

Kajian In Silico Aktivitas Mangiferin Dari Ekstrak Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) Sebagai Antidiabetes Tipe 2

Janatun Na'imah^{a*}, Anindi Lupita Nasyanka^a, Diah Ratnasari^a, Siti Nur Asiyah^a

^aD3 Farmasi Universitas Muhammadiyah Gresik, Gresik, Indonesia

Email korespondensi: janatunnaimah@umg.ac.id

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is the most common type of diabetes in the world. Type 2 diabetes mellitus is caused by an increase in blood sugar due to a decrease in low insulin secretion by the pancreas gland. Pharmacological therapy for type 2 diabetes, namely oral antidiabetic drugs (OAD) or insulin such as acarbose, metformin, or voglibose has been reported to have side effects. Side effects that occur, such as gastrointestinal disturbances (diarrhea and flatulence), liver disorders, dizziness, nausea and vomiting. Thus, herbal ingredients are an alternative in the treatment of diabetes mellitus. In this study, mango leaf extract, namely mangiferin, was suspected as an antidiabetic compound. The purpose of this study was to determine the interaction of mangiferin which is an extract of mango leaves (*Mangifera Indica* L.) with α -glucosidase in silico. The results showed that mangiferin as a type 2 antidiabetic compound by producing an G value between α -glucosidase and mangiferin of -38.89 kcal/mol. The interaction that occurs is hydrogen bonding between mangiferin and amino acid residues Glu553, Asn551, Arg500 and Tyr460, Phe461.

Keywords: α -glucosidase, in silico, mangiferin, mango leaf,

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering ditemukan di dunia. Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh kenaikan gula darah karena penurunan sekresi insulin yang rendah oleh kelenjar pancreas. Terapi farmakologi DM tipe 2 yaitu obat antidiabetes oral (OAD) atau insulin seperti akarbose, metformin, atau voglibose dilaporkan memiliki efek samping. Efek samping yang terjadi, seperti gangguan gastrointestinal (diare dan flatulensi), gangguan hati, pusing, mual dan muntah. Sehingga, bahan herbal merupakan salah satu alternative dalam pengobatan diabetes mellitus. Pada penelitian ini, ekstrak daun mangga yaitu mangiferin diduga sebagai senyawa antidiabet. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi senyawa mangiferin yang merupakan ekstrak daun mangga (*Mangifera Indica* L.) dengan α -glukosidase secara in silico. Hasil penelitian menunjukkan senyawa mangiferin sebagai senyawa antidiabet tipe 2 dengan menghasilkan nilai ΔG antara α -glukosidase dengan mangiferin sebesar -38,89 kcal/mol. Interaksi yang terjadi yaitu ikatan hidrogen antara mangiferin dengan residu asam amino asam Glu553, Asn551, Arg500 dan Tyr460, Phe461.

Kata kunci: α -glukosidase, daun mangga, in silico, mangiferin

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Diabetes melitus dikenal sebagai *silent killer disease* yang muncul

secara tiba-tiba (dalam jangka waktu yang lama) dan bahkan tanpa adanya gejala. Diabetes mellitus mengakibatkan tingginya rasio kematian dan kesakitan serta penurunan kualitas hidup pasien (Todkar, 2016). Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, antara lain tipe I, tipe II, gestasional dan tipe lainnya. Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe

diabetes yang paling sering ditemukan di dunia. Pada orang dewasa, DM tipe 2 terjadi sebanyak 90-95% dari total kasus. Terapi farmakologi DM tipe 2 yaitu obat antidiabetes oral (OAD) atau insulin. Tetapi, penggunaan obat-obat antidiabetes sintetis seperti akarbose, metformin, atau voglibose dilaporkan memiliki efek samping. Efek samping yang terjadi, seperti hipoglikemia berat, penambahan berat badan, gangguan gastrointestinal (diare dan flatulensi), gangguan hati, pusing, mual dan muntah (Padhi, dkk, 2020).

Berbagai penelitian mengenai pengobatan alternative dari herbal telah banyak dilakukan. Salah satu tumbuhan yang diteliti memiliki aktivitas antidiabetes adalah daun dari tumbuhan mangga (*Mangifera indica* L.). Daun mangga juga memiliki aktivitas lain seperti anti-diabetes (Hasibuan, dkk, 2023), anti-kanker (Khoirunnisa, 2020), antiinflamasi (Jangra, dkk, 2020), anti-bakteri (Yulianti, 2020), anti-hiperlipidemia (Gururaja et al, 2017), analgesic (Mohanvelu et al, 2015). Menurut penelitian Selles, dkk (2016) menyatakan bahwa *Mangifera indica* mengandung bioaktif dan dapat digunakan langsung untuk kemoterapi atau pengobatan infeksi. Menurut penelitian Zakiah, dkk (2023) menyatakan bahwa mangiferin dalam ekstrak daun mangga efektif sebagai antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes*.

Menurut penelitian Ganogpichayagrai (2017) menunjukkan bahwa daun tanaman mangga (*Mangifera Indica* L.) dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes. Dosis ekstrak daun mangga ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ secara signifikan menurunkan kadar gula darah hewan uji melalui penghambatan α -glucosidase dengan IC 50 sebesar 0,43 mg/mL. Kandungan senyawa di dalam daun mangga tersebut adalah mangiferin. Kandungan senyawa di dalam daun mangga tersebut adalah mangiferin. Oleh karena itu,

pada penelitian ini akan dilakukan pengujian aktivitas antidiabetes tipe 2 dari mangiferin yang terkandung dalam ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) terhadap enzim α -glucosidase yang dilakukan secara *in silico*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian secara *dry lab* atau *in silico* dengan menggunakan system *Molecular Docking*. Alat yang digunakan, antara lain perangkat keras yaitu *Notebook* dengan spesifikasi processor Intel(R) Core(TM) i3 CPU M330 2.13GHz dengan RAM 2.00GB, perangkat lunak *PyMOL* 2.5.5, dan perangkat lunak *PatchDock*(<http://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/>). Sedangkan, bahan yang digunakan, antara lain ligan mangiferin dan glukosa (kode 1HKB), serta makromolekul α -glucosidase (kode 5FOE).

Langkah-langkah penelitian yang dilakukan meliputi 3 tahapan, yaitu optimasi ligan, optimasi makromolekul dan proses docking. Langkah pertama adalah optimasi ligan, yaitu glukosa dan mangiferin.

Mangiferin diunduh dari *National Center for Biotechnology Information* dan disimpan dalam bentuk *3D conformer*. Jika ligan dalam bentuk *3D conformer* tidak tersedia maka dapat diunduh dan disimpan dalam bentuk *2D structure*. Ligan yang telah diunduh tersebut tersimpan dalam bentuk format file (*.sdf*), lalu diubah menjadi format (*.pdb*) dengan menggunakan perangkat lunak *open babel*. Selanjutnya, dilakukan optimasi dengan menggunakan perangkat lunak *PyMOL*. Hasil optimasi tersebut adalah struktur geometri yang paling stabil dan disimpan dalam format (*.pdb*) yang digunakan untuk proses selanjutnya, yaitu *docking*. Ligan yang diunduh dan disimpan dalam bentuk *2D structure*, akan diproses menjadi *3D conformer* dengan cara sebagai berikut: ditambahkan *Hydrogens and model build*

pada struktur geometrinya dengan menggunakan perangkat lunak *PyMOL* setelah diubah format filenya menjadi (.hin). Setelah itu, dilakukan optimasi dan akan diperoleh struktur geometri paling stabil. Hasil optimasi ligan disimpan dalam format (.mol) dan (.pdb).

Langkah kedua adalah optimasi makromolekul. Makromolekul yang digunakan adalah α -glukosidase yang diunduh dalam bentuk urutan asam amino dari *RCSB Protein Data Bank*. Makromolekul tersebut diunduh dan disimpan dalam bentuk *3D conformer*. Kemudian, dilakukan optimasi dengan menggunakan perangkat lunak *PyMOL*, sehingga dapat diperoleh struktur geometri yang paling stabil. Hasilnya disimpan dalam format (.pdb) yang selanjutnya digunakan pada proses *docking* dengan perangkat lunak *PatchDock*.

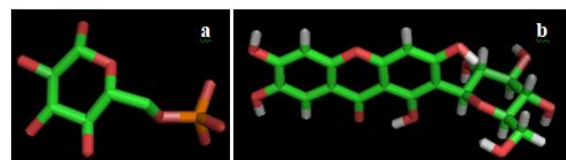
Langkah ketiga adalah proses *Docking*, yang meliputi 4 tahapan, yaitu 1) Preparasi koordinat ligan dan makromolekul (menjadi format .pdbqt). Preparasi koordinat ligan merupakan penentuan file yang digunakan sebagai ligan dan mengkonversinya dalam format (.pdbqt). Preparasi koordinat makromolekul merupakan penentuan file makromolekul yang digunakan sebagai reseptor pada proses *docking*, serta struktur protein yang telah dipilih disimpan dalam format (.pdbqt). 2) *Running autogrid*, yang dilakukan pada makromolekul dengan melakukan penentuan posisi dan ukuran *grid box*. 3) *Running autodock* (menjadi format .pdb), merupakan penentuan rigiditas dari makromolekul sebagai reseptor, pemilihan ligan untuk proses *docking*, penentuan parameter *docking* dengan menggunakan *Genetic Algorithm*, penentuan *output docking* sebagai *Lamarckian GA(4.2)* dan disimpan dalam format (.pdb). 4) Analisa hasil *docking*, yaitu analisis interaksi yang terjadi,

penentuan konformasi hasil *docking* dengan harga k_i terkecil, pengumpulan data hasil *docking* yang meliputi *binding energy*, *electrostatic energy*, harga k_i , dan lain sebagainya. Konformasi hasil *docking* yang telah ditentukan disimpan dalam format (.pdb) dan selanjutnya diproses oleh perangkat *PoseView*. Hasilnya adalah diketahui sisi aktif dari makromolekul yang berinteraksi dengan ligan, dimana sisi aktif dari makromolekul berupa asam amino.

Analisis data pada penelitian ini berdasarkan hasil proses *docking* antara α -glukosidase dengan glukosa dan mangiferin dengan menggunakan perangkat lunak *PatchDock*. Berdasarkan konformasi struktur terbaik dari proses *docking* tersebut, diperoleh beberapa nilai parameter, seperti *binding energy*, *electrostatic energy*, harga k_i , dan lain sebagainya.

HASIL

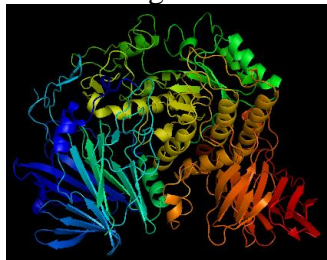
Ligan yang digunakan adalah glukosa dan mangiferin. Ligan mangiferin diunduh dari *National Center for Biotechnology Information*. Sedangkan, ligan glukosa diunduh dari *RCSB PDB* dengan kode 1HKB dalam bentuk struktur 3D. Kedua ligan tersebut dioptimasi terlebih dahulu menggunakan *PyMOL* sehingga dapat diperoleh konformasi dengan struktur geometri yang paling stabil, selanjutnya dilakukan proses *docking* dengan software *PatchDock*.



Gambar 1. (a) Glukosa hasil optimasi, (b) Mangiferin hasil optimasi

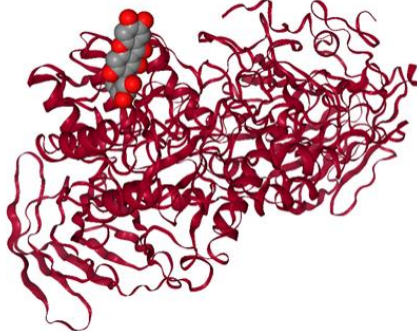
Makromolekul yang digunakan adalah α -glukosidase yang mempunyai tiga sisi aktif (*active site*) yaitu asam amino asam glutamat, asam aspartat349 dan Fenil

alanin157. α -
Glukosidase diunduh dalam bentuk molekul
dari RCSB PDB dengan kode 5FOE.



Gambar 2. α -glukosidase hasil optimasi

Proses docking dilakukan secara multistap, yang mana docking pertama adalah interaksi antara α -glukosidase dengan ligan glukosa. Kemudian dilanjutkan dengan docking kedua, yaitu interaksi antara kompleks [α -glukosidase-glukosa] dengan ligan mangiferin. Hasil interaksi antara α -glukosidase dengan ligan glukosa dan mangiferin diperoleh beberapa nilai parameter, seperti Tabel 1.



Gambar 3. Visualisasi struktur 3D kompleks α -glukosidase dengan Mangiferin

Tabel 1. Parameter kompleks [α -glukosidase-glukosa] dan [α -glukosidase-mangiferin]

No	Parameter	Nilai [α - glukosidas e-ligan glukosa]	Nilai [α - glukosidas e-ligan mangiferi n]
1	ΔG	-21,54 kcal/mol	-38,89 kcal/mol

2	RMSD	0 Å	0 Å
3	Attractiv e VdW	-16,14	-18,26
4	Repulsiv e VdW	0,34	3,38

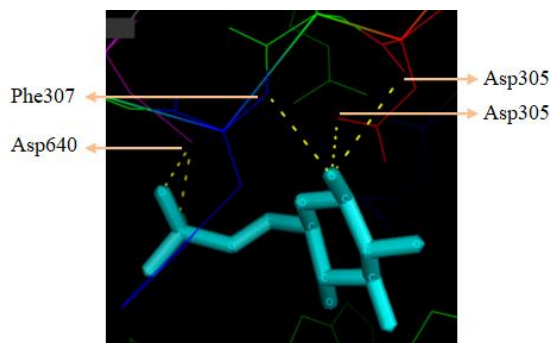
PEMBAHASAN

Metode *molecular docking* merupakan suatu metode untuk mengetahui interaksi antara makromolekul dengan ligan berdasarkan teori *Lock and Key*. Reaksi antara makromolekul (enzim) dengan ligannya (substrat) terjadi karena kesesuaian bentuk ruang antara substrat dengan sisi aktif enzim, sehingga akan diketahui jenis asam amino yang merupakan sisi aktif dari makromolekul beserta parameter lainnya. Pada penelitian ini dilakukan dua tahapan docking dimana tahapan docking pertama adalah reseptor α -glukosidase terhadap ligan glukosa. Tahapan kedua adalah docking antar kompleks α -glukosidase-glukosa terhadap ligan mangiferin. Tahapan Docking reseptor α -glukosidase dengan ligan glukosa dan mangiferin dilakukan dengan menggunakan software *Patch Dock* dan dihasilkan puluhan model konformasi. Dari keseluruhan model tersebut, dipilih sepuluh model terbaik dan kemudian dipilih satu model dengan konformasi yang paling stabil. Kestabilan konformasi tersebut dilihat dari nilai ΔG dan k_i terkecil. 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. *Energy gibbs* menginterpretasikan kekuatan dari ikatan antara makromolekul dengan ligan. Interaksi makromolekul-ligan dengan nilai *energy gibbs* (ΔG^0) yang rendah memiliki ikatan yang kuat. Hal ini menyebabkan terjadinya kenaikan kekuatan ikatan pada

interaksi antara makromolekul dengan ligan.

Proses docking pertama adalah antara makromolekul α -glukosidase dengan ligan glukosa yang dilakukan dengan menggunakan software PatchDock (Gambar 4). Interaksi yang terjadi antara α -glukosidase dengan ligan glukosa adalah ikatan hydrogen. Ikatan hydrogen menghubungkan antara glukosa dengan residu asam amino dari α -glukosidase yaitu Asam Asp305A, Asam Asp 640A dan Phe 307A (Gambar 4.3). Hasil interaksi antara α -glukosidase dengan ligan glukosa diperoleh beberapa nilai parameter, yaitu ΔG -21,54 kcal/mol; RMSD 0 Å; Attractive VdW -16,14; Repulsive VdW 0,34.

Interaksi yang terjadi antara reseptor α -glukosidase dengan mangiferin, yaitu terjadinya ikatan hidrogen antara atom O dari mangiferin dengan residu asam amino α -glukosidase asam Glu553, Asn551, Arg500 dan Tyr460, Phe461. Selain itu, juga diperoleh beberapa parameter interaksi seperti ΔG -38,89 kcal/mol; RMSD 0 Å; Attractive VdW -18,26; Repulsive VdW 3,38. Nilai RMSD ≤ 2 menunjukkan bahwa posisi ligan copy mirip dengan native ligand, sehingga metode docking valid digunakan untuk memprediksi interaksi α -glukosidase terhadap mangiferin.

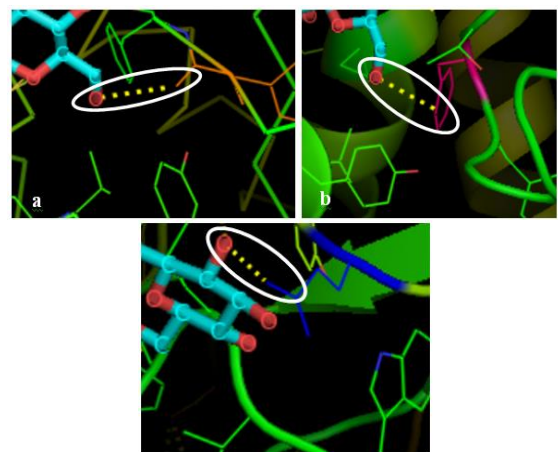


Gambar 4. Interaksi α -glukosidase dengan glukosa

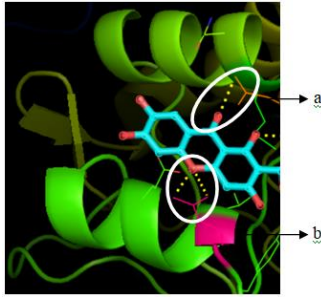
Glukosa bertindak sebagai substrat yang berinteraksi dengan α -glukosidase. Kemudian diinteraksikan kembali dengan

mangiferin yang diprediksi bertindak sebagai inhibitor (senyawa penghambat), yaitu penghambatan enzim α -glukosidase. Hal tersebut ditunjukkan oleh nilai rerange yang diperoleh, dimana nilai rerange dari konformasi [α -glukosidase-mangiferin] lebih besar dibandingkan konformasi [α -glukosidase-glukosa], sehingga diprediksi bahwa mangiferin bertindak sebagai penghambat α -glukosidase dan penyerapan glukosa menjadi lebih sedikit serta kadar gula darah pasien menurun.

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 (De Baishakhi et al., 2015). Berdasarkan penelitian Ganopgichayagrai (2017), daun mangga dilaporkan berpotensi menjadi pengobatan alami anti diabetes. Dosis ekstrak daun mangga ≥ 200 μ g/ml secara signifikan menurunkan kadar gula darah hewan uji melalui penghambatan α -glucosidase dengan IC 50 sebesar 0,43 mg/mL.



Gambar 5. Interaksi α -glukosidase (a) asam amino Tyr460, (b) Phe461 dan (c) asam Glu553 dengan atom O mangiferin



Gambar 6. Interaksi α -glukosidase asam amino (a) Asn551 dan (b) Arg500 dengan atom O mangiferin

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan paparan pada bagian sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa mangiferin sebagai senyawa antidiabetes tipe 2 dengan menghasilkan nilai ΔG antara α -glukosidase dengan mangiferin sebesar -38,89 kcal/mol. Interaksi yang terjadi yaitu ikatan hidrogen antara mangiferin dengan residu asam amino asam Glu553, Asn551, Arg500 dan Tyr460, Phe461.

Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya dilakukan kombinasi mangiferin dengan metabolit sekunder lainnya untuk meningkatkan aktivitas penghambatan α -glukosidase sebagai senyawa antidiabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Gresik yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

De Baishakhi, et al. (2015). Computational pharmacokinetics and in vitro-in vivo correlation of antidiabetic synergistic phytocomposite blend. *World Journal Of Diabetes*. 6 (11), 1179 – 1185.

Ganogpichayagrai, A, C Palanuvej and N Ruangrunsi. (2017). Antidiabetic and anticancer activities of *Mangifera indica* cv. okrong leaves. *Journal of Advanced*

Pharmaceutical Technology and Research. 8(1), 19-24

Gururaja, GM, D Mundkinajeddu, AS Kumar, SM. Detha, JJ Allan and A Agarwal. (2017). Evaluation of cholesterol lowering activity of standardized extract of *Mangifera indica* in albino Wistar rats. *Pharmacognosy Research*. 9(1), 21-26

Hasibuan, A.S., Dwika, A.P., Maharani, B.B., dan Salshabila, A.S. (2023). Studi Literatur: Berbagai Daun Tumbuhan Indonesia Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Gizi(JIG)*. 1(3), 122-134

Jangra, A., Mandeep, K.A., Anglina, K., Sonal, S. (2020). The multifaceted role of mangiferin in health and diseases: a review. *Advances in Traditional Medicine*. 21, 619-643

Khoirunnisa, Yustisya. (2020). Efek Mangiferin dalam Mengatasi Masalah Kesehatan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. (2)1, 31-38

Mohanvelu, Rajalakshmi, A Sudha Madhuri, S Ramabhimaiah. (2015). Evaluation of analgesic activity of aqueous extract of *Mangifera indica* leaves in albino rats. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 4(1), 107-110.

National Center for Biotechnology Information. (2021). *PubChem Compound Summary for CID 5281647, Mangiferin*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mangiferin>. 17 Maret 2021.

Padhi, S., Amit, K.N., dan Anindita, B. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 131, 1-23.



Shah, K.A., Patel, M.B.,
Patel, R.J., and Parmar, P.K. (2010).
Mangifera Indica (Mango). *Pharmacogn
Rev.* 4(7), 42–48.

Selles, A., Maria, D., dan Luca, R. (2016).
The potential role of mangiferin in cancer
treatment through its immunomodulatory,
anti-angiogenic, apoptotic, and gene
regulatory effects. *Biofactors.* 42(5), 475-
491

Todkar, S.S. (2016). Diabetes mellitus the
'Silent Killer' of Mankind: An overview on
the eve of upcoming World Health Day!.
Journal of Medical Allied Science. 6(1), 39-
44.

Yulianti, Sany. (2020). Fitokimia dan
Aktivitas Antibakteri Tanaman Mangga.
Skripsi. Universitas Bhakti Kencana.
Bandung

Zakiah, R.M., Elsyana, V., dan Marcellia,
S. (2023). Perbandingan aktivitas anti
bakteri ekstrak etanol dan ekstrak n-
heksana daun mangga arum manis
(*Mangifera indica* L. var.) terhadap
Propionibacterium acnes. *Jurnal Ilmiah
Wahana Pendidikan.* 9(1), 367-376.