

IN SILICO STUDY OF THE ACTIVITY OF ESSENTIAL OIL COMPOUNDS FROM BASIL LEAVES (*Ocimum basilicum* L.) AS INHIBITORS OF THE N-ACYL-GLUTAMINE AMINOACYLASE ENZYME FROM *CORYNEBACTERIUM* SP. TO OVERCOME BODY ODOR

Effendi Nursalim¹, Tiara Ajeng Listyani², Anna Fitriawati³

E-mail: effendinursalim@gmail.com

ABSTRACT

Body odor is caused by the activity of skin bacteria, particularly *Corynebacterium* sp. The enzyme N-acyl-glutamine aminoacylase (N-AGA) plays an important role in this process. Basil leaves (*Ocimum basilicum* L.) contain essential oils rich in various bioactive compounds that may inhibit bacterial enzyme activity. This study aimed to evaluate the potential of basil leaf essential oil compounds as inhibitors of the N-AGA enzyme from *Corynebacterium* sp. using an *in silico* approach. The research methods included molecular docking of essential oil compounds using PyRx–AutoDock Vina, analysis of amino acid residue interactions, and prediction of pharmacokinetic (ADME) and toxicity using SwissADME and Toxtree. Triclosan was used as a positive control. Docking results show that all compounds have negative binding free energy (ΔG) values, indicating good binding affinity to the N-AGA enzyme, indicating favorable binding affinity toward the N-AGA enzyme. Myrtenol was identified as the most promising compound with a ΔG value of -6.2 kcal/mol and an RMSD value of 1.215, and interaction with the same amino acid residue as the positive control. ADME and toxicity predictions indicated that myrtenol possesses good drug-likeness and low toxicity. In conclusion, myrtenol has potential as a natural N-AGA enzyme inhibitor for body odor control.

Keywords: body odor, docking, essential, N-AGA, *Ocimum*

STUDI IN SILICO AKTIVITAS SENYAWA MINYAK ATSIRI DAUN KEMANGI (*Ocimum basilicum* L.) SEBAGAI INHIBITOR ENZIM *N-acyl-glutamine aminoacylase* DARI *Corynebacterium* sp. UNTUK MENGATASI BAU BADAN

Effendi Nursalim¹, Tiara Ajeng Listyani², Anna Fitriawati³

E-mail: effendinursalim@gmail.com

ABSTRAK

Bau badan merupakan permasalahan umum yang disebabkan oleh aktivitas bakteri kulit, terutama *Corynebacterium* sp.. Enzim *N-acyl glutamine aminoacylase* (N-AGA) berperan penting dalam proses tersebut, sehingga menjadi target potensial dalam pengendalian bau badan. Daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) mengandung minyak atsiri dengan berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi menghambat aktivitas enzim bakteri. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa minyak atsiri daun kemangi sebagai inhibitor enzim N-AGA dari *Corynebacterium* sp. menggunakan pendekatan in silico. Penelitian meliputi *molecular docking* terhadap senyawa minyak atsiri daun kemangi menggunakan PyRx-AutoDock Vina, analisis interaksi residu asam amino, serta prediksi parameter (ADME) dan toksisitas menggunakan SwissADME dan Toxtree. *Triclosan* digunakan sebagai kontrol positif. Hasil docking menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) negatif yang menandakan afinitas pengikatan yang baik terhadap enzim N-AGA. Senyawa *myrtenol* menunjukkan hasil terbaik dengan nilai ΔG $-6,2$ kcal/mol serta nilai RMSD 1.215 dan berinteraksi dengan residu asam amino yang sama dengan kontrol positif. Prediksi ADME dan toksisitas menunjukkan bahwa *myrtenol* memiliki profil drug-likeness yang baik dan tingkat toksisitas rendah. Kesimpulannya, *myrtenol* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor alami enzim N-AGA untuk mengatasi bau badan.

Kata kunci: atsiri, bau badan, *docking*, N-AGA, *Ocimum*

PENDAHULUAN

Bau badan terbentuk ketika keringat apokrin yang secara alami tidak berbau diuraikan oleh bakteri kulit, terutama *Corynebacterium sp.*, yang dikenal sebagai mikroorganisme paling dominan dalam produksi odorant aksila. Bakteri ini memiliki kemampuan metabolik tinggi untuk menghidrolisis prekursor tidak berbau menjadi senyawa volatil penyebab bau badan. Salah satu enzim terpenting yang dimiliki bakteri ini adalah *N-acyl-glutamine aminoacylase* (N AGA), yang berfungsi menghidrolisis senyawa N-acyl-glutamine menjadi asam lemak berbau kuat dan molekul sulfur, termasuk 3-methyl-3-sulfanylhexan-1-ol (3M3SH) komponen paling menyengat dari bau badan manusia (Rudden *et al.*, 2020).

Hasil penelitian biokimia menunjukkan bahwa N-AGA merupakan enzim kunci dalam proses pembentukan bau badan, karena berperan pada tahap konversi utama yang mengubah prekursor tidak berbau menjadi senyawa volatil beraroma kuat. Enzim ini memiliki spesifisitas tinggi terhadap substrat berbasis glutamin, namun tetap mampu menerima berbagai variasi gugus asil, sehingga menghasilkan beragam profil aroma yang terbentuk dari degradasi bakteri. Aktivitas N-AGA juga diketahui sebagai titik pembatas laju (rate-limiting step) dalam produksi odorant, sehingga penghambatan enzim ini dapat secara signifikan mengurangi intensitas bau badan. Sementara itu, enzim lain seperti

C-S lyase hanya berperan sebagai komponen pendukung dalam jalur pembentukan bau, sedangkan N-AGA tetap menjadi faktor utama yang menentukan terbentuknya senyawa berbau di area ketiak (Natsch *et al.*, 2020).

Penggunaan bahan alami sebagai alternatif penghambat enzim telah banyak dikembangkan karena dianggap lebih aman dan ramah lingkungan dibandingkan bahan sintesis. Salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan adalah daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.), yang dikenal memiliki kandungan minyak atsiri dengan berbagai senyawa bioaktif. Berbagai penelitian telah melaporkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, dan antioksidan, yang berpotensi pula untuk menghambat aktivitas enzim bakteri penyebab bau badan (Marfuati *et al.*, 2024).

Pendekatan *in silico* melalui metode *molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa aktif daun kemangi dengan enzim target dari (*Corynebacterium sp.*). Metode ini memungkinkan analisis awal mengenai kekuatan dan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan (senyawa aktif) dengan reseptor (protein target). Nilai energi ikatan (binding affinity) yang dihasilkan dari proses *docking* dapat memberikan gambaran mengenai potensi senyawa tersebut sebagai inhibitor. Prediksi ADME menggunakan

SwissADME menilai apakah senyawa dapat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dengan baik, sesuai *Lipinski's Rule of Five* (Rudden *et al.*, 2020).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan eksperimental berbasis komputer atau *in silico* untuk menganalisis bagaimana aktivitas 54 senyawa yang terdapat dalam minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) sebagai inhibitor enzim *N-acyl-glutamine aminoacylase* dari *Corynebacterium sp.* untuk mengatasi bau badan.

ALAT DAN BAHAN

ALAT

Pada penelitian ini alat yang digunakan berupa perangkat keras (*Hardware*) dan perangkat lunak (*Software*). *Hardware* terdiri dari laptop Legion 15IRX10 E9ID dengan spesifikasi *processor* 13th Gen Intel(R) Core (TM) i7-13650Hx (2.60 GHz), RAM 16.0 GB, SSD 512 GB. Adapun *software* terdiri dari Windows 11 Home Single Language Version 22H2, *ChemDraw2D*, *Chem3D*, *Discovery Studio Visualizer*, *PyMOL*, *PyRx Autodock Vina*, *SwissADME*, *Toxtree*, dan *VegaZZ*.

BAHAN

Penelitian ini menggunakan struktur tiga dimensi (3D) enzim N AGA yang diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB), desain struktur 2D dan 3D ligan uji dari 54 senyawa minyak atsiri daun kemangi

menggunakan aplikasi Chemdraw 14.0.0, struktur senyawa (2~{S})-5 azanyl-2-[[[(3~{S}) -3-methyl-5 phenyl- pentyl]-oxidanyl phosphoryl] methyl]-5-oxidanylidene- pentanoic acid yang digunakan sebagai ligan natif, struktur triclosan yang digunakan sebagai kontrol positif.

PROSEDUR PENELITIAN

Pengunduhan Makromolekul

Enzim N-AGA yang diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dengan kode identitas PDBID: 6SLF (RCSB, 2020) disimpan dalam format .pdb.

Pemisahan Rantai Makromolekul

Pemisahan struktur makromolekul dari ligan dilakukan menggunakan *Discovery Studio Visualizer*.

Preparasi Ligan Uji

Struktur dua dimensi (2D) dari 54 senyawa ligan uji dibuat menggunakan ChemDraw, kemudian dikonversi menjadi model tiga dimensi (3D) melalui Chem3D 14.0.0

Optimasi Ligan Uji

Struktur dua dimensi dari setiap senyawa dibuka menggunakan program VegaZz dan kemudian ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi. Selanjutnya, dilakukan penambahan atom hidrogen serta perbaikan muatan molekul dengan menambahkan muatan *parsial Gasteiger charges* dan menerapkan *forcefield* AutoDock. Proses minimisasi energi dilakukan sebanyak 3000 langkah untuk memperoleh konformasi paling stabil. Setelah tahap optimasi selesai dan

energi molekul terendah tercapai, setiap senyawa disimpan dalam format .mol.

Validasi Metode Docking

Validasi hasil docking molekuler dilakukan dengan cara membandingkan pose ligan hasil docking dengan ligan natif pada situs aktif protein menggunakan PyMOL. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode docking dikatakan valid jika memiliki $RMSD \leq 2$.

Proses Molecular Docking

Proses *docking molekuler* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx dengan sistem AutoDock Vina melalui pengaturan *gridbox*. Parameter utama yang dianalisis dalam simulasi ini meliputi energi pengikatan (*binding energy*) yang dinyatakan dalam satuan kkal/mol serta nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai *binding energy* yang semakin rendah menunjukkan interaksi ligan–reseptor yang semakin kuat. Seluruh hasil *docking molekuler* kemudian disimpan dalam format file .PDB

Visualisasi Hasil

Hasil docking molekuler divisualisasikan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*. Proses visualisasi dilakukan dalam tampilan (2D) untuk mengidentifikasi jenis ikatan serta residu asam amino yang terlibat dalam interaksi antara ligan dan protein target.

Prediksi Parameter ADME

Prediksi parameter ADME dilakukan menggunakan SwissADME

(<https://www.swissadme.ch/>).

Parameter yang dianalisis meliputi sifat fisikokimia (rumus molekul, berat molekul, jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen), lipofilisitas, dan kelarutan dalam air. Selain itu, dievaluasi pula aspek farmakokinetik, seperti absorpsi gastrointestinal (GI absorption), permeabilitas sawar darah otak (BBB permeant), serta potensi penghambatan enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4. Penilaian drug-likeness juga dilakukan melalui *bioavailability score* untuk memperkirakan kelayakan senyawa sebagai kandidat obat.

Prediksi Parameter Toksisitas

Uji toksisitas dalam penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan perangkat lunak Toxtree untuk memprediksi tingkat toksisitas senyawa uji. Hasil prediksi ditampilkan pada *Classification Area*, sedangkan rincian alur pengambilan keputusan (*decision tree*) dapat diakses melalui menu *Method* → *View Decision Tree*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Docking Molecular

Berdasarkan hasil *molecular docking* yang disajikan pada Tabel 4.2 senyawa-senyawa minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum basilicum L.*) menunjukkan variasi nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) terhadap enzim target *N-acyl-glutamine aminoacylase* (N-AGA). Nilai ΔG digunakan sebagai indikator kekuatan

dan kestabilan interaksi ligan dan reseptor, di mana nilai yang semakin negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang semakin kuat. Sementara itu, nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ menandakan kesesuaian pose ikatan ligan yang baik dan valid secara struktural, sehingga hasil docking dapat dipercaya (Halder *et al.*, 2023).

Ligan natif menunjukkan nilai ΔG sebesar $-6,2 \text{ kkal/mol}$ dengan $RMSD$ $1,811 \text{ \AA}$, sedangkan kontrol positif triclosan memiliki nilai ΔG $-6,1 \text{ kkal/mol}$ dan $RMSD$ $1,553 \text{ \AA}$. Nilai ini mengonfirmasi bahwa metode *docking* yang digunakan telah tervalidasi dengan baik dan sesuai untuk mengevaluasi potensi ligan uji, karena berada di bawah ambang $RMSD$ yang diterima. Hasil ini sejalan dengan penelitian Teshima *et al.* (2024) yang menyatakan bahwa triclosan menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat terhadap enzim bakteri melalui interaksi non-kovalen yang stabil, sehingga sering digunakan sebagai kontrol positif dalam studi *docking* enzimatik bakteri.

Interaksi Ligan Uji Dengan Reseptor

Berdasarkan pola interaksi residu asam amino senyawa uji menunjukkan kesesuaian ikatan *hydrogen carbon bond* dengan ligan natif dan kontrol positif, yaitu pada residu *Serine* (SER). Residu SER (*Serine*) pada enzim *N-acyl-glutamine aminoacylase* (N-AGA) berperan sebagai residu penting yang mampu membentuk interaksi hidrogen dengan ligan melalui gugus hidroksil ($-OH$) pada rantai sampingnya. Interaksi

ini berperan dalam menstabilkan kompleks ligan–enzim, sehingga dapat meningkatkan afinitas pengikatan ligan terhadap sisi aktif enzim N-AGA dan berpotensi menghambat aktivitas enzim tersebut (Barboucha *et al.*, 2025)

Kesamaan residu SER yang terlibat dalam interaksi antara ligan uji *myrtenol* dengan ligan natif menunjukkan bahwa senyawa tersebut mampu menempati posisi pengikatan yang sama pada sisi aktif enzim. Hal ini mengindikasikan bahwa *myrtenol* tidak hanya memiliki afinitas pengikatan yang baik berdasarkan nilai energi bebas ikatan, tetapi juga mampu meniru pola pengikatan ligan natif secara lebih spesifik. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa residu *serin* sering berperan sebagai residu kunci dalam pembentukan ikatan hidrogen yang berkontribusi terhadap kestabilan kompleks ligan–enzim serta peningkatan potensi aktivitas inhibitor, sehingga senyawa dengan kesamaan residu interaksi dapat dianggap sebagai kandidat inhibitor yang menjanjikan (Köller *et al.*, 2025).

Hasil Parameter ADME

Berdasarkan parameter ADME yang disajikan, dapat diketahui bahwa senyawa-senyawa aktif minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) memiliki karakteristik fisikokimia yang bervariasi. Namun demikian, sebagian besar senyawa uji menunjukkan nilai berat molekul yang memenuhi kriteria

Lipinski's Rule of Five, yaitu tidak melebihi 500 g/mol. Berat molekul merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi kemampuan suatu senyawa untuk berdifusi menembus membran biologis. Senyawa dengan berat molekul yang terlalu besar cenderung mengalami hambatan dalam proses difusi dan absorpsi, sehingga berpotensi menurunkan bioavailabilitasnya. Berdasarkan data, sebagian besar senyawa minyak atsiri daun kemangi memiliki berat molekul yang relatif kecil, sehingga secara teoritis lebih mudah menembus membran sel dan terdistribusi dalam tubuh (Hess *et al.*, 2024).

Selain itu, parameter log P pada tabel menunjukkan bahwa seluruh atau hampir seluruh senyawa uji berada dalam rentang nilai log P yang sesuai dengan kriteria *Lipinski*, yaitu tidak melebihi nilai 5. Nilai log P berkaitan dengan tingkat lipofilisitas suatu senyawa, yang memengaruhi kemampuan senyawa tersebut untuk berinteraksi dengan membran lipid. Senyawa dengan nilai log P yang terlalu tinggi cenderung terakumulasi dalam lipid bilayer dan terdistribusi secara luas, sehingga dapat menurunkan selektivitas ikatan terhadap target dan meningkatkan potensi toksisitas. Oleh karena itu, nilai log P yang berada dalam rentang optimal menunjukkan bahwa senyawa minyak atsiri daun kemangi memiliki keseimbangan yang baik antara

sifat hidrofilik dan lipofilik (Ichsani *et al.*, 2025).

Parameter lain dalam *Lipinski's Rule of Five*, yaitu jumlah ikatan *hidrogen aseptor* (<10) dan ikatan *hidrogen donor* (<5), juga menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa uji memenuhi kriteria tersebut. Selain itu, data kelarutan dalam air pada tabel menunjukkan variasi kelarutan, mulai dari kelarutan rendah hingga tinggi, yang dapat memengaruhi proses absorpsi senyawa di dalam tubuh. Berdasarkan keseluruhan parameter tersebut, dapat diprediksi bahwa sebagian besar senyawa minyak atsiri daun kemangi yang diuji memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, sehingga memiliki potensi bioavailabilitas yang baik dan berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat bahan aktif, khususnya untuk aplikasi farmasi atau kosmetik berbasis bahan alam (Ichsani *et al.*, 2025).

Berdasarkan hasil prediksi (ADME) mayoritas senyawa uji menunjukkan absorpsi gastrointestinal (GI) tinggi, khususnya senyawa monoterpen teroksigenasi seperti *citral*, *myrtenol*, *linalool*, *geraniol*, *limonene dioxide*, *carvone*, dan *eugenol*. Tingginya absorpsi GI mengindikasikan potensi senyawa-senyawa tersebut untuk diserap secara oral dengan baik. Temuan ini sejalan dengan penelitian Ichsani *et al.* (2025) yang menyatakan bahwa senyawa dengan ukuran molekul kecil dan lipofilisitas moderat cenderung

memiliki absorpsi oral yang lebih optimal. Sebaliknya, sebagian besar senyawa seskuiterpen hidrokarbon seperti *β-farnesene*, *germacrene B*, *germacrene D*, *β-caryophyllene*, dan *humulene* menunjukkan absorpsi GI rendah. Hal ini berkaitan dengan sifat lipofilik yang tinggi dan minimnya gugus polar, yang dapat membatasi kelarutan dan difusi pasif melalui membran usus. Fenomena ini konsisten dengan laporan Az-zahra *et al.* (2022) yang menegaskan bahwa lipofilisitas berlebih dapat menurunkan efisiensi absorpsi gastrointestinal.

Parameter lain yang dapat dievaluasi secara *in silico* dengan tingkat akurasi tertentu adalah kemampuan penetrasi *Blood Brain Barrier* (BBB). Penetrasi BBB merupakan parameter penting dalam pengembangan obat, terutama untuk senyawa yang ditujukan pada sistem saraf pusat. Secara fisiologis, suatu molekul harus melewati sawar darah otak melalui mekanisme difusi pasif transseluler atau transport aktif. Namun demikian, untuk obat non-sistem saraf pusat (non-SSP), penetrasi BBB justru perlu diminimalkan guna mengurangi risiko efek farmakologis yang tidak diinginkan serta potensi neurotoksisitas. Hasil ini sejalan dengan penelitian Huang *et al.* (2020) yang melaporkan bahwa monoterpen volatil dengan bobot molekul rendah dan logP moderat lebih mudah melintasi BBB.

Sebagian besar senyawa minyak atsiri daun kemangi diperkirakan tidak mampu

menembus BBB, yang menunjukkan profil keamanan yang lebih baik untuk penggunaan non-SSP. Hanya beberapa senyawa tertentu yang diprediksi memiliki kemampuan menembus BBB, yang umumnya memiliki ukuran molekul relatif lebih kecil, tingkat lipofilisitas yang lebih tinggi, serta polaritas yang lebih rendah, sehingga memungkinkan senyawa mencapai jaringan otak. Temuan ini sejalan dengan laporan bahwa ukuran molekul, lipofilisitas, dan polaritas merupakan faktor utama yang menentukan kemampuan suatu senyawa dalam menembus otak (Cornelissen *et al.*, 2023).

Hampir seluruh senyawa uji bukan substrat P-glycoprotein (P-GP), yang mengindikasikan rendahnya risiko efluks obat oleh transporter ini. Kondisi ini menguntungkan karena dapat meningkatkan konsentrasi senyawa di dalam sel target dan memperbaiki bioavailabilitas sistemik. Temuan ini sejalan dengan kajian (Nguyen *et al.*, 2021) yang menyatakan bahwa senyawa non-substrat P-gp memiliki peluang lebih besar untuk mencapai target biologis secara efektif.

Beberapa senyawa uji diperkirakan berinteraksi dengan P-gp, yang mengindikasikan potensi keterbatasan absorpsi oral. Fenomena ini umum terjadi pada senyawa dengan struktur tertentu, terutama senyawa yang memiliki polaritas relatif tinggi dan banyak gugus fungsional, yang diketahui lebih mudah dikenali oleh P-gp. Interaksi

dengan P-gp dapat menyebabkan penurunan konsentrasi sistemik senyawa, meskipun secara *in silico* senyawa tersebut menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap target enzim. Oleh karena itu, parameter P-gp menjadi faktor penting dalam evaluasi awal farmakokinetik, meskipun dalam konteks *molecular docking*, status sebagai substrat P-gp tidak secara langsung memengaruhi afinitas ligan-reseptor, melainkan lebih berpengaruh terhadap ketersediaan senyawa secara *in vivo* (Singh *et al.*, 2021).

Enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 merupakan isoenzim utama dari sistem sitokrom P450 di hepar yang berperan penting dalam metabolisme oksidatif sebagian besar obat yang digunakan secara klinis. Aktivitas enzim-enzim ini sangat memengaruhi klirens, waktu paruh, serta efektivitas senyawa aktif, sehingga senyawa yang bersifat inhibitor atau induktor CYP berpotensi menimbulkan interaksi obat yang signifikan secara klinis. CYP1A2 berperan dalam metabolisme obat seperti kafein dan klozapin, CYP2C9 dan CYP2C19 terlibat dalam biotransformasi berbagai antiepileptik dan antikoagulan, CYP2D6 bertanggung jawab terhadap metabolisme sekitar 20–25% obat, sedangkan CYP3A4 merupakan isoenzim paling dominan yang menangani sebagian besar metabolisme obat di hati (Ota *et al.*, 2016).

Sebagian besar senyawa minyak atsiri daun kemangi menunjukkan hasil "No" sebagai inhibitor CYP1A2, yang mengindikasikan risiko interaksi farmakokinetik yang relatif rendah pada jalur metabolisme ini. Namun demikian, terdapat beberapa senyawa, terutama dari golongan seskuiterpen hidrokarbon, yang menunjukkan hasil "Yes" sebagai inhibitor CYP1A2, seperti copaene, neoisolongifolene, α -bergamotene, dan turunannya. Hal ini mengindikasikan adanya potensi penghambatan enzim CYP1A2 oleh senyawa tertentu dan memerlukan konfirmasi eksperimental lebih lanjut (Bhatt *et al.*, 2022).

Berdasarkan hasil prediksi inhibisi enzim CYP2C19, sebagian besar senyawa minyak atsiri daun kemangi menunjukkan hasil "No", yang mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut tidak berpotensi menghambat aktivitas enzim CYP2C19. Namun demikian, terdapat beberapa senyawa yang menunjukkan hasil "Yes" sebagai inhibitor CYP2C19. Temuan ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi memengaruhi jalur metabolisme obat yang dimediasi oleh CYP2C19, sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi farmakokinetik apabila digunakan bersamaan dengan obat lain yang dimetabolisme oleh enzim tersebut (Arimori *et al.*, 2023).

Sebagian senyawa memperlihatkan hasil "No" sebagai inhibitor CYP2C9, yang menunjukkan tidak adanya potensi

penghambatan terhadap metabolisme obat lain yang dimediasi oleh enzim tersebut. Temuan ini sejalan dengan laporan Zheng *et al.* (2021), yang menyatakan bahwa senyawa non-inhibitor CYP2C9 berkontribusi dalam menurunkan risiko perubahan signifikan pada kinetika obat, sehingga meningkatkan profil keamanan klinis.

Hasil prediksi menunjukkan bahwa seluruh senyawa tidak bersifat sebagai inhibitor CYP2D6, yang mengindikasikan rendahnya potensi interaksi metabolik. Temuan ini sejalan dengan penelitian Zheng *et al.* (2021) yang menyebutkan bahwa senyawa yang tidak menghambat CYP2D6 umumnya memiliki profil metabolisme yang lebih stabil, sehingga menjadi karakteristik penting dalam pengembangan kandidat obat baru.

Seluruh senyawa yang tercantum dalam tabel menunjukkan hasil "No" sebagai inhibitor CYP3A4, yang mengindikasikan rendahnya potensi interaksi metabolik. Temuan ini sejalan dengan laporan Wang *et al.* (2025) yang menyatakan bahwa ligan atau obat yang tidak menghambat CYP3A4 cenderung memiliki profil keamanan klinis yang lebih baik, karena tidak mengganggu metabolisme berbagai obat lain yang bergantung pada enzim tersebut.

Nilai bioavailability score sebagian besar berada pada angka 0,55, yang menunjukkan *bioavailabilitas oral moderat* dan masih dapat diterima dalam tahap awal seleksi kandidat senyawa. Beberapa senyawa seperti

linalyl acetate, methyl cinnamate, dan mandelic acid menunjukkan nilai *bioavailability score* yang lebih tinggi (0,85), yang mengindikasikan potensi bioavailabilitas oral yang lebih baik. Hal ini sejalan dengan laporan Riyadi *et al.* (2021) yang menyatakan bahwa *bioavailability score* $\geq 0,55$ sudah memenuhi kriteria awal kandidat obat oral.

Hasil Parameter Toksisitas

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas yang disajikan sebanyak 31 senyawa uji dari minyak atsiri daun kemangi diklasifikasikan ke dalam *Cramer Class I (Low Class I)*. Klasifikasi ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki struktur kimia sederhana, mudah dimetabolisme, serta berpotensi rendah menimbulkan toksisitas sistemik. Temuan ini menyatakan bahwa senyawa dalam *Cramer Class I* umumnya aman pada tingkat paparan rendah hingga moderat (Escher *et al.*, 2020).

Selain itu, terdapat pula senyawa yang termasuk dalam *Intermediate (Class II)* yaitu (-)-trans-Pinocarvylacetate, Carvone, dan Mandelic Acid (Benzeneacetic acid, α -hydroxy), yang menunjukkan tingkat toksisitas menengah. Senyawa pada kelas ini masih dapat dipertimbangkan untuk dikembangkan, namun memerlukan kehati-hatian dalam penentuan dosis, durasi penggunaan, serta konfirmasi melalui uji toksisitas lanjutan (Listyani *et al.*, 2022).

Terdapat sebanyak 20 senyawa yang diklasifikasikan ke dalam Cramer Class III (high concern). Klasifikasi ini tidak secara langsung menunjukkan toksisitas tinggi, namun menandakan bahwa struktur kimia senyawa tersebut lebih kompleks sehingga memerlukan evaluasi toksikologi lebih lanjut. Hal ini sejalan dengan penelitian Patlewicz *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa Cramer Class III mencerminkan keterbatasan data toksikologi struktural, bukan konfirmasi bahaya yang pasti.

Pada parameter Carcinogenicity, sebagian besar senyawa uji diprediksi negatif terhadap Carcinogenicity genotoksik maupun nongenotoksik, yang menunjukkan rendahnya potensi senyawa-senyawa tersebut dalam menginduksi kerusakan DNA atau memicu kanker melalui mekanisme non genotoksik. Hasil ini konsisten dengan laporan Honma (2020) yang menyebutkan bahwa sebagian besar monoterpen dan seskuiterpen alami tidak bersifat karsinogenik berdasarkan pendekatan QSAR modern.

Hasil uji mutagenisitas *in vitro* (Ames test) menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa uji tidak memiliki alert terhadap mutagenisitas pada *Salmonella typhimurium*. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi aman terhadap mutasi genetik pada tingkat sel bakteri. Temuan ini sejalan dengan studi Wojtunik-kulesza (2022) yang melaporkan bahwa mayoritas komponen minyak atsiri tidak

menunjukkan aktivitas mutagenik pada uji Ames.

Secara keseluruhan, hasil menunjukkan bahwa mayoritas senyawa minyak atsiri daun kemangi memiliki profil toksisitas yang relatif aman, ditandai dengan dominasi *Cramer Class I*, prediksi negatif terhadap karsinogenisitas, serta tidak adanya indikasi kuat mutagenisitas pada uji Ames. Meskipun beberapa senyawa menunjukkan structural alert, hasil ini tetap mendukung potensi senyawa-senyawa tersebut sebagai kandidat inhibitor alami enzim N-AGA, dengan catatan bahwa uji toksisitas *in vitro* dan *in vivo* lanjutan tetap diperlukan sebagaimana direkomendasikan dalam studi toksikologi modern hal ini sejalan dengan penelitian (Escher *et al.*, 2020).

Kandidat Senyawa Terpilih

Myrtenol dipilih sebagai senyawa kandidat utama karena menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap enzim N-acyl-glutamine aminoacylase (N-AGA), profil farmakokinetik yang menguntungkan, serta tingkat toksisitas yang rendah. Hasil *molecular docking* menunjukkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) sebesar $-6,2$ kcal/mol dengan nilai RMSD $1,215 \text{ \AA}$, yang mengindikasikan kestabilan kompleks ligan-reseptor yang baik. *Myrtenol* membentuk interaksi dengan residu asam amino serina (SER), residu yang juga berperan pada interaksi ligan natif dan kontrol positif, sehingga menunjukkan kesamaan pola pengikatan dan potensi mekanisme inhibisi yang serupa. Selain itu, *myrtenol* memenuhi

Lipinski's Rule of Five dan diprediksi memiliki bioavailabilitas yang baik. Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa myrtenol termasuk dalam kategori toksisitas rendah (*Cramer Class I*). Karakteristik lipofilik dan volatil khas minyak atsiri menjadikan myrtenol berpotensi dikembangkan dalam sediaan topikal untuk aplikasi lokal. Secara keseluruhan, hasil *in silico* menunjukkan bahwa myrtenol memiliki keseimbangan yang baik antara afinitas pengikatan, keamanan, dan kelayakan farmakokinetik, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai inhibitor alami enzim N-AGA untuk pengendalian bau badan.

KESIMPULAN

Pada 54 senyawa minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.), terdapat 12 senyawa yang menunjukkan pola interaksi residu asam amino enzim *N-acyl-glutamine aminoacylase* (N-AGA) yang sebanding dengan kontrol positif. Nilai energi bebas ikatan (ΔG) senyawa-senyawa tersebut berada pada rentang $-6,4$ hingga $-4,8$ kkal/mol dengan nilai RMSD $1,146-1,545$ Å, sehingga memenuhi kriteria validasi docking.

Pada uji parameter ADME, seluruh senyawa minyak atsiri daun kemangi memenuhi kriteria drug-likeness dan *Lipinski's Rule of Five*, dengan profil absorpsi gastrointestinal dan bioavailabilitas yang cukup baik.

Pada uji toksisitas, berdasarkan *Cramer Rules*, diperoleh 31 senyawa termasuk

kategori toksisitas rendah (*Class I*), 3 senyawa kategori menengah (*Class II*), dan 20 senyawa kategori toksisitas tinggi (*Class III*).

Berdasarkan hasil *molecular docking*, prediksi ADME, dan toksisitas, myrtenol ditetapkan sebagai senyawa terbaik dengan nilai ΔG $-6,2$ kkal/mol, nilai RMSD $1,215$ Å, membentuk interaksi residu asam amino yang sama dengan kontrol positif, memenuhi *Lipinski's Rule of Five*, serta memiliki toksisitas rendah (*Class I*), sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor alami enzim N-AGA.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian *in silico* yang telah dilakukan, senyawa myrtenol dari minyak atsiri daun kemangi menunjukkan potensi paling tinggi sebagai inhibitor alami enzim N-AGA, ditinjau dari nilai energi bebas ikatan (ΔG) yang paling baik, profil ADME yang menguntungkan, serta tingkat toksisitas yang rendah. Temuan ini menunjukkan bahwa myrtenol berpeluang untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat bahan aktif dalam pengendalian bau badan. Namun demikian, untuk mengonfirmasi hasil prediksi *in silico* dan memastikan efektivitas serta keamanannya, diperlukan penelitian lanjutan melalui proses isolasi atau sintesis senyawa, serta pengujian *in vitro* dan *in vivo* guna mengevaluasi aktivitas penghambatan enzim N-AGA, kemampuan menurunkan pembentukan senyawa volatil penyebab bau badan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arimori, K., *et al.* (2023). Evaluation of CYP2C19 inhibition potential and pharmacokinetic interaction risk using in silico approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*
- Az-zahra, F., Afidika, J., Diamantha, S. D. A., Rahmani, A. E., In, S., Senyawa, S., Piper, S., Asetilkolinesterase, E., & Alzheimer, P. (2022). *In Silico Study of Betel Leaves Compound (Piper betle L .) as Acetylcholinesterase (AChE) Enzyme Inhibitor in Alzheimer Disease*. 2(2), 44–58.
- Barboucha, G., Rahim, N., Bramki, A., Boulebd, H., Andolfi, A., Boulacheb, K., Boulacel, A., Salvatore, M. M., & Masi, M. (2025). *Comprehensive In Vitro and In Silico Analysis of Antimicrobial and Insecticidal Properties of Essential Oil of Myrtus communis L . from Algeria*.
- Bhatt, S., Dhiman, S., Kumar, V., Gour, A., Manhas, D., Sharma, K., Ojha, P. K., & Nandi, U. (2022). *Assessment of the CYP1A2 Inhibition-Mediated Drug Interaction Potential for Pinocembrin Using In Silico , In Vitro , and In Vivo Approaches*.
- Cornelissen, F. M. G., Markert, G., Deutsch, G., Antonara, M., Faaij, N., Bartelink, I., Noske, D., Vandertop, W. P., Bender, A., & Westerman, B. A. (2023). *Explaining Blood – Brain Barrier Permeability of Small Molecules by Integrated Analysis of Different Transport Mechanisms*.
- Escher, S. E., Tluczkiwicz, I., Batke, M., Bitsch, A., Melber, C., Kroese, E. D., Buist, H. E., & Mangelsdorf, I. (2020). Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 58(2), 259–274.
- Halder, S. K., Sultana, I., Shuvo, M. N., Shil, A., Himel, M. K., Hasan, M. A., & Shawan, M. M. A. K. (2023). In Silico Identification and Analysis of Potentially Bioactive Antiviral Phytochemicals against SARS-CoV-2: A Molecular Docking and Dynamics Simulation Approach. *BioMed Research International*, 2023.
- Hess, A. Y., Ramadhani, S. Z., Andhryanti, R. N., Zhafirah, N., Muljono, F. O., Fardhan, F. M., & Novitasari, D. (2024). Science In Silico Study of Bioactive Compounds in Guava Leaves (Psidium guajava L .) toward Angiotensin Converting Enzyme (ACE) as target for hypertension. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 13(3).
- Honma, M. (2020). *An assessment of mutagenicity of chemical substances by (quantitative) structure – activity relationship*. 1–13.
- Huang, Y., Wu, P., Ying, J., Dong, Z., & Chen, X. D. (2020). Mechanistic study on inhibition of porcine pancreatic α - amylase using the flavonoids from dandelion. *Food Chemistry*, 128610.
- Ichsani, L. N., Zahra, C. A., Ramdani, A. R. S., Aprilio, K., Rusdin, A., & Harsoning, T. (2025). *In Silico Study of Anti-Breast Cancer Activity of Basil Leaves (Ocimum basilicum Folium) against Estrogen Receptor Alpha (ESR α) Studi In Silico pada Daun Kemangi (Ocimum Basilicum Folium) Sebagai Antikanker Payudara Terhadap Estrogen Reseptor Alfa (Esra)*. 12(3), 319–328.
- Köller, Z., Balint Zoltan Németh, Kiss, B., Nagy, Z. A., Schlosser, G., Magyar, C., Demcsak, A., Sahin-Toth, M., & Pal, G. (2025). *To be , or not to be cleaved: Directed evolution of a canonical serine protease inhibitor against active and inactive protease pair identifies binding loop residue*

- critical for prevention of proteolytic cleavage. December 2024, 1–22.*
- Listyani, T. A., Fauzi, F., Siska Wardani, T., Selangor Malaysia, M., Ilmu, J., Alam, S., Program, S., & Tinggi Ilmu Kesehatan Kendal, S. (2022). *In Silico ADME AND Toxicity Studies Of Derivate Phthalimide Compounds As Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. Global Health Science Group, 3(1), 17–26.*
- Marfuati, S., Weni, M., & Putri, I. D. (2024). Antibacterial Activity of Ethyl Acetat Fraction of Basil Leave (*Ocimum Basilicum L*) Toward *Escherichia Coli* Growth. *Indonesian Journal of Applied Research (IJAR), 5(1), 28–37.*
- Natsch, A., & Emter, R. (2020). The specific biochemistry of human axilla odour formation viewed in an evolutionary context. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 375(1800).*
- Nguyen, T., Duong, V., & Maeng, H.-J. (2021). *Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. 1–48.*
- Ota, T., Kamada, Y., Hayashida, M., Iwakoizumi, K., & Murata, S. (2016). *Combination Analysis in Genetic Polymorphisms of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese Population. 12, 8–12.*
- Patlewicz, G., Dean, J. L., Gibbons, C. F., Judson, R. S., Keshava, N., Vegosen, L., Martin, T. M., Pradeep, P., Simha, A., Warren, S. H., Gwinn, M. R., & DeMarini, D. M. (2022). *Integrating publicly available information to screen potential candidates for chemical prioritization under the Toxic Substances Control Act: A proof of concept case study using genotoxicity and carcinogenicity. 919, 1–23.*
- Riyadi, P. H., Romadhon, Sari, I. D., Kurniasih, R. A., Agustini, Swastawati, T. W. F., Herawati, V. E., & Tanod, W. A. (2021). *SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in Spirulina platensis SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in Spirulina platensis.*
- Rudden, M., Herman, R., Rose, M., Bawdon, D., Cox, D. S., Dodson, E., Holden, M. T. G., Wilkinson, A. J., James, A. G., & Thomas, G. H. (2020). The molecular basis of thioalcohol production in human body odour. *Scientific Reports, 10(1), 1–14.*
- Singh, K., Tarapcs, S., Gyöngy, Z., Ritter, Z., Batta, G., Bosire, R., Remenyik, J., & Goda, K. (2021). *Effects of Polyphenols on P-Glycoprotein (ABCB1) Activity.*
- Teshima, M., Monobe, K., Okubo, S., & Aoki, S. (2024). *Discovery of Antibacterial Compounds with Potential Multi-Pharmacology against Staphylococcus Mur ligase Family Members by In Silico Structure-Based Drug Screening.*
- Wang, J., Nithianantham, S., Chai, S. C., Jung, Y.-H., Yang, L., WeeOng, H., Li, Y., Zhang, Y., Miller, D. J., & Chen, T. (2025). Decoding the selective chemical modulation of CYP3A4. *Nature Communications, July 2024.*
- Wojtunik-kulesza, K. A. (2022). Toxicity of Selected Monoterpenes and Essential Oils Rich in These Compounds. *Molecules.*
- Zheng, Y., Chen, X., Liu, Y., dan Wang, J. (2021). Clinical relevance of CYP2C9 inhibition in drug metabolism and pharmacokinetic drug–drug interactions. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 46(4), 497–508*