

## Screening of *Eurycoma longifolia* compounds against the cell cycle by docking through cyclin interaction

### Skrining senyawa *Eurycoma longifolia* terhadap siklus sel dengan metode *docking* melalui interaksi *cyclin*

Samsul Hadi<sup>1\*</sup>, Khoerul Anwar<sup>1</sup>, Noer Komari<sup>2</sup>, Desiya Ramayanti Azhara<sup>1</sup>, Diah Aulia Rosanti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup> Prodi Kimia, FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

\*Corresponding author: [samsul.hadi@ulm.ac.id](mailto:samsul.hadi@ulm.ac.id)

---

#### Abstract

**Background:** The community has known pasak bumi for generations to increase sexual desire in men (aphrodisiac). Besides, it can improve the performance of sports athletes and as an antistress, reduce tension, anger, and confusion.

**Objective:** This relatively large number of uses encourages researchers to want to do *in silico* screening of active compounds against antitumors by going through 2 stages, namely through online PASS and docking.

**Method:** Docking method to see the stability interaction of compounds with cyclin. In this test, Pyrx was used as a docking tool with various cell cycle-related targets, namely cyclin D3 (PDB ID: 3G33), cyclin A (PDB ID: IJSU), cyclin A (PDB ID, cyclin C (1ZP2), cyclin D (ID PDB: 2W9F), cyclin H (PDB ID: 1KXU), and cyclin T (PDB ID: 3BLR).

**Results:** The docking result showed that each cyclin showed the best interaction with these compounds: Cyclin A and 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide (-8.6 Kcal/mol), cyclin H and Niloticin (-8.0 Kcal/mol), cyclin D3 is 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide (-7.2 Kcal/mol), cyclin D is Eurycolactone F (-8.4 Kcal/mol), cyclin C is and Niloticin (-7.5 Kcal/mol), and cyclin T and Niloticin (-8.2 Kcal/mol).

**Conclusion:** Based on the docking score obtained, the stability of the interaction is predicted to occur in cyclin A and 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide ( $\Delta G$ : -8.6 Kcal/mol).

**Keywords:** Docking, *Eurycoma longifolia*, cyclin

#### Intisari

**Latar belakang:** Pasak bumi telah dikenal oleh masyarakat secara turun-temurun untuk meningkatkan gairah seksual pada pria (afrodisiaka). Disamping itu dapat meningkatkan performa atlet olahraga dan sebagai antistress, menurunkan tegangan, kemarahan, dan kebingungan.

**Tujuan:** Penggunaan yang relatif banyak ini mendorong peneliti berkeinginan melakukan skrining senyawa aktif terhadap antitumor secara *in silico* dengan melalui 2 tahap yaitu melalui PASS *online* dan *docking*.

**Metode:** Metode *docking* dipakai untuk melihat interaksi stabilitas senyawa dengan cylin. Dalam pengujian ini, Pyrx digunakan sebagai alat docking dengan berbagai target yang berhubungan dengan siklus sel, yaitu *cyclin* D3 (PDB ID: 3G33), *cyclin* A (PDB ID: IJSU), *cyclin* C (PDB ID: 1ZP2), *cyclin* D (ID PDB: 2W9F), *cyclin* H (ID PDB: 1KXU), dan *cyclin* T (ID PDB: 3BLR).

**Hasil:** Hasil *docking* pada masing-masing *cyclin* menunjukkan interaksi terbaik dengan senyawa berikut ini: *cyclin* A dan 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide (-8,6 Kkal/mol), *cyclin* H dan Niloticin (-8,0 Kkal/mol), *cyclin* D3 dan 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide (-7,2 Kkal/mol), *cyclin* D dan Eurycolactone F (-8,4 Kkal/mol), *cyclin* C dan Niloticin (-7,5 Kkal/mol), serta *cyclin* T dan Niloticin (-8,2 Kkal/mol).

**Kesimpulan:** Berdasarkan skor *docking* yang diperoleh, kestabilan interaksi diprediksi akan terjadi pada *cyclin* A dengan 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide ( $\Delta G$ : -8.6 Kkal/mol).

**Kata kunci:** Docking, *Eurycoma longifolia*, cyclin

---

## 1. Pendahuluan

Pasak bumi atau dengan nama latin *Eurycoma longifolia* Jack. merupakan salah satu tumbuhan obat yang telah lama digunakan secara turun-temurun oleh masyarakat luas khususnya di pulau Sumatera dan Kalimantan untuk meningkatkan gairah seksual pada pria (afrodisiaka). Berdasarkan banyak penelitian *E. Longifolia* dapat meningkatkan stamina pria karena mengandung mineral dan metabolit sekunder. Senyawa dari *E. Longifolia* berperan dalam sintesis testosteron, meningkatkan kemampuan androgenik dan libido. Kandungan mineral dari *E. Longifolia* berperan dalam pendewasaan spermatozoa (Hamzah & Yusof, 2003). Metabolit dari golongan steroid berperan dalam meningkatkan testosteron pada sel leydig khususnya enzim mikrosomal (Tambi *et al.*, 2012). Selain sebagai afrodisiaka, penggunaan yang lain yaitu meningkatkan performa dari para atlet olahraga tanpa mengganggu fungsi hati dan ginjal dengan pengawasan *International Olympic Committee Medical Commission* (Chen *et al.*, 2014). Penggunaan *E. Longifolia* sebagai antistress telah dilakukan uji terhadap manusia baik laki-laki dan perempuan, hasil pengujian menunjukkan penurunan tegangan, kemarahan, kebingungan melalui penurunan kortisol dan peningkatan testosteron (Talbot *et al.*, 2013). Penggunaan *E. Longifolia* yang relatif banyak mendorong peneliti untuk melakukan skrining senyawa aktif terhadap tumor secara *in silico* dengan melalui 2 tahap, yaitu *PASS online* dan *docking*. Skrining dengan *PASS online* ditujukan untuk mencari senyawa yang mempunyai *probability to be active* (Pa) dengan nilai tinggi yang mempunyai aktivitas neoplastik. Stabilitas interaksi antar ligan dan protein terbaik dilakukan dengan menggunakan *docking*, dalam penelitian ini menggunakan Pyrx.

Target *docking* dalam penelitian ini adalah *cyclin*, karena berhubungan dengan siklus sel. Apabila terjadi gangguan dalam siklus sel, hal ini dapat menyebabkan penyakit seperti tumor. Penyakit tumor disebabkan oleh mutasi gen pada apoptosis dan pengatur pertumbuhan yang berhubungan dengan pembelahan sel. Siklus sel dibedakan menjadi dua fase, yaitu mitosis dan interfase (Haneef *et al.*, 2014). Fase interfase dibagi menjadi 3 fase, yaitu G1, S dan G2. Pada Fase G1 terjadi duplikasi DNA, sintesis mRNA, dan protein regulator. Pada fase G1 ini merupakan tahap penting dalam siklus sel karena pada fase ini merupakan tahap suatu ligan berikatan dengan reseptor yang mempengaruhi proliferasi sel pada jalur transduksi. Pada fase S1 terjadi sintesis DNA dan pada fase G2 merupakan tahap akhir penyempurnaan sentriol. Oleh karena itu skrining terakhir dalam penelitian ini adalah *cyclin*, karena *cyclin* akan berinteraksi dengan CDK yang memiliki fungsi penting dalam siklus sel.

## 2. Metode

### 2.1. Alat dan bahan

Peralatan yang dipergunakan adalah *laptop* Aspire ES14 dengan ram 2 GB. Perangkat lunak yang digunakan adalah Marvin bean (ChemAxon, 2016), Pyrx (Dallakyan & Olson, 2015), Discovery studio (Systèmes, 2020), dan Webserver dari PASS *online* dan Prankweb (Jendele *et al.*, 2019). Bahan yang dipakai adalah kandungan kimia *E. Longifolia* yang didapat dari *database* Knapsack.

### 2.2. Cara kerja

Sebanyak 28 Senyawa dari Knapsack dilakukan analisis prediksi antineoplastik dengan PASS *online*. Dari data PASS *online* kemudian diskriming melalui metode *docking* untuk melihat stabilitas interaksi dengan *cyclin*. Target *cyclin* yang dipergunakan adalah *cyclin* D3 (PDB ID: 3G33), *cyclin* A (PDB ID: 1JSU), *cyclin* C (PDB ID: 1ZP2), *cyclin* D (PDB ID: 2W9F), *cyclin* H (PDB ID: 1KXU), and *cyclin* T (PDB ID: 3BLR). Target *cyclin* tersebut tidak mempunyai ligan dalam RCSB, sehingga diperlukan Prankweb untuk memprediksi sisi aktif dari *cyclin*. Setelah mendapatkan sisi aktif dari masing-masing *cyclin*, langkah selanjutnya adalah *docking* dengan menggunakan *software* Pyrx. Hasil *docking* dari *software* Pyrx selanjutnya dilakukan skrining ligan yang mempunyai nilai *free binding energy* ( $\Delta G$ ) yang paling rendah pada masing-masing *cyclin*. Ligan yang berinteraksi dengan *cyclin* energi terendah dideteksi jenis ikatan dan residu yang terlibat dalam interaksi menggunakan Discovery studio.

### 2.3. Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil *docking* diskriming untuk mencari senyawa yang paling stabil berikatan dengan *cyclin* tertentu dan dilihat residu yang berikatan.

## 3. Hasil dan pembahasan

Skrining senyawa aktif dengan spesifik target antineoplastik dilakukan terhadap 28 senyawa dari *E. longifolia*. Berdasarkan hasil penelusuran menggunakan PASS *online* terdapat 10 senyawa yang memiliki nilai *Probable to be active* (Pa) dengan nilai lebih dari 0,7, yaitu *Melianone*; *Eurycolactone F*; *Niloticin*; *6a-Hydroxyeurycolactone E*; *6a-Hydroxyeurycomalactone*; *Eurycomalide A*; *Eurycomalide B*; *Laurycolactone A*; *Longilactone*; *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide*. Jika nilai Pa lebih tinggi dari 0,7 kemungkinan aktivitas secara eksperimental agak tinggi sebagai antineoplastik tetapi senyawa tersebut mungkin mendekati analog struktural obat antineoplastik yang ada. Jika nilai Pa lebih tinggi dari 0,5 maka peluang sebagai mempunyai aktivitas antineoplastik secara eksperimental

lebih rendah dan senyawa tersebut kurang mirip dengan obat antineoplastik yang sudah ada. Probabilitas terbaik adalah *Eurycolactone F*, sedangkan probabilitas terendah adalah *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* dapat dilihat pada Tabel 1. Lebih lanjut, nilai  $P_i < P_a < 0,5$  maka senyawa tersebut diprediksi secara eksperimental akan lebih rendah sebagai antineoplastik dan senyawa tersebut secara komputasi berpotensi sebagai antineoplastik (Rodríguez *et al.*, 1989). Disamping itu, nilai  $P_a$  yang lebih besar dari nilai  $P_i$  menunjukkan senyawa-senyawa tersebut berpotensi untuk dilakukan penelitian di laboratorium (Ivanov *et al.*, 2018). Berdasarkan nilai prediksi PASS *online* maka dapat dilanjutkan uji *docking* untuk melihat stabilitas interaksi antara ligan dan protein target (*cyclin A, H, D3, D, C, dan T*). Target *docking cyclin* mempunyai peranan dalam siklus sel dengan cara berinteraksi dengan *cyclin-dependent kinase (CDK)*.

Berdasarkan struktur pada RCSB, *cyclin-cyclin* tersebut tidak mempunyai ligan kompleks yang berinteraksi. Berdasarkan *database* di Uniprot, senyawa *cyclin* tersebut juga belum mempunyai *binding site* atau *catalytic site*. Oleh karena itu, diperlukan perangkat lain yang dapat dipergunakan untuk memprediksi sisi aktif dari ligan ini, yaitu *web server Prankweb* (Jendele *et al.*, 2019). Koordinat *cyclin A* adalah X: 37,6276;Y:-9,19354;Z:8,5080. Koordinat *cyclin H* adalah X:-19,9720;Y:30,0335;Z:71,7271. Koordinat *cyclin D3* adalah X:10,8800;Y:-35,6899;Z:-35,9799. Koordinat *cyclin D* adalah X:13,2428;Y: 5,6476; Y:51,1799. Koordinat *cyclin C* adalah X:53,7787;Y:32,3941; Z:25,2293. Koordinat *cyclin T* adalah X:16,7717;Y:22,2581;Z:-6,4086.

**Tabel 1.** Prediksi aktivitas PASS *online*

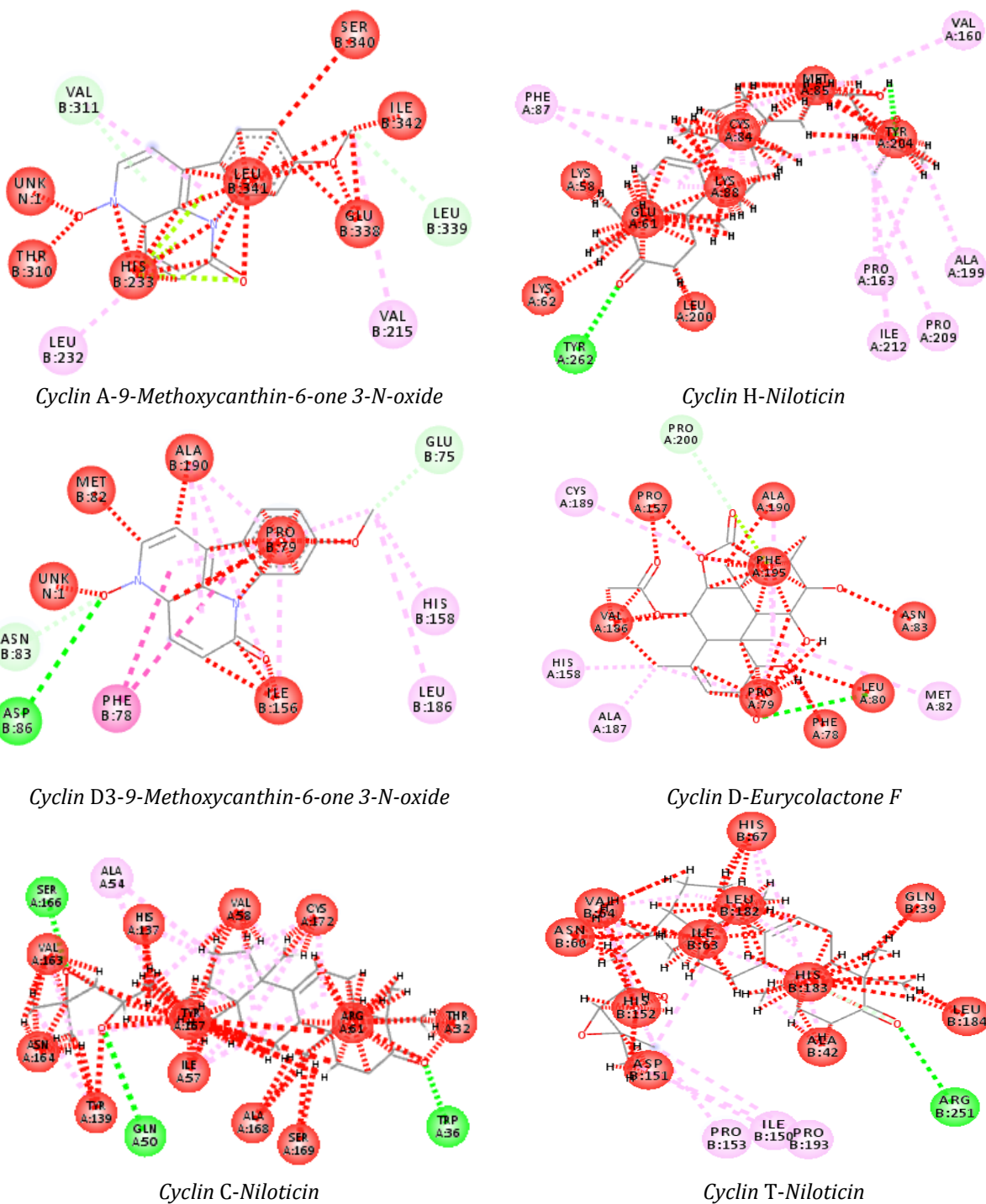
No	Ligan	Antineoplastik	
		$P_a$	$P_i$
1.	<i>Melianone</i>	0,944	0,004
2.	<i>Eurycolactone F</i>	0,984	0,004
3.	<i>Niloticin</i>	0,832	0,008
4.	<i>6alpha-hydroxyeurycolactone E</i>	0,968	0,004
5.	<i>6alpha-hydroxyeurycomalactone</i>	0,982	0,004
6.	<i>Eurycomalide A</i>	0,930	0,005
7.	<i>Eurycomalide B</i>	0,936	0,004
8.	<i>Laurycolactone A</i>	0,938	0,004
9.	<i>Longilactone</i>	0,979	0,004
10.	<i>9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide</i>	0,622	0,004

Berdasarkan *docking* yang dilakukan dengan menggunakan metode Pyrx didapatkan hasil seperti pada Tabel 2. Senyawa-senyawa dari *E. longifolia* mempunyai berbagai macam tingkatan *free binding of energy* ( $\Delta G$ ) yang menggambarkan tingkat kestabilan. Semakin negatif nilai  $\Delta G$  maka interaksi semakin stabil dan reaksi yang terjadi spontan (Arwansyah *et al.*, 2014; Sutomo & Pratama, 2020). Sebaliknya, semakin positif nilai  $\Delta G$  maka reaksi akan semakin susah terjadi, hal ini dikarenakan proses untuk terjadinya reaksi membutuhkan energi (Issa *et al.*, 2019). Dengan target *cyclin A*, senyawa nilai  $\Delta G$  terendah adalah *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* dengan nilai sebesar -

8,6 Kcal/mol. Hal ini disebabkan oleh berbagai macam ikatan dan jarak ikatan yang dapat dilihat pada Tabel 3 dengan visualisasi Gambar 1. Ikatan hidrogen yang berasal dari hidrogen karbon dari ligan berinteraksi dengan oksigen dari LEU339 (jarak ikatan 2,86164 Å). Ikatan hidrogen yang berasal dari hidrogen VAL311 berinteraksi dengan ikatan Pi dari ligan (jarak ikatan 3,1586 Å). Ikatan lone pair dengan Pi yang berasal dari HIS 233 dengan ikatan Pi C=O (2,99869 Å), C=C (2,33651 Å) dan gugus aromatik (2,82904 Å ) dari ligan. Ikatan hidrofob yang berasal dari karbon alkil ligan dengan alkil VAL215 (5,25335), alkil LEU341 (3,77919 Å), alkil ILE342 (3,30709 Å). Ikatan hidrofob antara ikatan Pi dari ligan dengan alkil VAL311 (5,17451 Å), alkil LEU 232 (5,2526 Å). Nilai delta G dengan nilai kurang dari -8,5 menunjukkan stabilitas yang tinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian ketika ligan berinteraksi dengan *ATP-binding Cassette Super-family G member 2* (Khan *et al.*, 2021).

**Tabel 2.** Skor docking

No.	Ligan	Free binding of energy (Kcal/mol)					
		Cyclin A	Cyclin H	Cyclin D3 (play molecule)	Cyclin D	Cyclin C	Cyclin T
1	Melianone	-5,7	-6,6	0,6	-4,5	-5,9	-7,2
2	Eurycolactone F	-5,2	-6,4	6,7	-8,4	-6,3	-7,2
3	Niloticin	nol	-8,0	Nol	-8,3	-7,5	-8,2
4	6a-Hydroxyeurycolactone E	-4,9	-6,4	-0,1	-7,3	-6,1	-7,1
5	6a-Hydroxyeurycomalactone	-5,1	-6,1	-0,6	-8,0	-6,6	-7,3
6	Eurycomalide A	-5,2	-6,2	-1,5	-7,9	-6,3	-6,9
7	Eurycomalide B	-8,2	-6,9	2,1	-7,7	-6,7	-7,5
8	Lauricolactone A	-5,7	-6,7	-5,0	-7,8	-6,5	-8,0
9	Longilactone	-5,4	-6,9	-4,2	-7,2	-6,7	-7,4
10	9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide	-8,6	-6,8	-7,2	-7,0	-6,0	-6,6



Gambar 1. Visualisasi interaksi

**Tabel 3.** Jenis ikatan dan residu yang terlibat

No.	Model	Jenis ikatan		
		Ikatan hidrogen	Ikatan hidrofob	Pi-Lone Pair
1	<i>Cyclin A 9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide</i>	LEU339; VAL311	VAL215; LEU341; ILE342; VAL311, LEU232	HIS233
2	<i>Cyclin H-Niloticin</i>	TYR262; TYR204	CYS84; LYS88; ALA199; MET85; VAL160; PRO163; PRO209; ILE212; PHE87; TYR204	-
3	<i>Cyclin D3 (play molecule)-9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide</i>	ASP86; ASN83, GLU75	PHE78; PRO79; LEU186; HIS158, ALA190; ILE156, ALA190, PRO79, ALA190	-
4	<i>Cyclin D-Eurycolactone F</i>	LEU80; PRO157; PRO200; PHE195	ALA187; ALA190; PRO79; MET82; CYS189; PHE78; HIS158, PHE195	-
5	<i>Cyclin C-Niloticin</i>	TRP36; GLN50; SER166	ALA54; ILE57; VAL58; ALA168; CYS172; ILE57; VAL163; HIS137; TYR139; TYR167	-
6	<i>Cyclin T-Niloticin</i>	ARG251; HIS183	ALA42; VAL64; ILE63; ILE150; PRO193; VAL64; PRO153; LEU182; HIS67; HIS152; HIS183	-

*Cyclin H* mempunyai kestabilan berinteraksi dengan *Niloticin* dengan nilai  $\Delta G$  -8,0 Kcal/mol. Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen yang berasal dari atom H TYR262 dengan atom O dari ligan (jarak ikatan 2,15554 Å). Ikatan hidrogen yang berasal dari atom H dari ligan dengan atom O dari TYR 204(2,05754 Å). Ikatan hidrofob berasal dari alkil CYS84 (3,62819 Å), alkil LYS88 (4,38262 Å), alkil ALA199 (4,01894 Å) dengan alkil ligan. Ikatan hidrofob berasal dari alkil ligan dengan MET85 (4,85545 Å), VAL160 (4,2167 Å), PRO163 (4,65865 Å), PRO163 (4,65865 Å), PRO209 (5,14868 Å), ILE212 (5,13564 Å), LYS88 (4,51633 Å) dengan alkil dari ligan. Ikatan hidrofob terjadi juga berasal dari ikatan Pi PHE87 (4,83235 Å), ikatan Pi dari TYR204 (2,91882 Å) dengan alkil dari ligan. Prediksi *binding cite* dari *cylin H* ini adalah 65;77; 80; 81; 84; 164 ;195;196; 199; 204, sehingga *Nilacotin* berada pada kedudukan di *binding cite* (Kim *et al.*, 1996).

*Cyclin D3* mempunyai kestabilan interkasi dengan *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* (-7,2 kcal/mol). Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen yang berasal dari atom O dari ligan dengan ASP86 (jarak ikatan 3,21517 Å). Ikatan hidrogen berasal C-H ASN83 dengan atom oksigen (2,36846 Å). Ikatan hidrogen berasal dari C-H ligan dengan atom O dari GLU75 (2,37607 Å). Ikatan hidrofob berasal dari ikatan Pi PHE78 dengan ikatan Pi dari ligan (5,91708 Å). Ikatan hidrofob berasal dari ikatan aklil ligan dengan alkil PRO79 (3,53357 Å) alkil LEU 186(4,94888 Å). Interaksi ini sejalan dengan *binding cite* dari *cyclin D3* adalah ASN 83, ASP 86, ALA157, TYR38, TYR 198, LEU 186, ARG 57, residu ini berperan dalam inetraksi hidrogen dan hidrofob (Jayaraman & Jamil, 2014).

*Cyclin D* mempunyai kestabilan interaksi dengan *Eurycolactone F* (-8,4 Kcal/mol). Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen dari donor H LEU80 (jarak ikatan 2,86227 Å); PRO157 (jarak ikatan

2,5238 Å); PRO 200 (jarak ikatan 2,95814 Å) terhadap atom O dari ligan. Ikatan jenis lain berasal dari lone pair atom O dari ligan terhadap ikatan Pi PHE195 (jarak ikatan 2,87685 Å). Ikatan hidrofob berasal dari alkil PRO79 (jarak ikatan 3,12389 Å); MET82 (jarak ikatan 5,05218 Å); CYS189 (jarak ikatan 5,23339 Å) dengan alkil ligan. Ikatan hidrofob dari ikatan Pi PHE78 (jarak ikatan 3,37667 Å); ikatan Pi HIS158 (jarak ikatan 3,80626 Å); Pi PHE195 (jarak ikatan 5,00687 Å) dengan alkil ligan. Interaksi dengan LYS 35 mempunyai pengaruh besar terhadap terjadinya interaksi, akan tetapi residu ini tidak berhasil diduduki oleh ligan (Jayaraman & Jamil, 2014).

*Cyclin C* mempunyai kestabilan interaksi dengan *Niloticin* sebesar -7,5 Kcal/mol. Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen yang berasal dari donor H TRP36 (jarak ikatan 2,50201 Å); GLN50 (2,65325 Å); SER166 (2,20014 Å) terhadap atom O dari ligan. Ikatan hidrofob dari alkil ALA54 (5,03072 Å); ILE57 (3,67436 Å); VAL58 (5,33769 Å); ALA168 (3,65895 Å); CYS172 (4,30589 Å); VAL 163 (4,66141 Å) dengan alkil ligan. Ikatan hidrofob dari ikatan Pi HIS137 (5,29631 Å); TYR139 (4,38464 Å); TYR167 (4,6165 Å) dengan alkil ligan. *Binding site* dari prediksi 58; 62; 135; 136; 137; 138; 166; 171; 172; 175; 177; 180 berhasil diduduki oleh *Nilacotin* (Hoepner *et al.*, 2005).

*Cyclin T* mempunyai kestabilan terbaik dengan *Niloticin* -8,2 Kcal/mol. Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen yang berasal donor hidrogen ARG251 (jarak ikatan 3,08001); HIS183 (2,12638 Å); Ikatan hidrofob berasal dari alkil ALA42 (3,44311 Å); VAL64 (3,74828 Å); ILE182 (3,28647 Å); ILE63(3,67316 Å); ILE150 (4,52122 Å); PRO193 (4,70172 Å); PRO153 (3,81589 Å); LEU182 (5,23209 Å) dengan alkil dari ligan. Ikatan hidrofob berasal dari ikatan Pi HIS67 (4,9482 Å); HIS152 (5,40427 Å); HIS183 (5,02642 Å) dengan alkil ligan. Residu SER 7, ARG 77 tidak diduduki oleh ligan, padahal residu ini berperan dalam terjadinya interaksi (Rekha *et al.*, 2020).

*Binding site prediction* dari *Cyclin A* adalah 193; 194; 195; 211; 233; 236; 237; 240; 309; 310; 311; 340; 341; 347; 348; 350; 352; 355. Ikatan yang ditempati *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* adalah HIS233; VAL311; LEU341. Pada *cyclin H* adalah residu asam amino nomer 65;77; 80; 81; 84; 164 ;195;196; 199; 204. Dari *binding site* ini yang diduduki *Niloticin* adalah CYS84; ALA199; TYR204. *Cyclin D3* diprediksi menggunakan *playmolecule* dan di aplikasi ini tidak disebutkan daftar residu yang terlibat sebagai *binding site*. *Cyclin D* mempunyai prediksi *binding site* 65; 68; 69; 73; 75; 78; 79; 158; 183; 187. Residu yang diduduki oleh *Eurycolactone F* adalah PHE78; PRO79; ALA187; HIS158 (Jendele *et al.*, 2019). Prediksi *binding site cyclin C* adalah 58; 62; 135 ;136; 137; 138; 166; 171; 172; 175; 177; 180. Residu yang ditempati oleh *Niloticin* adalah VAL58; HIS137; SER166; CYS172. *Cyclin T* memiliki prediksi *binding site* 42; 64; 135; 136; 137; 138; 150; 171; 172; 175; 177; 183. Residu yang diduduki oleh *Niloticin* adalah ALA42; VAL64; ILE150; HIS 183 (Jendele *et al.*, 2019).



Stabilitas interaksi antara *cyclin A-9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* diharapkan dapat mempengaruhi siklus sel pada transisi G1/S dan G2/M. Dengan terbentuknya kompleks dapat mempengaruhi siklus sel mitosis *germline* dan mitosis pada sel somatik (Russo *et al.*, 1996). Terbentuknya *cyclin H-Niloticin* diharapkan dapat menurunkan energi pengikatan terhadap CDK7, sehingga terbentuk kompleks yang lebih stabil dan mengaktifkan kinase lain, yaitu CDK1, CDK2, CDK4, dan CDK6 melalui fosforilasi treonin. Kompleks yang stabil antara *cyclin* dan CDK dengan adanya faktor transkripsi TFIIH mengaktifkan RNA polimerase II dengan fosforilasi serin dari C-terminus domain (CTD) dan RNA polimerase II sub unit A (POLR2A) (Kim *et al.*, 1996). Kompleks *cyclin D3 A-9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* diharapkan dapat meningkatkan stabilitas interaksi CDK4 yang berperan dalam fosforilasi menghambat protein retinoblastoma (RB) dan mengatur siklus sel selama transisi G1/S. Fosforilasi RB1 memungkinkan disosiasi faktor transkripsi E2F dari kompleks RB/E2F dan transkripsi berikutnya dari gen target E2F yang bertanggung jawab untuk progresi melalui fase G1. Hipofosforilasi RB1 terjadi pada fase awal G1. Kompleks ini merupakan integrator utama dari berbagai sinyal mitogenik dan antimitogenik (Takaki *et al.*, 2009). Kompleks *cyclin D-Eurycolactone F* diharapkan dapat mempengaruhi kontrol sel dan diferensiasi dalam mempromosikan transisi G1/S, fosforilasi pRB/RB1, dan NPM1. Kompleks tersebut dapat berinteraksi dengan *cyclin G1 tipe-D* selama interfase di G1 untuk membentuk pRB/RB1 kinase dan mengontrol jalan masuk ke dalam siklus sel. Selain itu, kompleks tersebut juga terlibat dalam inisiasi dan pemeliharaan siklus sel selama diferensiasi sel, mencegah proliferasi sel, dan mengatur diferensiasi sel secara negatif (Day *et al.*, 2009). Kompleks *cyclin C-Niloticin* diharapkan dapat meningkatkan stabilitas ketika menjadi koaktifator dalam transkripsi gen yang diatur melalui gen *RNA polymerase II-dependent*. Koaktifator ini berperan sebagai jembatan untuk menyampaikan informasi dari gen regulator protein spesifik ke mesin transkripsi RNA polimerase II. Mediator direkrut ke promotor melalui interaksi langsung dengan regulator protein dan berfungsi sebagai dasar untuk perakitan kompleks prainisiasi fungsional dengan RNA polimerase II dan faktor transkripsi umum (Hoeppner *et al.*, 2005). Kompleks *cyclin T-Niloticin* diharapkan meningkatkan stabilitas ketika berinteraksi dengan CDK9 yang berperan dalam meningkatkan elongasi faktor B (P-TEFb) ketika fosforilasi CTD dari sub unit RNA polimerase II (Baumli *et al.*, 2008).

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan skor *docking* yang diperoleh, kestabilan interaksi diprediksi akan terjadi pada *cyclin A* dengan *9-Methoxycanthin-6-one 3-N-oxide* ( $\Delta G$  :-8.6 Kcal/mol).

## Ucapan terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat atas kesempatan yang diberikan sehingga peneliti dapat memperoleh data penelitian.

## Daftar pustaka

- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60–75.
- Baumli, S., Lolli, G., Lowe, E. D., Troiani, S., Rusconi, L., Bullock, A. N., Debreczeni, J. E., Knapp, S., & Johnson, L. N. (2008). The structure of P-TEFb (CDK9/*cyclin* T1), its complex with flavopiridol and regulation by phosphorylation. *Embo j*, 27(13), 1907-1918. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.121>
- ChemAxon. (2016). *ChemAxon - Software Solutions and Services for Chemistry and Biology MarvinSketch*, Version 16.10.31. <https://chemaxon.com/>
- Chen, C. K., Mohamad, W. M., Ooi, F. K., Ismail, S. B., Abdullah, M. R., & George, A. (2014). Supplementation of *Eurycoma longifolia* Jack extract for 6 weeks does not affect urinary testosterone: epitestosterone ratio, liver and renal functions in male recreational athletes. *Int J Prev Med*, 5(6), 728-733.
- Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Methods Mol Biol*, 1263, 243-250. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19)
- Day, P. J., Cleasby, A., Tickle, I. J., O'Reilly, M., Coyle, J. E., Holding, F. P., McMenamin, R. L., Yon, J., Chopra, R., Lengauer, C., & Jhoti, H. (2009). Crystal structure of human CDK4 in complex with a D-type *cyclin*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(11), 4166-4170. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809645106>
- Hamzah, S. H., & Yusof, A. (2003). *The Ergogenic Effect of Eurycoma longifolia* Jack: A Pilot Study
- Haneef, M., Lohani, M., Dhasmana, A., Jamal, Q. M., Shahid, S. M., & Firdaus, S. (2014). Molecular docking of known carcinogen 4- (Methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) with *cyclin* dependent kinases towards its potential role in cell cycle perturbation. *Bioinformation*, 10(8), 526-532. <https://doi.org/10.6026/97320630010526>
- Hoepfner, S., Baumli, S., & Cramer, P. (2005). Structure of the mediator subunit *cyclin* C and its implications for CDK8 function. *J Mol Biol*, 350(5), 833-842. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.05.041>
- Issa, N. T., Badiavas, E. V., & Schürer, S. (2019). Research techniques made simple: molecular docking in dermatology - a foray into in silico drug discovery. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(12), 2400-2408.e2401. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.129>
- Ivanov, S. M., Lagunin, A. A., Rudik, A. V., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2018). ADVERPred-Web Service for prediction of adverse effects of drugs. *J Chem Inf Model*, 58(1), 8-11. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00568>
- Jayaraman, A., & Jamil, K. (2014). Drug targets for cell cycle dysregulators in leukemogenesis: in silico docking studies. *PLoS One*, 9(1), e86310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086310>
- Jendele, L., Krivak, R., Skoda, P., Novotny, M., & Hoksza, D. (2019). PrankWeb: a web server for ligand binding site prediction and visualization. *Nucleic Acids Res*, 47(W1), W345-w349. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz424>

- Kim, K. K., Chamberlin, H. M., Morgan, D. O., & Kim, S. H. (1996). Three-dimensional structure of human *cyclin* H, a positive regulator of the CDK-activating kinase. *Nat Struct Biol*, 3(10), 849-855. <https://doi.org/10.1038/nsb1096-849>
- Rekha, U. V., Anita, M., Jayamathi, G., Sadhana, K., Deepa, S., Hussain, S., Bhuvanewari, J., Ramya, V., Selvaraj, J., & Naveenraj, N. S. (2020). Molecular docking analysis of piperine with CDK2,CDK4,*Cyclin* D and *Cyclin* T proteins. *Bioinformation*, 16(5), 359-362. <https://doi.org/10.6026/97320630016359>
- Russo, A. A., Jeffrey, P. D., Patten, A. K., Massagué, J., & Pavletich, N. P. (1996). Crystal structure of the p27Kip1 *cyclin*-dependent-kinase inhibitor bound to the *cyclin* A-Cdk2 complex. *Nature*, 382(6589), 325-331. <https://doi.org/10.1038/382325a0>
- Sutomo, S., & Pratama, M. R. F. (2020). Measuring the potential antioxidant activity of methyl gallate: Molecular docking study. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1), 14-22.
- Systèmes, D. (2020). *Free Download: BIOVIA Discovery Studio Visualizer - Dassault Systèmes*. [https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download#\\_ga=2.4935860.685747970.1587999055-a5d1c1c0-3176-11e9-a86f-e302515d21c8](https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download#_ga=2.4935860.685747970.1587999055-a5d1c1c0-3176-11e9-a86f-e302515d21c8)
- Takaki, T., Echalié, A., Brown, N. R., Hunt, T., Endicott, J. A., & Noble, M. E. (2009). The structure of CDK4/*cyclin* D3 has implications for models of CDK activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(11), 4171-4176. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809674106>
- Talbott, S. M., Talbott, J. A., George, A., & Pugh, M. (2013). Effect of Tongkat Ali on stress hormones and psychological mood state in moderately stressed subjects. *J Int Soc Sports Nutr*, 10(1), 28. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-28>
- Tambi, M. I., Imran, M. K., & Henkel, R. R. (2012). Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia*, 44 Suppl 1, 226-230. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2011.01168.x>