

POTENSI SENYAWA EUGENOL DARI CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI INHIBITOR PROTEASE HIV-1 (PR)

POTENCY OF EUGENOL COMPOUNDS FROM CLOVE (*Syzygium aromaticum*) AS HIV-1 PROTEASE (PR) INHIBITORS

Ahmad Misbakhur Sururi, Dina Kartika Maharani, First Ambar Wati*

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Universitas Negeri Surabaya

Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

* Corresponding author, tel/fax : +62 857-0770-1033, email: firstwati@unesa.ac.id

Abstrak. *Syzygium aromaticum* merupakan tanaman obat yang terkenal akan kegunaannya di dunia medis. Tanaman ini mengandung minyak esensial yang memiliki banyak bioaktivitas yakni eugenol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa eugenol dan turunannya sebagai inhibitor HIV-1 Protease (PR) kandidat antivirus HIV-1. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah eugenol, metil eugenol, asetil eugenol, dan isoeugenol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa asetil eugenol memiliki potensi sebagai inhibitor HIV-1 Protease lebih baik dibandingkan turunan eugenol yang lainnya karena memiliki nilai binding affinity (-6,2 kkal/mol) lebih rendah senyawa lain. Penelitian lebih lanjut seperti uji in vitro dan in vivo diperlukan untuk membuktikan aktivitasnya sebagai HIV-1 Protease.

Kata kunci : *Syzygium aromaticum, inhibitor, HIV-1, antiviral*

Abstract. *Syzygium aromaticum* is a medicinal plant that is well known for its uses in the medical world. This plant contains essential oil that has a lot of bioactivitis, namely eugenol. This study aims to determine the potency of the compound eugenol and its derivatives as an inhibitor of HIV-1 protease (PR), an HIV-1 antiviral candidate. The ligands used in this study were eugenol, methyl eugenol, acetyl eugenol, and isoeugenol. The results showed that the compound acetyl eugenol has the potential to act as an HIV-1 protease inhibitor better than other eugenol derivatives because it has a lower binding affinity value (-6.2 kcal/mol) of the other compounds. Further studies such as in vitro and in vivo tests are needed to prove its activity as an HIV-1 protease.

Key words: *Syzygium aromaticum, inhibitor, HIV-1, antiviral*

PENDAHULUAN

Syzygium aromaticum atau cengkeh merupakan tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai tanaman obat tradisional karena khasiat terapeutiknya [1]. Cengkeh sering dimanfaatkan sebagai bahan pemberi aroma serta pemberi rasa pedas pada makanan [2]. Selain itu, tanaman ini sering digunakan sebagai analgesik terutama di pengobatan gigi [3]. Kandungan yang khas dari tanaman ini utamanya adalah minyak atsiri. Beberapa studi menyatakan bahwa dalam cengkeh 15-20% minyak atsiri [4]. Studi menyatakan bahwa cengkeh memiliki 30 senyawa minyak

atsiri yang teridentifikasi dengan eugenol adalah senyawa utamanya dan senyawa lain seperti β -caryophyllene, α -humulene, dietil ftalat, karyophyllene oksida, cadinene, α -copaene, 4-(2-propenyl)-phenol, chavicol, dan α -cubebene [4]. Eugenol merupakan salah satu minyak esensial yang khas dari cengkeh. Eugenol memiliki sifat sebagai anestesi umum dan fungisida sehingga cengkeh sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional [5].

Human Immunodeficiency Virus atau HIV merupakan virus yang menyerang kekebalan tubuh manusia dengan penyakit yang dinamakan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS).

HIV-1 adalah tipe virus yang memiliki bahaya lebih tinggi dari HIV-2 [6]. Salah satu reseptor yang memberikan peran penting dari virus ini adalah proteasenya (PR) [7]. Penanganan infeksi HIV dilakukan secara klinis melalui tiga kombinasi obat antiretroviral (ART). Obat ART dapat menekan ekspresi dari proteasenya sehingga siklus replikasinya dapat dihambat [8,9]. Inhibisi protease HIV-1 akan berdampak pada kinerja virus yang terganggu dan tidak dapat menginfeksi sel-sel limfosit yang masih sehat, bahkan menjadi bentuk yang non infeksius [6].

Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan potensi senyawa eugenol dan turunannya sebagai inhibitor protease HIV-1 (PR) melalui pendekatan *in silico*. Studi ini merupakan studi dasar pemanfaatan senyawa eugenol dan turunannya dari cengkeh sebagai antivirus HIV-1.

METODE PENELITIAN

Preparasi Ligan

Senyawa yang digunakan sebagai ligan dalam penelitian ini adalah eugenol, metil eugenol, asetil eugenol, dan isoeugenol. Struktur 3D senyawa ligan diperoleh dari webserver PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) dan diminasi menggunakan OpenBabel pada perangkat lunak PyRx untuk memperoleh konformer yang fleksibel sehingga menghasilkan nilai yang stabil [10].

Preparasi Reseptor Protein

Protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah HIV-1 Protease (PR) yang memiliki peran dalam replikasi virus HIV-1. Konformer protein diperoleh dari webserver RCSB (rcsb.org) dan dipreparasi menggunakan Discovery Studio untuk memperoleh *site active* dan protein steril.

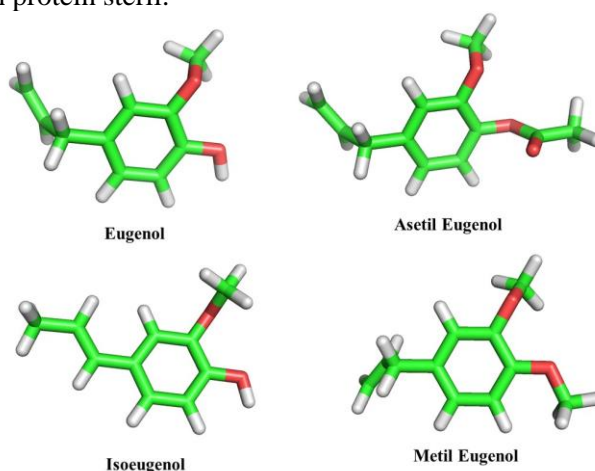
Molecular docking dan Visualisasi

Molecular docking menggunakan perangkat lunak PyRx dengan Vina Wizard [11], secara *blind docking* dengan koordinat docking X: 13,6316; Y: -3,2451; Z: -8.7633. Senyawa dengan nilai *binding affinity* lebih rendah diinteraksi dan divisualisasikan menggunakan PyMOL dan Discovery Studio untuk memperoleh data posisi dan jenis interaksi yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Eugenol merupakan senyawa mayor dalam tanaman cengkeh. Senyawa ini memiliki banyak bioaktivitas seperti sebagai antioksidan dan antimikroba [12]. Minyak ini secara luas sebagai penyedap makanan dan teh dan sebagai minyak herbal yang digunakan secara topikal untuk mengobati sakit gigi dan lebih jarang diminum untuk mengobati keluhan gastrointestinal dan pernapasan [13].

Penelitian ini berfokus pada potensinya sebagai inhibitor HIV-1 Protease (PR) antiviral HIV-1. Struktur ligan pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1, kelima senyawa tersebut dianalisis menggunakan *molecular docking*. PR adalah reseptor yang berperan dalam proses replikasi virus HIV-1 melalui proses dimerisasi katalitik [7]. Mekanisme dari enzim ini adalah PR akan membelah poliprotein yang baru disintesis yakni Gag dan Gag-Pol di sembilan tempat pembelahan untuk membuat komponen protein matang dari virion HIV. Inhibisi terhadap PR akan menghambat proses dimerisasi sehingga replikasi dari virus ini juga dapat terhambat [6].



Gambar 1. Visualisasi Molekular Struktur Ligan

Analisis *molecular docking* bertujuan untuk mengetahui potensi suatu senyawa sebagai inhibitor protein tertentu yang menjadi kandidat obat tertentu [14]. Hasil analisis *molecular docking* pada Tabel 1, menunjukkan hasil bahwa dari keempat senyawa eugenol dan turunannya, senyawa dengan nilai *binding affinity* paling rendah adalah senyawa asetil eugenol (-6,2 kkal/mol). Senyawa tersebut lebih berpotensi

dibandingkan turunan eugenol yang lain karena memiliki nilai *binding affinity* lebih rendah. *Binding affinity* adalah nilai kestabilan kompleks yang terbentuk antara ligan dan reseptor, semakin rendah nilainya maka kompleks yang terbentuk semakin stabil [15]. Kestabilan kompleks yang terbentuk menunjang aktivitas inhibisinya terhadap PR.

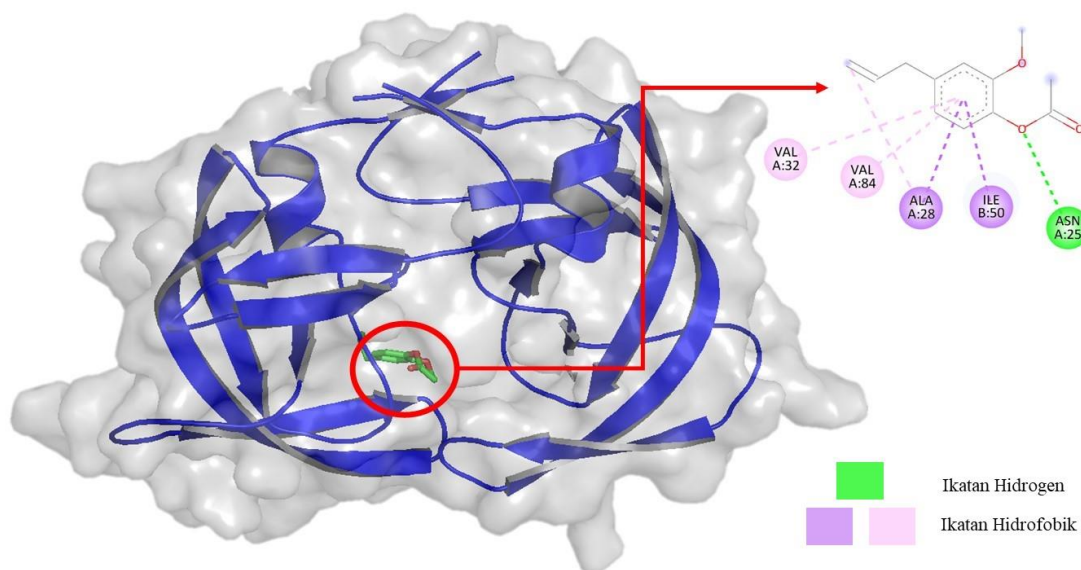
Tabel-1. Hasil Analisis *Molecular Docking*

| Senyawa | <i>Binding affinity</i> (kkal/mol) |
|-----------------------|------------------------------------|
| Eugenol | -5,6 |
| Asetil Eugenol | -6,2 |
| Isoeugenol | -5,7 |
| Metil Eugenol | -5,7 |

Senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* paling rendah divisualisasikan untuk mengetahui posisi dan jenis interaksi yang terbentuk. Hasil visualisasi pada Gambar 2, menunjukkan terbentuk interaksi yang beragam. Interaksi yang terbentuk adalah ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Ikatan hidrogen adalah ikatan kuat yang terbentuk antara atom hidrogen (H) dengan atom F, O, dan N [10,16]. Sementara ikatan hidrofobik adalah ikatan yang terbentuk antara gugus hidrofobik reseptor dan ligan [17]. Semakin banyak jenis interaksi yang terbentuk maka kompleks akan semakin stabil. Hal tersebut yang menunjang nilai *binding affinity*nya yang semakin rendah. Ligan lain tidak divisualisasikan karena nilai *binding affinity*nya

kurang negatif. Hal tersebut merepresentasikan bahwa kompleks yang ligan lain memiliki lebih sedikit interaksi yang terbentuk.

Hasil visualisasi menunjukkan terbentuk 2 jenis interaksi ikatan, yakni ikatan hidrogen pada 1 posisi dan 5 ikatan hidrofobik pada 4 posisi. Ikatan hidrogen terbentuk antara atom O ester dengan residu Asn 25. Ikatan hidrofobik terbentuk antara cincin fenil dengan residu Ile 50, Val 85, Val 32, dan Ala 28, serta atom C alkena terminal dengan residu Ala 28. Ikatan tersebut menunjang kestabilan kompleks yang terbentuk antara reseptor dan ligan. Semakin banyak interaksi yang terbentuk maka kompleks akan semakin stabil dan aktivitas inhibisinya juga akan semakin meningkat [10].



Gambar 2. Visualisasi Senyawa Asetil Eugenol dengan Reseptor HIV-1 Protease (PR)

KESIMPULAN

Senyawa asetil eugenol memiliki potensi sebagai inhibitor PR dibandingkan turunan eugenol yang lain. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi bioaktivitasnya sebagai inhibitor PR (HIV-1 Protease) yang dapat digunakan sebagai antiviral HIV-1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mbaveng, A. T., & Kuete, V. (2017). *Chapter 29 - Syzygium aromaticum* (V. B. T.-M. S. and V. from A. Kuete (ed.); pp. 611–625). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00029-7>
2. Gao, J., Mamouni, K., Zhang, L., & Lokeshwar, B. L. (2021). *13 - Spice up your food for cancer prevention: Cancer chemoprevention by natural compounds from common dietary spices* (A. K. Srivastava, V. K. Kannaujiya, R. K. Singh, & D. B. T.-E. D. as a S. for A. M. Singh (eds.); pp. 275–308). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821710-8.00013-8>
3. Balch, P. A. (2006). *Prescription for nutritional healing*. Penguin.
4. Haro-González, J. N., Castillo-Herrera, G. A., Martínez-Velázquez, M., & Espinosa-Andrews, H. (2021). Clove Essential Oil (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): Extraction, Chemical Composition, Food Applications, and Essential Bioactivity for Human Health. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(21). <https://doi.org/10.3390/molecules26216387>
5. Pop, D.-M., Timar, M. C., Varodi, A. M., & Beldean, E. C. (2022). An evaluation of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil as a potential alternative antifungal wood protection system for cultural heritage conservation. *Maderas. Ciencia y Tecnología*, 24.
6. Tumilaar, S. G., Fatimawali, F., Niode, N. J., Effendi, Y., Idroes, R., Adam, A. A., Rakib, A., Emran, T. Bin, & Tallei, T. E. (2021). The potential of leaf extract of *Pangium edule* Reinw as HIV-1 protease inhibitor: A computational biology approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(1), 101–110.
7. Huang, X., Britto, M. D., Kear-Scott, J. L., Boone, C. D., Rocca, J. R., Simmerling, C., McKenna, R., Bieri, M., Gooley, P. R., & Dunn, B. M. (2014). The role of select subtype polymorphisms on HIV-1 protease conformational sampling and dynamics. *Journal of Biological Chemistry*, 289(24), 17203–17214.
8. Rittweger, M., & Arastéh, K. (2007). Clinical Pharmacokinetics of Darunavir. *Clinical Pharmacokinetics*, 46(9), 739–756. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746090-00002>
9. Planas, D., Zhang, Y., Monteiro, P., Goulet, J.-P., Gosselin, A., Grandvaux, N., Hope, T. J., Fassati, A., Routy, J.-P., & Ancuta, P. (2017). HIV-1 selectively targets gut-homing CCR6+CD4+ T cells via mTOR-dependent mechanisms. *JCI Insight*, 2(15). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93230>
10. Sururi, A. M., Raihan, M., Aisa, E. R., Safitri, F. N., & Constaty, I. C. (2022). Anti-Inflammatory Activity of Stem Bark Dichloromethane Fraction *Syzygium samarangense* Extract as COX-2 Inhibitor: A Bioinformatics Approach. *Jurnal Kimia Riset*, 7(2), 94–100. <https://doi.org/10.20473/jkr.v7i2.39662>
11. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
12. Marchese, A., Barbieri, R., Coppo, E., Orhan, I. E., Daglia, M., Nabavi, S. F., Izadi, M., Abdollahi, M., Nabavi, S. M., & Ajami, M. (2017). Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(6), 668–689.
13. Markowitz, K., Moynihan, M., Liu, M., & Kim, S. (1992). Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol: a clinically oriented review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 73(6), 729–737.
14. Awaluddin, F., Batubara, I., & Tri Wahyudi, S. (2023). Virtual Screening of Natural Compounds Against Six Protein Receptors Coded by The SARS-CoV-2 Genome. *Molekul; Vol 18 No 1 (2023)DO - 10.20884/1.Jm.2023.18.1.7884*.

- <http://jos.unsoed.ac.id/index.php/jm/article/view/7884>
15. Abrehame, S., Hailu, M., Manoj, V. R., Chen, Y.-P., & Narayanaswamy, R. (2021). Molecular docking analysis of Azadirachta indica constituents as inhibitors of aflatoxin polyketide synthase (APKS). *Rasayan J. Chem*, 14, 920–929.
 16. Głowacki, E. D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S., & Sariciftci, N. S. (2013). Hydrogen-bonds in molecular solids – from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(31), 3742–3753. <https://doi.org/10.1039/C3TB20193G>
 17. Cheng, X., Shkel, I. A., O'Connor, K., & Record, M. T. (2020). Experimentally determined strengths of favorable and unfavorable interactions of amide atoms involved in protein self-assembly in water. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), 27339 LP – 27345. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012481117>