

JURNAL METAMORFOSA
Journal of Biological Sciences
eISSN: 2655-8122
<https://ejournal3.unud.ac.id/index.php/metamorfosa/>

In silico: Senyawa Minyak Atsiri Serai Sebagai Kandidat Penghambat Orexin (OX1R/ OX2R) Dalam Terapi Anti-Insomnia

In silico: Lemongrass Essential Oil Compounds As Potential Orexin Receptor (OX1R/OX2r) Inhibitors for Anti-Insomnia Therapy

INTISARI

Insomnia merupakan gangguan mental kedua yang paling umum dan menyebabkan beberapa risiko kesehatan. Serai adalah bumbu tradisional yang populer dan memberikan manfaat kesehatan. Penelitian ini menyelidiki potensi peran senyawa minyak atsiri serai terhadap target terapi insomnia melalui mekanisme reseptor orexin-1 (OX1R) dan orexin-2 (OX2R) dengan analisis doking molekular dan dinamika molekular. Sebanyak 28 senyawa minyak atsiri hasil analisis KG-SM minyak atsiri dan protein diambil dari database, kemudian dilakukan docking ulang dan dianalisis interaksinya. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa bioaktif minyak atsiri serai terikat pada sisi aktif yang sama melalui reseptor orexin-1 (OX1R) dan orexin-2 (OX2R) terhadap ligan Lemborexant dan Suvorexant. Simulasi dinamika molekul dilakukan untuk mempelajari interaksi pengikatan inhibitor ligan senyawa dengan skor docking terbaik selin-6-en-4-alpha-ol terhadap OX2R (7XRR) menggunakan OpenMM di Google Colab. Afinitas pengikatan senyawa minyak atsiri serai cenderung relatif selektif terhadap orexin-2 (OX2R). Selin-6-en-4-alpha-ol merupakan senyawa minyak atsiri serai yang paling baik selektivitasnya terhadap orexin-2 dibandingkan orexin-1. Kesimpulannya selin-6-en-4-alpha-ol dari minyak atsiri serai berpotensi sebagai kandidat mengatasi insomnia melalui penghambatan pada OX2R dalam mekanisme anti-insomnia.

Kata kunci: *in silico*, anti-insomnia, minyak atsiri, serai, selin-6-en-4-alpha-ol, orexin receptor

ABSTRACT

Insomnia is the second most common mental disorder and causes several health risks. Lemongrass is a popular traditional spice and provides health benefits. This study investigates the potential role of lemongrass essential oil compounds in targeting insomnia therapy through the orexin-1 (OX1R) and orexin-2 (OX2R) receptor mechanisms using molecular docking and molecular dynamic analysis. A total of 28 essential oil compounds resulting from GC-MS analysis of essential oils and proteins were taken from the database, then docked again and analyzed for their interactions. The docking results show that the bioactive compounds of lemongrass essential oil bind to the same active site via the orexin-1 (OX1) and orexin-2 (OX2) receptors to the ligands Lemborexant and Suvorexant. Molecular dynamics simulations were carried out to study the binding interaction of the inhibitor ligand compound with the best docking score selin-6-en-4-alpha-ol against OX2R (7XRR) using OpenMM on Google Colab. The binding affinity of lemongrass essential oil compounds tends to be relatively similar to orexin-2 (OX-2). Selin-6-en-4-alpha-ol is a lemongrass essential oil compound that has the best selectivity for orexin-2 compared to orexin-1. In conclusion, selina-6-en-4-alpha-ol from lemongrass essential oil shows limited potential as a candidate for addressing insomnia through OX2R inhibition in an anti-insomnia

Keyword: *in silico*, anti-insomnia, essential oil, lemongrass, selin-6-en-4-alpha-ol, orexin receptor.

PENDAHULUAN

Pola kehidupan telah meningkat secara signifikan, sehingga memengaruhi gaya hidup dan kebiasaan individu. Di era ini, banyak individu yang menginvestasikan waktunya untuk bekerja dibandingkan beristirahat (Burnett et al., 2020). Hal ini menjadi penyebab utama kehidupan yang gelisah, menyebabkan stres dan terganggunya ritme *circadian* (Lippke et al., 2021). Hiperaktivasi sistem stres menyebabkan gangguan proses hyperarousal, yaitu insomnia. Kondisi ini ditandai dengan kesulitan tidur, gangguan fungsi di siang hari, kelelahan, gangguan memori, dan lingkaran setan kecemasan (Ishak et al., 2012). Pengobatan insomnia saat ini berfokus pada terapi perilaku kognitif dan terapi farmakologis (Equihua et al., 2013). Namun, beberapa bukti efek samping, seperti ketergantungan, toleransi, dan rasa kantuk, telah dilaporkan (Lieberman, 2007).

Siklus tidur-bangun sebagian besar dipengaruhi oleh sepasang neuropeptida, yaitu hipokretin, biasanya berasal dari neuron yang mengandung orexin yang disimpan di hipotalamus lateral (LH). Reseptornya terdiri dari orexin-1 (OX1R) dan orexin-2 (OX2R) yang dihubungkan oleh peptida kecil yang didistribusikan di sepanjang sistem saraf pusat dan perifer (Chieffi et al., 2017; Wang et al., 2018). Pengikatan orexin dengan reseptor berpasangan G-protein (GPCR) serumpun mengaktifkan jalur sinyal hilir, melakukan berbagai fungsi fisiologis seperti meningkatkan dan mempertahankan kesadaran (Khazaie et al., 2022; Muehlan et al., 2023). Penelitian sebelumnya pada kucing yang bergerak bebas menunjukkan peningkatan kadar OX1R di siang hari saat bangun aktif dibandingkan saat tidur gelombang lambat (SWS). Tingkat OX1R juga lebih tinggi selama tidur REM (*Rapid Eye Movement*) dibandingkan SWS (Kiyashchenko et al., 2002). Penelitian lain melaporkan rendahnya kadar OX1R di CSF setelah bangun tidur dan secara bertahap meningkat selama aktivitas siang hari dan perlahan-lahan berkurang pada malam hari (Zeitzer et al., 2003). Namun, orexin diekspresikan secara berlebihan selama stres, menyebabkan gangguan jam sirkadian (Mogavero et al., 2023). *Food and Drug Administration (FDA)* telah menyetujui dual orexin receptor antagonists (DORAs), Suvorexant, Lemborexant, dan Daridorexant, untuk mengobati insomnia (Muehlan et al., 2023). Terlepas dari respons positif setelah pengobatan dengan obat-obatan, konsumsi obat yang sering menunjukkan efek samping. DORA mencakup kantuk, kelumpuhan tidur, sakit kepala, mulut kering, halusinasi, dan perilaku tidur kompleks (Ranteh et al., 2024). Oleh karena itu, menyelidiki potensi antagonis orexin baru dari senyawa bioaktif dapat mengurangi efek samping obat.

Sereh wangi (*Cymbopogon citratus*) merupakan tanaman yang cukup melimpah di Indonesia. Tanaman ini mudah tumbuh pada berbagai tanah yang memiliki kesuburan cukup dan tidak memerlukan perawatan khusus. *Cymbopogon citratus* mengandung alkaloid, flavonoid, dan beberapa monoterpen. Zat-zat ini berfungsi sebagai antipprotozoal, anti-inflamasi, antimikrobial, antibakterial, anti-diabetik, antikolinesterase, molluscidal, dan antifungal. Sereh juga mudah dibudidayakan dan diakses oleh banyak orang sehingga fleksibel untuk dijadikan obat (Chandra et al., 2023). Daun sereh juga banyak mengandung minyak atsiri yang tersusun dari senyawa-senyawa monoterpen seperti sitral dan geraniol (Wilis et al., 2017). Minyak ini mengandung antibakteri dan anti jamur, sehingga digunakan dalam pengobatan seperti bakteri *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* dengan MIC 0,5 µL/ml dan perkembangan nyamuk *Aedes aegypti* (Mugiyanto et al., 2024). Komponen senyawa penyusun hasil distilasi uap, microwave-hidrodistilasi, hidrodistilasi pada spesies *Cymbopogon citratus* dan *Cymbopogon nardus* menggunakan KG-SM adalah ammonium carbamate, Ar-turmerone, elemol, dan limonenen. (A. Muttalib et al., 2018). Identifikasi senyawa dari fraksi n-heksan dengan LC-MS adalah Ar-turmeron, notohamosin A, beesiosides N, biyouyanagin A (Najmah et al., 2021). Beberapa senyawa polifenol yang terdeteksi pada *C. nardus* menggunakan UPLC-ESI-QTOF-MS(/MS) adalah luteolin-6-C-arabinoside-8-C-glucoside, luteolin-8-C-glucoside, apigenin -8-C-glukosida, apigenin-8-C-glukosida (Abdall et al., 2024).

Dalam pengobatan tradisional, *Cymbopogon* merupakan tanaman obat asli daerah tropis dan subtropis yang banyak diaplikasikan sebagai antirematik, antispasmodik, analgesik, antiseptik, aktivitas hipotensi, antitusif dan antikonvulsan, dan sebagai pengobatan kelainan syaraf (Karami et al., 2021). Ekstraksi infusa daun serai wangi mengalami peningkatan aktivitas sedatif seiring dengan

peningkatan konsentrasi uji (Vitamia & Handayani, 2024). Pemberian sari rumput serai wangi berpotensi positif sebagai obat penenang pada tikus, pada dosis III (48mg/20gBB) menjadi dosis paling efektif yang dosis yang paling efektif karena kemiripan relatifnya dengan diazepam sebagai kontrol positif (Yulianita et al., 2019). Minyak atsiri serai (*Cymbopogon citratus*) dalam pengobatan tradisional juga menunjukkan berpotensi sebagai anxiolytic yang dimediasi oleh kompleks reseptor-benzodiazepin GABA(A) (Costa et al., 2011). Namun sampai saat ini, eksplorasi senyawa volatil dari minyak atsiri, khususnya senyawa utama minyak atsiri serai seperti citral dan geraniol sebagai penghambat antagonis reseptor orexin, masih sangat terbatas dalam analisisnya, terutama yang berbasis dinamika molekul. Pendekatan komputasional seperti simulasi dinamika molekul jarang diterapkan untuk mengungkap mekanisme interaksi senyawa-senyawa ini dengan situs pengikatan orexin, meskipun potensinya sebagai modulator tidur dan pengatur nafsu makan telah diketahui dari studi farmakologi awal. Keterbatasan ini disebabkan oleh kurangnya data struktural resolusi tinggi dan validasi eksperimental *in silico*, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi herbal berbasis serai dalam pengobatan gangguan orexin-related seperti insomnia. Oleh karena itu dalam penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa bioaktif serai dalam mengatasi insomnia melalui penghambatan orexin (OX1R/ OX2R).

BAHAN DAN METODE

Preparasi Minyak Atsiri Serai dan Analisisnya

Sebanyak 125 g serai wangi (*Cymbopogon citratus*) didistilasi selama 8 jam menghasilkan minyak atsiri serai wangi. Produk distilasi, berupa air dan minyak atsiri, diekstraksi dengan n-heksana (Uddin et al., 2023). Pemurnian dilakukan dengan penguapan n-heksana dengan evaporator dan N₂. Minyak atsiri serai diidentifikasi dengan metode kromatografi gas-spektrometri massa (KG-SM Agilent 19091S-433 HP-5MS) dengan fase statik kolom non polar/polar. Analisis KGSM minyak atsiri kayu manis dilakukan menggunakan sistem Shimadzu QP2010 SE (atau QP2010 Plus). Kondisi operasi meliputi gas pembawa helium dengan laju alir 0,75 mL/menit; suhu injektor 250°C dan suhu oven kolom awal 50°C; mode injeksi split dengan pengendalian tekanan 100,0 kPa; volume sampel 0,1 µL; laju alir total 681,2 mL/menit, laju alir kolom 1,69 mL/menit (kecepatan linear 47,2 cm/detik), laju purge 3,0 mL/menit, dan rasio split 400,0; suhu detektor 250°C; serta pustaka data Wiley. Parameter MS mencakup suhu sumber ion 200,00°C, suhu antarmuka 200,00°C, waktu potong pelarut 2,00 menit, mode gain detektor relatif terhadap hasil tuning (+0,00 kV), threshold 1.000, tabel MS mulai 5,00 menit hingga 37,80 menit, mode akuisisi scan, waktu event 0,50 detik, kecepatan scan 625, rentang m/z mulai 50,00 hingga 350,00.

Preparasi Reseptor dan Ligan dan Doking/ Dinamik Molekular

Interaksi senyawa-senyawa minyak atsiri serai wangi (*Cymbopogon citratus*) terhadap reseptor orexin dianalisis secara molekuler dan dinamik. Reseptor OX1R (4ZJ8) (Yin et al., 2016) dan OX2R (7XRR) (Asada et al., 2022) diperoleh dari RCSB PDB. Reseptor disiapkan dengan menghilangkan air dan ligan native. Ion hidrogen kemudian ditambahkan ke reseptor oleh AutoDock Tools (Trott & Olson, 2010). Struktur 3D dari 28 ligan yang memiliki kelimpahan relatif besar dipilih diunduh sebagai file SDF dari PubChem. Ligan disiapkan dengan mengkonversi ke file PDB dan minimalisasi energi dengan Avogadro 1.2.0. Demikian pula ligand nativenya suvorexant (SOV) dalam 4ZJ8_the human OX1R orexin receptor dan lemborexant dalam 7xrr_the human OX2R orexin receptor.

Docking molekular dilakukan di Autodock Vina 1.2.3. Docking reseptor ke ligan senyawa minyak atsiri serai dan nativenya terhadap target protein reseptor OX1R (4ZJ8) dan OX2R (7XRR) dilakukan dalam kotak grid yang dioptimalkan oleh program Autodock Vina 1.2.3 (Trott & Olson, 2010). Gridbox juga divalidasi dengan melakukan docking ulang dengan ligan asli masing-masing reseptor. Hasil 2D dan 3D divisualisasikan di Discovery Studio (Trott & Olson, 2010). Simulasi dinamika molekul dilakukan untuk mempelajari interaksi pengikatan inhibitor senyawa ligan dengan skor docking terbaik Selin-6-en-4-alpha-ol (CID 527220) dengan reseptor OX1R (4ZJ8) dan OX2R (7XRR). Interaksinya menggunakan OpenMM di Google Colab. Persiapan ligan Struktur tiga dimensi Selin-6-en-4-alpha-ol diperoleh dari Database PubChem. 3D struktur berbagai senyawa dalam format senyuman kemudian diubah menjadi file

Tabel 1. Komposisi Senyawa Penyusun Minyak atsiri serai yang dianalisis dengan KG-SM

No.	RT (min)	Komposisi (%)	CID	Senyawa	Metabolit Secondary
1	27,181	28,47	CID 527220	selin-6-en-4-alpha-ol	Sesquiterpenoid alcohol
2	17,995	12,73	CID7794	Sitronellal	Monoterpenoid
3	27,765	7,92	CID 6432221	tau-Muurolol/ .delta.-Cadinol	Sesquiterpenoid alcohol
4	17,138	5,63	CID 8842	Sitronellol	Monoterpenoid alcohol
5	27,900	5,05	CID 11877394	Neointermedeol	Sesquiterpenoid alcohol
6	27,538	4,03	CID 9017	sitronellyl acetate	Monotepenoid ester
7	28,474	3,67	CID6432454	eudesm-7(11)-en-4-ol/	Sesquiterpenoid alcohol
8	30,158	3,41	CID 6427117	dihydroagarofuran/	Sesquiterpenoid alcohol
9	24,899	3,07	CID 1549026	geranyl acetate	Monotepenoid ester
10	26,369	3,00	CID 5352847	germacrene D-4-ol	Sesquiterpenoid alcohol
11	26,923	2,91	CID 521216	alpha-epi-7-epi-5-Eudesmol	Sesquiterpenoid alcohol
12	25,260	2,88	CID10223	cadina-1(10),4-diene	Monotepenoid
13	25,087	2,47	CID 6432404	(+)-gamma-cadinene/ epi-muurolene	Monotepenoid
14	27,458	1,66	CID10889505	10-epi-elemol	Sesquiterpenoid alcohol
15	27,600	1,34	CID 227829	Guaiol	Sesquiterpenoid alcohol
16	17,495	1,11	CID637566	geraniol	Monoterpenoid alcohol
17	24,404	0,83	CID6430754	10-epi-gamma-eudesmol	Sesquiterpenoid alcohol
18	24,748	0,79	CID 12306047	alpha-muurolene	Monoterpenoid
19	10,701	0,79	CID 2758	Eucalyptol	Monoterpenoid alcohol
20	24,549	0,69	CID 101731	beta-patchoulene	Monoterpenoid
21	24,633	0,68	CID12304215	(3R,3aR,3bR,4S,7R,7aR)-4-isopropyl-3,7-dimethyloctahydro-1H-cyclopenta [1,3]cyclopropa [1,2]benzen-3-ol	Sesquiterpenoid alcohol
22	22,600	0,47	CID 563197	sikloisolongifolene	Monoterpenoid
23	22,523	0,47	CID 556185	bicyclo[4.1.0]heptan-3-one, 7,7-dimethyl-4-methylene-, (1R)-	Monoterpenoid
24	26,573	0,45	CID 536988	methyl dihydroisosteviol	Diterpenoid
25	25,590	0,38	CID 530426	isodene	Monoterpenoid
26	25,399	0,36	CID5352437	(E)-gamma-bisabolene	Sesquiterpenoid
27	26,439	0,30	CID 14260	Tetradecene	-
28	26,300	0,28	CID103993	2-Hydroxy-5-3',5'-dihydroxyacetophenone	Fenolik
29	37,571	0,22		Tidak diketahui	
30	16,712	0,20	CID15461361	cis-3-Hexenyl tiglate	Monoterpenoid
31	24,336	0,19	CID 24771782	gemacrene-D	Sesquiterpenoid
32	23,522	0,19	CID 5281517	beta-farnesene	Sesquiterpenoid
33	24,477	0,15	CID 6432221	tau-Muurolol	Sesquiterpenoid alcohol
34	24,258	0,14	CID1549025	neryl acetate	Monotepenoid alcohol
35	23,037	0,14	CID 86608	alpha-Bergamotene	Sesquiterpenoid
36	29,541	0,14	CID146808	kusenol/ Kusunol	Sesquiterpenoid alcohol
37	22,667	0,13	CID5281515	Caryophyllene	Sesquiterpenoid
38	23,162	0,13	CID569167	6,6-Dimethyl-2-vinylidenebicyclo [3.1.1]heptane	Monoterpenoid
39	24,185	0,13	CID 91747213	cis-Muurola-4(15),5-diene	Sesquiterpenoid
40	9,14	0,11	CID 18818	sabinene/ bicyclo[3.1.0]hexane, 4-methylene-1-(1-methylethyl)	Monoterpenoid

Doking dan dinamik Molekular

Molekular doking dievaluasi dari afinitas pengikatan senyawa bioaktif minyak atsiri serai terhadap reseptor orexin. Pengikatan selektif senyawa bioaktif minyak atsiri serai pada reseptor orexin dianalisis dari skor afinitas pengikatan, dimana skor pengikatannya dibandingkan dengan lemborexant dan suvorexant sebagai kontrol. Tabel 2, menunjukkan senyawa bioaktif minyak atsiri serai membentuk ikatan dengan reseptor orexin dengan selektivitas ringan. Afinitas pengikatan senyawa bioaktif minyak atsiri serai secara umum lebih rendah dibandingkan kontrol. Lemborexant dan suvorexant terikat secara selektif pada reseptor orexin dengan afinitas pengikatan yang tinggi, menunjukkan interaksi yang kuat dengan OX1R dan OX2R. Berdasarkan skor afinitas pengikatannya,

suvorexant cenderung selektif berinteraksi dengan OX1R (-7,112 kkal/mol), sedangkan lemborexant lebih selektif terhadap OX2R (-10,35 kkal/mol). Sebanyak 28 dari 40 senyawa bioaktif dalam minyak atsiri serai, selina-6-en-4-alpha-ol sebagai komponen utama minyak atsiri serai relative menunjukkan selektivitas yang tinggi untuk berinteraksi dengan reseptor orexin yang ditunjukkan dengan skor relatif selektivitas -0,0432. Afinitas pengikatan senyawa sebagai komponen utama dengan reseptor masing-masing sebesar -6,480 kkal/mol terhadap OX1R dan sebesar -7,158 kkal/mol terhadap OX2R. Senyawa tersebut juga cenderung membentuk ikatan terkuat terhadap OX2R dari semua senyawa bioaktif minyak atsiri serai, karena memiliki afinitas pengikatan tertinggi untuk berikatan dengan OX2R. Senyawa methyl dihydroisosteviol dan (E)-gamma-bisabolene memiliki afinitas yang lebih tinggi, namun kedua senyawa ini merupakan senyawa minor dalam minyak atsiri serai wangi. Demikian pula afinitas terhadap OX1R. Selin-6-en-4-alpha-ol juga memiliki afinitas pengikatan paling tinggi (-6,480 kkal/mol) dari seluruh senyawa bioaktif serai yang teridentifikasi, namun posisi interaksinya tidak sesuai dengan nativenya. Menurut afinitas pengikatan dan selektivitas pengikatan, selin-6-en-4-alpha-ol adalah agen penghambat OX2R yang paling baik. Interaksi selin-6-en-4-alpha-ol dengan OX1R dan OX2R dievaluasi lebih lanjut dalam visualisasi 3D (Gbr. 4[a][b]). Interaksi OX1R dengan selin-6-en-4-alpha-ol difasilitasi melalui pengikatan ligan dengan residu asam amino LysA:241, ProA:151, PheA:1195, dan IleA:148 dengan interaksi alkyl dan pi-alkyl; AspA:1148 dengan ikatan hidrogen konvensional, dan ArgA:245, ArgA:1191, dan ArgA:293 dengan interaksi van der Waals, seperti disajikan pada Gambar. 4[a], jika dibandingkan dengan suvorexant dan lemborexant, sebagai senyawa kontrol, membentuk ikatan paling lemah karena residu asam amino yang paling sedikit menyusun kompleks. Berdasarkan hasil, selin-6-en-4-alpha-ol menargetkan reseptor OX1R dengan cara yang berbeda dari suvorexant dan lemborexant (Gambar 2 dan 3). Selin-6-en-4-alpha-ol berinteraksi dengan OX1R melalui sisi aktif asam amino yang berbeda dibandingkan senyawa suvorexant dan lemborexant. Selin-6-en-4-alpha-ol membentuk ikatan dengan OX2R melalui pengikatan dengan sisi aktif asam amino His350, Tyr343, Lys51, Asp115, Phe346, Tyr343, Lys51, Val114, Glu118, Phe207 dan Val209 (Gambar. 4 [b]). Pengikatan Selina-6-en-4-alpha-ol ke OX1 tidak dapat dibandingkan dengan suvorexant karena suvorexant tidak berinteraksi dengan OX2R (Gambar 4[a]). Pengikatan selin-6-en-4-alpha-ol ke OX2R cukup mirip dengan lemborexant ke OX2R. Kedua ligan berinteraksi dengan OX2R melalui Gln134, Phe227, dan Ile320. Interaksi van der Waals Tyr354, Asn304, Ser371, Pro131, Thr111, His350, Thr135, Val114, Gln187, Ile130, Trp120. (Gambar 4 [b]). Kompleks yang dibentuk oleh Selina-6-en-4-alpha-ol dengan OX2R lebih banyak sisi aktif asam amino nya dibandingkan lemborexant dengan OX2R, menunjukkan potensi selina-6-en-4-alpha-ol untuk menghambat OX2R.

Simulasi dinamika molekul hanya dilakukan pada selina-6-en-4-alpha-ol pada kompleks 7xrr_orexin-2 receptor dari minyak atsiri serai realtif memiliki afinitas pengikatan terbaik pada analisis molekuler docking. Simulasi kompleks tersebut dilakukan dalam model pelarut MMPBSA dan MMGBSA (Raharjo et al., 2014) untuk menyelidiki interaksi pengikatan dan stabilitas senyawa selina-6-en-4-alpha-ol dalam kompleks 7xrr_orexin-2 receptor (Shayegan et al., 2023). Simulasi dinamika molekul dilakukan kompleks selina-6-en-4-alpha-ol_6cm4_D2-Dopamin, seperti yang disajikan pada Gambar 4.

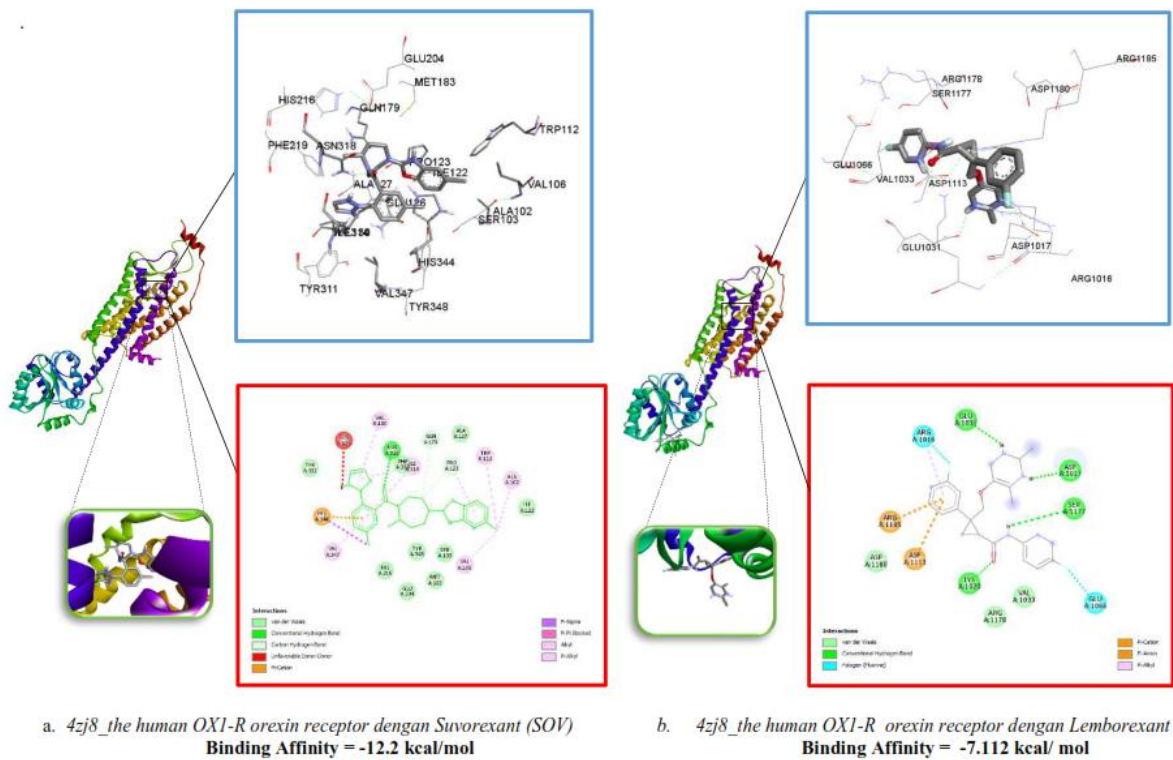
Root Mean Square Deviation (RMSD) merupakan salah satu parameter simulasi dinamik pada konformasi awal hingga akhir digunakan untuk mempelajari stabilitas kompleks protein-ligan. Simulasi RMSD menunjukkan selina-6-en-4-alpha-ol dalam 7xrr_orexin-2 receptor mendapatkan stabilitas keseluruhan setelah 2 ns waktu simulasi MD dengan stabilisasi RMSD pada rata-rata 6.0 Å (Gambar 4b) (Shayegan et al., 2023). Hasil ini menunjukkan bahwa selina-6-en-4-alpha-ol dalam 7xrr_orexin-2 receptor realtif kurang stabil selama waktu simulasi. Demikian pula nilai *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) didefinisikan sebagai fluktuasi residu protein dari posisi rata-ratanya selama simulasi, yang mewakili fleksibilitas struktur protein. Berdasarkan hasil garis waktu menunjukkan selina-6-en-4-alpha-ol kurang efektif berpartisipasi dalam interaksi dengan sisi aktif 7xrr_orexin-2 receptor (Gbr. 4c). Lebih lanjut, Gambar 4a mengilustrasikan interaksi garis waktu dari gugus selina-6-en-4-alpha-ol dari 7xrr_orexin-2 receptor dengan sisi aktif pada waktu simulasi.

Tabel 2. *Binding Affinity* Senyawa Bioaktif Minyak Atsiri Serai

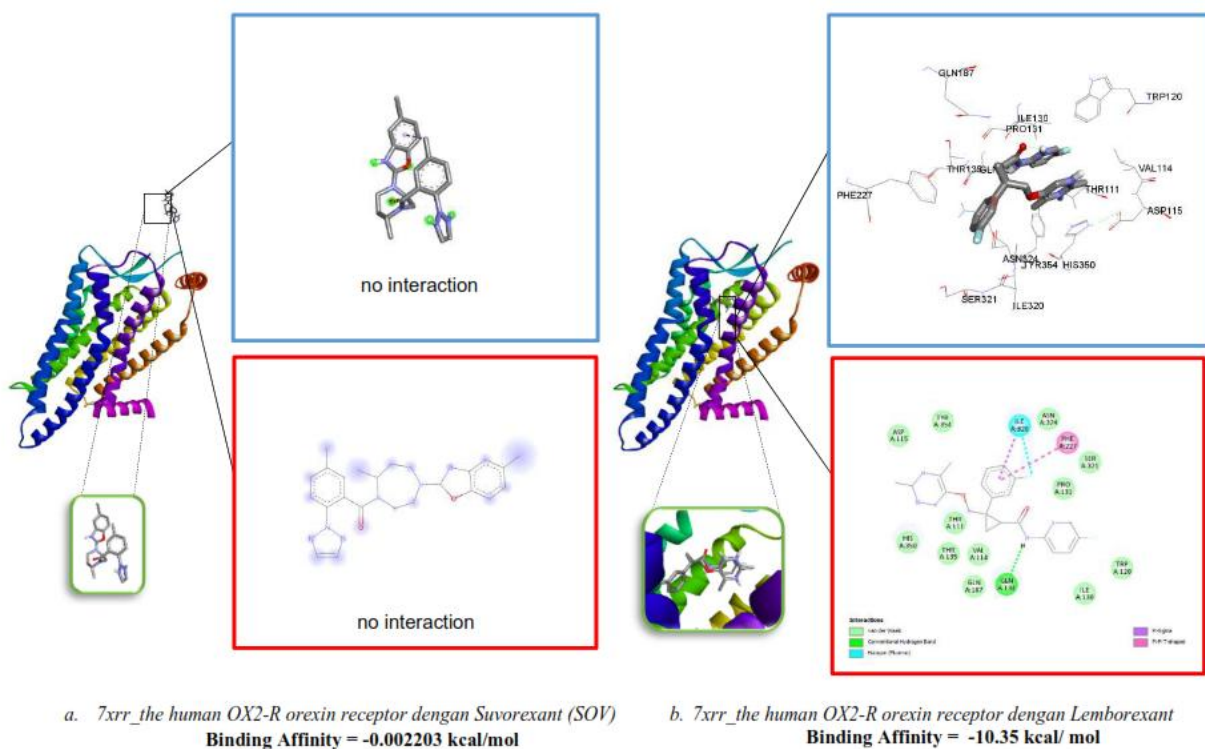
Senyawa Ligan Minyak atsiri serai terhadap OX1R/ OX2R (Orexin-1/ Orexin-2 receptor)	<i>Binding Affinity</i> (kkal/ mol)		Selektivitas OX1- R/ OX2-R -log (BA OX2-R/ OX1-R)
	4zj8_the human OX1 (Orexin-1 receptor)	7xrr_the human OX2R (Orexin- 2 receptor)	
Native-7xrr			
Lemborexant (CID56944144)	-7,112	-10,35	-0,1623
Native-4zj8			
Suvorexant (CID24965990)	-12,20	-0,002203	3.74335
Senyawa Minyak Atsiri			
Selin-6-en-4-alpha-ol (CID527220)	-6,480	-7,158	-0,0432
Citronellal (CID7794)	-4,491	-5,132	-0,0579
Tau-Muurolol/ .delta.-Cadinol	-5,361	-7,099	-0,1220
Citronellol (CID8842)	-3,986	-4,790	-0,0798
Neointermedeol	-5,447	-6,857	-0,1000
Citronellyl acetate	-4,476	-5,149	-0,0608
Eudesm-7(11)-en-4-ol	-5,454	-6,980	-0,1071
Dihydroagarofuran	-5,550	-7,385	-0,1241
Geranyl acetate (CID1549026)	-5,180	-5,769	-0,0468
Germacrene D-4-ol	-4,769	-6,745	-0,1506
alpha-epi-7-epi-5-Eudesmol	-5,484	-6,867	-0,0977
Cadina-1(10),4-diene	-5,327	-7,161	-0,1285
(+)-gamma-cadinene/ epi-muurolene	-4,898	-6,996	-0,1548
10-epi-Elemol	-4,917	-6,212	-0,1015
Guaiol	-5,067	-6,863	-0,1318
Geraniol (CID637566)	-4,455	-5,242	-0,0706
10-epi-gamma-Eudesmol	-5,582	-6,805	-0,0860
alpha-Muurolene	-5,110	-7,408	-0,1613
Eucalyptol	-5,180	-5,607	-0,0344
beta-patchoulene	-5,635	-6,985	-0,0933
(3R,3aR,3bR,4S,7R,7aR)-4-Isopropyl-3,7- dimethyloctahydro-1H- cyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzen-3-ol	-5,765	-6,965	-0,0821
Cycloisolongifolene	-5,903	-6,847	-0,0644
Bicyclo[4.1.0]heptan-3-one, 7,7-dimethyl- 4-methylene-, (1R)-	-4,493	-6,098	-0,1327
Methyl dihydroisosteviol	-4,493	-8,099	-0,2559
Isoledene	-5,264	-6,809	-0,1118
(E)-gamma-Bisabolene	-5,015	-7,531	-0,1766
Tetradecene	-3,419	-4,491	-0,1184

Pada penelitian ini juga dilakukan perhitungan energi ikat pada simulasi dinamika molekul kompleks selina-6-en-4-alpha-ol-7xrr_orexin-2 receptor menggunakan model pelarut MMPBSA dan MMGBSA. Mekanika MM/GBSA dan MM/PBSA adalah metode komputasi yang menghitung energi bebas pengikatan untuk makromolekul. Metode ini merupakan metode yang populer untuk memprediksi energi bebas pengikatan karena lebih akurat dibandingkan fungsi penilaian penambatan molekuler, namun tidak terlalu

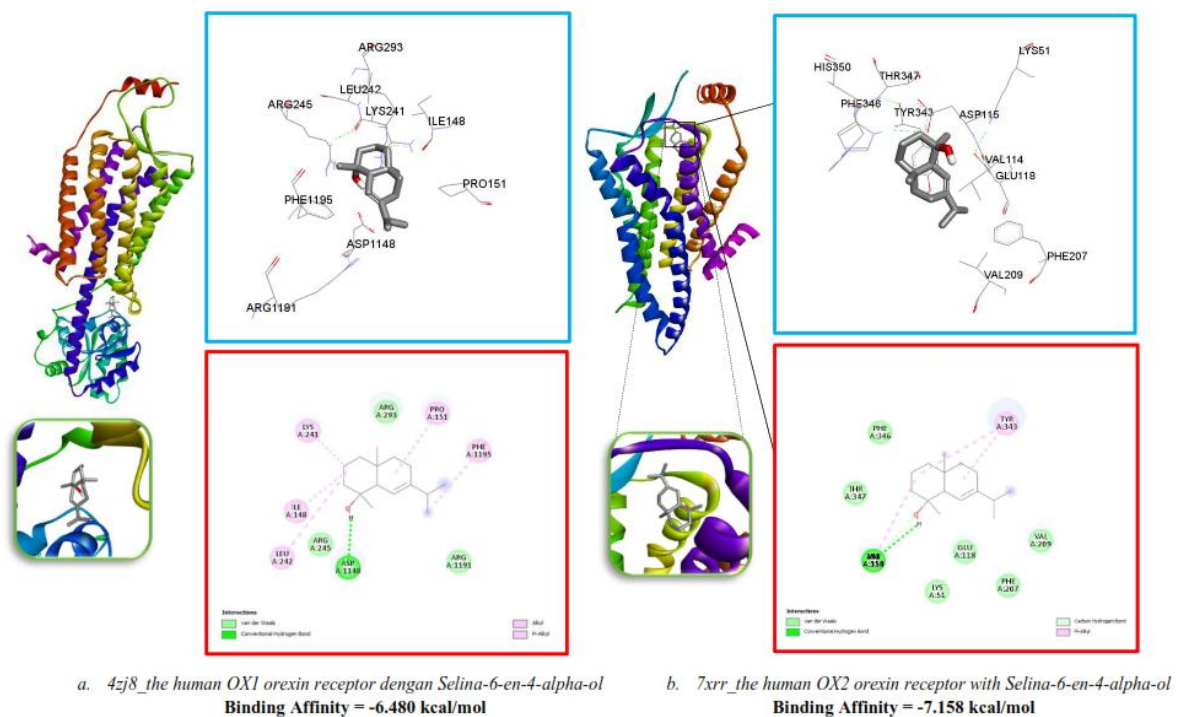
menuntut komputasi dibandingkan metode energi bebas kimia (E. Wang et al., 2019).



Gambar 2. Visualisasi 3D Pose Pengikatan dan 2D Interaksi (a-b) Suvorexant/ Lemboexant-4zj8_human Orexin-1 Receptor (OX1R)



Gambar 3. Visualisasi 3D Pose Pengikatan dan 2D Interaksi (c-d) Suvorexant/ Lemboexant-7xrr_human Orexin-2 Receptor (OX2R)

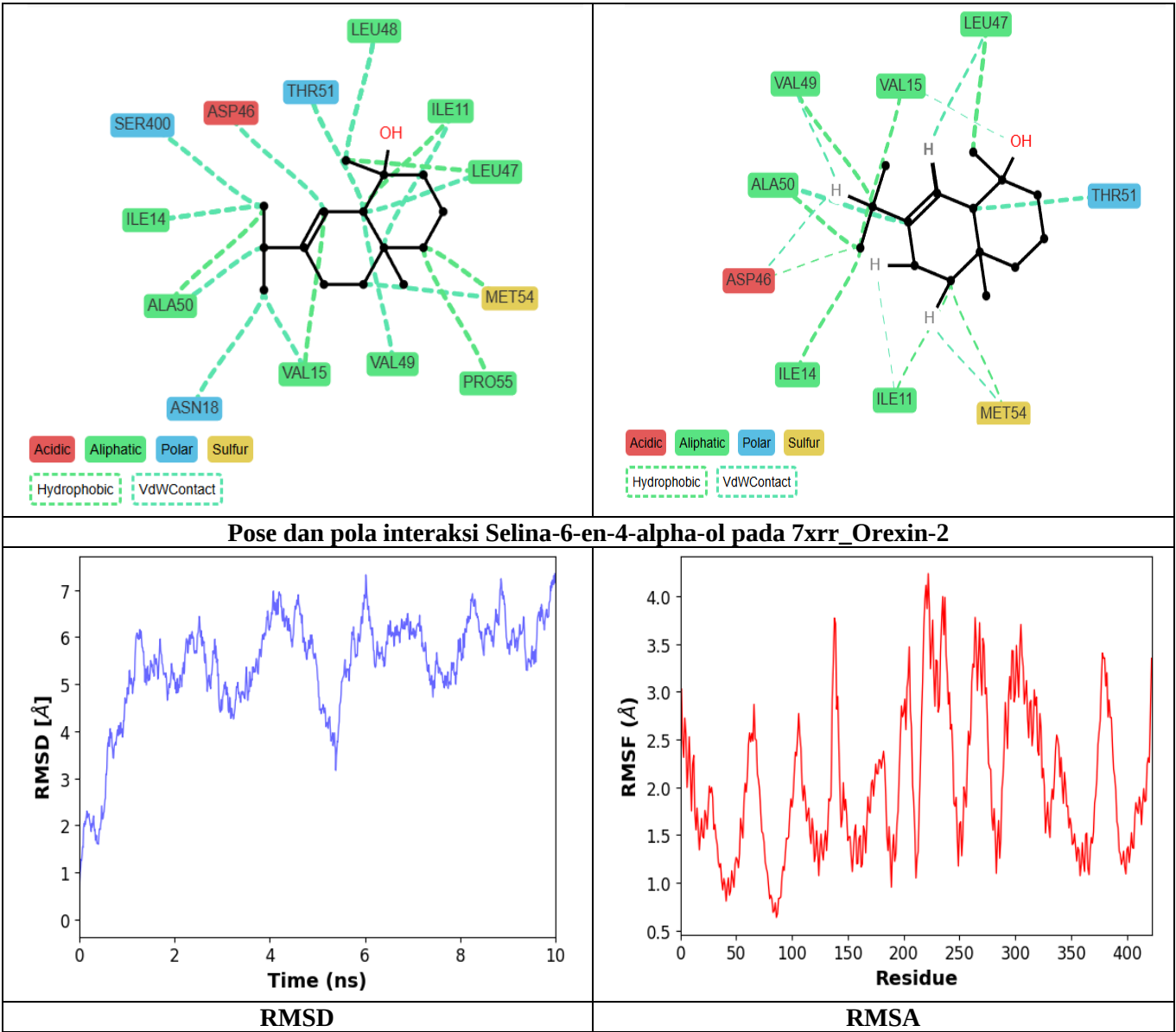


Gambar 4. Visualisasi 3D Pose Pengikatan dan 2D Interaksi (a-b) Selina-6-en-4-alpha-ol-4zj8_ human Orexin-1/7xrr_human Orexin-2 Receptor (OX1R/ OX2R)

Nilai MMPBA energi pengikatan selina-6-en-4-alpha-ol pada 7xrr_orexin-2 receptor (ΔG) = $361,5274 \pm 13,9030$ kkal/mol maupun MMGBSA energi pengikatan selina-6-en-4-alpha-ol pada 7xrr_orexin-2 receptor (ΔG) = $375,7717 \pm 13,8113$ kkal/mol. Nilai kedua metode menunjukkan nilai positif (+), menandakan interaksi yang tidak menguntungkan secara termodinamika dan menunjukkan kompleks ligand-receptor yang tidak stabil, tentunya ini selaras dengan gambaran nilai RMSD dan RMSF nya. Dalam simulasi dinamika molekul, seharusnya energi bebas pengikatan ΔG bind memiliki nilai yang negatif berarti spontan dan stabil (ligand cenderung mengikat reseptor), sedangkan positif menunjukkan energi dibutuhkan untuk memaksa pengikatan, sehingga senyawa ini kemungkinan bukan antagonis potensial orexin-2. Hal ini konsisten dengan konvensi standar komputasi biomolekuler, di mana MM-PBSA/GBSA menghitung total energi bebas solvasi (termasuk van der Waals, elektrostatis, polar/non-polar solvasi) dari lintasan MD. Beberapa penyebab kemungkinan meliputi: (1) konformasi tidak optimal, dimana senyawa volatil seperti selina-6-en-4-alpha-ol (dari minyak serai) mungkin tidak memiliki kecocokan struktural dengan situs pengikatan orexin-2 yang menyebabkan *repulsion* atau *desolvatasi* buruk; (2) skala waktu MD pendek, dimana Trajektori simulasi <50 ns sering menghasilkan sampling tidak representatif, terutama untuk senyawa-senyawa mono dan sesquiterpenoid; dan (3) parameter force field, AMBER ff14SB dengan GAFF mungkin *overestimate* energi polar/non-polar dalam senyawa sesquiterpen tersebut (Hou et al., 2011; Lemkul et al., 2015; Weng et al., 2019). Tindak lanjut penelitian selanjutnya dapat dilakukan adalah memvalidasi dengan docking awal (AutoDock Vina/YAutoDock2) – harus < -5 kkal/mol dan memperpanjang waktu MD ke 100-200 ns atau gunakan enhanced sampling (aMD). Hasil inilah justru menguatkan gap penelitian ini tentang keterbatasan eksplorasi volatil serai sebagai antagonis orexin melalui dinamika molekul

Orexin, terdiri dari OX1 dan OX2, merupakan neuropeptida yang bertanggung jawab atas perilaku makan dan mengatur berbagai mekanisme terkait saraf. Mekanisme orexin diwujudkan dalam siklus tidur-bangun, fungsi neuroendokrin, metabolisme glukosa, homeostasis energi, dan respons adaptif terhadap

stres (Cao & Chow, 2016; C. Wang et al., 2018). Dengan demikian, menyelidiki potensi modulator siklus tidur-bangun melalui reseptor orexin mungkin merupakan cara yang paling menguntungkan (Gawel et al., 2021; Ranteh et al., 2024; Yamanaka et al., 2020). Suvorexant dan lemborexant adalah antagonis reseptor orexin ganda populer yang sering dikonsumsi untuk mengobati insomnia (Khazaie et al., 2022; Reddy et al., 2024). Namun penelitian ini berhasil menunjukkan perbandingan potensi senyawa bioaktif alami dari minyak atsiri serai dan selina-6-en-4-alpha-ol sebagai antagonis reseptor orexin komersial. Identifikasi potensi inhibitor orexin dilakukan dengan analisis *in silico*, yaitu dengan membandingkan aktivitas Selin-6-en-4-alpha-ol dengan suvorexant dan lemborexant terhadap OX1R/OX2R. Analisis virtual melalui *in silico* adalah skrining dinamis untuk agen terapi baru (Kiyashchenko et al., 2002; Yin et al., 2016). Potensi senyawa bioaktif serai terhadap reseptor orexin diselidiki berdasarkan afinitas pengikatan dan situs pengikatan (Krisnamurti & Fatchiyah, 2020).



Gambar 4.Simulation Molekular dinamik, RMSD, dan RMSA selina-6-en-4-alpha-ol dalam kompleks 7xrr_orexin-2

Penelitian ini mengungkapkan komponen terbesar dalam minyak atsiri serai dan aktivitas tertinggi selin-6-en-4-alpha-ol dalam mengikat secara selektif dengan OX1R/OX2R. Selektivitas selin-6-en-4-alpha-ol

terhadap OX1R/OX2R merupakan yang tertinggi di antara seluruh senyawa bioaktif minyak atsiri serai yang teridentifikasi. Sebagai antagonis orexin, selina-6-en-4-alpha-ol kemungkinan menargetkan OX1R/OX2R dengan perilaku pengikatan yang cukup mirip dengan lemborexant. Selina-6-en-4-alpha-ol dapat mencegah penggabungan orexin dengan reseptor berpasangan G-protein (GPCRs), OX1R dengan Hcrtr-1 dan OX2R dengan Hcrtr-2 2 (Scammell & Winrow, 2011). Antagonis orexin memungkinkan penghambatan fosfolipase C (PLC), fosfolipase A (PLA), fosfolipase D (PLD), dan Adenylyl cyclases (AC), sehingga menghasilkan Ca^{2+} sitosol yang rendah dan mengurangi respon kaskade hilir (C. Wang et al., 2018).

Minyak atsiri serai adalah ramuan obat terkenal yang dikenal dengan aktivitas biologisnya. Senyawa bioaktif minyak atsiri serai terbukti memiliki aktivitas dalam mekanisme neurofisiologis dan sawar darah otak (Gawel et al., 2021; Simon et al., 2020). Sereh mengandung eugenol yang memiliki fungsi mirip aspirin, sehingga dapat meredakan nyeri kepala akibat migrain, pelindung saraf, monoamine oksidase A (MAO-A), dan modulator GABA (Müller et al., 2006). Penelitian ini mengidentifikasi potensi Selin-6-en-4-alpha-ol untuk bertindak sebagai antagonis orexin melalui modulasi GABA, mirip dengan lemborexant (Reddy et al., 2024). Pengobatan dengan Selin-6-en-4-alpha-ol melalui OX1R/OX2R dapat meningkatkan dorongan tidur dan menghambat neuron yang mendorong bangun, meningkatkan jumlah total tidur dan kewaspadaan di siang hari (Yamanaka et al., 2020). Minyak atsiri serai, sebagai ramuan alami, mungkin menunjukkan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan obat-obatan (Asma et al., 2022; Ranteh et al., 2024). Namun, efek fisiologis selin-6-en-4-alpha-ol masih belum diketahui, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi potensinya, seperti analisis in-vitro dan in-vivo serta uji klinis.

KESIMPULAN

Penelitian ini mengungkap antagonis orexin baru dari senyawa bioaktif alami, selin-6-en-4-alpha-ol, dari minyak atsiri serai yang berpotensi sebagai kandidat anti-insomnia melalui penghambatan pada OX2R. Pengobatan dengan senyawa bioaktif alami diharapkan dapat mengurangi dampak buruk dengan tingkat kesembuhan yang efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat Direktorat Jenderal Vokasi Republik Indonesia, No. 104/SPK/D.D4/PPK.01.APTV/III/2024, tanggal 19 Maret 2024 atas pemberian hibah Penelitian Kerjasama Dalam Negeri.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Muttalib, S., Edros, R., M. A., N. A., & V. Kutty, R. (2018). A Review: The extraction of active compound from *Cymbopogon* sp. and its potential for medicinal applications. *International Journal of Engineering Technology and Sciences*, 5(1), 82–98. <https://doi.org/10.15282/ijets.v5i1.2828>
- Abdall, R. H., Hassan, W. H. B., Al-Massarani, S. M., Abdel-Mageed, W. M., Eldahmy, S. I., Basudan, O. A., Parveen, M., Senosy, E. El, & Abdelaziz, S. (2024). UPLC-ESI-MS/MS Profiling of Secondary Metabolites from Methanol Extracts of In Vivo and In Vitro Tissues of *Daucus capillifolius* Gilli (A Comparative Study). *Molecules*, 29(2694), 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules29112694>.
- Arantes, P. R., Polêto, M. D., Pedebos, C., & Ligabue-Braun, R. (2021). Making it Rain: Cloud-Based Molecular Simulations for Everyone. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(10), 4852–4856. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00998>.
- Asada, H., Im, D., Hotta, Y., Yasuda, S., Murata, T., Suno, R., & Iwata, S. (2022). Molecular basis for anti-insomnia drug design from structure of lemborexant-bound orexin 2 receptor. *Structure*, 30(12), 1582–1589.e4. <https://doi.org/10.1016/j.str.2022.11.001>

- Asma, S. T., Acaroz, U., Imre, K., Morar, A., Shah, S. R. A., Hussain, S. Z., Arslan-Acaroz, D., Demirbas, H., Hajrulai-Musliu, Z., Istanbulgil, F. R., Soleimanzadeh, A., Morozov, D., Zhu, K., Herman, V., Ayad, A., Athanassiou, C., & Ince, S. (2022). Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs. *Cancers*, 14(24), 6203. <https://doi.org/10.3390/cancers14246203>
- Burnett, A., DiTunnariello, N., & DeGreeff, B. L. (2020). “I’m on a Rollercoaster”: Women’s Social Construction of Time. *Communication Studies*, 71(1), 148–166. <https://doi.org/10.1080/10510974.2019.1702073>
- Cao, M., & Chow, M. (2016). The hypocretin/orexin system in sleep disorders: preclinical insights and clinical progress. *Nature and Science of Sleep*, 81. <https://doi.org/10.2147/NSS.S76711>
- Chandra, P., Shufyani, F., Athaillah, A., Ginting, O. S. B., & Nasution, M. (2023). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol dari Serai (*Cymbopogon citratus*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne*. *Forte Journal*, 3(2), 158–166. <https://doi.org/10.51771/fj.v3i2.631>
- Chieffi, S., Carotenuto, M., Monda, V., Valenzano, A., Villano, I., Precenzano, F., Tafuri, D., Salerno, M., Filippi, N., Nuccio, F., Ruberto, M., De Luca, V., Cipolloni, L., Cibelli, G., Mollica, M. P., Iacono, D., Nigro, E., Monda, M., Messina, G., & Messina, A. (2017). Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Frontiers in Physiology*, 8, 357. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357>
- Costa, C. A. R. D. A., Kohn, D. O., De Lima, V. M., Gargano, A. C., Flório, J. C., & Costa, M. (2011). The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 828–836. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.003>
- Dodda, L. S., De Vaca, I. C., Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2017). LigParGen web server: An automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W331–W336. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx312>
- Equihua, A. C., De La Herrán-Arita, A. K., & Drucker-Colin, R. (2013). Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00163>
- Gawel, K., Kukula-Koch, W., Banono, N. S., Nieoczym, D., Targowska-Duda, K. M., Czernicka, L., Parada-Turska, J., & Esguerra, C. V. (2021). 6-Gingerol, a Major Constituent of *Zingiber officinale* Rhizoma, Exerts Anticonvulsant Activity in the Pentylenetetrazole-Induced Seizure Model in Larval Zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7745. <https://doi.org/10.3390/ijms22147745>
- Guo, X., Zhang, Y., Wang, T., Wang, X., Xu, Y., Wang, Y., & Qiu, J. (2022). Ginger and 6-gingerol prevent lipopolysaccharide-induced intestinal barrier damage and liver injury in mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 102(3), 1066–1075. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11442>
- Hou, T., Wang, J., Li, Y., & Wang, W. (2011). Assessing the performance of the MM/PBSA and MM/GBSA methods. 1. The accuracy of binding free energy calculations based on molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(1), 69–82. <https://doi.org/10.1021/ci100275a>
- Ishak, W. W., Bagot, K., Thomas, S., Magakian, N., Bedwani, D., Larson, D., Brownstein, A., & Zaky, C. (2012). Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 9(10), 13–26.
- Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (2005). Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6665–6670. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408037102>

- Karami, S., Yargholi, A., Lamardi, S. N. S., Soleymani, S., Shirbeigi, L., & Rahimi, R. (2021). A review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of cymbopogon species. In *Research Journal of Pharmacognosy* (Vol. 8, Issue 3, pp. 83–112). <https://doi.org/10.22127/rjp.2021.275223.1682>
- Khazaie, H., Sadeghi, M., Khazaie, S., Hirshkowitz, M., & Sharafkhaneh, A. (2022). Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis on randomized, double-blind, placebo-controlled trials of suvorexant and lemborexant. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1070522. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1070522>
- Kiyashchenko, L. I., Mileykovskiy, B. Y., Maidment, N., Lam, H. A., Wu, M.-F., John, J., Peever, J., & Siegel, J. M. (2002). Release of Hypocretin (Orexin) during Waking and Sleep States. *The Journal of Neuroscience*, 22(13), 5282–5286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05282.2002>
- Krisnamurti, G. C., & Fatchiyah, F. (2020). The Biological Function Prediction of The 10-gingerol Compound of Ginger in Inhibiting Cyclooxygenase-2 Activity. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 9(3), 222–232. <https://doi.org/10.21776/ub.jpacr.2020.009.03.547>
- Lemkul, J., Genheden, S., Ryde, U., Hou, T., Wang, J., Li, Y., Wang, W., Kumari, R., Kumar, R., Lynn, A., Genheden, S., & Ryde, U. (2015). Assessing the Performance of the MM_PBSA and MM_GBSA Methods. 1. The Accuracy.pdf. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 10(7), 449–461. <http://www.gromacs.org/@api/deki/files/198/=gmx-tutorial.pdf>
- Lieberman, J. A. (2007). Update on the Safety Considerations in the Management of Insomnia With Hypnotics: Incorporating Modified-Release Formulations Into Primary Care. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 09(01), 25–31. <https://doi.org/10.4088/PCC.v09n0105>
- Lippke, S., Schalk, T. M., Kühnen, U., & Shang, B. (2021). Pace of life and perceived stress in international students. *PsyCh Journal*, 10(3), 425–436. <https://doi.org/10.1002/pchj.426>
- Mogavero, M. P., Silvani, A., Lanza, G., DelRosso, L. M., Ferini-Strambi, L., & Ferri, R. (2023). Targeting Orexin Receptors for the Treatment of Insomnia: From Physiological Mechanisms to Current Clinical Evidence and Recommendations. *Nature and Science of Sleep*, Volume 15, 17–38. <https://doi.org/10.2147/NSS.S201994>
- Muehlan, C., Roch, C., Vaillant, C., & Dingemanse, J. (2023). The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 32(6), e13902. <https://doi.org/10.1111/jsr.13902>
- Mugiyanto, Koroy, S., & Marsaoly, N. (2024). Pengaruh Ekstrak Daun Serai (Cymbopogon Citratus) Terhadap Perkembangan Larva Aedes Aegypti. *Journal Of Biology Education and Science*, 4(1), 42–45
- Müller, M., Pape, H. C., Speckmann, E. J., & Gorji, A. (2006). Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neuroscience*, 140(2), 743–751. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.036>
- Najmah, N., Hasim, H., & Faridah, D. N. (2021). Antioxidant Activity, Inhibition α -Glucosidase of Cymbopogon nardus (L.) Rendle and Identification of Active Compounds. *Current Biochemistry*, 8(1), 24–36. <https://doi.org/10.29244/cb.8.1.3>
- Raharjo, S. J., Mahdi, C., Nurdiana, N., Kikuchi, T., & Fatchiyah, F. (2014). Binding energy calculation of patchouli alcohol isomer cyclooxygenase complexes suggested as COX-1/COX-2 selective inhibitor. *Advances in Bioinformatics*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/850628>

- Ranteh, O., Tedasen, A., Rahman, M. A., Ibrahim, M. A., & Sama-ae, I. (2024). Bioactive compounds from *Ocimum tenuiflorum* and *Poria cocos*: A novel natural Compound for insomnia treatment based on A computational approach. *Computers in Biology and Medicine*, 175, 108491. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2024.108491>
- Reddy, P. P. K., Hiremath, J. S., Nyamagoud, S. B., & Swamy, A. H. V. (2024). A comprehensive review of the use of lemborexant in treating insomnia. *MGM Journal of Medical Sciences*, 11(1), 146–151. https://doi.org/10.4103/mgmj.mgmj_286_23
- Sari, D., Cairns, J., Safitri, A., & Fatchiyah, F. (2019). Virtual Prediction of the Delphinidin-3-O-glucoside and Peonidin-3-O-glucoside as Anti-inflammatory of TNF- and #945; Signaling. *Acta Informatica Medica*, 27(3), 152. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.152-157>
- Sari, D., Safitri, A., Cairns, J., & Fatchiyah, F. (2020). Virtual screening of black rice anthocyanins as antiobesity through inhibiting TLR4 and JNK pathway. *Journal of Physics: Conference Series*, 1665(1), 012024. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1665/1/012024>
- Scammell, T. E., & Winrow, C. J. (2011). Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51(1), 243–266. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100528>
- Shayegan, N., Haghipour, S., Tanideh, N., Moazzam, A., Mojtavavi, S., Faramarzi, M. A., Irajie, C., Parizad, S., Ansari, S., Larijani, B., Hosseini, S., Iraj, A., & Mahdavi, M. (2023). Synthesis, in vitro α -glucosidase inhibitory activities, and molecular dynamic simulations of novel 4-hydroxyquinolinone-hydrazones as potential antidiabetic agents. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32889-7>
- Simon, A., Darcsi, A., Kéry, Á., & Riethmüller, E. (2020). Blood-brain barrier permeability study of ginger constituents. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 177, 112820. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112820>
- 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>
- Uddin, J., Ahmed, H., Asiri, Y. I., Kamal, G. M., & Musharraf, S. G. (2023). Ginger essential oil: Chemical composition, extraction, characterization, pharmacological activities, and applications. In *Essential Oils* (pp. 345–376). Elsevier.
- Utami, P. D., Setianingsih, H., & Sari, D. R. T. (2024). In Silico Approach Triterpene Glycoside of *H. atra* Targeting Orotidine 5-Monophosphate Decarboxylase Protein (PfOMPDC) in *P. falciparum* Infection Mechanism. *BioMed Research International*, 2024, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2024/5924799>
- Utami, P. D., Setianingsih, H., & Tirta Sari, D. R. (2024). Microencapsulation, Physicochemical Characterization, and Antioxidant, Antibacterial, and Antiplasmodial Activities of *Holothuria atra* Microcapsule. *Scientifica*, 2024(1), 5559133. <https://doi.org/10.1155/2024/5559133>
- Vitamia, C., & Handayani, W. M. (2024). Citronella (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) Leaves Infusion: Sedative Activity in Swiss-Webster Strain Male Mice. *International Journal of Global Operations Research*, 5(1), 10–14. <https://doi.org/10.47194/ijgor.v5i1.289>
- Wang, C., Wang, Q., Ji, B., Pan, Y., Xu, C., Cheng, B., Bai, B., & Chen, J. (2018). The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 220. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00220>

- Wang, E., Sun, H., Wang, J., Wang, Z., Liu, H., Zhang, J. Z. H., & Hou, T. (2019). End-Point Binding Free Energy Calculation with MM/PBSA and MM/GBSA: Strategies and Applications in Drug Design. In *Chemical Reviews* (Vol. 119, Issue 16, pp. 9478–9508). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00055>
- Weng, G., Wang, E., Chen, F., Sun, H., Wang, Z., & Hou, T. (2019). Assessing the performance of MM/PBSA and MM/GBSA methods. 9. Prediction reliability of binding affinities and binding poses for protein-peptide complexes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(19), 10135–10145. <https://doi.org/10.1039/c9cp01674k>
- Wilis, A. O., Marsaoly, R. H., & Ma'sum, Z. (2017). Analisa Komposisi Kimia Minyak Atsiri dari Tanaman Sereh Dapur dengan Proses Destilasi Uap Air. *EUREKA : Jurnal Teknik Kimia*, 1(1), 18–21.
- Yamanaka, M., Iwata, H., Masuda, K., Araki, M., Okuno, Y., Okamura, M., Koiwa, J., & Tanaka, T. (2020). A novel orexin antagonist from a natural plant was discovered using zebrafish behavioural analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(9), 5127–5139. https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21207
- Yin, J., Babaoglu, K., Brautigam, C. A., Clark, L., Shao, Z., Scheuermann, T. H., Harrell, C. M., Gotter, A. L., Roecker, A. J., Winrow, C. J., Renger, J. J., Coleman, P. J., & Rosenbaum, D. M. (2016). Structure and ligand-binding mechanism of the human OX1 and OX2 orexin receptors. *Nature Structural & Molecular Biology*, 23(4), 293–299. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3183>
- Yulianita, Y., Effendi, E. M., & Firdayani, E. M. (2019). Sedative Effect of Citronella (*Cymbopogon nardus* (L.) Rendle) Towards Male Mice (*Mus musculus*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 1(1), 16–23. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Zeitser, J. M., Buckmaster, C. L., Parker, K. J., Hauck, C. M., Lyons, D. M., & Mignot, E. (2003). Circadian and Homeostatic Regulation of Hypocretin in a Primate Model: Implications for the Consolidation of Wakefulness. *The Journal of Neuroscience*, 23(8), 3555–3560. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03555.2003>