

Penambatan Molekul *Kandungan Eurycoma longifolia* Jack. (Pasak Bumi) terhadap Human Phosphodiesterase 5

Samsul Hadi^{1*}, Khoerul Anwar², Amalia Khairunnisa¹, Noer Komari³

¹ Departemen Kimia Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

² Departemen Farmakologi Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

³ Program Studi Kimia, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

*Email: samsul.hadi@ulm.ac.id

ABSTRAK

Pasak bumi sebagai obat tradisional pria telah digunakan oleh masyarakat melayu, khususnya orang Sumatra dan kalimantan, akan tetapi mekanisme secara molekuler belum diketahui dengan jelas. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme pasak bumi sebagai obat tradisional yang bermanfaat mengatasi disfungsi ereksi adalah penambatan molekul. Penambatan molekul dilakukan dengan cara melihat interaksi ligand dengan reseptor. Ligand yang berasal dari pasak bumi adalah 5-methoxycanthin-6-one, 9-methoxycanthin-6-one, eurycomalactone, eurycomalide A, eurycomanone, eurycomaoside, laurycolactone A, longilactone, niloticin, picrasidine O. Sehingga kesepuluh ligand ini didocking menggunakan salah satu aplikasi docking yaitu PLANTS 1.1 untuk melihat ikatan dengan PDE5. Sebelum dilakukan docking terhadap ligand pasak bumi, terlebih dahulu dilakukan docking terhadap ligand Sildenafil untuk melihat nilai RMSD. RMSD ini diperlukan sebagai alat validasi metode, berdasarkan percobaan, nilai RMSD dari Sildenafil adalah 1,2517 Å⁰. Hasil terbaik dari penambatan molekul pasak bumi adalah niloticin dengan skor docking -97,8802, sehingga nilai interaksinya terhadap reseptor sebesar 93,71% dari Sildenafil.

Kata kunci: Pasak bumi, PDE5, PLANTS

ABSTRACT

Pasak bumi as traditional male medicine has been used by Malay people, especially Sumatra and Borneo people, but the molecular mechanism is not yet known clearly. One approach that can be used to determine the mechanism of the Pasak Bumi as a traditional

medicine that is useful to overcome erectile dysfunction is docking molecules. Molecular docking is done by looking at the interaction of ligands with receptors. Ligands originating from the Pasak Bumi are 5-methoxycanthin-6-one, 9-methoxycanthin-6-one, eurycomalactone, eurycomalide A, eurycomanone, eurycomaoside, laurycolactone A, longilactone, niloticin, picrasidine O. docking application namely PLANTS 1.1 to see the bond with PDE5. Before docking Pasak Bumi ligand, it is first docking Sildenafil ligand to see the RMSD value. The RMSD is needed as a method validation method, based on experiments, the RMSD value of Sildenafil is 1.2517 Å. The best results from docking of the Pasak bumi molecule is niloticin with a docking score of -97.8802, so interaction score to the receptor is 93.71% of Sildenafil.

Keywords: Pasak Bumi, PDE5, PLANTS

I. PENDAHULUAN

Eurycoma longifolia Jack. (Pasak bumi) telah dikenal oleh masyarakat melayu sebagai obat tradisional khusus pria (afrodisiaka). Penyebaran tanaman ini mulai dari dataran Sumatra sampai Kalimantan dengan ketinggian 300 m dpl (Heriyanto *et al.*, 2006). Tanaman ini memiliki kandungan kimia yang beraneka ragam yaitu adalah 5-methoxycanthin-6-one, 9-methoxycanthin-6-one, eurycomalactone, eurycomalide A, eurycomanone, eurycomaoside, laurycolactone A, longilactone, niloticin, picrasidine O (Hajjouli *et al.*, 2014). Penggunaan secara tradisional dari pasak bumi ini dengan cara akar direbus dan diminum airnya, dengan teknik seperti ini kemungkinan senyawa yang terlarut sebagian besar adalah senyawa polar dan semi polar. Oleh karena itu senyawa golongan ini akan dilakukan pengujian *docking* walaupun senyawa yang terkandung dalam pasak bumi banyak, dalam penelitian ini hanya mengambil

contoh golongan kuasinoid dan diluar kuasinoid, karena golongan kuasinoid yang dominan di tumbuhan pasak bumi disamping itu baru eurycomanone yang sudah ditetapkan sebagai marker standar dari pasak bumi (Vejayan *et al.*, 2018), sedangkan senyawa yang lain baru ditemukan dan metode baku untuk penetapan kadar belum ada, sehingga ligand yang lain merupakan contoh senyawa dari pasak bumi yang akan didocking dengan protein target. Proses docking menggunakan metode PLANTS. Metode *docking* cara ini memerlukan protein dan ligand yang tersimpan di database protein.

Salah satu ligand yang diresepkan oleh dokter adalah Sildenafil (Viagra®), oleh karena itu ligand ini dipergunakan untuk proses *docking*, selain itu komponen penting dalam proses *docking* adalah protein. Ligand Viagra® akan cocok menggunakan protein *Human Phosphodiesterase 5* dengan kode 1UDT, hal ini telah dilakukan penelitian

interaksi antara sildenafil dengan *Human Phosphodiesterase 5* (Sung *et al.*, 2003).

Enzim phosphodiesterase (PDE) adalah family enzim yang mempunyai peran dalam cAMP dan cGMP (Beavo, 1995). Kedua molekul ini mempunyai peran dalam signal nukleotida yang berperan dalam fungsi fisiologis. Enzim ini menjadi target dari berbagai gangguan kesehatan yaitu disfungsi ereksi, inflamasi, asma, depresi, gagal jantung (Rotella, 2002). Enzim phosphodiesterase memiliki 12 famili, PDE5 mempunyai aktivitas spesifik pada cGMP dengan cara hidrolisis cGMP dalam jaringan corpus cavernosum manusia. PDE 5 terdiri dari domain regulator terminal amin (GAF A dan B) dan metal chelating dari katalis karboksil terminal (Rybalkin *et al.*, 2003). PDE5A salah satu dari subtppe PDE5 yang memiliki empat bentuk. Panjang kompleks ikatan Sildenafil dengan PDE5 adalah 2,3 Å. Sildenafil mengikat PDE5 dengan constant dissociation (Kd) 0,5-6,6 nM, dan untuk enzim PDE6 (memiliki kemiripan dengan PDE5) akan tetapi aktifitasnya lebih rendah yaitu 9-11 (Corbin dan Francis, 2002). Domain katalitik PDE5 memiliki tiga subdomain heliks, sebuah region lipatan cyclin N-terminal, dan terminal-C heliks (Jeffrey, 1995), dengan adanya data yang ini maka Human Phosphodiesterase 5 dapat digunakan sebagai protein model untuk gangguan disfungsi ereksi. Penelitian penggunaan *in*

vivo contohnya pengujian pada tikus ekstrak tanaman *Eurycoma longifolia* mempunyai kemampuan dalam vasodilatasi melalui penghambatan reseptor angiotensin II dan meningkatkan relaksasi yang diinduksi bradikinin melalui penghambatan angiotensin-converting enzyme (Tee *et al.*, 2017), maupun uji klinik pada manusia sudah dilakukan bahkan sudah sampe tahap sistematik review pada penggunaan ekstrak pasak bumi (Thu *et al.*, 2017), akan tetapi interaksi asam amino dan ligan dari *Urycoma longifolia* belum tersajikan. Sehingga pengujian ini memberikan gambaran interaksi ligand dengan asam amino dari *Human Phosphodiesterase 5* dan stabilitas energi interaksinya

II. METODE

Peralatan yang dipergunakan adalah Intel®pentium CPU N3700 @1.6Hz, Ram7.92 GB, system type 64-bit. Metode penambatan molekul ini dilakukan dengan beberapa tahap. Tahapan yang dilakukan yaitu preparasi protein. Protein target penambatan adalah struktur 3D enzim *Human Phosphodiesterase 5* yang diperoleh dari *website* www.PDB.com dengan kode 1 UDT berupa hasil kristalografi sinar X bersama ligand Sildenafil (ligand yang dapat diresepkan oleh dokter) hal ini berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sung *et al* (2003) walaupun ada beberapa ligand yang sudah

ada akan tetapi ligand ini memberikan tingkat kemanan yang sudah teruji dan ligand ini sudah terbukti efektif dalam menangani gangguan disfungsi ereksi serta sudah beredar dimasyarakat melalui resep dokter. *Software* YASARA (YASARA Bioscience, Atria) dipergunakan untuk persiapan protein, pada tahapan ini dilakukan eliminasi ligand dan metal yang tidak diperlukan serta penambahan molekul hidrogen yang diperlukan yang tak kalah penting adalah penentuan binding site pada proses docking. Binding site ini menggunakan ref ligand sebagai model yaitu: *bindingsite_center* 1.43964 67.0151 83.5295 dan *bindingsite_radius* 13.4682.

Tahapan selanjutnya adalah persiapan ligand dari *Eurycoma longifolia Jack*. Persiapan ligand menggunakan software Marvin Sketch (Chemaxon, Belanda). Ligand dibuat dengan cara manual dan diberi penambahan hidrogen, kemudian dikonformasi sejumlah sepuluh. Tahap ke tiga adalah penambatan ligand dengan protein menggunakan software PLANTS 1.1 (Universität Konstanz, Jerman), konsep dari docking PLANTS ini adalah algoritma optimasi koloni stokastik (*Ant Colony Optimization*) yaitu koloni semut artifisial digunakan untuk menemukan konformasi energy minimum ligand *Binding site* dengan probabilitas yang besar (Purnomo, 2019).

Fungsi penilaian dari skor docking meliputi ada tidaknya ikatan hidrogen,

panjang ikatan dan energy ikatan. Sehingga fungsi ini dapat dilihat dari persamaan berikut.

$$E_{\text{plantscore}} = f_{\text{PLP}} + f_{\text{clash}} + f_{\text{tors}} + C_{\text{site}} - 20 \quad (1)$$

F_{PLP} merupakan potensi linier interaksi protein dan ligand. Potensi linier dari metode PLANTS melihat jenis interaksi (repulsive, ikatan hidrogen, buried, non polar dan logam). Sehingga parameter interaksi potensial linier ini adalah sebagai berikut.

$$W_{\text{plp-hb}} = -2; W_{\text{plp-met}} = -4, W_{\text{plp-bur}} = -0,05; W_{\text{plp-nonp}} = -0,4; W_{\text{plp-rep}} = 0,5; W_{\text{tors}} = 1 \quad (2)$$

Potensial torsional dan benturan ligand, f_{tors} dan f_{clash} mempertimbangkan benturan kontribusi torsional dan ligand internal serta obligasi fleksible dalam ligand. C_{site} merupakan hokum yang dinilai jika konformasi logand berda di luar lingkup ruang pencarian. Untuk tiap massa aotom yang berada diluar ruang lingkup pencarian , dengan nilai konstan ditambahkan pada C_{site} . Pada energy offset-20 awalnya digunakan dalam pencarian algoritma PLANTS dan disertakan agar skor PLANTS sebanding dengan penerapan PLANTS awal (Korb *et al*, 2007). Tahap yang paling akhir adalah visualisasi menggunakan software ligplot sedangkan untuk melihat jenis interaksi dan jarak ikatan menggunakan software discovery studio.

Analisis data yang paling utama adalah nilai skor docking yang paling kecil karena hubunganya sebanding dengan

stabilitas energi interaksi antara ligand dan Human *Human Phosphodiesterase 5* serta menghitung % skor docking antara ligand dan ligand referensi (sildenafil dalam kasus ini).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Enzim *phosphodiesterase* (PDE) adalah family enzim yang mempunyai peran dalam cAMP dan cGMP (Beavo, 1995). Kedua molekul ini mempunyai peran dalam signal nukleotida yang berperan dalam fungsi fisiologis. Enzim ini menjadi target dari berbagai gangguan kesehatan yaitu disfungsi ereksi, inflamasi, asma, depresi, gagal jantung (Rotella, 2002) . Enzim *phosphodiesterase* memiliki 12 famili, PDE5 mempunyai aktivitas spesifik pada cGMP dengan cara hidrolisis cGMP dalam jaringan corpus cavernosum manusia. PDE 5 terdiri dari domain regulator terminal amin (GAF A dan B) dan metal chelating dari katalis karboksil terminal (Rybalkin *et al*, 2003). PDE5A salah satu dari subtppe PDE5 yang memiliki empat bentuk. Panjang kompleks ikatan Sildenafil dengan PDE5 adalah $2,3 \text{ \AA}^0$. Sildenafil mengikat PDE5 dengan *constan dissociation* (Kd) 0,5-6,6 nM, dan untuk enzim PDE6 (memiliki kemripan dengan PDE5) akan tetapi aktifitasnya lebih rendah yaitu 9-11 (Corbin dan Francis, 2002). Domain katalitik PDE5 memiliki tiga subdomain heliks, sebuah region lipatan cyclin N-terminal, dan

terminal-C heliks (Jeffrey, 1995) , dengan adanya data yang ini maka *Human Phosphodiesterase 5* dapat digunakan sebagai protein model untuk gangguan disfungsi ereksi.

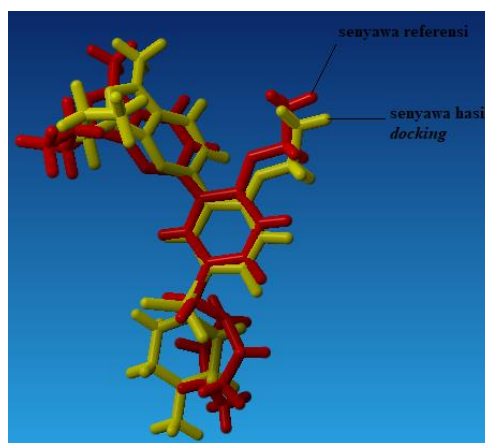
Penelitian disfungsi ereksi ini melalui kajian penambatan molekul kandungan kimia tanaman *Eurycoma longifolia* jack. (Pasak bumi) terhadap aktivitas enzim *Human Phosphodiesterase 5* . Data yang diperoleh dari penambatan molekul ini dibandingkan dengan ligand Sildenafil (Viagra[®]) yang sudah terbukti mengatasi gangguan disfungsi ereksi. Penggunaan komputer dalam memprediksi mekanisme molekuler antara ligand dan PDE5, sehingga mempunyai peran sebagai obat disfungsi ereksi. Mekanisme tingkat molekuler dari Sildenafil yaitu menghambat transduksi signal dari *Human Phosphodiesterase 5*. Penghambatan ini diperlukan karena enzim *Human Phosphodiesterase 5* mempunyai peran dalam hidrolisis cGMP didaerah *corpus cavernosum* yang terletak pada organ vital pria (penis). cGMP berfungsi meningkatkan aliran darah ke otot polos, merelaksasi pembuluh darah arteri penis dan menaikkan relaksasi dari otot polos di organ yang bersangkutan. Penghambatan PDE5 ini diperlukan sehingga kadar cGMP meningkat yang memacu aliran darah di daerah penis dan akhirnya ereksi akan meningkat dan bertahan lebih lama. Secara ringkas tahapan

kajian ini adalah persiapan ligand dan enzim *Human Phosphodiesterase 5*, menghitung nilai RMSD (*root mean square deviation*), penambatan molekul dan visualisasi data dari penambatan molekul.

Persiapan protein menggunakan program YASARA (YASARA Bioscience, Austria). Setelah itu dilakukan validasi Sildenafil terhadap *Human Phosphodiesterase 5* dengan melihat nilai RMSD dari *molecular docking*. Software yang dipergunakan adalah PLANTS, nilai dari validasi ini adalah 1,2517 Å⁰ (Gambar 1), hal ini menunjukkan aplikasi yang dipakai (YASARA, Marvin Sketch, dan PLANTS valid karena nilai parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang didapatkan ≤ 2 Å (Prasojo, 2010) sehingga dapat dipergunakan untuk untuk ligand yang lain.

Tahap selanjutnya adalah penambatan molekul dari senyawa pasak bumi dengan protein *Human Phosphodiesterase 5*. Kandungan senyawa dari pasak bumi adalah 5-methoxycanthin-6-one, 9-methoxycanthin-6-one, eurycomalactone, eurycomalide A, eurycomanone, eurycomaoside, laurycolactone A, longilactone, niloticin, picrasidine O. Penambatan molekul dipergunakan untuk memperkirakan ligand menduduki tempat aktif dari *Human Phosphodiesterase 5* dan melihat ikatan interaksi ligand. dan *Human*

Phosphodiesterase 5. Penghambatan kerja dari *Human Phosphodiesterase 5* oleh senyawa dalam *Eurycoma longifolia Jact.* akan menghasilkan efek biologis berupa efek pencegahan disfungsi ereksi melalui skor *docking*.



Gambar 1. Visualisasi senyawa ligand referensi dengan hasil docking

Skor *docking* adalah nilai dari kekuatan reseptor yang diduduki oleh suatu ligand. Semakin kuat ikatan dengan reseptor semakin stabil ikatan antara reseptor dan ligand dan ini ditunjukkan dengan nilai semakin kecil (minus). Stabilitas ikatan ini akan sebanding dengan kekuatan interaksi ligand referens (*Sildenafil*) *in silico*.

Nilai dari skor docking dari *Sildenafil* adalah 104,445 dengan sequen asam amino yang berikatan dalam binding site adalah: Cys624, Gln623, Ala650, Asn620, His617, Met760, Thr761, Ala649, Ser652, leu647, Ile648, His653, Cys763, Leu759, Leu725, Ala762, Thr723, Leu765, Tyr606, Ala618, Arg616, Met578, Phe619, Ser652. Asam amino inilah yang akan

menjadi pembanding dalam penentuan katalitik domain ikatan antara ligand dan PDE-5. Sedangkan untuk penentuan skor docking dipengaruhi oleh faktor ini *repulsive*, ikatan hidrogen, buried, non polar dan logam. 5-methoxycanthin-6-one memiliki skor docking -83,0799, hal ini berkaitan dengan dengan tidak adanya ikatan hidrogen akan tetapi memiliki ikatan non polar, asam amino yang sama berikatan dengan sildenafil adalah Ala650, Asn620, His617, Met760, Cys763, Thr723. 9-methoxycanthin-6-one memiliki skor docking -87,0314, hal ini berikatan dengan adanya 1 ikatan hidrogen, asam amino yang sama berikatan dengan sildenafil adalah Asn620, Cys624, Gln623, Cys763, Ala649, Met760, His653, His617, Leu765. Skor docking dari eurycomalactone adalah -74,3265, nilai ini termasuk masih tinggi walaupun mempunyai 3 ikatan hidrogen dengan Cys763, Gln623, His617, sedangkan asam amino yang memiliki kesamaan ikatan dengan sildenafil adalah Gln623, His617, His653, Met760, Ala650, Ala649, Asn620, Phe619, Ala762, Leu765, Thr761. Skor docking eurycomalide A adalah -79,3756, nilai skor docking ini masih tinggi walaupun mempunyai 4 ikatan hidrogen dengan Gln623, Cys624, Phe619, His617, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil adalah Cys624, Phe619, His617, His653, Ala650, Asn620, Cys763, Met760, Ala649,

Leu647, Ala618, Leu765, Ala762, Thr761. Skor docking dari eurycomanone adalah -73,5968 nilai ini masih termasuk besar karena hanya memiliki ikatan 1 hidrogen, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil adalah Cys624, Cys763, Met760, His653, His617, Asn620, Ala618, Ala650. Skor docking dari Eurycomaoside adalah -86,2409 nilai ini masih besar walaupun memiliki tiga ikatan hidrogen dengan Cys763, Cys624, Met625, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil adalah Cys624, Thr761, Cys763, Asn620, Ala650, His653, Met760, His617, Phe619, Gln623, Ala618, Ser652, Ala649. Skor docking Lauricolactone a adalah -68,502 nilai ini masih besar walaupun memiliki 3 ikatan hidrogen dengan Ala618, Ala650, Ser766, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil adalah Ala650, Ala650, His653, Met760, Cys763, Asn620, Ala649, Thr 723, Thr761, His617, Cys624. Skor docking longilactone adalah -71,4954 nilai ini masih besar walaupun memiliki 4 ikatan hidrogen dengan Gln623, His617, Asp764, Ser766, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil adalah Gln623, His617, Met760, , Ala650, His617, , Leu765, Met760, Phe619, Leu647, Asn620, Thr761. Skor docking Picrasidine O adalah -85,395 nilai ini masih besar karena tidak memiliki ikatan hidrogen, dilihat kesamaan asam amino yang berikatan dengan sildenafil

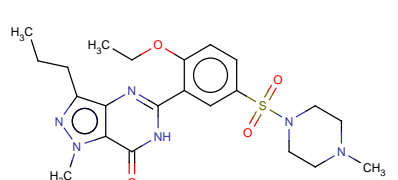
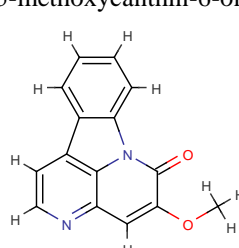
adalah Asn620, Ala650, Cys763, Gln623, Met760, His617, His653, Phe619 (Tabel 1). Secara keseluruhan antara tabel 1 dan gambar 2a,2b dan 2c memberikan hasil yang sedikit berbeda tentang asam amino yang berikatan hal ini disebabkan ligan dijalankan pada software yang berbeda antara visualisasi (Ligplot), Untuk visualisasi dapat dilihat di gambar 2a,2b,2cdan spesifikasi jarak ikatan dan jenis interaksi (Discovery studio) dapat dilihat pada Tabel 1.

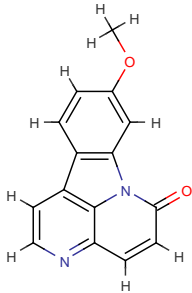
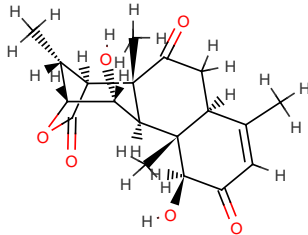
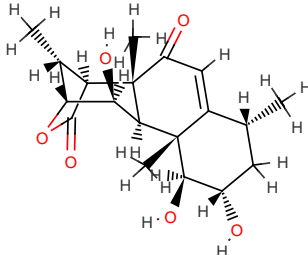
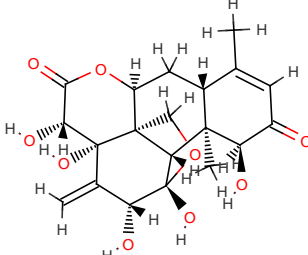
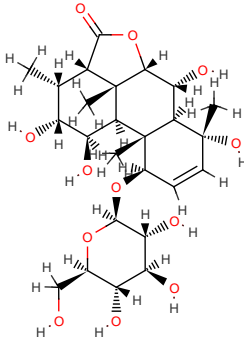
Nilai yang paling rendah dimiliki oleh senyawa dari pasak bumi adalah niloticin, sehingga menunjukkan ikatan yang paling stabil dengan reseptor *Human Phosphodiesterase 5* dan dapat menghambat kerja enzim paling baik. Hal tersebut dapat dilihat pada tabel 1 khususnya pada senyawa

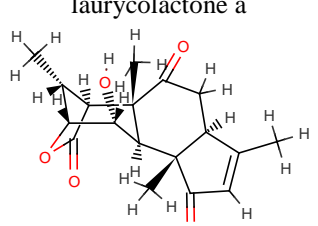
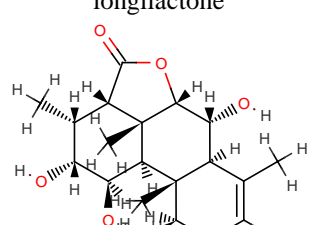
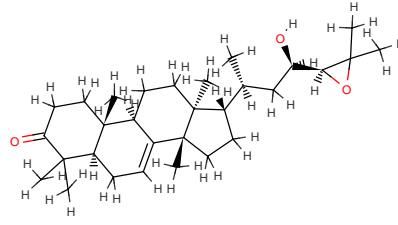
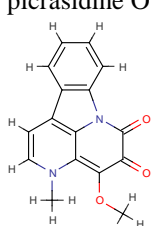
dari pasak bumi, dengan membandingkan skor *docking* dari Laurycolactone a dan niloticin terhadap *Human Phosphodiesterase 5*.

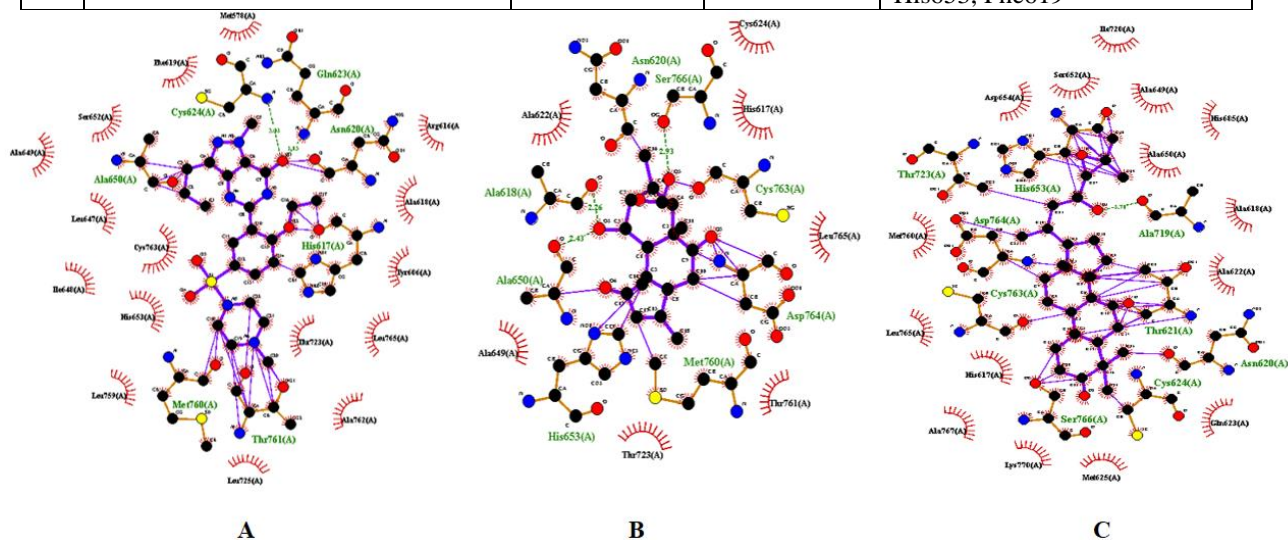
Jumlah ikatan hidrogen dari Laurycolactone ada tiga yaitu dengan residu Ala618, Ala650, Ser766, *Unfavourable Bumb* ada enam dengan residu Ala650, His653, Met760, Asp764, Cys763, Asn620 dan ikatan hidrofob ada 7 dengan residu Ala649, Thr 723, Thr761, Leu765, His617, Cys624, Ala622 (Tabel 1). Maka jumlah ikatan hidrogen kurang berpengaruh stabilitas ligan terhadap *Human Phosphodiesterase 5*, dan yang paling berpengaruh adalah ikatan hidrofob, karena ikatan hidrofob niloticin lebih besar yaitu 15 seiring dengan menurunnya nilai skor *docking*.

Tabel 1. Hasil Penambatan ligand dengan *Human Phosphodiesterase 5*

No	Ligand	Skor Docking	Jenis Ikatan	Residu Asam Amino
1	Sildenafil 	-104,445	Hidrogen	Cys624, Gln623
			Unfavourable	Ala650, Asn620, His617, Met760, Thr761
			hidrofob	Ala649, Ser652, leu647, Ile648, His653, Cys763, Leu759, Leu725, Ala762, Thr723, Leu765, Tyr606, Ala618, Arg616, Met578, Phe619, Ser652
2	5-methoxycanthin-6-one 	-83,0799	Hidrogen	-
			Unfavourable	Ala650, Asn620
			Hidrofob	Leu651, Met760, Ser766, Ala622, Cys763, His617, Leu765, His753, Thr723, Ala649

No	Ligand	Skor Docking	Jenis Ikatan	Residu Asam Amino
3	9-methoxycanthin-6-one 	-87,0314	Hidrogen	Ser 766
			Unfavourable	Ala622, Asp764
			hidrofob	Asn620, Cys624, Gln623, Leu646, Cys763, Leu651, Ala649, Met760, His653, His617, Leu765
4	eurycomalactone 	-74,3265	Hidrogen	Cys763, Gln623, His617
			Unfavourable	His653, Met760, Ala650, Leu651, Ala622
			Hidrofob	Thr723, Ala618, Ala649, Leu647, Asn620, Phe619, Ala762, Ser766, Leu765, Thr761
5	eurycomalide A 	-79,3756	Hidrogen	Gln623, Cys624, Phe619, His617
			Unfavourable	His653, Ala650, Ala622, Asn620, Cys763, Met760
			hidrofob	Thr723, Ala649, Leu651, Leu647, Ala618, Leu765, Ala762, Thr761
6	eurycomanone 	-73,5968	Hidrogen	Cys624
			Unfavourable	Asp764, Cys763, Met760, Thr723, His653
			hidrofob	Leu765, His617, Ser766, Asn620, Ala622, Ala618, Ala650
7	Eurycomaoside 	-86,2409	Hidrogen	Cys763, Cys624, Met625
			Unfavourable	Thr761, Cys763, Asn620, Ala622, Ala650, His653, Ser766, Met760
			hidrofob	Thr723, Tyr612, Ala762, Ala767, His617, Phe619, Leu646, Gln623, Ala618, Ser652, Ala649, Leu651, ile720

No	Ligand	Skor Docking	Jenis Ikatan	Residu Asam Amino
8	laurycolactone a 	-68,502	Hydrogen	Ala618, Ala650, Ser766
			Unfavourable	Ala650, His653, Met760, Asp764, Cys763, Asn620
			hidrofob	Ala649, Thr 723, Thr761, Leu765, His617, Cys624, Ala622
9	longilactone 	-71,4954	Hydrogen	Gln623, His617, Asp764, Ser766
			Unfavourable	Met760, His653, Ala650, Ala622, His617, Cys763, Leu765, Met760
			hidrofob	Ala649, Phe619, Leu647, Ala618, Leu651, Asn620, Ala762, Thr761
10	niloticin 	-97,8802	Hydrogen	Ala719
			Unfavourable	Thr723, His653, Asp764, Cys763, Ser766, Cys624, Asn620, Thr621
			hidrofob	Met760, Leu765, His617, Ala767, Lys770, Met625, Gln623, Ala622, Ala618, Ala650, His685, Ala649, Ser652, Asp654, ile720
11	picrasidine O 	-85,395	Hydrogen	-
			Unfavourable	Asp764, Asn620, Ala622, Ala650
			Hidrofob	Leu765, Cys763, Gln623, Ser766, Cys624, Ala649, Met760, Thr723, His617, His653, Phe619



Gambar 2. Visualisasi 2D (A) interaksi Sildenafil-PDE5, (B) laurycolactone A–PDE5, dan (C) niloticin-PDE5

Hal yang sama juga terlihat skor *docking* dari Sildenafil lebih negatif seiring dengan meningkatnya jumlah ikatan hidrofob terhadap residu yaitu 16. Jika dilihat dari Kesamaan asam amino yang berinteraksi antara niloticin dengan sildenafil yaitu Cys624, Gln623, Ala650, Asn620, His617, Met760, Thr761, Ala649, Ser652, Cys763, Thr723, Leu765, nilai ini akan mempengaruhi skor *docking*. Asam amino baru yang berikatan dengan niloticin adalah Ala719, His653, Asp764, Ser766, Ala767, Lys770, Met625, Ala622, Ala618, His685, Asp654, ile720 akan tetapi yang menarik adalah jenis ikatan hidrogen sildenafil dengan PDE5 adalah asam amino Cys624, Gln623, pada nilacotin asam amino ini beriteraksi unfourable bumb dan hidrofob, hal ini menyebabkan nilai skor *docking* lebih besar dari pada sildenafil. Dengan demikian hasil terbaik dari penambatan molekul pasak bumi adalah niloticin dengan skor *docking* -97,8802, sehingga nilai interaksinya terhadap reseptor sebesar 93,71% dari Sildenafil

III. KESIMPULAN

Senyawa yang berasal dari pasak bumi yang berpotensi sebagai inhibitor *Human Phosphodiesterase 5* adalah niloticin sehingga berguna untuk mengatasi disfungsi ereksi selain Sildenafil *in silico*. Hal ini terlihat dengan nilai yang paling negative diantara senyawa pasak bumi yang lain, skor

docking yang dimilikinya adalah -97,8802, sehingga nilai interaksinya terhadap reseptor sebesar 93,71% dari Sildenafil.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih terhadap Universitas Lambung mangkurat kerana telah mendanai penelitian ini dalam Program Dosen Wajib Meneliti-PNBP Universitas Lambung Mangkurat 2020 Nomor 212.269/UN8.2/PL/2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Beavo, J. A. 1995. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol. Rev*, 75, 725–748.
- Corbin, J. D. & Francis, S. H. 2002. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int. J. Clin. Pract*, 56, 453–459
- Hajjoui, S., S. Chateauvieux., M. H. Teiten., B. Orlikova., M. Schumacher., M. Dicato., C. Y. Choo, & M. Diederich. 2014. Eurycomanone and Eurycomanol from *Eurycoma longifolia* Jack as Regulators of Signaling Pathways Involved in Proliferation, Cell Death and Inflammation. *Molecules*. 17: 1-7.
- Heriyanto, N. M., R. Sawitri, & E. Subiandono. 2006. Kajian Ekologi dan Potensi Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) di Kelompok Hutan Sungai Manna-Sungai Nasal, Bengkulu. *Buletin Plasma Nutfah*. 12: 69-75.
- Jeffrey, P. D. 1995. Mechanism of CDK activation revealed by the structure of a cyclinA–CDK2 complex. *Nature*, 376, 313–320
- Korb O, Stütze T, dan Exner TE. Ant Colony Optimization Approach to

- Flexible Protein-Ligand Docking. *Swarm Intell.* 2007. hal : 115-134.
- Prasojo SL, Hartanto FA, Yuniarti N, Ikawati Z, Istyastono EP. 2010 Docking of 1-henylsulfonamide-3-Trifluoromethyl-5-parabromophenyl-pyrazole to cyclooxygenase-2 using PLANTS. *Indonesian Journal of Chemistry.* 10(3):348-51.
- Purnomo H., 2019. *Molecular Docking Parasetamol dan Analognya menggunakan PLANTS (Protein-Ligand ANT-System)*. Rapha Publishing. Yogyakarta.
- Rotella, D. P. 2002. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nature Rev. Drug Discov*, 1, 674–682.
- Rybalkin, S. D., Rybalkina, I. G., Shimizu-Albergine, M., Tang, X. B. & Beavo, J. A. 2003. PDE5 is converted to an activated state upon cGMP binding to the GAF A domain. *EMBO J*, 23, 469–478
- Sung, B.-J., Hwang, K.Y., Jeon, Y.H., Lee, J.I., Heo, Y.-S., Kim, J.H., Moon, J., Yoon, J.M., Hyun, Y.-L., Kim, E., Eum, S.J., Park, S.-Y., Lee, J.-O., Lee, T.G., Ro, S., Cho, J.M. 2003. Structure of the Catalytic Domain of Human Phosphodiesterase 5 With Bound Drug Molecules. *Nature.* 4;425(6953):98-102.
- Tee, B. H., Hoe, S. Z., Cheah, S. H., & Lam, S. K. (2017). Effects of Root Extracts of *Eurycoma longifolia* Jack on Corpus Cavernosum of Rat. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 26(3), 258–265.
<https://doi.org/10.1159/000464363>
- Thu, H. E., Mohamed, I. N., Hussain, Z., Jayusman, P. A., & Shuid, A. N. (2017). *Eurycoma Longifolia* as a potential adoptogen of male sexual health: a systematic review on clinical studies. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 15(1), 71–80.
[https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(17\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(17)30010-9)
- Vejayan, J., Mohamed, A., Zulkifli, A., Yahya, Y., Munir, N., & Yusoff, M. (2018). Marker to Authenticate *Eurycoma Longifolia* (Tongkat Ali) Containing Aphrodisiac Herbal Products. *Current Science*, 115, 886.
<https://doi.org/10.18520/cs/v115/i5/886-894>