



Skrining Potensi Essential Oil *Cananga odorata* dalam Penghambatannya Terhadap ACE II dan TMPRSS2 sebagai Anti Covid-19: Pendekatan In Silico

Yoni Rina Bintari^{1*}, Dian Novita Wulandari²

¹Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Indonesia

²Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Indonesia

*Koresponden Penulis : yonirinabintari@unisma.ac.id

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus dari kelas coronavirus yang diketahui memasuki manusia melalui protein reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE II) dan transmembrane serine protease (TMPRSS 2). COVID-19 telah menjadi pandemi, sehingga membutuhkan agen yang berperan sebagai antiCovid-19. *Cananga odora* merupakan herbal yang mengandung EO (*Essential oil*) dan banyak tumbuh di Indonesia. EO diketahui mempunyai potensi sebagai antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi EO dari *C. odora* menggunakan pendekatan *molecular docking* dengan mengukur penghambatannya terhadap ACE II (Q9BYF1) dan TMPRSS2 (7MEQ). Potensi penghambatannya dihitung dari afinitas ikatan menggunakan software Pyrex Autodock Vina. Hasil docking kemudian divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio dan PyMOL. Prediksi profil fisikokimia dan farmakokinetik melalui web pKCSm. Hasil docking menunjukkan geranil asetat menghambat ACE II pada Lys 562 dengan energi gibs -7,5 kkal. Penghambatan terbaik padaTMPRSS2 oleh cedrole dengan energy gibs -6.2 kcal/mol melalui Pro 375. Senyawa aktif *C. odorata* memiliki mekanisme penghambatan yang berbeda dengan kontrol (kloroquine). Hasil uji *in silico* prediksi profil farmakokinetik senyawa geranil asetat memiliki nilai absorpsi, distribusi, metabolisme serta ekskresi yang baik dan tidak toksik, sedangkan cedrole memiliki kecenderungan untuk menembus sawar otak.

Kata kunci: Covid-19; EO; *Cananga odorata*, *In silico*; ACE II; TMPRSS2

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by viruses of the coronavirus class that are known to enter humans through the Angiotensin Converting Enzyme (ACE II) receptor protein and transmembrane serine protease (TMPRSS 2). COVID-19 has become a pandemic, so it requires an agent that acts as an anti-Covid-19. *Cananga odora* is an herb that contains EO (Essential Oils) and is widely grown in Indonesia. EO are known to have antiviral potential. This study aims to explore the potential of EO from *C. odora* using a molecular docking approach by measuring its inhibition of ACE II (Q9BYF1) and TMPRSS2 (7MEQ). The inhibitory potential was calculated from the binding affinity using Pyrex Autodock Vina software. The docking results are then visualized using Biovia Discovery Studio and PyMOL. Prediction of physicochemical and pharmacokinetic profiles through pKCSm web. The docking results showed that geranyl acetate inhibited ACE II at Lys 562 with a gibs energy of -7.5 kcal. The best inhibition of TMPRSS2 by cedrole with energy gibs -6.2 kcal/mol via Pro 375. The active compound *C. odorata* has a different inhibitory mechanism from the control (chloroquine). The results of the *in silico* test predict the pharmacokinetic profile of EO from *C. odora* geranyl acetate which has good absorption, distribution, metabolism and excretion values and is non-toxic, and cedrole can cross the blood brain barrier.

Keywords: Covid-19; EO; *Cananga odorata*, *In silico*; ACE II; TMPRSS2

doi: 10.33474/e-jbst.v8i2.508

Diterima tanggal 15 November 2022 – Diterbitkan Tanggal 21 Januari 2023

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah ditemukan dan menjadi pandemi pada akhir tahun 2019 di Wuhan (China). Coronavirus merupakan golongan virus yang dapat menyebabkan penyakit flu biasa hingga SARS-CoV atau Mers-CoV [1]. Penelitian yang sudah dilakukan melaporkan bahwa varian Sars-Cov-2 yang sekarang memiliki afinitas lebih besar terhadap protein reseptor serta stabil terhadap panas dibandingkan varian sebelumnya [2].

Sars-COV-2 menginfeksi manusia diinisiasi melalui ikatan protein spike Sars Cov-2 dengan protein reseptor yang spesifik. Spike protein virus Sars-CoV-2 akan berikatan dengan ACE II (*Angiotensin Converting Enzyme*) agar bias masuk ke dalam Host. ACE II merupakan enzim yang keberadaannya menempel pada permukaan membran sel-sel paru-paru, jantung, ginjal, maupun usus. SARS-CoV-2 kemudian menduplikasi materi genetik serta mensintesis protein yang dibutuhkan, sehingga membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel [3]. Selanjutnya S protein Sars-CoV-2 akan dipecah oleh TMPRSS2 [4][5]. ACE II dan TMPRSS2 merupakan protein reseptor yang penting bagi virulensi Sars-CoV-2. Sehingga dibutuhkan suatu senyawa aktif dari herbal yang mampu menghambat ACE II dan TMPRSS2.

Pencarian agen sebagai anticovid-19 menjadi masalah yang penting. Indonesia memiliki ragam keanekaragaman hayati yang berpotensi sebagai antivirus. EO (*Essential Oil*) dari beberapa herbal di Indonesia diketahui mempunyai potensi sebagai antivirus. Herbal di Indonesia yang mengandung EO diantaranya adalah *Cananga odorata*. *Cananga odorata* diketahui mengandung EO yang berpotensi sebagai antivirus [6][2]. Sehingga, perlu dilakukan eksplorasi potensi EO *Cananga odorata* sebagai anti Covid-19.

Penelitian eksplorasi anti Covid-19 di laboratorium memerlukan waktu dan biaya yang relatif besar untuk sampai menjadi suatu obat. Untuk mempersingkat waktu maupun biaya maka skrining dilakukan dengan menggunakan *molecular docking*. Senyawa aktif dari *Cananga odorata* ditambahkan pada ACE II dan TMPRSS II. Kemampuan penghambatannya diukur sebagai *gibs energy* (kcal/mol) serta kesamaan residu asam amino dengan kontrol. Untuk mengetahui potensi senyawa aktif bisa digunakan sebagai kandidat obat secara oral maka dilakukan skrining prediksi fisikokimia dan profil farmakokinetik secara *in silico*. Profil farmakokinetik meliputi data ADMET (adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan Toksisitas).

Material dan Metode

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3D senyawa aktif EO dari *C. Odorata* yang diunduh dari (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), protein reseptor ACE II yang diunduh dari (<https://www.rcsb.org/>). Alat yang digunakan adalah komputer dengan spesifikasi tipe prosesor core i3, RAM 4GB; kapasitas HD 1TB. Software Pyrx, biovia discovery dan Pymol.

Metode Penelitian

1. Uji *Molecular Docking* Ligan dengan Protein Reseptor

Komponen EO *C. odorata*. diperoleh dari hasil GC MS. Struktur 3D senyawa bahan aktif dan kontrol (captopril) diunduh dari server Pub Chem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). CID dari masing-masing senyawa aktif dicatat. Struktur 3D dari masing-masing diunduh dalam format sdf yang. Protein reseptor ACE II diunduh dari dari server (<https://www.rcsb.org/>). Protein yang diperoleh kemudian diunduh dan disimpan dalam format pdb. Proses *docking* dilakukan dengan menggunakan program Pyrx (autodock vina). Hasil docking kemudian divisualisasi menggunakan program pymol. Untuk melihat interaksi antara reseptor dengan ligan menggunakan program Biovia Discovery Studio. Hasil *binding affinity* dipilih dari nilai yang paling negatif. Nilai negatif menunjukkan konformasi ligan dengan reseptor yang paling stabil. Penarikan kesimpulan diperoleh dari nilai *binding affinity* yang lebih negatif dibandingkan dengan kontrolnya serta semakin banyak asam amino yang terikat melalui ikatan hidrogen yang sama dengan kontrolnya



2. Prediksi fisikokimia dan profil farmakokinetik

Prediksi profil fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan dengan membuka <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, kemudian memasukkan satu per satu nama senyawa aktif *EO C. odorata*. Langkah selanjutnya adalah mengcopy *canonical smiles* struktur senyawa aktif yang sudah dicari, kemudian membuka <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/prediction>. *Canonical smiles* yang didapat sebelumnya kemudian dipastekan ke dalam kolom yang tersedia, Selanjutnya memilih menu ADMET maka akan didapatkan data Fisikokimia dan ADMET.

Hasil dan Diskusi

Hasil Penelitian

1. Uji *Molecular Docking EO* dengan Protein Reseptor ACE II

Hasil penambatan senyawa aktif *EO Cananga odorata* ditampilkan pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Potensi penghambatan *EO Cananga odorata* dan kontrol terhadap protein reseptor ACE II

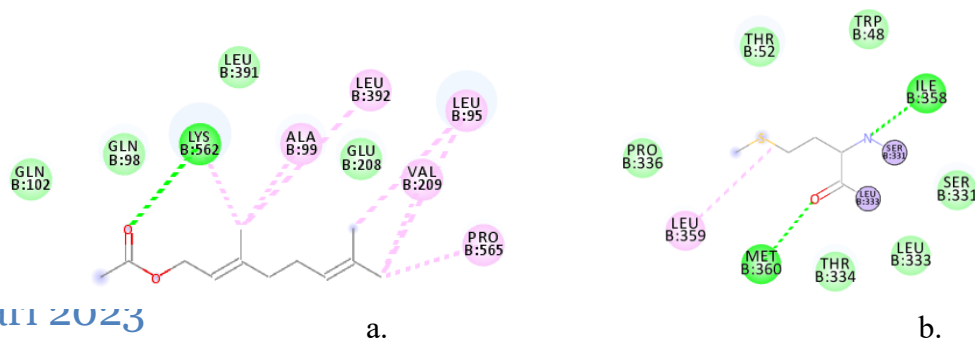
No.	Herbal	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Gibs Energy (Kkal)
1	<i>Cananga odorata</i>	Geraniol	637566	ACE II	-5,2
2		Geranyl acetate	1549026	ACE II	-7,5
3		Limonene	22311	ACE II	-6,5
4		Linalyl acetate	8294	ACE II	-5,6
5		Myrcene	31253	ACE II	-5,2
6		Neral	643779	ACE II	-6,1
7		nerol;	643820	ACE II	-4,7
8		α -Pinene	6654	ACE II	-5,7
9		β -Myrcene	31253	ACE II	-4,6
10		β -Pinene	440967	ACE II	-5,2
11		((E,E)-Farnesol	12044484	ACE II	-6,4
12		1-epi-Cubenol	519857	ACE II	-6,5
13		5-Indanol	15118	ACE II	-5,1
14		1H-Indole	798	ACE II	-5,7
15		Bicycloelemene	56842786	ACE II	-6
16		Calamene	518975	ACE II	-6,5
17		Cedrol	65575	ACE II	-6,7
18		Copaborneol;	101289803	ACE II	-6,8
19		Cyperene	99856	ACE II	-6,7
20		Germacrene	9548705	ACE II	-6,7
21	Kontrol	Chloroquine	2719	ACE II	-5,3

Dari hasil penambatan terlihat *EO* dari *Cananga odorata* didapatkan geranyl acetat mempunyai affinitas lebih kuat terhadap protein reseptor ACE II dibandingkan dengan kontrol. Geranyl asetat memiliki affintas terhadap ACE II sebesar -7.5 kcal/mol. Hal ini menunjukkan geranyl asetat lebih potensial dibandingkan dengan kontrol. Geranyl asetat berikatan dengan ACE II melalui ikatan hydrogen dengan residu asam amino Lys 562.

Interaksi senyawa aktif *C. odorata* dengan protein reseptor ACE II ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Interaksi senyawa aktif *Cananga odorata* dengan protein reseptor ACE II

No.	Herbal	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Hydrogen Binding	Interaksi Van der walls
1	<i>Cananga odorata</i>	Geranyl acetate	1549026	ACE II	Lys 562	Gln 98; Gln 102; Glu 208; Leu 391
2	Kontrol	Chloroquine	2719	ACE II	Ile 358, Met 360	Trp 48, Thr 52; Ser 331; Leu 333; Thr 334; Pro 336



Gambar 1. Interaksi ligan dengan protein reseptor ACE II (a) geranyl acetat; (b) Chloroquine (kontrol)

Hasil penembatan menunjukkan bahwa cedrole memiliki interaksi dengan TMPRSS2 paling bagus dibandingkan dengan senyawa kimia dari *C. odorata* yang lain. *Binding affinity* cedrole dengan TMPRSS2 sebesar -6,2 kcal/mol. Interaksi cedrole dengan TMPRSS2 melalui ikatan hydrogen dengan Pro 375. Cedrole memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah dibandingkan dengan kloroquine. Hasil penambatan senyawa aktif *C. odorata* dengan protein reseptor TMPRSS2 ditunjukkan pada tabel 3, 4 dan Gambar 2.

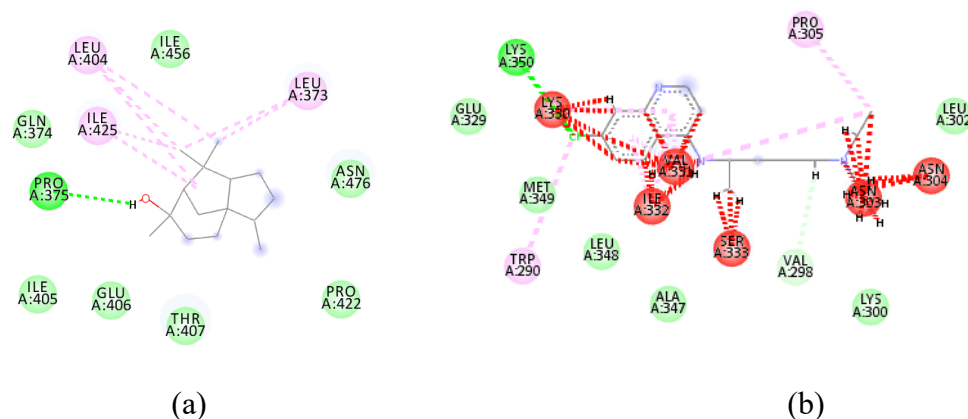
Tabel 3. Potensi penghambatan *EO Canangan odorata* dan kontrol terhadap protein reseptor TMPRSS2

No.	Herbal	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Gibs Energy (Kkal)
1	<i>Cananga odorata</i>	((E,E)-Farnesol	12044484	TMPRSS7	-5.5
2		1-epi-Cubenol	519857	TMPRSS6	-6
3		1H-Indole	798	TMPRSS10	-5.2
4		5-Indanol	15118	TMPRSS2	-5.7
5		Bicycloelemene	56842786	TMPRSS16	-5.4
6		Calamene	518975	TMPRSS17	-6.7
7		Cedrol	65575	TMPRSS18	-6.2
8		Copaborneol	101289803	TMPRSS19	-6.2

No.	Herbal	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Gibs Energy (Kkal)
9		Cyperene	99856	TMPRSS20	-5.7
10		Geraniol	637566	TMPRSS9	-5.1
11		Geranyl acetate	1549026	TMPRSS8	-5.3
12		Germacrene	9548705	TMPRSS21	-6.4
13		Limonene	22311	TMPRSS11	-5
14		Linalyl acetate	8294	TMPRSS12	-4.9
15		Myrcene	31253	TMPRSS13	-4.5
16		Neral	643779	TMPRSS14	-4.6
17		nerol;	643820	TMPRSS15	-4.6
18		α -Pinene	6654	TMPRSS3	-4.9
19		β -Myrcene	31253	TMPRSS4	-4.6
20		β -Pinene	440967	TMPRSS5	-4.8
21		Chloroquine	2719	TMPRSS22	-4.4

Tabel 4. Interaksi senyawa aktif *Cananga odorata* dengan protein reseptor TMPRSS2

No.	Herbal	Senyawa Bioaktif	CID	Protein Reseptor	Hydrogen Binding	Interaksi Van der walls
1	<i>Cananga odorata</i>	Cedrole	1549026	TMPRSS 2	Pro375	Gln 374; Ile405; Glu406; Thr407;Pro 422; Ile456; Asn476
2	Kontrol	Chloroquine	2719	TMPRSS2	Lys350	Lys300; Leu 302; Glu329; Ala 347; Leu 348; Met 349



Gambar 2. Interaksi ligan dengan protein reseptor TMPRSS2 (a)Cedrole ; (b) Chloroquine (kontrol)

2. Profil Fisikokimia dan Farmakokinetik dari senyawa aktif EO *C. odorata*

Parameter fisikokimia meliputi berat molekul, lipofilitas yang dinyatakan log P , jumlah ikatan yang mengalami rotasi (*rotatable bond*), aseptor, donor dan *surface area*. Hail fisikokimia EO *C.*



odorata ditunjukkan pada tabel 4 dibawah ini. Untuk menjadi kandidat sebagai obat maka parameter fisikokimia harus memenuhi kriteria Lipinski yakni berat molekul tidak boleh lebih dari 500 dalton, jumlah donor ikatan hidrogen tidak boleh lebih dari 5, jumlah akseptor ikatan hydrogen tidak lebih dari 10 dan koefisien partisi okatanol air (log p) tidak boleh lebih dari 5.

Dari hasil profil fisikokimia terlihat bahwa semua senyawa aktif EO *C. odorata* mempunyai berat molekul kurang dari 500 dalton. Sebanyak Sembilan belas senyawa aktif EO *C. odorata* memiliki nilai Log P kurang dari 5, dan dua senyawa aktif Germacrene dan ((E,E)-Farnesol yang mempunyai nilai Log P lebih dari 5. Jumlah donor dan akseptor ikatan hydrogen memenuhi *Lipinski rule*. Prediksi profil farmakokinetik EO *C. odorata* ditunjukkan pada tabel 6.

Pembahasan

[1] Uji *Molecular Docking EO* dengan Protein Reseptor ACE II dan TMPRSS II

Ikatan ligan reseptor dengan *gibs energy* yang rendah menunjukkan kesetabilan ikatan ligan dengan reseptor. Senyawa kimia dengan afinitas yang paling kuat tersebut berinteraksi dengan protein reseptor yang akan memunculkan respon biologis sebagai antiviral. Interaksi obat dengan protein reseptor yang diharapkan adalah ikatan obat-reseptor yang bersifat *reversible*, hal ini dikarenakan untuk menghindari toksisitas. Sehingga, obat akan segera meninggalkan reseptor jika sudah menimbulkan respon biologis. Untuk itu, perlu adanya ikatan obat-reseptor yang relatif lemah namun masih cukup kuat untuk berkompetisi dengan molekul lain [13].

Ikatan ligan reseptor dengan *gibs energy* yang rendah menunjukkan kesetabilan ikatan ligan dengan reseptor. Senyawa kimia dengan afinitas yang paling kuat tersebut berinteraksi dengan protein reseptor yang akan memunculkan respon biologis sebagai antiviral. Interaksi obat dengan protein reseptor yang diharapkan adalah ikatan obat-reseptor yang bersifat *reversible*, hal ini dikarenakan untuk menghindari toksisitas.

Edisi Januari 2023



Tabel 5. Profil fisikokimia dari *EO C. odorata*

No.	Senyawa Aktif	Berat molekul	LOG P	rotatable bond	acceptor	donor	Surface area
1	Geraniol	154.3	2.671	4	1	1	69.44
2	Geranyl acetate	196.3	3.242	5	2	0	86.65
3	Limonene	136.2	3.309	1	0	0	63.64
4	Linalool	154.3	2.67	4	1	1	69.44
5	Linalyl acetate	196.3	3.241	5	2	0	86.65
6	Myrcene	136.2	3.475	4	0	0	63.96
7	neral	152.2	2.878	4	1	0	68.81
8	nerol;	154.3	2.671	4	1	1	69.44
9	α -Pinene	136.2	2.999	0	0	0	63.32
10	β -Myrcene	136.2	3.475	4	0	0	63.96
11	β -Pinene	136.2	2.999	0	0	0	63.32
12	((E,E)-Farnesol	312.5	6.622	10	1	0	142.3
13	1-epi-Cubenol	222.4	3.776	1	1	1	99.94
14	5-Indanol	134.2	1.881	0	1	1	60.32
15	1H-Indole	117.2	2.168	0	0	1	53.32
16	Bicycloelemene	204.4	4.437	2	0	0	94.46
17	Calamene	202.3	4.243	1	0	0	93.71
18	Cedrol	222.4	3.61	0	1	1	99.63
19	Copaborneol;	222.4	3.466	1	1	1	99.63
20	Cyperene	204.4	4.559	0	0	0	94.14
21	Germacrene	204.4	5.035	1	0	0	94.77



Tabel 5. Profil farmakokinetik EO C. odorata

N O	Senyawa Aktif	Absorpsi			Distribusi		Metabolisme								Ekskresi		Toksitas
		Water solubility (log mol/L)	Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	Intestinal absorption Human (%absorpsi)	VDss human(log L/kg)	BBB permeability (log BB)	CYP2D6 substrate	CYP3A4 substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Total Clearance	Renal OCT2 substrate	Hepatotoxicity	
1	Geraniol	-2.87	1.49	92.79	0.17	0.606	No	No	No	No	No	No	No	0.437	No	No	
2	Geranyl acetate	-3.47	1.627	94.9	0.103	0.566	No	No	No	No	No	No	No	0.587	No	No	
3	Limonene	-3.57	1.401	95.9	0.396	0.732	No	No	No	No	No	No	No	0.213	No	No	
4	Linalool	-2.61	1.493	93.16	0.152	0.598	No	No	No	No	No	No	No	0.446	No	No	
5	Linalyl acetate	-3.14	1.635	95.28	0.069	0.516	No	No	No	No	No	No	No	1.627	No	No	
6	Myrcene	-4.5	1.4	94.7	0.363	0.781	No	No	No	No	No	No	No	0.438	No	No	
7	neral	-3.38	1.504	95.32	0.166	0.626	No	No	No	No	No	No	No	0.376	No	No	
8	nerol;	-2.87	1.49	92.79	0.17	0.606	No	No	No	No	No	No	No	0.437	No	No	
9	α -Pinene	-3.73	1.38	96.04	0.667	0.791	No	No	No	No	No	No	No	0.043	No	No	
10	β -Myrcene	-4.5	1.4	94.7	0.363	0.781	No	No	No	No	No	No	No	0.438	No	No	
11	β -Pinene	-4.19	1.385	95.53	0.685	0.818	No	No	No	No	No	No	No	0.03	No	No	
12	(E,E)-Farnesol	-7.64	1.636	92.06	0.982	0.934	No	Yes	No	Yes	No	No	No	1.778	No	No	
13	1-epi-Cubenol	-4.21	1.641	94.99	0.464	0.605	No	No	No	No	No	No	No	1.128	No	No	
14	5-Indanol	-1.73	1.433	93.01	0.542	0.459	No	No	Yes	No	No	No	No	0.12	No	Yes	
15	1H-Indole	-1.95	1.54	93.3	0.26	0.428	No	No	Yes	No	No	No	No	0.396	No	No	
16	Bicycloelemene	-6.03	1.423	96.22	0.704	0.831	No	No	No	No	No	No	No	0.067	No	No	
17	Calamene	-5.82	1.524	95.1	1.218	0.587	No	Yes	Yes	No	No	No	No	1.24	No	No	
18	Cedrol	-4.36	1.496	93.84	0.572	0.627	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	0.837	No	No	
19	Copaborneol;	-4.74	1.501	94.06	0.483	0.698	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	0.919	No	No	
20	Cyperene	-5.93	1.387	94.43	0.757	0.812	No	Yes	Yes	No	No	No	No	0.97	No	No	
21	Germacrene	-5.41	1.424	94.93	0.538	0.695	No	No	No	No	No	No	No	1.443	No	No	
22	Chloroquine (control)	-4.249	1.624	89.95	1.332	0.349	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	1.092	Yes	Yes	



Sehingga, obat akan segera meninggalkan reseptor jika sudah menimbulkan respon biologis. Untuk itu, perlu adanya ikatan obat-reseptor yang relatif lemah namun masih cukup kuat untuk berkompetisi dengan molekul lain [13].

Ikatan hydrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang bersifat elektronegatif serta mempunyai pasangan elektron bebas seperti O, N, dan F13. Kekuatan ikatan hidrogen lebih lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen dimana kekuatan ikatannya 1-10 kkal/mol atau rata-rata 5 kkal/mol. Sehingga melalui ikatan hydrogen interaksi obat-reseptor diharapkan akan menimbulkan respon biologis. Dari hasil penambatan terlihat bahwa tidak semua gugus fungsi pada geranil asetat bisa berinteraksi dengan ACE II. Gugus fungsi karboksilat geranil asetat yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Lys 562. Sedangkan pada kontrol kloroquine mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino ACE II melalui gugus fungsi keton dengan residu asam amino Met 60 dan gugus pendonor electron N membentuk ikatan hydrogen dengan residu asam amino Ile 368. Geranil asetat memiliki mekanisme penghambatan yang berbeda dengan kloroquine hal ini disebabkan geranil asetat bukan seri homolog dari chloroquine. Chloroquine merupakan aminokuinolin dimana posisi 4 disubstitusi oleh gugus amin, dan posisi tujuh disubstitusi oleh gugus klorin.

Geranil asetat dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino Lys 562 dengan *binding affinity* -7.5 kkal/mol. Geranil asetat diprediksi mampu menghambat ikatan spike protein SARS-COV 2 dengan protein reseptor ACE II. Dengan terhambatnya ikatan spike protein SARS-COV 2 dengan protein reseptor ACE II dapat mencegah masuknya SARS-COV 2 ke dalam sel inang. Seperti yang diketahui penelitian sebelumnya bahwa kloroquine menghambat glikosilasi ACE II sehingga afinitas spike protein SARS COV 2 akan berkurang terhadap ACE II[7].

TMPRSS2 merupakan type transmembrane serin protease (II) yang berperan penting dalam masuknya SARS COV 2 dan penyebarannya. SARS COV 2 memasuki host melalui penempelan spike protein ke ACE II dengan bantuan TMPRSS2 yang berperan sebagai proteolisis *spike protein* SARS COV 2 [8][4]. Adanya senyawa kimia yang dapat berikatan dengan TMPRSS2 diharapkan bisa menghambat *proteolysis spike protein* sehingga mencegah SARS COV II masuk *host* dan menyebar. Senyawa aktif EO *C. odorata* yang berpotensi menghambat TMRSS2 adalah cedrole. Cedrole dengan *binding affinity* -6,2 kkal/mol mampu menghambat TMPRSS2 melalui ikatan hydrogen pada Pro 375. Cedrole memiliki penghambatan lebih baik dibandingkan kloroquine sebagai kontrol. Kloroquine memiliki *binding affinity* -4.4 kkal/mol dengan asam amino melalui ikatan hidrogen pada Lys 350. Cedrole memiliki mekanisme penghambatan yang berbeda dibanding dengan Cloroquine. Hal ini dikarenakan perbedaan gugus farmakofor pada cedrole dengan chloroquine. Gugus -OH pada cedrole yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan Pro 375, sedangkan pada kloroquine atom -Cl yang dapat berinteraksi dengan Lys 350. Kloroquine diketahui mempunyai penghambatan paling baik dibandingkan dengan azitromicin terhadap protein reseptor yang berperan dalam proteolitik [9].

[2] Profil Fisikokimia dan Farmakokinetik dari senyawa aktif EO *C. odorata*

Lipinski, *et al.* telah melakukan analisa secara eksperimental dan komputasi mengenai prediksi kelarutan dan permeabilitas suatu obat dalam tubuh [10]. Hasil penemuannya dikenal sebagai *lipinski rule of five*, yang meliputi berat molekul kurang dari 500 dalton, lipofilitas yang dinyatakan log P kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5 dan jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10. Berat molekul senyawa aktif EO *C. odorata* kurang dari 500 dalton, sehingga diprediksi senyawa aktif *C. odorata* mampu menembus membran sel. Nilai log P dari 18 senyawa aktif *C. odorata* kurang dari 5 dan tidak bernilai negative, hal ini diprediksikan senyawa aktif *C. odorata* memiliki kemampuan berdifusi ke dalam membran sel dengan baik. Germacrene dan ((E,E)-Farnesol memiliki nilai log P lebih dari 5, sehingga tidak dapat berdifusi menembus membran sel⁽¹¹⁾. Nilai log P lebih dari 5 maka akan cenderung bersifat toksik, hal ini dikarenakan tertahan lebih lama pada lipid bilayer, sehingga selektifitas dengan protein reseptor menjadi



berkurang. Perlunya adanya penelitian lebih lanjut untuk mengkaji toksisitas Germacrene dan ((E,E)-Farnesol. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen menunjukkan semakin kuatnya ikatan ligan dengan protein reseptor, semakin tinggi jumlah ikatannya maka akan semakin banyak energi yang dibutuhkan untuk agar proses absorpsi bisa terjadi. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen senyawa aktif *C. odorata* kurang dari 10.

Profil farmokinetik meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Parameter absorpsi meliputi *water solubility*, permeabilitas sel Caco2, absorpsi di intestinal dan permeabilitas pada kulit. Proses absorpsi merupakan dasar yang penting untuk mengetahui aktivitas farmakologis suatu calon obat. Kegagalan absorpsi suatu obat akan menyebabkan kegagalan dalam pengobatan. *Water solubility* merupakan parameter untuk melihat kelarutannya dalam air, dan mengetahui sifat hidrofilitas maupun hidrofobitas. Kelarutan dalam air dinyatakan dalam log S untuk melihat kelarutan calon obat dalam air pada suhu 25°C. Jika obat bersifat hidrofobik maka akan lebih susah diadsorpsi dibanding dengan calon obat yang mempunyai sifat hidrofilik. Parameter permeabilitas sel Caco2 merupakan parameter untuk mengetahui kemampuan permeabilitas yang digunakan untuk mengetahui perpindahan obat dari sel yang berasal dari adenocarcinoma usus besar secara *in vitro* melalui sel epitel usus (Hartini, *et al.*, 2022). Calon obat mempunyai absorpsi yang baik di intestinal jika memiliki skor HIA (*Human Intestinal Absorption*) dengan kategori rendah apabila skor HIA 0-20%, tergolong sedang apabila skor HIA 20-70%, dan tergolong tinggi apabila skor HIA 70-100%⁽¹²⁾ Dilihat dari skor yang diperoleh maka senyawa aktif EO *Cananga odorata* memiliki skor kategori tinggi dengan nilai lebih dari 90%.

Distribusi obat ditinjau dari VDss (*The Volume of distribution*) dan BBB (*Blood brain barrier*). VDss (*The Volume of distribution*) merupakan jumlah konsentrasi obat yang terdistribusi ke dalam plasma darah. Nilai VDss dikategorikan sebagai rendah jika dibawah 0.71 L/kg (Log VDss < -0.15) dan tinggi jika diatas 2.81 L/kg (log VDss > 0.45). Nilai VDss tinggi menunjukkan obat banyak terdistribusi ke jaringan dibandingkan dengan plasma. Hal ini berdampak pada gagal ginjal dan dehidrasi. Terdapat 10 senyawa aktif EO *C. odorata* yang masuk dalam kategori tinggi dengan nilai log VDss diatas > 0.45. Senyawa aktif EO *C. odorata* antara lain α -Pinene; ((E,E)-Farnesol; 1-epi-Cubenol; 5-Indanol; Bicycloelemene; Calamene; Cedrol; Copaborneol; Cyperene dan Germacrene. BBB atau *Blood Brain Barrier* merupakan parameter yang digunakan untuk melihat kemampuan suatu obat dapat berpenetrasi hingga daerah sawar otak (Salsa, *et al*; 2021). Target dari calon obat tidak berhubungan dengan aktivitas sistem saraf pusat, sehingga calon obat tidak berpenetrasi sampai ke daerah sawar otak karena bisa menimbulkan adanya efek samping pada sistem saraf pusat. Calon obat dengan nilai log BB > 0.3 dapat berpenetrasi sampai daerah sawar otak sedangkan log BB < -1 kurang dapat berpenetrasi ke daerah sawar otak. Dari senyawa aktif EO diketahui memiliki potensi untuk dapat menembus sawar otak. Sedangkan control memiliki nilai log BB 0,349 yang berarti mampu menembus sawar otak.

Parameter farmakokinetik selanjutnya adalah metabolisme dan ekskresi. Metabolisme calon obat dilihat pengambatannya pada substrat CYP2D6; CYP3A4; CYP1A2; CYP2C19; CYP2C9; CYP2D6; dan CYP3A4. Kloroquine (kontrol) memiliki penghambatan pada substrat CYP2D6; CYP3A4 dan inhibitor CYP2D6. Dari EO *C. odorata* yang memiliki penghambatan pada substrat CYP3A4 adalah ((E,E)-Farnesol; Calamene; Cedrol; Copaborneol; dan Cyperene. EO *C. odorata* tidak memiliki penghambatan pada inhibitor CYP2D6.

Parameter farmakokinetik yang terakhir adalah toksisitas. Parameter toksisitas yang dilihat adalah hepatotoksik. Kloroquine bersifat hepatotoksik sedangkan senyawa aktif EO *C. odorata* yang bersifat hepatotoksik adalah 5-Indanol. Dua puluh senyawa aktif EO *C. odorata* tidak bersifat hepatotoksik.



Kesimpulan

Senyawa terbaik dari prediksi *in silico* yang berpotensi sebagai anti Covid-19 dengan menghambat ACE II adalah geranil asetat dengan interaksi hydrogen pada Lys 562 dan energi gibs -7,5 kkal. Penghambatan terbaik padaTMPRSS2 oleh cedrole dengan energy gibs -6.2 kcal/mol melalui interaksi hydrogen pada Pro 375. Geranil asetat memiliki profil farmakokinetik yang memenuhi sebagai calon obat, sedangkan cedrole memiliki kecenderungan untuk menembus sawar otak.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM UNISMA yang telah mendanai penelitian ini sebagai luaran dari HIMA (Hibah Institusi UNISMA) pendanaan tahun 2020.

Daftar Pustaka

- [1] Abdelli I, Hassani F, Bekkel Brikci S, Ghalem S. In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(9):3263–76.
- [2] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
- [3] Arianto D, Sutrisno A. Kajian Antisipasi Pelayanan Kapal dan Barang di Pelabuhan Pada Masa Pandemi Covid–19. *J Penelit Transp Laut*. 2021;22(2):97–110.
- [4] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
- [5] Salleh MZ, Deris ZZ. In Silico Molecular Characterization of Human TMPRSS2 Protease Polymorphic Variants and Associated SARS-CoV-2 Susceptibility. *Life*. 2022;12(2).
- [6] Tan LTH, Lee LH, Yin WF, Chan CK, Abdul Kadir H, Chan KG, et al. Traditional uses, phytochemistry, and bioactivities of *Cananga odorata* (ylang-ylang). *Evidence-based Complement Altern Med*. 2015;2015.
- [7] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:1–10.
- [8] Bojkova D, McCreig J, McLaughlin K-M, Masterson S, Widera M, Kräling V, et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV differ in their cell tropism and drug sensitivity profiles. *bioRxiv* [Internet]. 2020;2020.04.03.024257. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.024257>
- [9] Braz HLB, Silveira JA de M, Marinho AD, de Moraes MEA, Moraes Filho MO de, Monteiro HSA, et al. In silico study of azithromycin, chloroquine and hydroxychloroquine and their potential mechanisms of action against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3).
- [10] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(SUPPL.):4–17.
- [11] Mardianingrum R, Bachtiar KR, Susanti S, Aas Nuraisah AN, Ruswanto R. Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY J Penelit Kim*. 2021;17(1):83.



- [12] Sagitasa S, Elizabeth K, Sulaeman LI, Rafasafly A, Syafra DW, Kristande A, et al. *Chimica et Natura Acta Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (Petiveria alliacea)*. 2021;9(2):58–66.
- [13] Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal*. Edisi II. Airlangga University Press. Surabaya. Hal. 227 – 243.

Edisi Januari 2023