

STUDI IN SILICO SENYAWA FITOKIMIA TUMBUHAN PASAK BUMI (*Eurycoma longifolia*) SEBAGAI ANTI MALARIA *Plasmodium falciparum*

Dorce Bani¹, Dora Dayu Turista², Sri Purwari³, Rusni Ernopita Ulan⁴,

Miningsih⁵, Risty Geofani⁶, Sintya⁷

Universitas Mulawarman^{1,2,3,4,5,6,7}

Dorcebani76@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa fitokimia pasak bumi (*Eurycoma longifolia*) sebagai kandidat antimalaria melalui pendekatan *in silico* terhadap protein Plasmeprin X dari *Plasmodium falciparum*. Metode penelitian meliputi preparasi ligan dan reseptor, validasi reseptor menggunakan *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *molecular docking*, analisis interaksi ligan-protein, evaluasi *drug-likeness*, dan prediksi toksisitas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa validasi reseptor memperoleh nilai RMSD sebesar 0,371 Å sehingga protokol *docking* dinyatakan valid. Seluruh senyawa uji mampu berikatan pada kantong pengikatan protein target dengan nilai *binding affinity* yang bervariasi. Niloticin memperoleh nilai *binding affinity* paling negatif di antara senyawa uji, yaitu sebesar -11,404 kcal/mol. Eurycomalactone tidak diprediksi bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa Niloticin memiliki potensi berdasarkan afinitas pengikatannya, sedangkan Eurycomalactone menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara afinitas pengikatan, karakteristik *drug-likeness*, dan prediksi keamanan. Namun, aktivitas dan keamanan kedua senyawa tersebut masih perlu dikonfirmasi melalui simulasi dinamika molekuler serta pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Kata Kunci: Antimalaria, *Eurycoma longifolia*, Fitokimia, *In Silico*, *Molecular Docking*, *Plasmodium falciparum*

ABSTRACT

This study aimed to analyze the potential of pasak bumi (Eurycoma longifolia) phytochemical compounds as antimalarial candidates through an in silico approach targeting Plasmodium falciparum Plasmeprin X. The research methods included ligand and receptor preparation, receptor validation using Root Mean Square Deviation (RMSD), molecular docking, ligand-protein interaction analysis, drug-likeness evaluation, and toxicity prediction. The receptor validation produced an RMSD value of 0.371 Å, indicating that the docking protocol was valid. All tested compounds bound to the binding pocket of the target protein with varying binding affinity values. Niloticin showed the most negative binding affinity among the tested compounds at -11.404 kcal/mol. Eurycomalactone was not predicted to be hepatotoxic or carcinogenic. This study concludes that Niloticin has potential based

on its binding affinity, while Eurycomalactone shows a better balance of binding affinity, drug-likeness characteristics, and predicted safety. However, the biological activity and safety of both compounds require confirmation through molecular dynamics simulations and in vitro and in vivo studies.

Keywords: *Antimalarial, Eurycoma longifolia, In Silico, Molecular Docking, Phytochemicals, Plasmodium falciparum*

PENDAHULUAN

Malaria masih menjadi salah satu penyakit infeksi parasitik utama yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi di berbagai negara tropis dan subtropis, terutama di wilayah Asia Tenggara dan Afrika. Penyakit ini disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium*, sedangkan *Plasmodium falciparum* merupakan spesies paling virulen yang bertanggung jawab terhadap sebagian besar kasus malaria berat dan kematian global. Tingginya angka kejadian malaria dipengaruhi oleh kompleksitas siklus hidup parasit serta kemampuan adaptasi biologisnya terhadap lingkungan inang dan terapi farmakologis yang digunakan secara luas (World Health Organization, 2024). Selain itu, peningkatan mobilitas penduduk dan perubahan iklim turut memperluas distribusi vektor *Anopheles* sehingga meningkatkan risiko transmisi malaria di berbagai wilayah endemik (World Health Organization, 2024).

Pengobatan malaria saat ini masih bergantung pada terapi berbasis artemisinin dan kombinasi obat antimalaria lainnya. Namun, dalam dua dekade terakhir telah dilaporkan peningkatan resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap berbagai agen antimalaria konvensional, termasuk klorokuin dan *artemisinin combination therapy* (ACT). Resistensi tersebut menjadi tantangan serius dalam upaya eliminasi malaria secara global karena menurunkan efektivitas terapi dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan (Rahmasari et al., 2022; White, 2024). Mutasi genetik pada target enzim parasit dapat menurunkan afinitas obat terhadap protein target sehingga diperlukan eksplorasi kandidat senyawa baru dengan mekanisme kerja berbeda (Azmi et al., 2023).

Pengembangan obat antimalaria berbasis bahan alam merupakan salah satu pendekatan strategis karena tanaman obat mengandung senyawa fitokimia bioaktif yang memiliki beragam aktivitas biologis, termasuk aktivitas antiparasit. Metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, limonoid, dan kuasinoid, berpotensi menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum* melalui beberapa mekanisme biologis (Ntie-Kang, 2021; Roy et al., 2022; Susanti, 2024). Pemanfaatan tumbuhan sebagai sumber kandidat obat juga membuka peluang untuk memperoleh molekul antimalaria baru berbasis bahan alam (Frag et al., 2022; Ntie-Kang, 2021).

Salah satu tanaman obat tropis yang memiliki potensi farmakologis adalah pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack). Tanaman tersebut secara tradisional

digunakan oleh masyarakat Asia Tenggara sebagai obat antipiretik, imunomodulator, dan antiparasit. Studi fitokimia menunjukkan bahwa pasak bumi mengandung berbagai senyawa aktif, seperti eurycomanone, eurycolactone, dan eurycomalactone, yang dilaporkan memiliki aktivitas biologis dan potensi antimalaria (Chan, 2021; Farag et al., 2022). Senyawa golongan kuasinoid dari *E. longifolia* diketahui berpotensi mengganggu metabolisme dan proliferasi parasit (Chan, 2021).

Perkembangan teknologi komputasi memungkinkan proses penemuan obat dilakukan secara lebih cepat melalui pendekatan *in silico*. Metode *molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi orientasi pengikatan dan afinitas antara ligan dan reseptor protein target. Pendekatan tersebut memberikan keuntungan berupa efisiensi waktu dan biaya serta kemampuan melakukan skrining senyawa sebelum pengujian eksperimental *in vitro* dan *in vivo* (Agu et al., 2023; Trott & Olson, 2010).

Dalam penelitian antimalaria berbasis komputasi, beberapa protein *Plasmodium falciparum*, seperti Plasmeprin X, PfDHFR-TS, PfLDH, dan PfDHODH, digunakan sebagai target molekuler karena terlibat dalam berbagai proses biologis penting bagi parasit (Kesari et al., 2022; Prayogi, 2025; Yogaswara, 2025). Validasi protokol *docking* melalui nilai RMSD dan evaluasi *binding affinity* merupakan bagian penting dalam simulasi penambatan molekuler (Ikhtiarudin et al., 2022; Kalontong et al., 2022; Trott & Olson, 2010).

Selain evaluasi afinitas ikatan, pengembangan kandidat obat memerlukan analisis sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa. Prediksi *drug-likeness* menggunakan *Lipinski's Rule of Five* dapat digunakan untuk menilai karakteristik fisikokimia awal suatu senyawa, sedangkan analisis ADMET digunakan untuk memperkirakan absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (Daina et al. 2017; Nhlapho et al., 2024). Integrasi analisis *docking*, farmakokinetik, dan toksisitas dapat membantu memprioritaskan kandidat sebelum dilakukan pengujian biologis lebih lanjut (Azzam et al., 2023; Banerjee et al., 2024).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa fitokimia pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) sebagai kandidat antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* melalui pendekatan *in silico*. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi awal mengenai interaksi molekuler, karakteristik *drug-likeness*, dan prediksi keamanan senyawa sebagai dasar penelitian lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan *in silico* dengan perangkat komputer berbasis sistem operasi Windows 10. Struktur ligan diperoleh dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format SDF,

sedangkan struktur protein target diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode reseptor 7TBC.

Perangkat lunak dan server yang digunakan meliputi PyRx (<https://pyrx.sourceforge.io/>) untuk proses *molecular docking*, BIOVIA Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>) untuk visualisasi interaksi molekuler, SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) untuk analisis *drug-likeness* dan farmakokinetik, serta pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) dan ProTox 3.0 (<https://tox.charite.de/>) untuk prediksi toksisitas.

Persiapan Ligan dan Protein

Struktur ligan yang diperoleh dikonversi ke dalam format PDB dan dioptimasi sebelum digunakan dalam proses *docking*. Struktur protein dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan ko-kristal, kemudian ditambahkan atom hidrogen untuk memperoleh kondisi reseptor yang optimal. Preparasi tersebut dilakukan untuk meminimalkan komponen yang dapat mengganggu proses penambatan molekuler antara ligan dan protein target (Ikhtiarudin et al., 2022; Kalontong et al., 2022).

Validasi Reseptor

Validasi reseptor dilakukan menggunakan metode *redocking* antara ligan ko-kristal dan protein target untuk memperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Reseptor dinyatakan valid apabila nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Nilai RMSD tersebut menunjukkan tingkat kesesuaian antara posisi ligan hasil simulasi dan posisi ligan pada struktur kristalografi. Semakin kecil nilai RMSD, semakin dekat posisi ligan hasil *redocking* dengan posisi ligan ko-kristal (Ikhtiarudin et al., 2022).

Penambatan Molekuler

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina melalui antarmuka PyRx. Penentuan *grid box* dilakukan pada kantong pengikatan protein berdasarkan hasil validasi reseptor. Reseptor Plasmepsin X dengan kode PDB 7TBC memiliki pusat *grid box* pada koordinat $X = -44,498$; $Y = 32,686$; dan $Z = 6,914$. Dimensi *grid box* yang digunakan adalah $X = 14 \text{ \AA}$, $Y = 16 \text{ \AA}$, dan $Z = 14 \text{ \AA}$.

Hasil *docking* dinyatakan dalam bentuk nilai *binding affinity* dengan satuan kcal/mol. Nilai *binding affinity* yang lebih negatif menunjukkan energi prediksi pengikatan yang lebih rendah dan kecenderungan terbentuknya kompleks ligan-reseptor yang lebih stabil berdasarkan fungsi penilaian AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010).

Analisis Interaksi

Analisis interaksi ligan-protein dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Analisis tersebut bertujuan untuk mengidentifikasi posisi pengikatan dan jenis interaksi kimia yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada kantong pengikatan protein target.

Interaksi yang diamati meliputi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Hasil interaksi divisualisasikan dalam bentuk dua dimensi dan tiga dimensi untuk memperlihatkan orientasi ligan serta residu asam amino yang terlibat dalam pembentukan kompleks ligan-reseptor (Ikhtiarudin et al., 2022; Kalontong et al., 2022).

Prediksi Kemiripan Obat dan Toksisitas

Evaluasi *drug-likeness* dilakukan menggunakan SwissADME berdasarkan parameter *Lipinski's Rule of Five*. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul, nilai LogP, jumlah akseptor ikatan hidrogen atau *hydrogen bond acceptor* (HBA), jumlah donor ikatan hidrogen atau *hydrogen bond donor* (HBD), skor bioavailabilitas, dan absorpsi gastrointestinal. Analisis tersebut digunakan untuk memperoleh informasi awal mengenai karakteristik fisikokimia senyawa yang berkaitan dengan potensinya sebagai kandidat obat oral (Daina et al. 2017; Nhlapho et al., 2024).

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan ProTox 3.0 dan pkCSM untuk menentukan tingkat keamanan awal senyawa. Parameter yang dianalisis meliputi nilai LD₅₀, kelas toksisitas, hepatotoksitas, dan karsinogenisitas. Hasil prediksi tersebut digunakan sebagai informasi awal untuk mempertimbangkan keamanan senyawa sebelum dilakukan pengujian eksperimental lebih lanjut (Banerjee et al., 2024).

HASIL PENELITIAN

Validasi Reseptor

Validasi reseptor dilakukan menggunakan metode *redocking* untuk memastikan bahwa protokol *docking* mampu mereproduksi posisi ligan ko-kristal pada kantong pengikatan protein target. Hasil validasi reseptor Plasmepsin X disajikan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Hasil Validasi Reseptor Plasmepsin X Menggunakan RMSD

Discovery Studio	
Ligand	DNA gyrase (7TBC)
RSMD Value	0.371

Berdasarkan Tabel 1, proses *redocking* menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,371 Å. Nilai tersebut lebih kecil daripada batas validasi 2 Å sehingga protokol *docking* dinyatakan valid dan reseptor dapat digunakan untuk proses penambatan senyawa uji.

Hasil Molecular Docking

Hasil *molecular docking* menunjukkan variasi nilai *binding affinity* antara ligan uji. Variasi tersebut menggambarkan perbedaan kecenderungan pengikatan senyawa pada kantong pengikatan reseptor 7TBC. Nilai *binding affinity* serta jenis interaksi kimia antara senyawa uji dan reseptor disajikan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Hasil *Molecular Docking* dan Interaksi Kimia Senyawa Uji dengan Reseptor 7TBC

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Hydrogen Bond	Hydropobic Bond
Nativ Ligand Plasmepsin 10	-11.672		ILE358,ILE354
Niloticin	-11.404	ASP457	
Melianone	-9.621		PHE360,PHE248,ILE354,PHE311
Longilene peroxide	-9.1	SER269	ILE354,ILE358
Eurycolactone F	-8.768	GLY268,TYR431,SER313,GLY459	
Eurycomalactone	-8.603	SER269,GLY268,GLY313	ILE528,LEU539,VAL530

Berdasarkan Tabel 2, ligan ko-kristal memiliki nilai *binding affinity* paling negatif, yaitu sebesar −11,672 kcal/mol, dengan interaksi hidrofobik pada residu ILE358 dan ILE354. Di antara senyawa uji, Niloticin memperoleh nilai *binding affinity* paling negatif sebesar −11,404 kcal/mol dan membentuk ikatan hidrogen dengan residu ASP457.

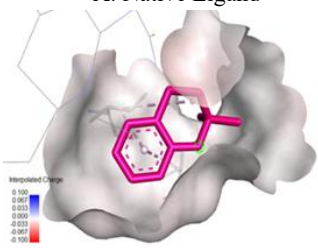
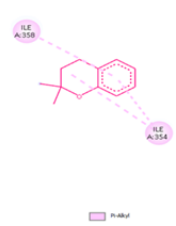
Melianone memperoleh nilai *binding affinity* sebesar −9,621 kcal/mol dengan interaksi hidrofobik pada residu PHE360, PHE248, ILE354, dan PHE311. Longilene peroxide memperoleh nilai *binding affinity* sebesar −9,100 kcal/mol serta membentuk ikatan hidrogen dengan SER269 dan interaksi hidrofobik dengan ILE354 dan ILE358.

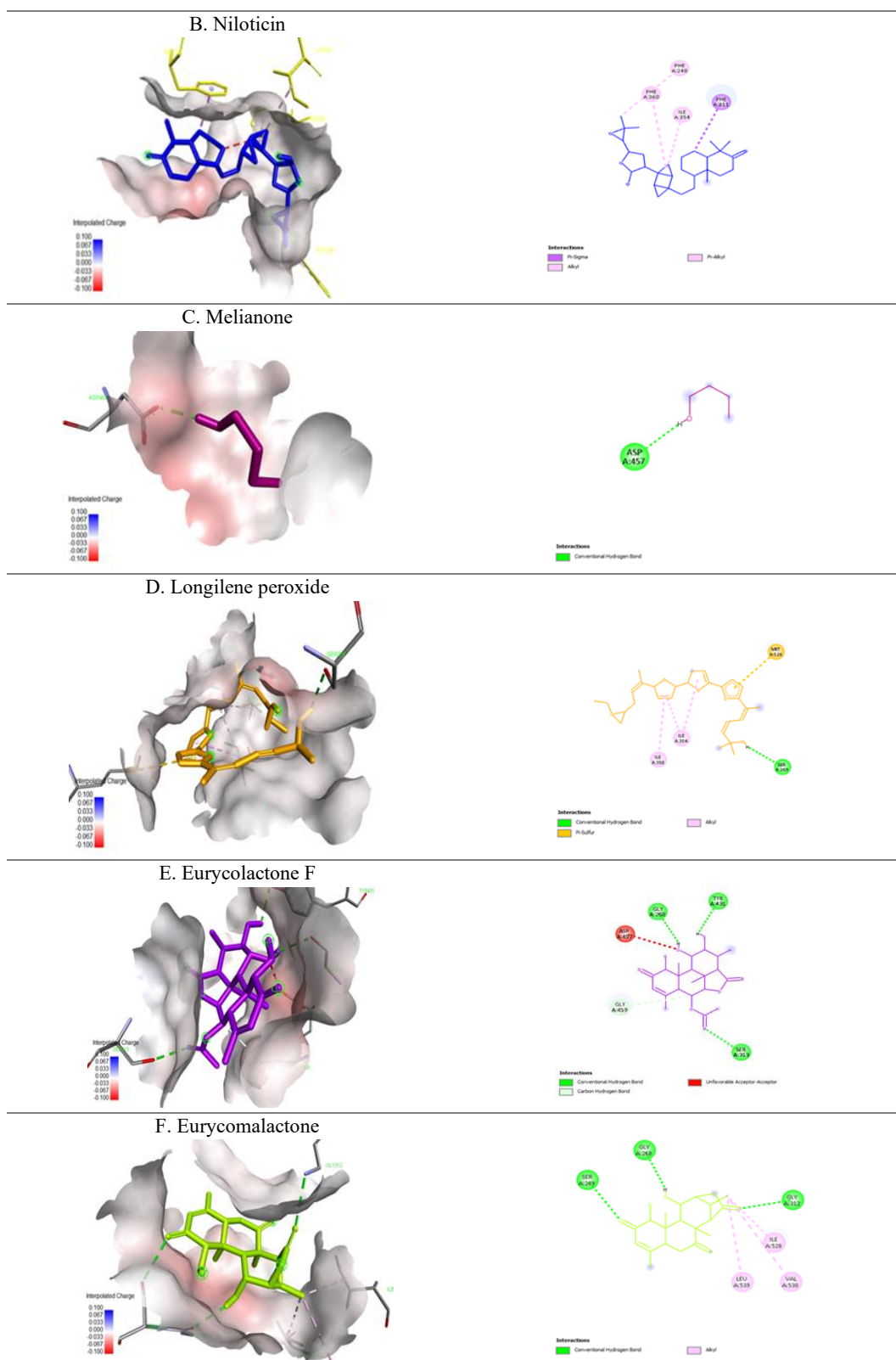
Eurycolactone F memperoleh nilai *binding affinity* sebesar −8,768 kcal/mol dan membentuk ikatan hidrogen dengan GLY268, TYR431, SER313, dan GLY459. Eurycomalactone memperoleh nilai *binding affinity* sebesar −8,603 kcal/mol, membentuk ikatan hidrogen dengan SER269, GLY268, dan GLY313, serta interaksi hidrofobik dengan ILE528, LEU539, dan VAL530.

Visualisasi Interaksi Ligan-Protein

Visualisasi interaksi dilakukan untuk mengidentifikasi posisi pengikatan dan jenis interaksi kimia antara senyawa uji dan reseptor Plasmepsin X. Struktur interaksi tiga dimensi dan dua dimensi antara setiap ligan dan reseptor disajikan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 3. Struktur Ligan

3D Interaction	2D Interaction
A. Native Ligand	
	



Berdasarkan Tabel 3, seluruh senyawa uji menempati kantong pengikatan reseptor Plasmepsin X dengan orientasi dan interaksi residu yang bervariasi. Niloticin membentuk ikatan hidrogen dengan ASP457, sedangkan Melianone

memperlihatkan interaksi hidrofobik dengan beberapa residu nonpolar. Longilene peroxide membentuk ikatan hidrogen dengan SER269 serta interaksi hidrofobik dengan ILE354 dan ILE358.

Eurycolactone F membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan GLY268, TYR431, SER313, dan GLY459. Eurycomalactone juga membentuk beberapa ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik dengan residu pada kantong pengikatan reseptor.

Hasil Analisis *Drug-Likeness*

Analisis *drug-likeness* dilakukan berdasarkan berat molekul, nilai LogP, jumlah akseptor dan donor ikatan hidrogen, kepatuhan terhadap parameter Lipinski, skor bioavailabilitas, serta absorpsi gastrointestinal. Hasil analisis *drug-likeness* senyawa uji disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 4. Hasil Uji Kesamaan Senyawa Obat

Ligand	Lipinski's Law of Five Parameters				Lipinski's Law of Five	Bioavailability Score	GI absorption
	Mw (g/mol)	Log P	HBA	HBD			
Native ligand Plasmepsin X	504.631	4.6482	5	2	Yes	0.55	High
Niloticin	456.711	6.7252	3	1	Yes	0.55	High
Melianone	470.694	6.0616	4	1	Yes	0.55	High
Longilene peroxide	408.403	-1.828	9	5	Yes	0.55	Low
Eurycolactone F	408.447	0.0203	8	3	Yes	0.55	High
Eurycomalactone	348.395	0.6463	6	2	Yes	0.55	High

Berdasarkan Tabel 3, seluruh senyawa uji memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol. Niloticin dan Melianone memiliki nilai LogP lebih besar daripada 5, yaitu masing-masing sebesar 6,7252 dan 6,0616. Longilene peroxide, Eurycolactone F, dan Eurycomalactone memiliki nilai LogP yang lebih rendah.

Seluruh senyawa memperoleh skor bioavailabilitas sebesar 0,55. Niloticin, Melianone, Eurycolactone F, dan Eurycomalactone diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi. Longilene peroxide diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal yang rendah.

Hasil Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan untuk memperoleh informasi awal mengenai nilai LD₅₀, kelas toksisitas, hepatotoksisitas, dan karsinogenisitas senyawa. Hasil prediksi toksisitas disajikan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 5. Hasil Uji Toksisitas Senyawa Ligand dan Sipprofloksasin

Compound	Toxicity			
	LD 50 (mg/kg)	Toxicity Class	Hepatotoxicity	Carcinogenicity
Nativ Ligand	1420	IV	Inactive	Inactive

Plasmepsin 10				
Niloticin	5000	V	Inactive	Active
Melianone	1500	IV	Inactive	Active
Longilene peroxide	10	II	Inactive	Inactive
Eurycolactone F	25	II	Inactive	Active
Eurycomalactone	1400	IV	Inactive	Inactive

Berdasarkan Tabel 4, Niloticin memiliki nilai LD₅₀ tertinggi sebesar 5.000 mg/kg dan termasuk kelas toksisitas V. Melianone dan Eurycomalactone termasuk kelas toksisitas IV dengan nilai LD₅₀ masing-masing sebesar 1.500 dan 1.400 mg/kg. Longilene peroxide dan Eurycolactone F termasuk kelas toksisitas II dengan nilai LD₅₀ masing-masing sebesar 10 dan 25 mg/kg.

Seluruh senyawa diprediksi tidak aktif terhadap parameter hepatotoksitas. Namun, Niloticin, Melianone, dan Eurycolactone F diprediksi aktif terhadap parameter karsinogenisitas. Ligan ko-kristal, Longilene peroxide, dan Eurycomalactone diprediksi tidak aktif terhadap parameter karsinogenisitas.

PEMBAHASAN

Nilai RMSD sebesar 0,371 Å berada di bawah ambang validasi 2 Å, sehingga protokol *docking* dinilai mampu mereproduksi posisi ligan ko-kristal dan dapat digunakan untuk penambatan senyawa uji (Ikhtiarudin et al., 2022; Trott & Olson, 2010). Reseptor dengan kode PDB 7TBC merupakan Plasmepsin X dari *Plasmodium falciparum*, yaitu protease aspartat yang berperan dalam proses keluarnya parasit dari sel inang dan invasi ke sel berikutnya. Peran tersebut menjadikan Plasmepsin X sebagai target potensial dalam pengembangan kandidat antimalaria (Kesari et al., 2022; Withers-Martinez et al., 2023).

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa ligan ko-kristal memiliki *binding affinity* sebesar -11,672 kcal/mol. Niloticin menghasilkan nilai paling mendekati ligan ko-kristal, yaitu -11,404 kcal/mol, serta membentuk ikatan hidrogen dengan ASP457. Nilai yang semakin negatif menunjukkan kecenderungan pembentukan kompleks yang lebih stabil berdasarkan fungsi penilaian AutoDock Vina (Agu et al., 2023; Trott & Olson, 2010). Hasil tersebut menunjukkan bahwa Niloticin memiliki kecenderungan pengikatan yang baik terhadap Plasmepsin X, tetapi aktivitas inhibisinya masih perlu dibuktikan melalui simulasi dinamika molekuler dan pengujian eksperimental.

Melianone memperoleh *binding affinity* sebesar -9,621 kcal/mol dengan interaksi hidrofobik pada PHE360, PHE248, ILE354, dan PHE311. Longilene peroxide memperoleh nilai -9,100 kcal/mol serta membentuk ikatan hidrogen dengan SER269 dan interaksi hidrofobik pada ILE354 dan ILE358. Gugus peroksida pada senyawa antimalaria diketahui dapat membentuk spesies reaktif setelah berinteraksi dengan besi, tetapi mekanisme Longilene peroxide terhadap Plasmepsin X masih memerlukan pembuktian (Wang et al., 2022). Eurycolactone F memperoleh nilai -8,768 kcal/mol dengan ikatan hidrogen pada GLY268,

TYR431, SER313, dan GLY459, sedangkan Eurycomalactone memperoleh nilai $-8,603$ kcal/mol serta berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan SER269, GLY268, dan GLY313 dan interaksi hidrofobik dengan ILE528, LEU539, dan VAL530. Interaksi tersebut dapat mendukung kestabilan kompleks, tetapi perlu dikonfirmasi melalui simulasi dinamika molekuler (Hassan et al., 2024; Rana et al., 2024).

Visualisasi menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji menempati kantong pengikatan reseptor 7TBC. Analisis residu diperlukan karena nilai *binding affinity* perlu dikaji bersama jenis dan posisi interaksi ligan dengan protein (Hassan et al., 2024). Namun, kesamaan posisi pengikatan dengan ligan ko-kristal belum dapat membuktikan mekanisme inhibisi kompetitif tanpa pengujian lebih lanjut.

Analisis *drug-likeness* menunjukkan bahwa Longilene peroxide, Eurycolactone F, dan Eurycomalactone memenuhi parameter Lipinski. Niloticin dan Melianone memiliki satu potensi pelanggaran karena nilai LogP masing-masing sebesar 6,7252 dan 6,0616. Lipofilisitas tinggi dapat mendukung permeabilitas membran, tetapi berpotensi menurunkan kelarutan dalam air (Daina et al. 2017; Azzam et al., 2023). Eurycomalactone memiliki karakteristik lebih seimbang dengan berat molekul 348,395 g/mol, LogP 0,6463, enam akseptor dan dua donor ikatan hidrogen, skor bioavailabilitas 0,55, serta prediksi absorpsi gastrointestinal yang tinggi.

Berdasarkan prediksi toksisitas, Niloticin memiliki LD₅₀ sebesar 5.000 mg/kg dan termasuk kelas V, tetapi diprediksi aktif terhadap karsinogenesis. Melianone termasuk kelas IV dan Eurycolactone F kelas II, tetapi keduanya juga diprediksi aktif terhadap karsinogenesis. Longilene peroxide termasuk kelas II dengan LD₅₀ sebesar 10 mg/kg sehingga menunjukkan potensi toksisitas akut yang tinggi. Sebaliknya, Eurycomalactone termasuk kelas IV dengan LD₅₀ sebesar 1.400 mg/kg serta diprediksi tidak aktif terhadap hepatotoksitas dan karsinogenesis. Meskipun demikian, prediksi komputasi hanya dapat digunakan untuk memprioritaskan kandidat dan tidak menggantikan pengujian toksikologi eksperimental (Azzam et al., 2023; Banerjee et al., 2024; Souza et al., 2023).

Secara keseluruhan, lima senyawa fitokimia pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) menunjukkan karakteristik pengikatan, *drug-likeness*, dan toksisitas yang berbeda. Niloticin memiliki potensi terbaik berdasarkan *binding affinity* yang mendekati ligan ko-kristal, tetapi nilai LogP yang tinggi dan prediksi karsinogenesis perlu diperhatikan. Eurycomalactone memiliki *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan Niloticin, tetapi menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara afinitas pengikatan, sifat fisikokimia, dan prediksi keamanan. Dengan demikian, Niloticin dan Eurycomalactone dapat diprioritaskan untuk simulasi dinamika molekuler serta pengujian *in vitro* dan *in vivo* guna mengonfirmasi potensi keduanya sebagai kandidat antimalaria (Agu et al., 2023; Kleandrova, 2025; Yusuf et al., 2025).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis *drug-likeness* dan prediksi toksisitas, sebagian besar senyawa fitokimia Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia*) memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five*, memiliki *bioavailability score* yang baik, serta menunjukkan tingkat toksisitas rendah hingga sedang. *Eurycomalactone* memperlihatkan profil keamanan terbaik karena diprediksi tidak bersifat hepatotoksik maupun karsinogenik sehingga layak diprioritaskan untuk penelitian lebih lanjut. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji mampu berikatan pada *binding site* Plasmeprin X (7TBC) melalui interaksi hidrogen dan hidrofobik. *Niloticin* memiliki nilai *binding affinity* paling rendah yang menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat di antara senyawa uji, sedangkan *Eurycomalactone* menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara kelayakan *drug-likeness*, keamanan, dan stabilitas interaksi. Dengan demikian, *Niloticin* dan *Eurycomalactone* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat senyawa antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum*. Namun, pengujian secara *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk memvalidasi aktivitas biologis, efektivitas, keamanan, dan mekanisme kerja kedua senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in disease management. *Scientific Reports*, 13, Article 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Al Azzam, K. (2022). SwissADME and pkCSM webserver predictors: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions for *in silico* ADME/T properties of artemisinin and its derivatives. *Kompleksnoe Ispolzovanie Mineralnogo Syra*, 325(2), 14–21. <https://doi.org/10.31643/2023/6445.13>
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513–W520. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae303>
- Bekono, B. D., Ntie-Kang, F., Onguéné, P. A., Lifongo, L. L., Sippl, W., Fester, K., & Owono, L. C. O. (2020). The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants: A review of pharmacological evaluations from 2013 to 2019. *Malaria Journal*, 19, Article 183. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03231-7>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, Article 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

- Farag, M. A., Ajayi, A. O., Taleb, M., Wang, K., & Ayoub, I. M. (2023). A multifaceted review of *Eurycoma longifolia* nutraceutical bioactives: Production, extraction, and analysis in drugs and biofluids. *ACS Omega*, 8(2), 1838–1850. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06340>
- Hassan, A. M., Gattan, H. S., Faizo, A. A., Alruhaili, M. H., Alharbi, A. S., Bajrai, L. H., Al-Zahrani, I. A., Dwivedi, V. D., & Azhar, E. I. (2024). Evaluating the binding potential and stability of drug-like compounds with the monkeypox virus VP39 protein using molecular dynamics simulations and free energy analysis. *Pharmaceuticals*, 17(12), Article 1617. <https://doi.org/10.3390/ph17121617>
- Hodder, A. N., Christensen, J., Scally, S., Triglia, T., Ngo, A., Birkinshaw, R. W., Bailey, B., Favuzza, P., Dietrich, M. H., Tham, W. H., Czabotar, P. E., Lowes, K., Guo, Z., Murgolo, N., Lera Ruiz, M., McCauley, J. A., Sleebs, B. E., Olsen, D., & Cowman, A. F. (2022). Basis for drug selectivity of plasmepsin IX and X inhibition in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Structure*, 30(6), 947–961.e6. <https://doi.org/10.1016/j.str.2022.03.018>
- Ikhtiarudin, I., Dona, R., Frimayanti, N., Utami, R., Susianti, N., & Septama, A. W. (2022). Sintesis, karakterisasi struktur, dan kajian *molecular docking* senyawa turunan 4'-metoksi flavonol sebagai antagonis reseptor estrogen alfa pada kanker payudara. *Jurnal Riset Kimia*, 13(2), 236–248.
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Penambatan molekul senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor TMPRSS2 untuk mencegah infeksi SARS-CoV-2. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253–267.
- Kesari, P., Deshmukh, A., Pahelkar, N., Suryawanshi, A. B., Rathore, I., Mishra, V., Dupuis, J. H., Xiao, H., Gustchina, A., Abendroth, J., Labaied, M., Yada, R. Y., Wlodawer, A., Edwards, T. E., Lorimer, D. D., & Bhaumik, P. (2022). Structures of plasmepsin X from *Plasmodium falciparum* reveal a novel inactivation mechanism of the zymogen and molecular basis for binding of inhibitors in mature enzyme. *Protein Science*, 31(4), 882–899. <https://doi.org/10.1002/pro.4279>
- Kleandrova, V. V., Cordeiro, M. N. D. S., & Speck-Planche, A. (2025). *In silico* approach for early antimalarial drug discovery: *De novo* design of virtual multi-strain antiplasmodial inhibitors. *Microorganisms*, 13(7), Article 1620. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13071620>
- Kovada, V., Withers-Martinez, C., Bobrovs, R., Cērule, H., Liepins, E., Grinberga, S., Hackett, F., Collins, C. R., Kreicberga, A., Jiménez-Díaz, M. B., Angulo-Barturen, I., Rasina, D., Suna, E., Jaudzems, K., Blackman, M. J., & Jirgensons, A. (2023). Macrocyclic peptidomimetic plasmepsin X inhibitors with potent *in vitro* and *in vivo* antimalarial activity. *Journal of Medicinal*

- Chemistry*, 66(15), 10658–10680.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00812>
- Nhlapho, S., Nyathi, M. H. L., Ngwenya, B. L., Dube, T., Telukdarie, A., Munien, I., Vermeulen, A., & Chude-Ononkwo, U. A. K. (2024). Druggability of pharmaceutical compounds using Lipinski rules with machine learning. *Sciences of Pharmacy*, 3(4), 177–192.
<https://doi.org/10.58920/sciphar0304264>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Rahmasari, F. V., Asih, P. B. S., Dewayanti, F. K., Rotejanaprasert, C., Charunwatthana, P., Imwong, M., & Syafruddin, D. (2022). Drug resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* isolates in Indonesia. *Malaria Journal*, 21, Article 354. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04385-2>
- Ribeiro, G. J. G., Yan, S. L. R., Palmisano, G., & Wrenger, C. (2023). Plant extracts as a source of natural products with potential antimalarial effects: An update from 2018 to 2022. *Pharmaceutics*, 15(6), Article 1638.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061638>
- Richardson, L. W., Ashton, T. D., Dans, M. G., Nguyen, N., Favuzza, P., Triglia, T., Hodder, A. N., Ngo, A., Jarman, K. E., Cowman, A. F., & Sleebs, B. E. (2022). Substrate peptidomimetic inhibitors of *Plasmodium falciparum* plasmepsin X with potent antimalarial activity. *ChemMedChem*, 17(18), Article e202200306. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200306>
- Souza, J. A. C. R., Souza, T., Quintans, I. L. A. C. R., & Farias, D. (2023). Network toxicology and molecular docking to investigate the non-AChE mechanisms of organophosphate-induced neurodevelopmental toxicity. *Toxics*, 11(8), Article 710. <https://doi.org/10.3390/toxics11080710>
- Teh, C.-H., Murugaiyah, V., & Chan, K.-L. (2011). Developing a validated liquid chromatography-mass spectrometric method for the simultaneous analysis of five bioactive quassinoid markers for the standardization of manufactured batches of *Eurycoma longifolia* Jack extract as antimalarial medicaments. *Journal of Chromatography A*, 1218(14), 1861–1877.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.014>
- 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>

- White, N. J., & Chotivanich, K. (2024). Artemisinin-resistant malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, 37(4), Article e00109-24. <https://doi.org/10.1128/cmr.00109-24>
- Withers-Martinez, C., George, R., Ogrodowicz, R., Kunzelmann, S., Purkiss, A. G., Kjaer, S., Walker, P. A., Kovada, V., Jirgensons, A., & Blackman, M. J. (2025). Structural plasticity of *Plasmodium falciparum* plasmepsin X to accommodate binding of potent macrocyclic hydroxyethylamine inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 437, Article 169062. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2025.169062>
- World Health Organization. (2024). *World malaria report 2024: Addressing inequity in the global malaria response*. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>
- Yogaswara, R., Pranowo, H. D., Prasetyo, N., & Pulung, M. L. (2025). Investigation of new 4-benzyloxy-2-trichloromethylquinazoline derivatives as *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase-thymidylate synthase inhibitors: QSAR, ADME, drug-likeness, toxicity, molecular docking, and molecular dynamics simulation. *Journal of Multidisciplinary Applied Natural Science*, 5(2), 456–486. <https://doi.org/10.47352/jmans.2774-3047.258>