Jurnal Kesmas Asclepius
Volume 8, Nomor 2, Juli-Desember 2026
e-ISSN: 2684-8287
p-ISSN: 2656-8926
DOI: https://doi.org/10.31539/f3960e91

PENAMBATAN MOLEKULER MULTI-TARGET FITOKIMIA DARI SEREH (CYMBOPOGON CITRATUS) PADA PROTEIN TERKAIT KETERGANTUNGAN NIKOTIN DAN SINYAL NEUROVASKULAR

Indah Nur Chomsy[1], Farida Rachmawati[2], Kumboyono Kumboyono[3]
Titin Andri Wihastuti[4],
Universitas Udayana[1], Universitas Brawijaya[2,3,4]
indah_chomsy@unud.ac.id[1]

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis komposisi fitokimia, sifat farmakokinetik prediktif, jaringan target, dan interaksi molekuler senyawa minyak atsiri serai dengan protein terkait ketergantungan nikotin dan pensinyalan neurovaskular. Minyak atsiri di karakterisasi menggunakan GC–MS. Senyawa di skrining dengan SwissADME dan ProTox 3.0, kemudian target diprediksi menggunakan *SwissTargetPrediction* dan Super-PRED. Gen terkait ketergantungan nikotin diperoleh dari GeneCards dan OMIM, sedangkan interaksi protein–protein dianalisis menggunakan STRING dan Cytoscape. Tiga belas senyawa terpilih di docking terhadap ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5 menggunakan AutoDock Vina. Sebanyak 15 senyawa teridentifikasi, dengan citral (33,802%) dan neral (24,625%) sebagai komponen utama. Ditemukan 55 target kandidat yang tumpang tindih dan enam protein hub diprioritaskan untuk docking. Sebagian besar senyawa menunjukkan karakteristik drug-likeness yang baik; seluruh senyawa kecuali β-cadinene diprediksi mampu menembus sawar darah otak. Anethole dan isoamyl alcohol dikeluarkan karena profil toksisitas atau drug-likeness yang kurang menguntungkan. Afinitas ikatan berkisar −3,615 hingga −8,033 kcal/mol. Interaksi terkuat masing-masing ditunjukkan α-cubebene–HTR2A, cis-β-copaene–CHRNB2, β-cadinene–MAOA, β-pinene–CHRNA3, copaene–ABCB1, dan eugenol–GRM5. Fitokimia serai menunjukkan profil pengikatan spesifik pada jalur nikotinik, serotonergik, monoaminergik, glutamatergik, dan sawar darah otak. Temuan ini mendukung validasi eksperimental lebih lanjut untuk mengkaji ketergantungan nikotin, pensinyalan neurovaskular, dan disfungsi vaskular terkait merokok.

Kata Kunci: Cymbopogon Citratus, Ketergantungan Nikotin, Pensinyalan Neurovaskular, Reseptor Asetilkolin Nikotinik, Serai

ABSTRACT

This study aims to analyze the phytochemical composition, predictive pharmacokinetic properties, target networks, and molecular interactions of lemongrass essential oil compounds with proteins associated with nicotine dependence and neurovascular signaling. The essential oil was characterized using GC–MS. The compounds were screened via SwissADME and ProTox 3.0, while their targets were predicted using SwissTargetPrediction and Super-PRED. Genes related to nicotine dependence were retrieved from GeneCards and OMIM, and protein–protein interactions were mapped using STRING and Cytoscape. Thirteen selected compounds were docked against ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, and GRM5 using AutoDock Vina. A total of 15 compounds were identified, with citral (33.802%) and neral (24.625%) as the primary

components. Fifty-five overlapping target candidates were identified, and six protein hubs were prioritized for docking. Most compounds exhibited favorable drug-likeness characteristics; all compounds, with the exception of β-cadinene, were predicted to be capable of crossing the blood-brain barrier. Anethole and isoamyl alcohol were excluded due to unfavorable toxicity or drug-likeness profiles. Binding affinities ranged from −3.615 to −8.033 kcal/mol. The strongest interactions were observed for α-cubebene–HTR2A, cis-β-copaene–CHRNB2, β-cadinene–MAOA, β-pinene–CHRNA3, copaene–ABCB1, and eugenol–GRM5, respectively. Lemongrass phytochemicals demonstrate a specific binding profile involving nicotinic, serotonergic, monoaminergic, and glutamatergic pathways, as well as the blood-brain barrier. These findings support further experimental validation to examine nicotine dependence, neurovascular signaling, and smoking-related vascular dysfunction.

Keyword: Cymbopogon Citratus, Lemongrass, Molecular Docking, Neurovascular Signaling, Nicotine Dependence, Nicotinic Acetylcholine Receptor.

PENDAHULUAN

Penggunaan tembakau masih menjadi masalah kesehatan global utama dan menyebabkan lebih dari tujuh juta kematian setiap tahun. Selain berdampak pada sistem respirasi dan meningkatkan risiko kanker, merokok merupakan faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi dan berkaitan dengan disfungsi endotel, aterosklerosis, penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer (World Health Organization, 2026; Klein et al., 2023). Cedera vaskular akibat merokok melibatkan stres oksidatif, inflamasi, penurunan bioavailabilitas nitric oxide, aktivasi trombosit, dan gangguan fungsi endotel. Dampak tersebut terjadi bersamaan dengan ketergantungan nikotin, sehingga menunjukkan keterkaitan antara jalur neuronal, neurotransmiter, dan vaskular.

Nikotin terutama bekerja melalui reseptor asetilkolin nikotinik (nAChRs). Subunit β2 berperan penting dalam jalur penghargaan dopaminergik, sedangkan subunit α3 terlibat dalam respons terhadap nikotin dan gejala putus nikotin (Wills et al., 2022). Variasi pada klaster CHRNA5–CHRNA3–CHRNB4 juga berkaitan dengan perilaku merokok dan penghentian merokok (Jones et al., 2022). Selain itu, jalur lain yang relevan meliputi MAOA dalam metabolisme monoaminergik, HTR2A dalam regulasi serotonergik dan vaskular, GRM5 dalam ketergantungan nikotin dan fungsi neurovaskular, serta ABCB1 sebagai transporter efluks utama pada sawar darah otak (Hong et al., 2022; Baldassarri et al., 2023; Ren et al., 2024; Chai et al., 2022). Oleh karena itu, ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5 dipilih sebagai target yang merepresentasikan jalur yang saling berkaitan dalam ketergantungan nikotin dan pensinyalan neurovaskular.

Cymbopogon citratus atau serai merupakan tanaman aromatik yang kaya akan terpenoid volatil, termasuk citral, geranial, neral, geraniol, serta berbagai mono- dan seskuiterpen, yang dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiin flamasi, antimikroba, dan neuroprotektif (Du et al., 2024). Beberapa penelitian telah mengevaluasi fitokimia C. citratus secara in silico, antara lain terhadap target sistem saraf pusat (Cortes-Torres et al., 2023), target antimalaria (Evbuomwan et al., 2024), dan target terkait obesitas (Aly et al., 2024). Namun, penelitian tersebut masih berfokus pada target atau konteks penyakit tertentu.

Dengan demikian, masih terdapat kesenjangan pengetahuan mengenai interaksi fitokimia C. citratus dengan panel target yang secara terpadu merepresentasikan ketergantungan nikotin dan pensinyalan neurovaskular. Kebaruan penelitian ini terletak pada evaluasi multi-target terhadap ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5, yang dikombinasikan dengan analisis komposisi minyak atsiri, drug-likeness, farmakokinetik, toksisitas, prediksi target, dan jaringan interaksi protein–protein.

Docking molekuler digunakan untuk memprediksi orientasi dan afinitas relatif interaksi ligan–protein serta membantu memprioritaskan kandidat senyawa untuk pengujian lebih lanjut (Paggi et al., 2024). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengevaluasi afinitas pengikatan prediktif fitokimia terpilih dari C. citratus terhadap enam target tersebut dan membandingkannya dengan ligan referensi spesifik masing-masing protein sebagai dasar bagi penelitian eksperimental selanjutnya mengenai ketergantungan nikotin dan pensinyalan neurovaskular.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan analisis fitokimia, prediksi in silico, analisis jaringan protein, dan docking molekuler. Batang kering Cymbopogon citratus diperoleh dari UPT Laboratorium Herbal Materia Medica, Batu, Jawa Timur, kemudian diekstraksi menggunakan destilasi uap. Minyak atsiri yang diperoleh dianalisis menggunakan GC–MS (Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra) di UPT Laboratorium Riset Terpadu Universitas Brawijaya (UPT LRT UB) untuk mengidentifikasi komponen fitokimia, dan senyawa dengan kelimpahan relatif ≥1% dipilih untuk analisis lanjutan.

Profil drug-likeness dan farmakokinetik dianalisis menggunakan SwissADME, sedangkan toksisitas diprediksi menggunakan ProTox 3.0. Gen yang berhubungan dengan ketergantungan nikotin diperoleh dari GeneCards dan OMIM, sementara target potensial senyawa diprediksi menggunakan *SwissTargetPrediction* dan Super-PRED. Irisan antara gen terkait ketergantungan nikotin dan target senyawa dianalisis menggunakan STRING dan Cytoscape. Protein hub ditentukan dengan plugin cyto Hubba berdasarkan algoritma MCC, MNC, dan degree.

Setelah skrining farmakokinetik dan toksisitas, 13 senyawa dipilih untuk docking molekuler, yaitu citral, neral, geraniol, β-pinene, methyl eugenol, 3,7-dimethyl-3,6-octadienal, cis-β-copaene, eugenol, α-cubebene, copaene, β-cadinene, exo-isocitral, dan isoneral. Enam protein target dipilih berdasarkan analisis hub dan ketersediaan struktur tiga dimensi, yaitu ABCB1 (9CTC), CHRNB2 (8ST2), MAOA (2Z5X), CHRNA3 (6PV7), HTR2A (7WC4), dan GRM5 (6FFH).

Struktur protein diperoleh dari RCSB Protein Data Bank, sedangkan struktur ligan diperoleh dari PubChem. Preparasi protein dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer, sementara preparasi dan minimisasi ligan dilakukan menggunakan Open Babel pada PyRx 0.8. Docking dilakukan dengan AutoDock Vina pada area pengikatan masing-masing protein. Ligan ko-kristal digunakan sebagai ligan referensi. Skor docking dinyatakan dalam kcal/mol, dan nilai yang lebih negatif menunjukkan prediksi afinitas pengikatan yang lebih baik. Kompleks dengan afinitas terbaik selanjutnya divisualisasikan dan dianalisis untuk mengevaluasi orientasi ligan, residu asam amino yang terlibat, serta interaksi non kovalen utama.

HASIL PENELITIAN

Komposisi fitokimia minyak atsiri serai

Analisis GC–MS mengidentifikasi 15 senyawa fitokimia dengan kelimpahan relatif ≥1% (Tabel 1). Citral merupakan komponen dominan sebesar 33,802%, diikuti neral (24,625%) dan anethole (8,982%). Senyawa lainnya meliputi geraniol (3,793%), β-pinene (2,762%), methyleugenol (2,080%), 3,7-dimethyl-3,6-octadienal (2,013%), cis-β-copaene (1,997%), eugenol (1,715%), α-cubebene (1,647%), isoamyl alcohol (1,307%), copaene (1,289%), β-cadinene (1,191%), exo-isocitral (1,168%), dan isoneral (1,055%). Citral dan neral secara bersama-sama mencakup 58,427% dari seluruh komponen yang teridentifikasi, sehingga keduanya merupakan komponen utama minyak atsiri serai.

Tabel 1. Senyawa Fitokimia Minyak Atsiri Cymbopogon Citratus yang Teridentifikasi Menggunakan Kromatografi Gas–Spektrometri Massa (GC–MS) Beserta Kelimpahan Relatifnya.

Senyawa	Rumus molekul	Waktu retensi (menit)	m/z	Kelimpahan relatif (%)
Citral	$C_{10}H_{16}O$	19.590	69.000	33.802
Neral	$C_{10}H_{16}O$	18.420	41.000	24.625
Anethole	$C_{10}H_{12}O$	20.010	148.000	8.982
Geraniol	$C_{10}H_{12}O$	18.900	41.000	3.793
β-Pinene	$C_{10}H_{16}$	10.570	93.000	2.762
Methyleugenol	$C_{11}H_{14}O_2$	23.910	178.000	2.080
3,7-Dimethyl-3,6-octadienal	$C_{10}H_{16}O$	16.110	81.000	2.013
cis-β-Copaene	$C_{15}H_{24}$	26.510	161.000	1.997
Eugenol	$C_{10}H_{12}O_2$	22.350	164.000	1.715
α-Cubebene	$C_{15}H_{24}$	22.080	161.000	1.647
alkohol isoamil	$C_5H_{12}O$	3.405	55.000	1.307
Copaene	$C_{15}H_{24}$	23.000	161.000	1.289
β-Cadinene	$C_{15}H_{24}$	27.960	161.000	1.191
exo-Isocitral	$C_{10}H_{16}O$	14.720	41.000	1.168
Isoneral	$C_{10}H_{16}O$	15.445	41.000	1.055

Sumber: Data primer hasil analisis GC–MS

Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Karakteristik farmakokinetik dan toksisitas prediktif dirangkum pada Tabel 2 dan Tabel 3. Sebagian besar senyawa diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal tinggi, sedangkan β-pinene, cis-β-copaene, α-cubebene, copaene, dan β-cadinene menunjukkan absorpsi rendah. Seluruh senyawa kecuali β-cadinene diprediksi mampu menembus sawar darah otak. Sebagian besar senyawa memenuhi kriteria drug-likeness Lipinski, Veber, dan Egan tanpa pelanggaran, meskipun beberapa menunjukkan pelanggaran pada filter Ghose dan Muegge. Isoamyl alcohol menunjukkan lebih dari dua pelanggaran drug-likeness. Nilai LD50 prediktif berkisar 100–5.000 mg/kg, dengan anethole dan isoamyl alcohol masing-masing sebesar 150 dan 100 mg/kg. Berdasarkan skrining gabungan drug-likeness dan toksisitas, anethole dan isoamyl alcohol dikeluarkan dari analisis selanjutnya, sehingga tersisa 13 senyawa untuk prediksi target dan docking molekuler.

Tabel 2. Profil Farmakokinetik Prediktif Senyawa Fitokimia Minyak Atsiri *Cymbopogon Citratus*.

Senyawa	Lipofilisitas (Consensus Log P o/w)	Kelarutan dalam air (Log S ESOL)	Absorpsi gastrointestinal	Permeabilitas sawar darah otak
Citral	2,76	−2,43 (larut)	Tinggi	Ya
Neral	2,76	−2,43 (larut)	Tinggi	Ya
Anethole	2,85	−3,11 (larut)	Tinggi	Ya
Geraniol	2,85	−3,11 (larut)	Tinggi	Ya
β -pinene	3,63	−3,31 (larut)	Rendah	Ya
Methyleugenol	2,56	−2,61 (larut)	Tinggi	Ya
3,7-dimethyl-3,6-octadienal	2,73	−2,34 (larut)	Tinggi	Ya
Cis-β-copaene	4,66	−4,01 (cukup larut)	Rendah	Ya
Eugenol	2,22	−2,46 (larut)	Tinggi	Ya
A-cubebene	4,53	−3,86 (larut)	Rendah	Ya
Isoamyl alcohol	1,01	−0,99 (sangat larut)	Tinggi	Ya
Copaene	4,53	−3,86 (larut)	Rendah	Ya
B-cadinene	4,24	−3,56 (larut)	Rendah	Tidak
Exo-isocitral	2,79	−2,31 (larut)	Tinggi	Ya
Isoneral	2,73	−2,34 (larut)	Tinggi	Ya

Catatan: Log P = koefisien partisi oktanol/air; Log S = kelarutan prediktif; permeabilitas sawar darah otak menunjukkan kemampuan prediktif senyawa menembus blood–brain barrier (BBB).
Sumber: Hasil prediksi menggunakan SwissADME berdasarkan struktur senyawa yang teridentifikasi pada analisis GC–MS.

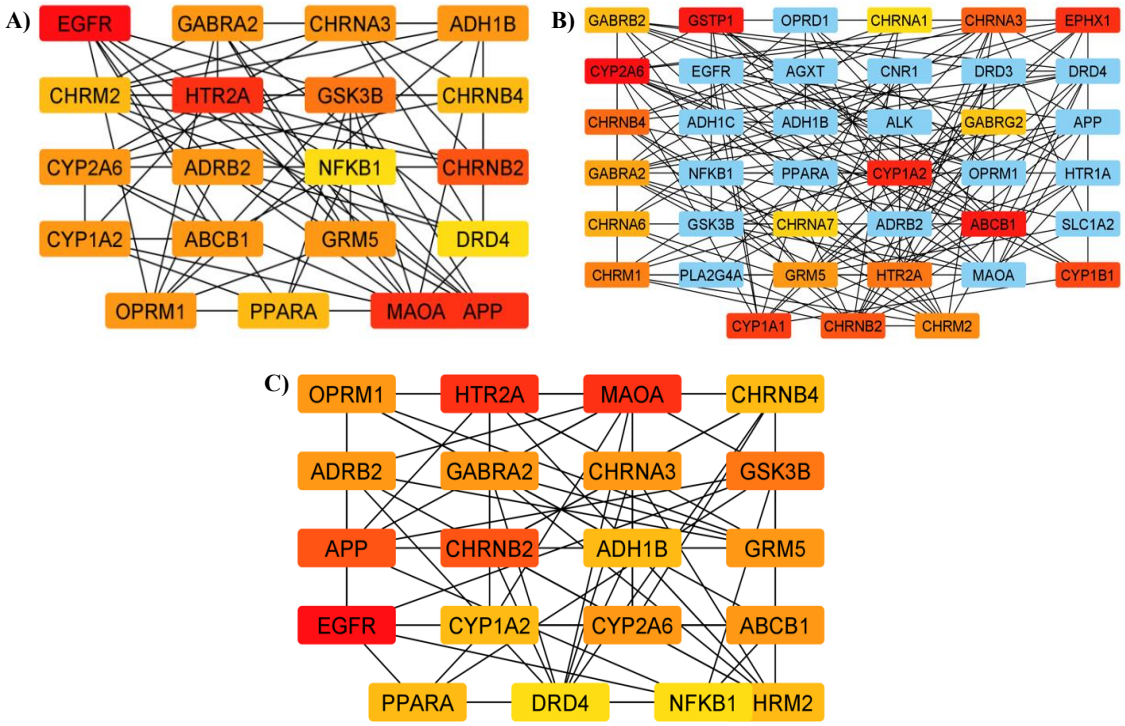
Table 3. Profil *Drug-Likeness* dan Toksisitas Prediktif Senyawa Fitokimia Minyak Atsiri *Cymbopogon Citratus*

Senyawa	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Prediksi LD50 (mg/kg)
Citral	0	1	0	0	2	500
Neral	0	1	0	0	2	500
Anethole	0	1	0	0	2	150
Geraniol	0	1	0	0	2	2100
β -pinene	1	1	0	0	2	4700
Methyleugenol	0	0	0	0	1	810
3,7-dimethyl-3,6-octadienal	0	1	0	0	2	2005
Cis-β-copaene	1	0	0	0	1	4700
Eugenol	0	0	0	0	1	1930
A-cubebene	1	0	0	0	1	5000
Isoamyl alcohol	0	3	0	0	2	100
Copaene	1	0	0	0	1	3700
B-cadinene	1	0	0	0	1	4400
Exo-isocitral	0	1	0	0	2	5000
Isoneral	0	1	0	0	2	2500

Catatan: Profil farmakokinetik dan *drug-likeness* diprediksi menggunakan SwissADME, sedangkan toksisitas diprediksi menggunakan ProTox. Isoamyl alcohol dikeluarkan karena menunjukkan lebih dari dua pelanggaran *drug-likeness*. Anethole dan isoamyl alcohol juga dikeluarkan karena memiliki nilai LD50 prediktif ≤300 mg/kg. Sehingga 13 senyawa dipertahankan untuk analisis prediksi target dan docking molekuler.
Sumber: Hasil prediksi drug-likeness menggunakan SwissADME dan toksisitas menggunakan ProTox 3.0 berdasarkan senyawa yang teridentifikasi pada analisis GC–MS.

Prediksi Target dan Analisis Interaksi Protein–Protein

Integrasi hasil *SwissTargetPrediction* dan Super-PRED menghasilkan sejumlah target molekuler prediktif dari senyawa terpilih minyak atsiri serai (Gambar 1). Perbandingan dengan gen terkait ketergantungan nikotin menghasilkan 55 target kandidat yang tumpang tindih. Sebanyak 54 protein masuk dalam jaringan interaksi protein–protein STRING, dengan 207 interaksi dan derajat rata-rata node sebesar 7,67. Analisis cyto Hubba menunjukkan bahwa ABCB1, CHRNB2, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5 termasuk protein berperingkat tinggi pada algoritme MCC, MNC, dan degree, sedangkan MAOA termasuk protein berperingkat tinggi pada analisis MNC dan degree. Berdasarkan hasil tersebut serta relevansinya terhadap ketergantungan nikotin, enam protein dipilih untuk docking molekuler, yaitu ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5.



Gambar 1. Prioritisasi protein hub pada jaringan interaksi protein–protein terkait ketergantungan nikotin menggunakan algoritme cytoHubba. (A) Degree centrality, (B) maximal clique centrality (MCC), dan (C) maximum neighborhood component (MNC). Node merepresentasikan protein dan edge menunjukkan interaksi antarprotein. Warna node mencerminkan skor cytoHubba relatif, dengan warna lebih hangat menunjukkan protein hub dengan peringkat lebih tinggi.
Sumber: Hasil penelitian, dianalisis menggunakan STRING dan cytoHubba pada Cytoscape

Docking Molekuler

Docking molekuler dilakukan terhadap 13 fitokimia pada enam target protein, yaitu ABCB1, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, HTR2A, dan GRM5. Parameter grid dan nilai afinitas pengikatan prediktif disajikan pada Tabel 4. Secara keseluruhan, afinitas pengikatan berkisar antara −3,615 hingga −8,033 kcal/mol.

Pada ABCB1, copaene menunjukkan afinitas fitokimia terkuat (−6,279 kcal/mol), diikuti cis-β-copaene (−6,242 kcal/mol) dan α-cubebene (−6,151 kcal/mol), sedangkan ligan referensi menunjukkan afinitas lebih kuat sebesar −9,661 kcal/mol. Pada CHRNB2,

cis-β-copaene menghasilkan skor docking terbaik (−5,073 kcal/mol), diikuti copaene (−5,036 kcal/mol) dan α-cubebene (−4,956 kcal/mol), seluruhnya lebih negatif dibanding ligan referensi (−3,067 kcal/mol). Pada MAOA, β-cadinene menunjukkan afinitas terkuat (−7,191 kcal/mol), diikuti α-cubebene (−7,095 kcal/mol), sedangkan ligan referensi tetap lebih kuat (−8,264 kcal/mol).

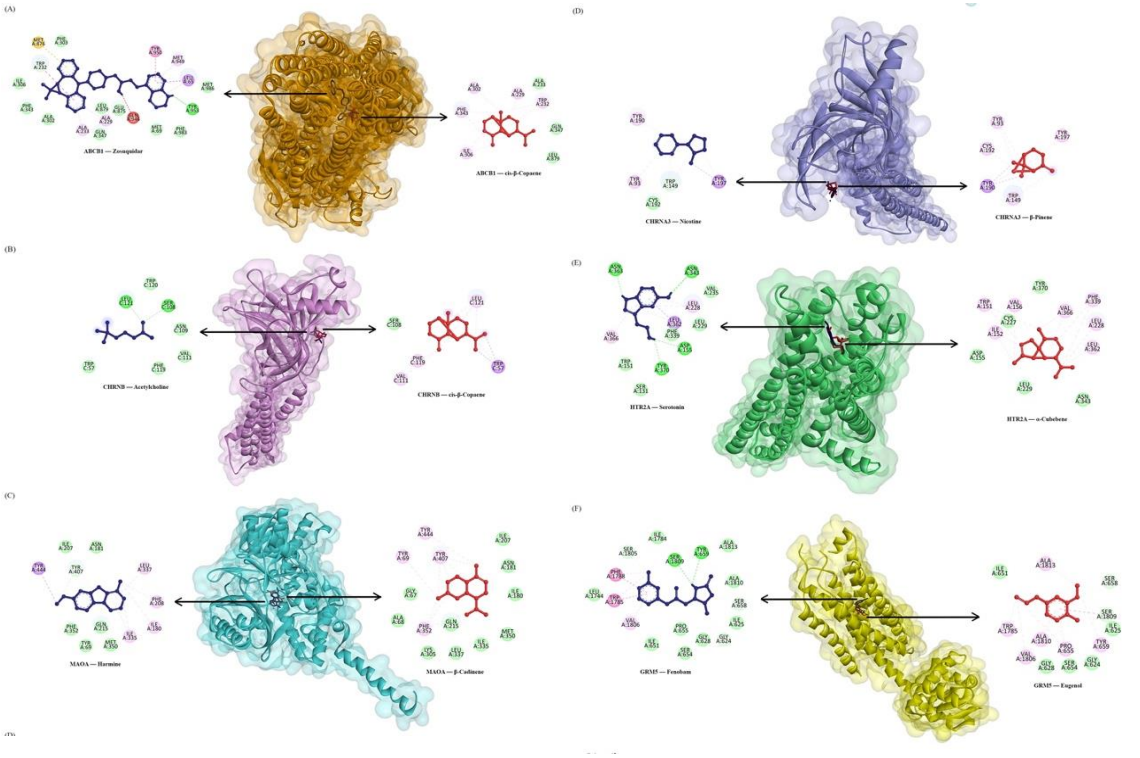
Pada CHRNA3, β-pinene menunjukkan afinitas terbaik (−5,521 kcal/mol), lebih negatif dibanding ligan referensi (−4,534 kcal/mol). HTR2A menunjukkan interaksi fitokimia paling kuat secara keseluruhan, terutama α-cubebene (−8,033 kcal/mol), cis-β-copaene (−8,008 kcal/mol), copaene (−7,897 kcal/mol), dan β-cadinene (−7,598 kcal/mol), yang seluruhnya lebih negatif dibanding ligan referensi (−6,163 kcal/mol). Pada GRM5, eugenol menunjukkan afinitas terkuat (−7,488 kcal/mol), diikuti 3,7-dimethyl-3,6-octadienal (−7,199 kcal/mol) dan neral (−7,198 kcal/mol), sedangkan ligan referensi menunjukkan skor paling kuat sebesar −10,521 kcal/mol.

Analisis interaksi pada kompleks dengan peringkat tertinggi menunjukkan pola pengikatan yang spesifik terhadap masing-masing target. Fitokimia menempati area pengikatan yang telah ditentukan dan terutama membentuk interaksi hidrofobik, aromatik, van der Waals, serta interaksi non kovalen lainnya dengan residu di sekitar kantong pengikatan. Profil interaksi representatif divisualisasikan untuk cis-β-copaene–ABCB1, cis-β-copaene–CHRNB2, β-cadinene–MAOA, β-pinene–CHRNA3, α-cubebene–HTR2A, dan eugenol–GRM5 (Gambar 2).

Tabel 4. Parameter Grid AutoDock Vina dan Afinitas Pengikatan Prediktif Fitokimia Terpilih Cymbopogon Citratus terhadap Protein Target Terkait Ketergantungan Nikotin.

Senyawa	**Afinitas pengikatan (kcal/mol)**					
	ABCB1 Pusat grid (Å) X: 132.5651 Y: 123.1181 Z: 130.0712 Dimensi grid (Å) X: 10.7685 Y: 9.8298 Z: 18.9692	**CHRNB2** Pusat grid (Å) X: 166.7988 Y: 121.5830 Z: 184.9953 Dimensi grid (Å) X: 7.9529 Y: 6.0364 Z: 8.0018	**MAOA** Pusat grid (Å) X: 40.8492 Y: 26.7740 Z: -15.7088 Dimensi grid (Å) X: 11.5457 Y: 7.5476 Z: 8.8346	**CHRNA3** Pusat grid (Å) X: 144.8550 Y: 136.6981 Z: 181.5070 Dimensi grid (Å) X: 7.5991 Y: 9.5485 Z: 6.7801	**HTR2A** Pusat grid (Å) X: -27.3048 Y: -14.7672 Z: 144.0138 Dimensi grid (Å) X: 8.8388 Y: 8.8363 Z:9.3965	**GRM5** Pusat grid (Å) X: -24.9876 Y: 16.6532 Z: 42.3810 Dimensi grid (Å) X: 7.5190 Y: 12.1666 Z:11.9029
Ligan Pembanding	-9.661	-3.067	-8.264	-4.534	-6.163	-10.521
Citral	-4.731	-3.64	-6.36	-4.648	-5.32	-7.034
Neral	-4.712	-4.114	-6.082	-4.603	-5.486	-7.198
Geraniol	-4.665	-3.754	-6.509	-4.784	-5.275	-6.975
β-Pinene	-4.81	-3.725	-4.072	-5.521	-5.742	-4.447
Methyleugenol	-5.062	-3.615	-6.428	-4.66	-5.566	-6.993
3,7-Dimethyl-3,6-octadienal	-4.802	-3.954	-6.156	-4.573	-5.508	-7.199
cis-β-Copaene	-6.242	-5.073	-5.814	-5.237	-8.008	-6.371
Eugenol	-5.095	-4.001	-6.574	-4.831	-5.947	-7.488
α-Cubebene	-6.151	-4.956	-7.095	-4.925	-8.033	-6.937
Copaene	-6.279	-5.036	-5.528	-5.283	-7.897	-6.169
β-Cadinene	-6.038	-4.706	-7.191	-4.846	-7.598	-7.116
exo-Isocitral	-4.439	-4.084	-6.088	-4.675	-5.206	-6.924
Isoneral	-4.748	-4.168	-6.247	-4.412	-5.658	-6.748

Analisis interaksi pada kompleks dengan peringkat tertinggi menunjukkan pola pengikatan yang spesifik terhadap masing-masing target. Fitokimia menempati area pengikatan yang telah ditentukan dan terutama membentuk interaksi hidrofobik, aromatik, van der Waals, serta interaksi non kovalen lainnya dengan residu di sekitar kantong pengikatan. Profil interaksi representatif divisualisasikan untuk cis-β-copaene–ABCB1, cis-β-copaene–CHRNB2, β-cadinene–MAOA, β-pinene–CHRNA3, α-cubebene–HTR2A, dan eugenol–GRM5 (Gambar 2).



Gambar 2. Pose docking molekuler dan profil interaksi dua dimensi senyawa minyak atsiri Cymbopogon citratus terpilih serta ligan referensi pada protein target terkait ketergantungan nikotin. (A) ABCB1 dengan zosuquidar dan cis-β-copaene; (B) CHRNB2 dengan acetylcholine dan cis-β-copaene; (C) MAOA dengan harmine dan β-cadinene; (D) CHRNA3 dengan nicotine dan β-pinene; (E) HTR2A dengan serotonin dan α-cubebene; dan (F) GRM5 dengan fenobam dan eugenol. Representasi tiga dimensi menunjukkan posisi ligan pada area docking, sedangkan diagram dua dimensi menunjukkan residu asam amino utama dan interaksi non kovalen yang terbentuk.
Sumber: Hasil analisis docking molekuler menggunakan AutoDock Vina dan visualisasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan pola interaksi multi-target antara fitokimia minyak atsiri Cymbopogon citratus dan protein yang berkaitan dengan ketergantungan nikotin serta pensinyalan neurovaskular. HTR2A menunjukkan afinitas fitokimia paling kuat, terutama terhadap α-cubebene (−8,033 kcal/mol), cis-β-copaene (−8,008 kcal/mol), dan copaene (−7,897 kcal/mol). Interaksi spesifik juga ditemukan pada CHRNB2, CHRNA3, MAOA, GRM5, dan ABCB1, yang menunjukkan bahwa potensi biologis fitokimia serai dapat melibatkan beberapa jalur molekuler secara bersamaan.

CHRNB2 dan CHRNA3 merupakan target yang paling langsung berkaitan dengan ketergantungan nikotin. Reseptor nAChR yang mengandung subunit β2 berperan penting dalam jalur penghargaan dopaminergik, sedangkan subunit α3 berkontribusi terhadap respons aversif dan ketergantungan nikotin (Wills et al., 2022). Variasi genetik pada lokus CHRNA5–CHRNA3–CHRNB4 juga berhubungan dengan keberhasilan berhenti merokok (Jones et al., 2022). Dalam penelitian ini, cis-β-copaene menunjukkan afinitas terbaik terhadap CHRNB2 (−5,073 kcal/mol), sedangkan β-pinene terhadap CHRNA3 (−5,521 kcal/mol). Nikotin juga berkaitan dengan gangguan fungsi vaskular melalui stres oksidatif, inflamasi, dan penurunan bioavailabilitas nitric oxide, sehingga jalur nikotinik berpotensi menghubungkan ketergantungan dengan efek vaskular akibat merokok (Klein et al., 2023).

HTR2A, MAOA, dan GRM5 memperluas mekanisme tersebut ke sistem serotonergik, monoaminergik, dan glutamatergik. Pensinyalan serotonin berperan dalam regulasi vaskular dan fungsi trombosit (Veliz Perez et al., 2026), sedangkan penghambatan MAO oleh komponen asap tembakau dapat memengaruhi neurotransmisi monoaminergik dan memperkuat efek nikotin (Hong et al., 2022). Pada penelitian ini, α-cubebene menunjukkan afinitas tertinggi terhadap HTR2A (−8,033 kcal/mol) dan β-cadinene terhadap MAOA (−7,191 kcal/mol). Sementara itu, eugenol memiliki afinitas terbaik terhadap GRM5 (−7,488 kcal/mol). mGluR5 telah dikaitkan dengan penggunaan nikotin dan juga berperan dalam integritas sawar darah otak, sehingga GRM5 dapat menjadi penghubung antara mekanisme ketergantungan dan fungsi neurovaskular (Baldassarri et al., 2023; Ren et al., 2024).

ABCB1 memiliki peran berbeda sebagai pengode P-glycoprotein, yaitu transporter efluks utama pada sawar darah otak yang mengatur paparan sistem saraf pusat terhadap berbagai xenobiotik (Chai et al., 2022). Copaene menunjukkan afinitas fitokimia terbaik terhadap ABCB1 (−6,279 kcal/mol). Menariknya, citral dan neral merupakan komponen minyak atsiri paling melimpah, tetapi beberapa senyawa minor seperti α-cubebene, cis-β-copaene, copaene, dan β-cadinene justru menunjukkan afinitas docking lebih kuat. Hal ini menunjukkan bahwa kelimpahan senyawa tidak selalu sejalan dengan afinitas molekulernya terhadap suatu target.

Secara keseluruhan, hasil ini mendukung hipotesis bahwa fitokimia C. citratus berpotensi berinteraksi dengan beberapa jalur yang berkaitan dengan ketergantungan nikotin dan fungsi neurovaskular. Namun, skor docking hanya menunjukkan kompatibilitas pengikatan prediktif dan tidak membuktikan aktivitas agonis, antagonis, inhibitor, maupun efek terapeutik. Oleh karena itu, α-cubebene, cis-β-copaene, copaene, β-cadinene, β-pinene, dan eugenol memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji pengikatan reseptor, aktivitas enzim, studi seluler, serta penelitian farmakokinetik dan in vivo.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa fitokimia Cymbopogon citratus memiliki profil pengikatan multi-target terhadap protein yang terkait dengan ketergantungan nikotin dan pensinyalan neurovaskular. Interaksi prediktif paling kuat terutama ditemukan pada α-cubebene, cis-β-copaene, copaene, β-cadinene, β-pinene, dan eugenol terhadap HTR2A, CHRNB2, MAOA, CHRNA3, ABCB1, dan GRM5. Temuan ini mendukung potensi mekanisme multi-target C. citratus, meskipun validasi eksperimental lebih lanjut tetap diperlukan untuk mengonfirmasi makna biologis dan potensi terapeutiknya.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan validasi eksperimental terhadap senyawa dengan afinitas prediktif terbaik, yaitu α-cubebene, cis-β-copaene, copaene, β-cadinene, β-pinene, dan eugenol, melalui uji pengikatan reseptor pada HTR2A, CHRNB2, dan CHRNA3, uji penghambatan aktivitas enzim MAOA, serta uji seluler yang relevan, termasuk model sel endotel dan sel saraf, untuk menentukan sifat agonis, antagonis, atau inhibitor masing-masing senyawa. Mengingat afinitas fitokimia terhadap ABCB1, MAOA, dan GRM5 masih lebih lemah dibandingkan ligan referensi, analisis lanjutan seperti simulasi dinamika molekuler dan perhitungan energi bebas pengikatan (misalnya MM-GBSA) diperlukan untuk menilai stabilitas kompleks dan memperkuat hasil docking.

Selain itu, karena senyawa seskuiterpen seperti cis-β-copaene, α-cubebene, copaene, dan β-cadinene diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal rendah, penelitian farmakokinetik dan formulasi, termasuk kemungkinan rute pemberian lain seperti inhalasi atau sediaan aromaterapi, perlu dikaji. Uji toksisitas dan penelitian in vivo juga perlu dilakukan untuk memastikan keamanan serta efektivitas, baik pada senyawa tunggal maupun pada minyak atsiri secara utuh, mengingat adanya kemungkinan efek sinergis antarkomponen. Penelitian selanjutnya juga dapat memperluas panel target ke subunit nAChR lain, seperti CHRNA4 dan CHRNA5, serta mengevaluasi dampaknya pada disfungsi vaskular akibat merokok.

DAFTAR PUSTAKA

Aly, O., Mekky, R. H., Pereira, F., Diab, Y. M., Tammam, M. A., & El-Demerdash, A. (2024). Deciphering the potential of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf as an anti-obesity agent: Phytochemical profiling, in vivo evaluations and molecular docking studies. *Food & Function*, *15*(24), 12146–12168. https://doi.org/10.1039/D4FO04602A

Baldassarri, S. R., Asch, R. H., Hillmer, A. T., Pietrzak, R. H., DellaGioia, N., Esterlis, I., & Davis, M. T. (2023). Nicotine use and metabotropic glutamate receptor 5 in individuals with major depressive and posttraumatic stress disorders. *Chronic Stress*, *7*, 24705470231154842. https://doi.org/10.1177/24705470231154842

Chai, A. B., Callaghan, R., & Gelissen, I. C. (2022). Regulation of P-glycoprotein in the brain. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 14667. https://doi.org/10.3390/ijms232314667

Cortes-Torres, A. G., López-Castillo, G. N., Marín-Torres, J. L., Portillo-Reyes, R., Luna, F., Baca, B. E., Sandoval-Ramírez, J., & Carrasco-Carballo, A. (2023). *Cymbopogon citratus* essential oil: Extraction, GC-MS, phytochemical analysis, antioxidant activity, and in silico molecular docking for protein targets related to CNS. *Current Issues in Molecular Biology*, *45*(6), 5164–5179. https://doi.org/10.3390/cimb45060328

Du, X., Zhang, M., Wang, S., Li, J., Zhang, J., & Liu, D. (2024). Ethnopharmacology, chemical composition and functions of *Cymbopogon citratus*. *Chinese Herbal Medicines*, *16*(3), 358–374. https://doi.org/10.1016/j.chmed.2023.07.002

Evbuomwan, I. O., Alejolowo, O. O., Elebiyo, T. C., Nwonuma, C. O., Ojo, O. A., Edosomwan, E. U., et al. (2024). In silico modeling revealed phytomolecules derived from *Cymbopogon citratus* (DC.) leaf extract as promising candidates for malaria therapy. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *42*(1), 101–118. https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2192799

Hong, S. W., Teesdale-Spittle, P., Page, R., & Truman, P. (2022). A review of monoamine oxidase (MAO) inhibitors in tobacco or tobacco smoke. *Neurotoxicology*, *93*, 163–172. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.09.008

Jones, S. K., Wolf, B. J., Froeliger, B., Wallace, K., Carpenter, M. J., & Alberg, A. J. (2022). A systematic review of genetic variation within nicotinic acetylcholine receptor genes and cigarette smoking cessation. *Drug and Alcohol Dependence*, *239*, 109596. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109596

Klein, J., Diaba-Nuhoho, P., Giebe, S., Brunssen, C., & Morawietz, H. (2023). Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, *475*(7), 835–844. https://doi.org/10.1007/s00424-023-02824-w

Paggi, J. M., Pandit, A., & Dror, R. O. (2024). The art and science of molecular docking. *Annual Review of Biochemistry*, *93*, 389–410. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000

Veliz Perez, A., Badea, M., & Gaman, E. L. (2026). Serotonin in cardiovascular disease: From pathophysiological insights to clinical utility. *Diagnostics*, *16*(13), 2068. https://doi.org/10.3390/diagnostics16132068

Ren, J., Yang, T., Liu, H., Ma, P., Zhou, M., Li, J., et al. (2024). Metabotropic glutamate receptor 5 promotes blood-brain barrier recovery after traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, *374*, 114691. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114691

Wills, L., Ables, J. L., Braunscheidel, K. M., Caligiuri, S. P. B., Elayouby, K. S., Fillinger, C., Ishikawa, M., Moen, J. K., & Kenny, P. J. (2022). Neurobiological mechanisms of nicotine reward and aversion. *Pharmacological Reviews*, *74*(1), 271–310. https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000299

World Health Organization. (2026). *Tobacco and nicotine*. World Health Organization.