Setelah proses pembersihan struktur, atom hidrogen polar dan muatan Kollman ditambahkan menggunakan AutoDock Tools v1.5.7, kemudian struktur protein disimpan dalam format PDBQT untuk kebutuhan proses docking.

2.3 Analisis Docking

Posisi *grid box* ditentukan dengan terlebih dahulu memperkirakan koordinat XYZ ligan menggunakan perintah `xyz = cmd.get_coords('selection_name', 1)` pada perangkat lunak PyMOL v3.1.3.1 (Dwipayana, 2026; Grieco et al., 2024). Berdasarkan koordinat tersebut, *grid box* dipusatkan pada $x = 4$, $y = -8$, dan $z = -10$, dengan ukuran 40 titik pada masing-masing sumbu. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock v4.2 dengan *Genetic Algorithm* sebagai metode pencarian konformasi dan *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) sebagai algoritma evaluasi. Hasil *docking* selanjutnya dianalisis dan divisualisasikan menggunakan Discovery Studio v25.1.0 untuk mengidentifikasi pola interaksi ligan–protein. Penentuan *best run* dilakukan berdasarkan pose dengan nilai *binding energy* terendah (paling negatif), yang mencerminkan afinitas pengikatan terbaik, serta didukung oleh kesesuaian orientasi ligan dan keterlibatan residu penting pada sisi aktif protein.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Penelitian

Hasil *molecular docking* senyawa dari *Sargassum polycystum* terhadap protein target COX-2 menunjukkan variasi afinitas ikatan yang cukup lebar, dengan nilai

binding energy berkisar antara -10,2 hingga -1,83 kcal/mol. Semakin negatif nilai binding energy, maka semakin baik prediksi afinitas pengikatan ligan terhadap protein target. Berdasarkan hasil docking, ligan dengan afinitas terbaik adalah Cholest-5-en-3-ol (3 β)- dengan binding energy -10,2 kcal/mol, diikuti oleh Heneicosane, 11-cyclopentyl sebesar -9,0 kcal/mol dan 1,2-benzenedicarboxylic acid sebesar -8,73 kcal/mol. Sementara itu, ligan dengan afinitas terendah adalah Methenamine dengan binding energy -1,83 kcal/mol.

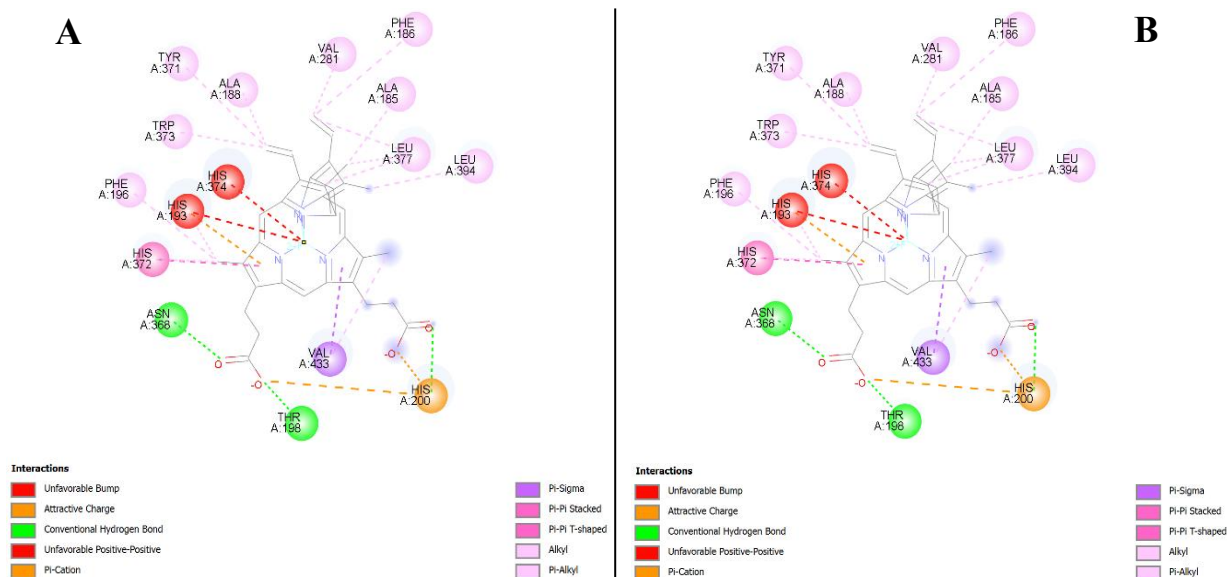
Secara umum, hasil *docking* memperlihatkan bahwa beberapa senyawa dari *S. polycystum* memiliki potensi interaksi yang baik dengan COX-2. Selain tiga ligan dengan nilai terbaik, senyawa lain yang juga menunjukkan afinitas cukup baik adalah Azulene (-8,17 kcal/mol), Neophytadiene (-7,37 kcal/mol), dan 9-octadecenoic acid (Z)- (-7,21 kcal/mol). Sebaliknya, beberapa senyawa seperti 1,3,5-triazine-2,4-diamine, 6-chloro-n-ethyl, 1,3-dioxane, 4,6-dimethyl-, N-formylmorpholine, dan Methenamine menunjukkan afinitas yang relatif lebih rendah, sehingga diperkirakan memiliki potensi interaksi yang lebih lemah terhadap protein target COX-2 (Tabel 1).

Tabel 1 Hasil analisis *docking*

No	Ligand	PubChem ID	Best Run	Binding Energy (kcal/mol)
1	Cholest-5-en-3-ol (3 β)-	5997	6	-10.2
2	Heneicosane, 11-cyclopentyl	23170	7	-9.00
3	1,2-benzenedicarboxylic acid	18972250	7	-8.73
4	Azulene	520826	5	-8.17
5	Neophytadiene	10446	3	-7.37
6	9-octadecenoic Acid (Z)-	17029	3	-7.21
7	1-decanol	154477145	8	-6.92
8	Octadecanoic Acid, Methyl Ester	8201	3	-6.78
9	Loliolide	14334	10	-6.77
10	Hexadecanoic Acid	985	7	-6.61
11	Dotriacontane	11008	7	-6.47
12	1,6-octadien-3-ol, 3,7-dimethyl	6549	10	-5.84
13	1,3,5-triazine-2,4-diamine, 6-chloro-n-ethyl	13878	1	-4.4
14	1,3-dioxane, 4,6-dimethyl-	136893	8	-4.23

No	Ligand	PubChem ID	Best Run	Binding Energy (kcal/mol)
15	N-formylmorpholine	20417	7	-3.72
16	Methenamine	4101	8	-1.83

Berdasarkan peringkat *binding energy*, senyawa-senyawa dengan nilai paling negatif dipandang sebagai kandidat awal yang lebih menjanjikan untuk dikaji lebih lanjut sebagai agen antiinflamasi berbasis bahan alam untuk pakan tambahan ikan budidaya. Dengan demikian, Cholest-5-en-3-ol (3β -), Heneicosane, 11-cyclopentyl, 1,2-benzenedicarboxylic acid, dan Azulene dapat diprioritaskan pada tahap evaluasi lanjutan.



Gambar 1. Visualisasi interaksi 2D pada situs aktif COX-2 antara ligan *Cholest-5-en-3-ol* (3β -) (A) dan Celecoxib sebagai ligan pembanding (B).

Visualisasi 2D hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa ligan dengan nilai afinitas terbaik, yaitu Cholest-5-en-3-ol (3β -), berikatan pada situs aktif protein target dan membentuk beberapa jenis interaksi dengan residu asam amino di sekitarnya. Interaksi yang teramati meliputi conventional hydrogen bond, attractive charge, pi-

cation, pi-sigma, pi-pi stacked, pi-pi T-shaped, alkyl, dan pi-alkyl. Selain itu, juga terdeteksi adanya interaksi yang kurang menguntungkan berupa unfavorable bump dan unfavorable positive-positive (Gambar 1).

Pada kompleks ligan–protein tersebut, ikatan hidrogen konvensional terbentuk dengan residu ASN368 dan THR198. Interaksi elektrostatik berupa *attractive charge* dan pi-cation teramati pada residu HIS200. Sementara itu, interaksi hidrofobik mendominasi pengikatan, yang melibatkan residu PHE186, PHE196, TYR371, TRP373, ALA185, ALA188, LEU377, LEU394, VAL281, dan VAL433, serta HIS372. Adapun interaksi yang tidak menguntungkan terdeteksi pada residu HIS193 dan HIS374.

Visualisasi kantong ikatan juga menunjukkan bahwa ligan uji menempati area pengikatan yang sama dengan ligan pembanding celecoxib pada protein target. Kesamaan posisi pengikatan ini menunjukkan bahwa ligan dari *S. polycystum* memiliki kemampuan untuk berasosiasi pada sisi aktif protein yang relevan dengan aktivitas antiinflamasi.

3.2 Pembahasan

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa dari *S. polycystum* memiliki variasi afinitas terhadap protein target COX-2, dengan nilai *binding energy* paling rendah ditunjukkan oleh Cholest-5-en-3-ol (3β)- sebesar -10,2 kcal/mol. Dalam studi *docking*, nilai *binding energy* yang semakin negatif umumnya diinterpretasikan sebagai afinitas ikatan yang semakin baik dan kecenderungan terbentuknya kompleks ligan–protein yang lebih stabil. Meskipun demikian, interpretasi tersebut tidak hanya didasarkan pada skor energi, tetapi juga perlu dikaitkan dengan tipe interaksi yang terbentuk pada sisi aktif protein. Sebagai metode penapisan awal, *docking* terutama digunakan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas ligan terhadap reseptor, sehingga analisis terhadap residu pengikat tetap penting untuk memperkuat makna biologis dari hasil yang diperoleh (Dwipayana, 2026; Prasetyoningrum et al., 2025).

Dominannya afinitas pengikatan pada Cholest-5-en-3-ol (3β)- dapat dijelaskan

melalui hasil visualisasi 2D yang menunjukkan bahwa ligan ini membentuk banyak interaksi hidrofobik, seperti alkyl, pi-alkyl, pi-sigma, pi-pi stacked, dan pi-pi T-shaped, dengan residu PHE186, PHE196, TYR371, TRP373, ALA185, ALA188, LEU377, LEU394, VAL281, dan VAL433. Pola interaksi tersebut sejalan dengan karakter situs aktif COX-2 yang diketahui memiliki wilayah hidrofobik yang luas, sehingga interaksi nonpolar berperan penting dalam mempertahankan kestabilan kompleks ligan–protein. Literatur terbaru juga menegaskan bahwa efek hidrofobik, bersama kontribusi elektrostatis dan dinamika enzim, merupakan faktor penting yang menentukan selektivitas dan afinitas inhibitor COX-2, termasuk celecoxib (Flores & Jerves, 2025).

Selain interaksi hidrofobik, visualisasi 2D menunjukkan adanya ikatan hidrogen konvensional dengan ASN368 dan THR198, serta interaksi *attractive charge* dan *pi-cation* dengan HIS200. Kehadiran ikatan hidrogen berperan penting dalam membantu mengunci orientasi ligan pada situs aktif protein (Madushanka et al., 2023), sedangkan interaksi elektrostatis dapat memberikan kontribusi tambahan terhadap kestabilan kompleks. Secara umum, kecocokan geometri, interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan gaya elektrostatis merupakan komponen utama yang menentukan keberhasilan pengikatan ligan pada reseptor (Sedov & Zuev, 2025). Dengan demikian, kombinasi interaksi yang terlihat pada kompleks ini mendukung alasan mengapa Cholest-5-en-3-ol (3β)- memperoleh skor *docking* paling baik.

Dibandingkan dengan celecoxib sebagai ligan pembanding, hasil visualisasi menunjukkan bahwa ligan uji menempati kantong pengikatan yang relatif serupa. Temuan ini memiliki arti penting karena celecoxib merupakan inhibitor selektif COX-2 yang secara luas digunakan sebagai senyawa acuan dalam kajian antiinflamasi (Cerde et al., 2025). Selektivitas celecoxib terhadap COX-2 diketahui berkaitan dengan kemampuannya berinteraksi dengan kanal hidrofobik dan *side pocket* khas enzim tersebut. Oleh karena itu, kemiripan lokasi pengikatan antara ligan uji dan celecoxib mengindikasikan bahwa senyawa dari *S. polycystum* berpotensi memiliki mekanisme penghambatan yang searah dengan inhibitor selektif COX-2. Namun demikian,

interpretasi ini tetap perlu dilakukan secara hati-hati karena kemiripan posisi pengikatan belum sepenuhnya membuktikan kesamaan mekanisme aksi secara biologis, sehingga masih memerlukan verifikasi lebih lanjut melalui pendekatan komputasi lanjutan maupun pengujian eksperimental (Derardja et al., 2024).

Temuan ini memiliki relevansi dalam pengembangan *S. polycystum* sebagai bahan pakan tambahan fungsional pada sektor akuakultur. Sejumlah studi eksperimental melaporkan bahwa ekstrak *S. polycystum* memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, sementara kajian akuakultur mutakhir menunjukkan bahwa biomassa *Sargassum* berpotensi dimanfaatkan sebagai bahan baku maupun aditif pakan karena kontribusinya terhadap peningkatan nilai nutrisi, respons imun, dan keberlanjutan sistem budidaya (Siddik et al., 2023). Selain itu, laporan terbaru mengenai *S. polycystum* menunjukkan adanya profil metabolit bioaktif yang mendukung potensinya sebagai functional *feed additive* yang berkelanjutan bagi ikan budidaya (Nazarudin et al., 2025). Dengan demikian, hasil *docking* dan visualisasi 2D dalam penelitian ini memberikan dasar mekanistik awal bahwa *S. polycystum* tidak hanya menjanjikan sebagai sumber senyawa antiinflamasi alami, tetapi juga berpotensi dikembangkan sebagai pakan tambahan yang mendukung kesehatan ikan melalui pendekatan nutraseutikal.

Meskipun demikian, pendekatan *in silico* melalui *molecular docking* masih bersifat prediktif dan belum dapat sepenuhnya merepresentasikan aktivitas biologis yang sebenarnya di dalam sistem hayati. Nilai afinitas ikatan dan pola interaksi yang diperoleh belum cukup untuk memastikan efektivitas antiinflamasi secara nyata, karena parameter penting lain seperti stabilitas kompleks, bioavailabilitas, farmakokinetik, toksisitas, serta respons fisiologis pada organisme target belum dievaluasi. Oleh sebab itu, temuan ini diposisikan sebagai dasar awal untuk menyeleksi kandidat senyawa potensial. Dengan demikian, senyawa hasil skrining ini adalah sebagai kandidat awal untuk studi lanjutan menuju pengembangan *feed additive* fungsional pada ikan budidaya.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari *S. polycystum* memiliki potensi interaksi terhadap protein target COX-2 dengan afinitas yang bervariasi. Cholest-5-en-3-ol (3 β)- merupakan ligan dengan afinitas terbaik, didukung oleh nilai *binding energy* paling rendah dan pola interaksi yang sesuai pada situs aktif protein. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif *S. polycystum* berpotensi sebagai kandidat awal senyawa antiinflamasi alami untuk studi lanjutan dalam pengembangan pakan tambahan fungsional pada ikan budidaya. Namun, hasil ini masih bersifat skrining awal berbasis *in silico* dan belum membuktikan aktivitas biologis secara langsung.

4.2 Saran

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan untuk memperkuat hasil *in silico* melalui analisis lanjutan, seperti simulasi dinamika molekuler, perhitungan energi bebas pengikatan, serta pengujian *in vitro* dan *in vivo* guna mengonfirmasi aktivitas antiinflamasi senyawa yang teridentifikasi. Selain itu, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut terhadap keamanan, bioavailabilitas, dosis efektif, dan pengaruh pemberian *S. polycystum* dalam formulasi pakan terhadap performa pertumbuhan, respons imun, dan kesehatan ikan budidaya. Dengan demikian, potensi *S. polycystum* sebagai *functional feed additive* dapat divalidasi secara lebih komprehensif sebelum diterapkan pada skala budidaya.

5. REFERENSI

- Catarino, M. D., Silva-Reis, R., Chouh, A., Silva, S., Braga, S. S., Silva, A. M. S., & Cardoso, S. M. (2023). Applications of Antioxidant Secondary Metabolites of *Sargassum* spp. *Marine Drugs*, 21(3), 172. <https://doi.org/10.3390/md21030172>
- Cerda, I. H., Jung, H., Guerrero, M. C., Diez Tafur, R., Yong, R. J., Robinson, C. L., & Hasoon, J. J. (2025). Trends in Celecoxib Prescribing: A Single Institution 16-Month Review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(8), 2823. <https://doi.org/10.3390/jcm14082823>
- Derardja, I., Rebai, R., Toumi, M. E., Kebaili, F. F., & Boudah, A. (2024). Identification of New Potential Cyclooxygenase-2 Inhibitors Using Structure-Based Virtual Screening,

- Molecular Dynamics and Pharmacokinetic Modelling. *IECBM* 2024, 6. <https://doi.org/10.3390/blsf2024035006>
- Dwipayana, I. D. A. P. (2026). Analisa Docking Senyawa Minyak Atsiri Lengkuas (*Alpinia Galanga*) Terhadap Beta-Laktamase Menunjukkan Potensi Pengikatan Rendah. *Jurnal Biosense*, 9(1), 339–346. <https://doi.org/10.36526/biosense.v9i1.7063>
- Dwipayana, I. D. A. P., Syah, Y. M., Aditama, R., Ferialiana, F., & Fibriani, A. (2020). Development of a dimer-based screening system for dimerization inhibitor of HIV-1 protease. *Journal of Microbial Systematics and Biotechnology*, 2(2), 1–11. <https://doi.org/10.37604/jmsb.v2i2.42>
- Flores, D., & Jerves, C. (2025). Computational Comparison of the Binding Affinity of Selective and Nonselective NSAIDs to COX-2 Using Molecular Docking. *BioNatura Journal: Ibero-American Journal of Biotechnology and Life Sciences*, 2(2), 14. <https://doi.org/10.70099/BJ/2025.02.02.3>
- Grieco, A., Boneta, S., Gavira, J. A., Pey, A. L., Basu, S., Orlans, J., Sanctis, D. D., Medina, M., & Martin-Garcia, J. M. (2024). Structural dynamics and functional cooperativity of human NQO1 by ambient temperature serial crystallography and simulations. *Protein Science*, 33(4), e4957. <https://doi.org/10.1002/pro.4957>
- Ju, Z., Li, M., Xu, J., Howell, D. C., Li, Z., & Chen, F.-E. (2022). Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(6), 2790–2807. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>
- Madushanka, A., Moura, R. T., Verma, N., & Kraka, E. (2023). Quantum Mechanical Assessment of Protein–Ligand Hydrogen Bond Strength Patterns: Insights from Semiempirical Tight-Binding and Local Vibrational Mode Theory. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6311. <https://doi.org/10.3390/ijms24076311>
- Okon, E., Iyobhebhe, M., Olatunji, P., Adeleke, M., Matekwe, N., & Okocha, R. (2025). Feed Additives in Aquaculture: Benefits, Risks, and the Need for Robust Regulatory Frameworks. *Fishes*, 10(9), 471. <https://doi.org/10.3390/fishes10090471>
- Onomu, A. J., & Okuthe, G. E. (2024). The Role of Functional Feed Additives in Enhancing Aquaculture Sustainability. *Fishes*, 9(5), 167. <https://doi.org/10.3390/fishes9050167>
- Prasetyoningrum, P., Nainggolan, Y. P., Dewi, I. A., Hanifa, M., Pramudya, S. A., Nurnahari, N., & Auli, W. N. (2025). Studi In Silico Molecular Docking Senyawa Turunan Fenolik dan Terpenoid Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap Protein 5MMN (pdb_00005mmn) sebagai Inhibitor DNA Gyrase Subunit B *Escherichia coli* Penyebab Diare. *Jurnal Penelitian Sains*, 27(2), 1. <https://doi.org/10.56064/jps.v27i2.1217>
- Saraswati, Giriwono, P. E., Iskandriati, D., Tan, C. P., & Andarwulan, N. (2019). Sargassum Seaweed as a Source of Anti-Inflammatory Substances and the Potential Insight of the Tropical Species: A Review. *Marine Drugs*, 17(10), 590. <https://doi.org/10.3390/md17100590>
- Sedov, I. A., & Zuev, Y. F. (2025). Protein–Ligand Interactions: Recent Advances in Biophysics, Biochemistry, and Bioinformatics. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9576. <https://doi.org/10.3390/ijms26199576>

- Sianipar, E. A., & Gunardi, S. I. (2023). Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Sargassum polycystum* ethyl acetate extract from Indonesia. *Journal of Herbmmed Pharmacology*, 12(3), 407–412. <https://doi.org/10.34172/jhp.2023.44>
- Siddik, M. A. B., Francis, P., Rohani, M. F., Azam, M. S., Mock, T. S., & Francis, D. S. (2023). Seaweed and Seaweed-Based Functional Metabolites as Potential Modulators of Growth, Immune and Antioxidant Responses, and Gut Microbiota in Fish. *Antioxidants*, 12(12), 2066. <https://doi.org/10.3390/antiox12122066>
- Tassakka, A. C. M. A. R., Iskandar, I. W., Alam, J. F., Permana, A. D., Massi, M. N., Sulfahri, Jompa, J., & Liao, L. M. (2023). Docking Studies and Molecular Dynamics Simulations of Potential Inhibitors from the Brown Seaweed *Sargassum polycystum* (Phaeophyceae) against PLpro of SARS-CoV-2. *BioTech*, 12(2), 46. <https://doi.org/10.3390/biotech12020046>
- Torres-Narváez, A., Olvera-Ramírez, A. M., Castaño-Sánchez, K., Chávez-Servín, J. L., Reis De Souza, T. C., McEwan, N. R., & Ferriz-Martínez, R. A. (2025). Therapeutic and Nutraceutical Potential of *Sargassum* Species: A Narrative Review. *Marine Drugs*, 23(9), 343. <https://doi.org/10.3390/md23090343>