

**PENENTUAN AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN MANGIFERIN SEBAGAI  
ANTIDIABETES PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2 SECARA *IN SILICO*  
DETERMINATION OF MANGIFERIN DERIVED COMPOUNDS AS ANTIDIABETIC  
FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH *IN SILICO***

**Muazah Wahyu Pujiastuti\* and I Gusti Made Sanjaya**

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Universitas Negeri Surabaya

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

\* Corresponding author, tel/fax : 085645056521, email: muazawahyu@gmail.com

**Abstrak.** Target molekular yang banyak diteliti saat ini sebagai antidiabetes pada diabetes mellitus tipe 2 dalam menstimulasi translokasi GLUT4 ke membran sel adalah PTP 1B ( Protein Tyrosine Phosphatase-1b). PTP1B merupakan regulator negatif pada sinyal insulin yang dapat mendefosforilasi insulin reseptor dan berakibat pada resistensi insulin sehingga harus dilakukan penghambatan terhadap aktifitasnya. Mangiferin mempunyai efek antidiabetes tipe 2 sehingga dilakukan penambatan molekul pada 10 senyawa mangiferin dan turunannya terhadap PTP-1B. Penambatan Molekular merupakan metode komputasi yang bertujuan meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in-vitro*. Penambatan molekul senyawa mangiferin dan turunannya dengan PTP-1B menghasilkan nilai score docking dan konstanta inhibitor. Software yang digunakan pada penambatan molekul yaitu Autodock Tool 4.2, Chem Bio 3D dan Pymol 4.0. Hasil penambatan molekul dari 10 senyawa mangiferin dan turunannya menunjukkan bahwa senyawa mangiferin memiliki afinitas pengikatan dan konstanta penghambatan masing –masing sebesar -4,6 Kkal/mol dan 423,81 mM. Nilai afinitas yang rendah membuktikan bahwa senyawa mangiferin dapat berikatan dengan sisi aktif PTP-1B dan menghambat aktivitasnya walaupun ikatan yang dihasilkan kurang stabil sehingga perlu dilakukan sintesis turunan mangiferin yang dapat menambah kestabilan pengikatan dan penghambatan terhadap PTP-1B. Pada senyawa mangiferin terjadi interaksi melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino dari PTP-1B yaitu GLN-78, ARG-79 dan LYS-73. Residu asam amino tersebut merupakan daerah katalitik pada protein PTP-1B.

**Kata kunci :** Senyawa mangiferin dan turunannya, Penambatan Molekul, PTP1B

**Abstract.** Many studied of molecular target today as antidiabetic of type 2 diabetes mellitus in stimulating GLUT4 translocation to cell membranes is PTP 1B (Protein Tyrosine Phosphatase-1B). PTP1B is a negative regulator of insulin signals that can dephosphorylated insulin receptors and result in insulin resistance and should be inhibited against its activity. Mangiferin has the effect of type 2 antidiabetes so that molecular docking is done on 10 mangiferin compounds and their derivatives to PTP-1B. Molecular docking is a computational method that aims to mimic the interaction event of a ligand molecule with a protein targeted for *in vitro* tests. The molecular docking of the mangiferin compounds and their derivatives with PTP-1B results in a score of docking and inhibitor constants. Software used in molecular docking is Autodock Tool 4.2, Chem Bio 3D and Pymol 4.0. The molecular docking results of the 10 mangiferin compounds and their derivatives show that mangiferin compounds having the bonding affinity and inhibitory constants respectively of -4,6 Kkal / mol and 423,81 mM. The low affinity value proves that the mangiferin compound can bind to the active side of PTP-1B and inhibit its activity even if the resulting bond is less stable so it is necessary to synthesize mangiferin derivatives which can increase the stability of binding and inhibition of PTP-1B. The low affinity value in the mangiferin compound there is interaction through hydrogen bonds with amino acid residues of PTP-1B ie GLN-78, ARG-79 and LYS-73. The amino acid residue is the catalytic region of the PTP-1B protein

**Keywords:** Mangiferin compounds and their derivatives, Molecular Docking, PTP1B

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit kronis yang sangat umum di seluruh dunia dan jumlah pasien diabetes terus meningkat. Perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) bahwa sekitar 200 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes dan ini kemungkinan akan berlipat ganda pada tahun 2030. WHO mengatakan bahwa sekitar 80% kematian terjadi setiap tahun karena diabetes di negara berpenghasilan menengah [1]. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan tipe diabetes mellitus yang paling umum terjadi terutama di negara-negara berkembang. Lebih dari 387 juta orang menderita diabetes tipe 2 di seluruh dunia pada tahun 2014. Gaya hidup santai, gaya hidup kebarat-baratan, stres, kecemasan, depresi, merokok dan konsumsi alkohol merupakan faktor risiko terjadinya penyakit DM tipe 2.

Manajemen DM tipe 2 terutama berfokus pada penurunan darah glukosa melalui beragam mekanisme termasuk insulin sekresi, penyerapan glukosa, regulasi atau penghambatan jalur biokimia yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan lipid. Penggunaan Agen Hipoglikemik Oral (OHA) kebanyakan direkomendasikan untuk terapi anti-diabetes tipe 2 antara lain sulfonilurea (misalnya, tolbutamida, glibenklamid, acetohexamida) dan biguanida (fenformin dan metformin) digunakan secara luas diikuti oleh thiazolidinediones (juga dikenal sebagai glitazones, misalnya Rosiglitazone, Pioglitazone) dan penghambat alfa glukosidase (acarbose, miglitol, voglibose) [2]. Kulit buah manggis secara empiris telah digunakan oleh masyarakat suku Tengger Kabupaten Probolinggo untuk mengobati diabetes mellitus [3]. Senyawa xanton banyak terdapat pada kulit buah manggis yaitu sekitar 25 jenis turunan xanton yang berhasil diidentifikasi. Senyawa xanton merupakan senyawa polifenik yang dihasilkan oleh metabolit sekunder. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa xanton dalam kulit manggis memiliki sifat sebagai antidiabetes [4]. Dosis ekstrak kulit buah manggis sebesar 500 mg/kg BB lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mencapai level normal pada hewan percobaan [5]. Senyawa mangiferin sebagai salah satu turunan xanton telah diteliti memiliki sifat antidiabetes dengan meningkatkan aktifitas GLUT 4 transporter ke permukaan

membran sel yang berguna membantu pengangkutan glukosa dalam darah memasuki sel [6].

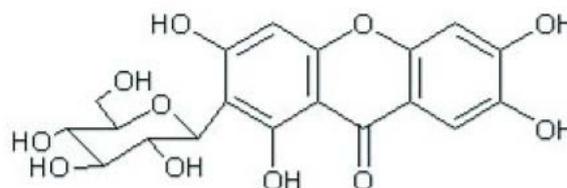
Terdapat berbagai target molekular yang mungkin digunakan sebagai antidiabetes tipe 2 dalam menstimulasi translokasi GLUT4 ke membran sel. Salah satu target molekular yang banyak diteliti saat ini adalah PTP 1B (Protein Tyrosine Phosphatase-1B). Studi menunjukkan bahwa protein tirosin fosfatase-1B (PTP-1B) telah muncul sebagai target pengobatan diabetes tipe 2. PTP1B memainkan sebuah peran penting dalam regulasi negatif jalur transduksi sinyal insulin. Penghambatan terhadap PTP1B meningkatkan tingkat fosforilasi IR dan substratnya, mempromosikan translokasi transporter glukosa dan pengambilan glukosa pada sel sensitif insulin. Berdasarkan keragaman dalam mekanisme dimana PTP1B dapat dihambat, banyak kelas senyawa kimia sintetis dan juga produk alami telah diidentifikasi untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik [7].

Berdasarkan penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan uji aktivitas antidiabetes tipe 2 senyawa hasil modifikasi dari struktur mangiferin yang telah diketahui memiliki aktivitas antidiabetes. Penelitian pengujian aktifitas tersebut dilakukan secara komputasi kimia (*in silico*) dengan metode penambatan molekul pada PTP-1B. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi turunan senyawa mangiferin, aktivitas pengikatan dan penghambatannya terhadap PTP-1B.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Struktur molekul 3 dimensi protein PTP1B diperoleh dari [www.pdb.org](http://www.pdb.org) yang ditunjukkan pada gambar 2, dan struktur 3 dimensi ligan senyawa mangiferin dan turunannya. Struktur 2 dimensi senyawa mangiferin ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur Senyawa Mangiferin

**Alat****Perangkat Keras**

Spesifikasi komputer yang digunakan pada penelitian ini yakni, prosesor intel core i5, server 4 core, harddisk 500 GB, random access memory (RAM) 4GB, dan display card (VGA) 2GB.

**Perangkat Lunak**

Sistem operasi menggunakan Windows 10, Chemdraw Professional 15.0, Autodock Tool 4.2, dan Pymol 4.0.

**Prosedur Penelitian****Optimasi Ligan dan Protein**

Struktur makromolekul protein (PDBID:2F70) dioptimasi dengan proses pemisahan molekul air dan ligan atau residu non standar, penambahan atom hidrogen dan pengaturan parameter grid box untuk menentukan lokasi penambatan molekul dan ligan menggunakan software Autodock. Hasil optimasi makromolekul disimpan dalam format file.pdbqt. Optimasi ligan dengan membuat struktur 3 dimensi dari senyawa mangiferin dan turunannya (gambar 1) menggunakan Chem Office bio3D dan disimpan dalam format.mol kemudian dikonversi menjadi file.pdb. Optimasi stuktur ligan yang telah dibuat dengan software Autodock Tool. Ligan hasil optimasi disimpan dalam format file.pdbqt.

**Penambatan Molekul**

Struktur 3D dari senyawa mangiferin dan protein yang telah dioptimasi kemudian di hitung nilai afinitas terendahnya dengan penentuan parameter dalam penambatan molekular menggunakan software Autodock Tool 4.2.

**Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekular**

Hasil kalkulasi docking dilihat dari output dalam format file.dlg. Pemilihan hasil dengan memilih ligan yang memiliki energi afinitas terendah. Visualisasi posisi setiap ligan pada makromolekul terhadap interaksinya dengan residu asam amino yang terjadi dilakukan menggunakan software Pymol 4.0.

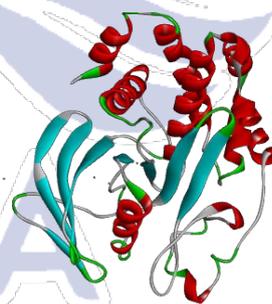
**HASIL DAN PEMBAHASAN****Penambatan Molekular Senyawa Mangiferin dan Turunannya dengan Protein PTP1B  
Preparasi Ligan dan Protein**

Penambatan Molekular adalah salah satu metode *in silico* (komputasi) khususnya

bioinformatika untuk membantu mengidentifikasi target obat, mengeksplorasi struktur target dan situs aktif dalam menghasilkan kandidat obat baru. Teknik tersebut dilakukan berdasarkan afinitas pengikatannya, dan selanjutnya mengoptimalkan molekul dengan memperbaiki karakteristik pengikatan. Kekuatan pengikatan protein dan ligan terutama didasarkan pada interaksi hidrofobik. Interaksi protein-ligan sebanding dengan prinsip kunci dan gembok, di mana gembok tersebut mengkodekan protein dan kunci merupakan ligan [8].

Persiapan ligan dan protein diperlukan sebelum dilakukan proses penambatan molekular. Persiapan ligan dilakukan dengan membuat struktur 3D dari senyawa mangiferin dan turunannya (gambar 1) menggunakan software Chem Office Bio 3D 15.0 dan disimpan dalam format file.mol kemudian dikonversi menjadi file.pdb dengan program Autodock Tool. Selanjutnya dilakukan optimasi stuktur ligan dengan menyimpannya dalam format file.pdbqt.

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein PTP1B. Protein target yang digunakan merupakan hasil dari kristalografi sinar x atau spektroskopi Nuclear Magnetic Resonance (NMR) yang diambil dari alamat website [www.pdb.org](http://www.pdb.org) dengan kode 2F70. Protein Data Bank (PDB) merupakan kumpulan arsip tunggal mengenai data struktural makromolekul biologi dari seluruh dunia. Preparasi protein PTP1B tersebut dilakukan menggunakan software Autodock Tool dengan menghilangkan molekul H<sub>2</sub>O dan ligan yang ada pada protein.



Gambar 2. Struktur Kristal PTP-1B

**Hasil dan Visualisasi Penambatan Molekular**

Struktur 3D dari senyawa mangiferin dan turunannya serta protein PTP1B yang telah dioptimasi kemudian di hitung nilai afinitas terendahnya dengan penentuan parameter dalam penambatan molekular menggunakan software

Autodock Tool. Koordinat tempat interaksi ligan dan protein untuk proses docking yaitu X, Y, Z= 60. Kemudian, menentukan dimensi grid box, digunakan dimensi grid box X= 13,764 Å, Y= 14,866 Å, Z=17,188 Å. Parameter ini digunakan untuk proses penambatan molekular semua senyawa mangiferin dan turunannya dengan protein target. Hasil penambatan molekular adalah nilai energi ikat dan konstanta penghambatan ligan terhadap protein serta interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein target. Interaksi tersebut melibatkan beberapa asam amino dan jenis ikatannya, baik ikatan hidrofobik maupun ikatan hidrogen.

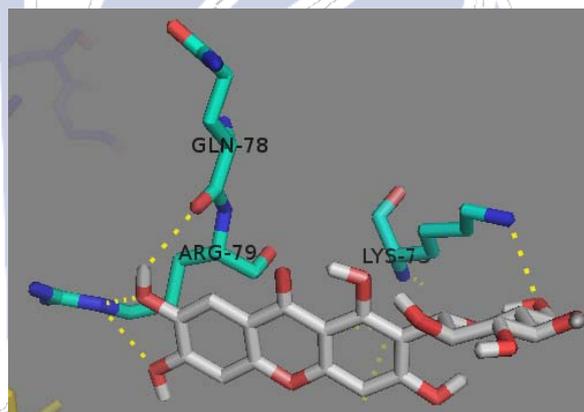
Afinitas pengikatan (energi ikat) merupakan aspek penting yang harus diperhatikan pada interaksi suatu molekul dengan makromolekul. Energi ikat yang lebih rendah menandakan bahwa suatu senyawa tersebut membutuhkan energi yang sedikit untuk melakukan pengikatan atau interaksi. Hal tersebut dapat berarti bahwa nilai energi ikat yang lebih rendah dapat meningkatkan potensi untuk melakukan pengikatan dengan protein target. Konstanta inhibitor ( $K_i$ ) merupakan indikasi seberapa kuat penghambatan substrat dan inhibitor dalam mengikat enzim. Semakin kecil nilai  $K_i$  maka semakin besar afinitas pengikatan untuk menghambat aktivitas suatu enzim.

Tabel 1. Nilai energi ikat dan konstanta inhibitor pada hasil penambatan molekular senyawa mangiferin dan turunannya

ID Senyawa	Energi Ikat (Kkal/mol)	Konstanta Inhibitor (mM)
1	-4,6	423,81
2	-7,47	3,36
3	-8,21	956,74
4	-5,52	90,35
5	-4,73	343,74
6	-5,62	76,41
7	-5,46	99,29
8	-6,86	9,35
9	-5,84	52,56
10	-5,93	44,69

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa energi ikat kompleks senyawa mangiferin dan turunannya bernilai negatif yang menandakan bahwa terjadinya pengikatan pada sisi aktif PTP1B. Semakin kecil nilai energi ikat pada kompleks tersebut menunjukkan interaksi pengikatan cenderung lebih kuat yang juga

ditunjukkan dengan nilai konstanta inhibitor yang semakin kecil. Nilai afinitas pengikatan yang lebih rendah dapat menstabilkan terbukanya bentuk enzim dan berpotensi lebih kuat mengikat sisi aktif serta menghasilkan penghambatan PTP-1B lebih efektif. Senyawa mangiferin yang telah digunakan untuk pengobatan DM tipe 2 memiliki nilai energi ikat yang cukup stabil karena besarnya nilai konstanta penghambatannya. Interaksi senyawa mangiferin dengan sisi aktif PTP1B ditunjukkan pada gambar 3. Interaksi terjadi melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino yaitu GLN-78, ARG-79, dan LYS-73 yang dapat dilihat pada gambar 4. Senyawa turunan mangiferin memiliki potensi dalam pengobatan DM tipe 2 dan memiliki aksi yang kuat dalam penghambatan protein tirosin fosfatase 1B (PTP-1 B). Senyawa ini bisa digunakan untuk penyiapan terapeutik obat untuk diabetes tipe-2 dan penyakit lain yang terkait dengan PTP-1 B.



Gambar 3. Visualisasi hasil penambatan molekular senyawa mangiferin dengan protein PTP-1B

PTP1B (protein tirosin fosfatase – 1B) terdiri dari 435 residu asam amino. Residu asam amino meliputi 30-278 merupakan daerah katalitik. Daerah katalitik pada PTP-1B meliputi 4 sisi katalitik yaitu (1) (HIS214-ARG221 yaitu His-Cys-Ser-Ala-Gly-Ile-Gly-Arg), (2) Ikatan WPD (Asp181, Phe162), (3) Ikatan pTyr (Tyr46-Arg47-Asp48), dan (4) Ikatan Q (Gln262) [9]. PTP1B merupakan enzim intraselular, yang diperlihatkan sebagai pengaruh penting terhadap sensitivitas insulin karena enzim tersebut terlibat dalam pengaturan negatif pada aktivasi transduksi sinyal leptin yang menjadi kunci dalam pengaturan insulin maupun aktivasi reseptor leptin dan mengarahkan sinyal ke hilir. Inhibitor

PTP1B yang variasinya baru dapat diidentifikasi melalui bantuan protokol komputer desain obat yaitu studi HKSA dan penambatan molekul. Penambatan Molekul untuk ligan dari senyawa mangiferin dan turunannya dengan protein PTP1B menunjukkan molekul dengan pengikatan yang tepat terkait dengan diabetes mellitus tipe 2. Pengikatan dan penghambatan yang paling baik dapat dilihat pada energi ikat dan konstanta inhibitor yang dimiliki. Oleh karena itu, senyawa mangiferin berperan penting dalam mengatasi resisten insulin melalui penghambatan terhadap PTP1B.

## KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah senyawa mangiferin dan turunannya memiliki aktivitas antidiabetes yang ditunjukkan dengan hasil penambatan molekul terhadap PTP-1B. Senyawa mangiferin memiliki afinitas pengikatan dan konstanta penghambatan masing-masing sebesar -4,6 Kkal/mol dan 423,81 mM yang cukup menstabilkan terbukanya bentuk enzim dalam menghambat ekspresi PTP-1B.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kaushik Pawan, et al. 2014. "Pharmacophore Modeling and Molecular Docking Studies on *Pinus roxburghii* as a Target for Diabetes Mellitus". *Advances in Bioinformatics*. Vol. 2014 : Hal. 1-8.
2. De Baishakhi, et al. 2015. "Computational pharmacokinetics and in vitro-in vivo correlation of antidiabetic synergistic phytocomposite blend". *World Journal Of Diabetes*. Vol. 6 (11) : Hal. 1179 – 1185.
3. Trisna, Mega. 2011. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis pada Mencit Putih Jantan dengan Metode Induksi Aloksan. Skripsi tidak diterbitkan. Jember : Universitas Jember.
4. Wulandari, H. Intan. 2015. "Effectivity Mangosteen Rind (*Garcinia mangostana* L.) to decrease Blood Glucose Level". *J Majority*. Vol. 4 No. 1.
5. Dyahnugra dan Widjanarko. 2015. "Pemberian Ekstrak Bubuk *Simplisia Kulit Manggis (Garcinia mangostana L.)* Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik". *Jurnal Pangan dan Agroindustri* Vol. 3 No 1 : p.113-123.
6. Giron, Maria Dolores, dkk. 2009. "Salacia Oblonga Extract Increases Glucose Transporter 4 Mediated Glucose Uptake in L6 rat Myotubes : Role of Mangiferin". *Clinical Nutrition* Vol. 28 : Hal. 565-574.
7. Tamrakar, Akhliesh Kumar, Chandan K Maurya, dan Amit K Rai. 2014. "PTP1B inhibitors for type 2 diabetes treatment: a patent". *Informa Healthcare*. Vol.24 No.10 : Hal. 1 – 15.
8. Bharathi A, et al. 2014. "In Silico Molecular Docking and In Vitro Antidiabetic Studies of Dihydropyrimido[4,5-a]acridin-2-amines". *Biomed Research International*. Vol. 2014 : Hal. 1-10.
9. Verma K. Sant, dan Thareja, Suresh. 2016, "Molecular docking assisted 3D-QSAR study of benzylidene-2, 4-thiazolidinedione derivatives as PTP-1B inhibitors for the management of Type-2 diabetes mellitus". (online). <http://www.rsc.org/advances>. Diunduh pada tanggal 23 November 2016.