

Studi *In Silico* Derivat Mangiferin dari Mangga sebagai Inhibisi Protein Tirosin Fosfatase IB

In Silico Study of Mangiferin Derivatives from Mango as Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase IB

Elisa Grace Clarensia, Esa Amelia Ratri Yuniasri, Farah Zahira Shofa, Naurah Rosyidah Hasna, Sabrina Rakhel Zahirah, Anjar Hermadi Saputro, Mubarika Sekarsari Yusuf*

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan, Lampung 35365, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata Kunci:

Diabetes melitus, *in silico*, mangiferin, molecular docking, PTP1B

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi, kerja, atau keduanya pada hormon insulin. Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk yang paling umum dan sering kali berkaitan dengan resistensi insulin. Salah satu target terapi potensial untuk pengobatan diabetes tipe 2 adalah protein tirosin fosfatase IB (PTP1B), sebuah enzim yang terlibat dalam regulasi jalur transduksi sinyal insulin dan leptin. Inhibisi terhadap PTP1B diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga menjadikannya target yang menjanjikan dalam pengembangan obat antidiabetes. Mangiferin, senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam tanaman *Mangifera indica* L., telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes melalui berbagai mekanisme, termasuk sebagai inhibitor PTP1B. Namun, senyawa ini masih memiliki keterbatasan dalam hal afinitas dan selektivitas. Oleh karena itu, dilakukan studi *in silico* terhadap berbagai derivat mangiferin untuk menilai potensinya sebagai inhibitor PTP1B. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antidiabetes dari empat senyawa turunan mangiferin yang telah dimodifikasi pada gugus fungsinya, menggunakan pendekatan *in silico* berbasis molecular docking. Proses docking dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools terhadap target protein PTP1B (PDB ID: 1XBO). Penilaian afinitas ikatan didasarkan pada nilai energi bebas ikatan (binding free energy), sedangkan visualisasi interaksi ligan-reseptor dianalisis untuk mengidentifikasi jenis dan lokasi interaksi dengan residu aktif. Hasil docking menunjukkan bahwa ligan alami IX1 memiliki afinitas paling tinggi terhadap PTP1B dengan energi bebas ikatan sebesar $-13,2$ kkal/mol, lebih rendah dibandingkan ligan pembanding maupun ligan uji. Ligan pembanding ertiprotafib ($-8,53$ kkal/mol) dan quinoline-3-carbohidrazide ($-6,81$ kkal/mol) memperlihatkan afinitas yang cukup kuat terhadap PTP1B, sedangkan ligan uji berupa turunan mangiferin berada pada rentang energi bebas ikatan $-5,79$ hingga $-7,40$ kkal/mol. Di antara ligan uji, mangiferin ($-7,40$ kkal/mol) dan homomangiferin ($-7,03$ kkal/mol) memiliki afinitas ikatan terbaik dengan nilai yang mendekati ligan pembanding quinoline-3-carbohidrazide. Hasil visualisasi interaksi juga menunjukkan adanya kemiripan jenis ikatan antara beberapa turunan mangiferin dengan ligan alami, yang menandakan potensi kesamaan mekanisme pengikatan. Berdasarkan temuan tersebut, mangiferin dan homomangiferin berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor PTP1B dan obat antidiabetes. Namun demikian, studi eksperimental lanjutan melalui uji *in vitro* maupun *in vivo* tetap diperlukan untuk memvalidasi hasil *in silico* serta mengevaluasi aspek farmakokinetik dan keamanannya.

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels (hyperglycemia) due to impaired insulin secretion, action, or both. Type 2 diabetes mellitus is the most common form and is often associated with insulin resistance. One of the potential therapeutic targets for the treatment of type 2 diabetes is protein tyrosine phosphatase IB (PTP1B), an enzyme involved in the regulation of insulin and leptin signaling pathways. Inhibition of PTP1B has been shown to enhance insulin sensitivity, making it a promising target in the development of antidiabetic drugs. Mangiferin, the primary bioactive compound found in *Mangifera indica* L., has been reported to exhibit antidiabetic activity through various mechanisms, including as a PTP1B inhibitor. However, its affinity and selectivity remain suboptimal. Therefore, structural modifications of mangiferin have been carried out to produce derivatives with improved potential. This study aimed to evaluate the antidiabetic activity of four mangiferin derivatives that were modified on their functional groups using an *in silico* approach based on molecular docking. The docking process was conducted using AutoDockTools software against the PTP1B protein target (PDB ID: 1XBO). Binding affinity was assessed based on binding free energy values, while ligand-receptor interaction visualizations were analyzed to identify the types and locations of interactions with active site residues. The docking results revealed that the natural ligand IX1 exhibited the highest affinity toward PTP1B with a binding free energy of -13.2 kcal/mol, which was lower*

Keywords:

Diabetes mellitus, *in silico*, mangiferin, molecular docking, PTP1B

than that of both the reference ligands and the test ligands. The reference ligands, ertiprotafib (-8.53 kcal/mol) and quinoline-3-carbohydrazide (-6.81 kcal/mol), showed relatively strong affinities for PTP1B and served as useful benchmarks in evaluating the test ligands. Meanwhile, the mangiferin derivatives as test ligands displayed binding free energies ranging from -5.79 to -7.40 kcal/mol. Among them, mangiferin (-7.40 kcal/mol) and homomangiferin (-7.03 kcal/mol) demonstrated the strongest binding affinities, with values approaching that of the reference ligand quinoline-3-carbohydrazide. Visualization of the ligand-protein interactions also indicated similarities in binding modes between several mangiferin derivatives and the natural ligand, suggesting potential overlap in their mechanisms of inhibition. Based on these findings, mangiferin and homomangiferin may serve as promising candidates for the development of PTP1B inhibitors and antidiabetic agents. Nevertheless, further experimental validation through *in vitro* and *in vivo* studies is required to confirm these *in silico* results and to assess their pharmacokinetic profiles and safety.

I. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah penyakit kronis berbahaya yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah secara terus-menerus yang diakibatkan tubuh gagal untuk memanfaatkan insulin (Hossain, *et al.*, 2024). Insulin merupakan hormon polipeptida yang bekerja dengan menghambat glikogenolisis di hati serta glukoneogenesis di hati dan ginjal, sekaligus meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot dan jaringan lemak (Anggraeni, *et al.*, 2023). Hasil survei menunjukkan penderita diabetes di Indonesia mencapai 10,9% dari jumlah rakyat Indonesia, diperkirakan prevalensinya mencapai 11,7% pada tahun 2023 (Arisudhana, *et al.*, 2024). Pada kelompok usia lanjut usia (lebih dari 60 tahun) tercatat 6,5% terdiagnosis DM dengan 6,06% diantaranya melakukan pengobatan; 5,46% melakukan pengobatan sesuai petunjuk; dan 4,12% melakukan kunjungan ulang ke layanan kesehatan (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Target utama terapi diabetes melitus tipe 2 adalah mencapai HbA_{1c} < 7% secara individual dengan pendekatan awal berupa modifikasi gaya hidup sehat. Algoritma terapi dimulai dari monoterapi oral, dilanjutkan ke kombinasi 2 atau 3 obat dengan mekanisme berbeda, dan ditingkatkan ke insulin bila target tidak tercapai setelah evaluasi berkala setiap 3 bulan (Perkeni, 2024). Terapi juga bertujuan memperbaiki metabolisme dan mencegah komplikasi fisik, psikologis, dan sosial-ekonomi. Selain itu, perubahan gaya hidup seperti peningkatan aktivitas fisik dan pengaturan pola makan juga penting dalam strategi terapi (Azizah, *et al.*, 2022). Terapi farmakologi yang sering digunakan untuk terapi diabetes mellitus saat ini adalah terapi obat konvensional. Penggunaan obat diabetes konvensional jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang perlu diperhatikan. Efek samping gastrointestinal, seperti diare dan mual, sering terjadi, terutama pada penggunaan metformin. Obat sulfonilurea dapat meningkatkan risiko hipoglikemia, terutama pada dosis tinggi, yang berbahaya bagi pasien lanjut usia. Sementara itu, *thiazolidinedione* dikaitkan dengan risiko kerusakan hati dan masalah kardiovaskular (Adiputra, 2023). Oleh karena itu, pemantauan efek samping dan edukasi pasien menjadi sangat penting. Pengembangan obat anti diabetes dari sumber alami dapat menjadi alternatif yang lebih aman dan efektif.

PTP1B atau juga dikenal sebagai protein tirosin fosfatase 1B merupakan enzim monomerik yang berada di sitosol dan berperan dalam berbagai proses fisiologis, seperti regulasi respons imun, pertumbuhan, serta diferensiasi sel. Enzim ini juga berkontribusi dalam

sejumlah jalur transduksi sinyal seluler, termasuk pengaturan pengeluaran energi, respons terhadap stres retikulum endoplasma (ER), pergerakan vesikular, komunikasi antar sel, serta proses inflamasi. Lebih lanjut, PTP1B memiliki peran sentral sebagai pengatur metabolisme, khususnya dalam jalur pensinyalan insulin dan leptin, yang menjadikannya faktor penting dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dan obesitas (Pan, *et al.*, 2022). Aktivasi PTP1B menghambat jalur pensinyalan insulin dengan cara mendefosforilasi IRS-1 serta residu tirosin pada posisi 972, 1162, dan 1163 dari reseptor insulin (IR). Proses ini menyebabkan inaktivasi reseptor tersebut dan mengganggu kelanjutan sinyal regulasi insulin. Dengan demikian, PTP1B berperan sebagai penghambat negatif dalam jalur pensinyalan insulin dan turut andil dalam mekanisme terjadinya resistensi insulin secara keseluruhan (Olloquequi, *et al.*, 2022).

Istilah "penemuan obat secara *in silico*" merujuk pada proses identifikasi dan perancangan kandidat obat dengan memanfaatkan teknologi berbasis komputer. Pendekatan ini mengintegrasikan berbagai teknik pemodelan molekuler serta metode desain obat berbantuan komputer, seperti penyingkapan virtual, pemodelan profil ligan, prediksi aktivitas, penyempurnaan, dan optimalisasi struktur molekul. Hal tersebut dapat mempercepat proses penemuan obat sekaligus menghemat waktu dan sumber daya, pendekatan *in silico* kini menjadi bagian integral dari riset pengembangan obat modern (Chang, *et al.*, 2022).

Salah satu tanaman yang diteliti memiliki aktivitas antidiabetes adalah mangga (*Mangifera indica* L.). Tanaman mangga berasal dari kingdom Plantae, divisi Tracheophyta, kelas Magnoliopsida, ordo Sapindales, famili Anacardiaceae, serta merupakan bagian dari genus *Mangifera* (Mahdiyah dan Hasanah, 2020). Pohon mangga merupakan pohon buah-buahan yang berpotensi untuk dikembangkan karena keragaman genetiknya yang luas, yang ditunjukkan oleh morfologi mangga yang sangat bervariasi dalam bentuk, ukuran dan warna (Ramadhan, *et al.*, 2024). Mangga mengandung beberapa senyawa bioaktif, salah satunya adalah fenol. Kandungan fenolik dalam mangga memiliki beberapa derivat yang berbeda, seperti galotanin, kuersetin, dan mangiferin. Salah satu senyawa yang terkandung pada mangga yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan inhibisi terhadap PTP1B yaitu mangiferin (Pujiastuti, *et al.*, 2017). Mangiferin memiliki beberapa senyawa turunan yang juga digunakan sebagai ligan uji untuk penelitian ini, yaitu seperti homomangiferin, neomangiferin, isomangiferin, dan

norathyriol.

Mangiferin termasuk dalam keluarga xanton C-glukosida alami [2-C- β -D-glukopiranosil-1,3,6,7-tetrahidroksi xanton] yang memiliki berbagai kegunaan terapeutik (Tayana, et al., 2019). Mangiferin banyak terdapat pada daun dan batang pohon mangga (*Mangifera indica* L.). Mangiferin dikenal dengan aktivitas farmakologinya antara lain anti-kanker, anti-mikroba, anti-aterosklerotik, anti-alergi, aktivitas anti-inflamasi, analgesik, imunomodulator, dan anti-diabetes (Na'imah, et al., 2023).

Mangiferin dapat menghambat PTPIB yaitu enzim yang berperan dalam regulasi negatif terhadap jalur sinyal insulin. Hasil studi *in silico* menunjukkan bahwa mangiferin dan turunannya mampu berinteraksi dengan sisi aktif PTPIB melalui ikatan hidrogen pada residu GLN-78, ARG-79, dan LYS-73. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi serta membandingkan afinitas pengikatan dan pola interaksi senyawa turunan mangiferin terhadap PTPIB secara *in silico*, guna memperoleh kandidat senyawa dengan potensi penghambatan terbaik sebagai agen antidiabetes tipe 2 (Pujiastuti M., W. dan I Gusti M., SS., 2017).

2. Metode Penelitian

Alat dan bahan

Pada penelitian ini digunakan alat berupa *Personal Computer* (PC) sebagai *hardware* dengan spesifikasi windows 11 64-bit. Selanjutnya digunakan beberapa *software* untuk melakukan komputasi kimia, yaitu AutodockTools dari MGL Tools 1.5.7, Avogadro, situs RSCB PDB, MolView, SwissADME, dan BIOVIA Discovery Studio 2024 Client.

Penelitian ini menggunakan struktur makromolekul tiga dimensi PTPIB (ID: 1XBO) yang didapatkan dari situs RSCB PDB dengan ligan alami IXI (5-(3-(3-[3-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)phenoxy]propenyl)phenyl)-4-(hydroxymethyl)isoxazole-3-carboxylic acid).

Preparasi protein

Langkah awal yang dilakukan dalam penelitian ini adalah menyiapkan protein target dan ligan alami yang akan digunakan. Protein yang digunakan adalah PTPIB, yaitu enzim yang berperan sebagai target molekuler dalam pengembangan obat antidiabetes. Struktur tiga dimensi dari PTPIB diunduh dari RCSB Protein Data Bank dengan kode PDB ID 1XBO. Proses penyiapan protein dilakukan menggunakan Autodock Tools, yang digunakan untuk memisahkan struktur protein dari ligan, ion, dan molekul air yang tidak diperlukan. Setelah diperoleh struktur protein yang sesuai, baik protein maupun ligan alami disimpan dalam format .pdbqt sebagai tahap awal persiapan untuk proses *docking*.

Validasi metode (re-docking)

Langkah selanjutnya yang perlu dilakukan adalah validasi metode untuk penambatan ulang (*re-docking*) ligan alami terhadap protein yang telah diperoleh dari tahap sebelumnya. Validasi ini dilakukan menggunakan AutodockTools versi 1.5.7 dengan menggunakan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Agar metode yang digunakan dapat dikatakan valid dan layak digunakan untuk proses *docking*, nilai RMSD dibutuhkan <2 Å. Tahapan validasi ini meliputi proses persiapan protein dan ligan, penyesuaian ukuran *grid box* (40x40x40) dengan koordinat X=29,662 Y=29,16 Z=20,319, pengaturan parameter untuk proses *docking*, serta verifikasi bahwa metode yang digunakan telah memenuhi kriteria validitas. Setelah itu, tahap yang terakhir adalah proses *docking* dapat dijalankan.

Preparasi ligan

Dalam penelitian ini digunakan beberapa ligan uji, yaitu norathyriol, homomangiferin, isomangiferin, mangiferin, dan neomangiferin. Senyawa-senyawa tersebut diperoleh dari basis data PubChem. Struktur tiga dimensi masing-masing ligan uji kemudian dicari melalui MolView dengan memasukkan CID atau nama senyawa, lalu diekspor

dalam format .pdb. Selanjutnya, struktur tersebut diproses menggunakan AutoDockTools dengan menambahkan hidrogen polar dan muatan Gasteiger, kemudian disimpan dalam format .pdbqt sebagai persiapan untuk proses *docking* dengan protein target.

Molecular docking terhadap senyawa target (PDB ID 1XBO)

Senyawa ligan uji yang akan digunakan untuk *docking* pada penelitian ini adalah norathyriol, isomangiferin, mangiferin, homomangiferin, dan neomangiferin. Proses *docking* dilakukan dengan AutodockTools (versi 4.2.6). Langkah awal yang dilakukan yaitu memasukkan file ligan dan protein yang sebelumnya sudah disimpan dalam format .pdbqt ke dalam AutodockTools (versi 4.2.6). Ukuran *grid box* yang digunakan sesuai dengan ukuran *grid box* yang digunakan dalam proses validasi metode yaitu (40x40x40) dengan koordinat X=29,662 Y=29,16 Z=20,319. Hasil energi bebas ikatan yang diperoleh ligan uji setelah melakukan *docking* dibandingkan terhadap sesama ligan uji lainnya.

Visualisasi Interaksi

Tahap akhir penelitian ini adalah visualisasi interaksi ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji dengan protein PTPIB (PDB ID 1XBO) menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2024. Visualisasi interaksi digunakan untuk memvisualisasikan residu asam amino yang terlibat serta jenis interaksi yang terjadi. Hasil visualisasi interaksi ligan uji dan ligan pembanding kemudian dibandingkan dengan ligan alami.

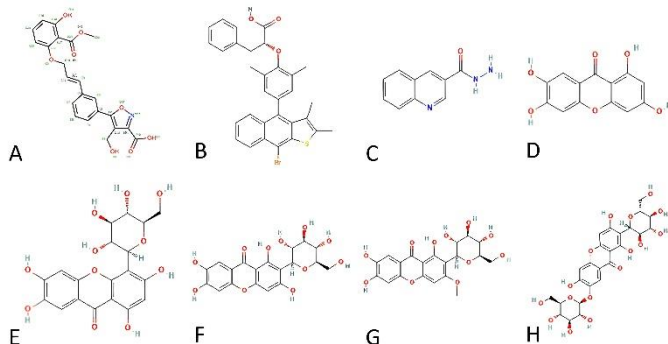
Tahap akhir penelitian ini adalah visualisasi interaksi ligan alami, ligan pembanding, dan ligan uji dengan protein PTPIB (PDB ID 1XBO) menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2024. Visualisasi interaksi digunakan untuk memvisualisasikan residu asam amino yang terlibat serta jenis interaksi yang terjadi. Hasil visualisasi interaksi ligan uji dan ligan pembanding kemudian dibandingkan dengan ligan alami.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental berbasis komputasi yang dilakukan melalui studi *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara dengan target biologis seperti protein (reseptor). Tujuannya adalah untuk mengetahui bagaimana ligan dapat berikatan dengan situs aktif dari protein, serta seberapa kuat dan stabil ikatan tersebut. Proses ini sangat penting dalam penemuan dan pengembangan obat karena dapat membantu dalam menyaring dan mengidentifikasi senyawa potensial sebelum diuji secara eksperimental (Muhammed, et al., 2022). Dalam prosesnya, *molecular docking* menggunakan berbagai perangkat lunak, salah satunya adalah AutoDock. AutoDock berfungsi untuk mensimulasikan dan mengevaluasi posisi dan afinitas ligan terhadap targetnya. Metode ini menjadi bagian penting dalam *computer-aided drug design* (CADD) karena efisien, hemat biaya, dan mempercepat proses penemuan obat (Muhammed, et al., 2021). Proses *molecular docking* dilakukan terhadap sejumlah senyawa turunan mangiferin yang berasal dari buah mangga dengan target enzim PTPIB, dengan tujuan untuk mengidentifikasi senyawa paling potensial yang dapat dijadikan kandidat obat antidiabetes.

Kuinolon dan ertiprotafib dapat digunakan sebagai ligan pembanding dalam studi *in silico* terhadap PTPIB karena keduanya telah menunjukkan aktivitas penghambatan yang relevan terhadap enzim PTPIB yang berperan penting dalam regulasi sensitivitas insulin. Kuinolon, khususnya derivat berbasis struktur *quinoline*, seperti senyawa *N,N*-diethyl-4-(4-((3-(piperidin-1-yl)propyl)amino)quinolin-2-yl)benzamide terbukti efektif dalam mengurangi lipotoksitas hati pada model sel HepG2, hal ini sejalan dengan mekanisme kerja PTPIB *inhibitor* dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Sementara itu, ertiprotafib merupakan inhibitor PTPIB yang telah mencapai tahap uji klinis, menjadikannya acuan farmakologis dalam mengevaluasi potensi

aktivitas antidiabetes derivat mangiferin (Kolodziej, S., et al., 2024). Namun, karena ertiprotafib belum disetujui secara klinis, maka kuinolon digunakan sebagai ligan pembanding utama dalam studi ini, dengan ertiprotafib sebagai pembanding tambahan.



Gambar 1. Struktur ligan alami (IXI, A), ligan pembanding 1 (ertiprotafib, B) ligan pembanding 2 (quinoline-3-carbohydrazide, C), dan ligan uji norathyriol (D), isomangiferin (E), mangiferin (F), homomangiferin (G), neomangiferin (H)

Analisis hasil validasi metode

Validasi metode dilakukan setelah preparasi ligan dan preparasi protein dengan tujuan untuk penambatan ulang (*re-docking*) ligan alami terhadap protein yang telah diperoleh dari tahap sebelumnya. Validasi dengan ligan alami dilakukan untuk mendapatkan informasi terkait tempat penempelan dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD adalah nilai yang mempresentasikan perbandingan antara konformasi ligan-protein pada saat proses simulasi berlangsung dengan konformasi ligan-protein awal (Sari, et al., 2023). RMSD digunakan untuk menentukan apakah *docking* yang dilakukan tepat atau tidak dan seberapa besar perubahan konformasi dari ligan alami pada saat sebelum dan sesudah validasi dilakukan. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD yang didapatkan sebesar $\leq 2 \text{ \AA}$ (Sari, et al., 2020). Pada penelitian ini, didapatkan nilai RMSD sebesar $0,99 \text{ \AA}$. Nilai RMSD yang didapatkan memenuhi syarat dan dapat dikatakan bahwa validasi metode *docking* yang dilakukan sudah valid, sehingga parameter tersebut dapat digunakan untuk *docking* pada senyawa uji.

Analisis energi bebas ikatan (*binding free energy*)

Studi *in silico* yang dilakukan mencakup validasi metode serta *molecular docking* terhadap sejumlah senyawa target. Validasi metode dilakukan melalui simulasi awal *docking* antara protein target PTPIB dan ligan alami, yaitu IXI. Selanjutnya, *molecular docking* dilakukan terhadap senyawa-senyawa mangiferin dan turunannya, yaitu norathyriol, isomangiferin, homomangiferin, dan neomangiferin terhadap protein PTPIB. Nilai energi bebas ikatan yang dihasilkan dari simulasi ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil *docking* antara ligan dengan protein PTPIB (PDB ID: 1XBO)

Ligan	Energi bebas ikatan (kcal/mol)
<i>Ligan alami</i>	
IXI	-13,20
<i>Ligan pembanding</i>	
Ertiprotafib	-8,53
Quinoline-3-carbohydrazide	-6,81
<i>Ligan uji</i>	
Norathyriol	-6,82
Isomangiferin	-5,79
Mangiferin	-7,40
Homomangiferin	-7,03
Neomangiferin	-6,08

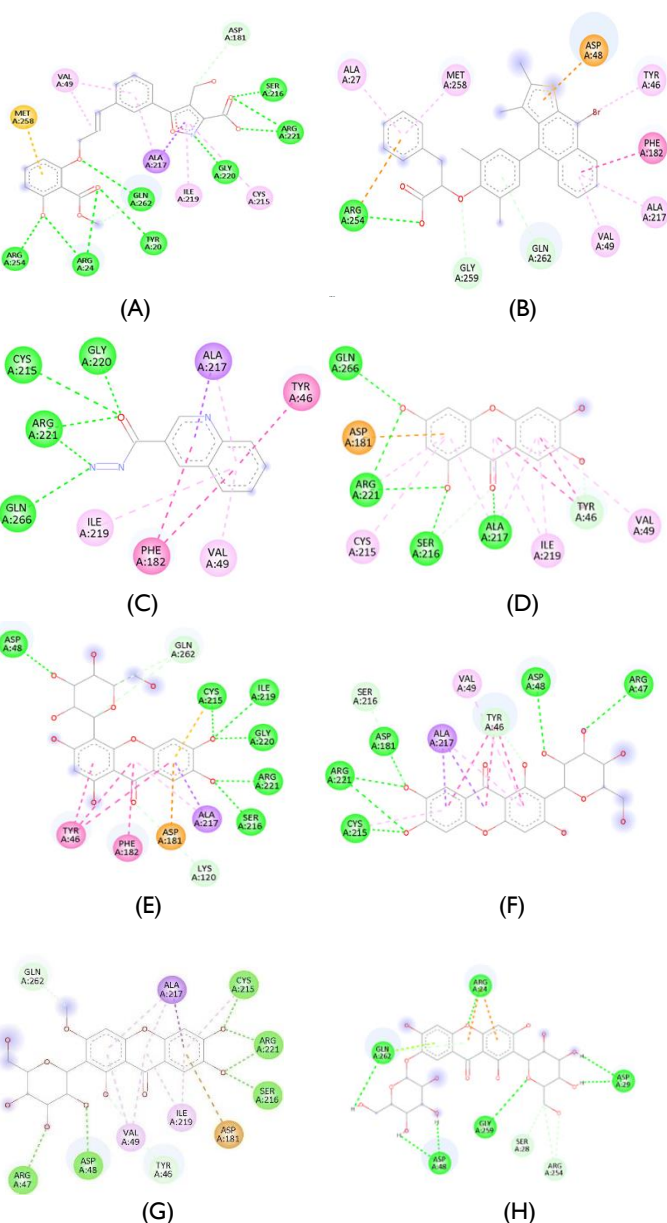
Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan protein PTPIB pada tabel, menunjukkan bahwa energi bebas ikatan ligan alami IXI terhadap protein PTPIB adalah $-13,20 \text{ kkal/mol}$, yang mengindikasikan afinitas yang sangat tinggi antara ligan dan reseptor. Sebagai pembanding, hasil *molecular docking* terhadap ligan pembanding yaitu ertiprotafib dan *quinoline-3-carbohydrazide* masing-masing menunjukkan energi bebas ikatan dengan nilai $-8,53 \text{ kkal/mol}$ dan $-6,81 \text{ kkal/mol}$. Selanjutnya, hasil *molecular docking* terhadap lima ligan uji yaitu norathyriol ($-6,82 \text{ kkal/mol}$), isomangiferin ($-5,79 \text{ kkal/mol}$), mangiferin ($-7,40 \text{ kkal/mol}$), homomangiferin ($-7,03 \text{ kkal/mol}$), dan neomangiferin ($-6,08 \text{ kkal/mol}$) menunjukkan variasi dalam energi bebas ikatan. Dari hasil tersebut, mangiferin memiliki nilai *binding free energy* yang paling rendah yang mengindikasikan interaksi yang paling stabil pada reseptor PTPIB, hal ini sejalan dengan perannya sebagai senyawa utama yang menjadi kerangka dasar bagi turunan-turunannya. Afinitas kuat ini menunjukkan bahwa struktur asli mangiferin memiliki kestabilan interaksi yang optimal, baik melalui ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik pada sisi aktif enzim. Berdasarkan hasil *molecular docking*, homomangiferin memiliki afinitas tertinggi dibandingkan dengan derivat mangiferin lainnya. Homomangiferin memiliki potensi sebagai agen antidiabetes yang menjanjikan sebagaimana ditunjukkan oleh energi bebas ikatan yang rendah sebesar $-7,03 \text{ kkal/mol}$ terhadap target protein PTPIB yang mengindikasikan afinitas kuat dalam mekanisme penghambatan *in silico*, namun afinitasnya masih dibawah ligan alami IXI dan pembanding ertiprotafib. Keunggulan ini berkaitan dengan keberadaan kerangka xanton yang dikenal stabil dalam membentuk interaksi polar-hidrofobik, sementara substitusi tambahan pada homomangiferin memungkinkan jangkauan interaksi yang lebih luas pada sisi aktif *aldose reductase*, sehingga menghasilkan kompleks yang relatif lebih stabil dibandingkan derivat lainnya (Da Silva Lopes et al., 2024). Selain itu, norathyriol juga memiliki potensi sebagai agen antidiabetes kedua setelah homomangiferin yang menjanjikan sebagaimana ditunjukkan oleh energi bebas ikatan yang rendah sebesar $-6,82 \text{ kkal/mol}$ terhadap target protein PTPIB yang mengindikasikan afinitas kuat dalam mekanisme penghambatan *in silico*. Temuan ini sejalan dengan keberhasilan uji *in vitro* pada sel otot L6 yang menunjukkan peningkatan signifikan konsumsi glukosa bahkan dalam kondisi resistensi insulin melalui aktivasi jalur fosforilasi AMPK sehingga mendukung peran norathyriol sebagai turunan aktif dari mangiferin yang juga diketahui menghambat PTPIB (Wang, et al., 2014).

PTPIB merupakan enzim monomerik yang berada di sitosol dan berperan dalam berbagai proses fisiologis, seperti regulasi respons imun, pertumbuhan, serta diferensiasi sel. Enzim ini juga berkontribusi dalam sejumlah jalur transduksi sinyal seluler, termasuk pengaturan pengeluaran energi, respons terhadap stres retikulum endoplasma (ER), pergerakan vesikular, komunikasi antar sel, serta proses inflamasi. Pada percobaan ini digunakan ligan pembanding yaitu ertiprotafib dan *quinoline-3-carbohydrazide*. Dalam penelitian Trupti (2011) dilakukan teknik *computer-aided drug design* (CADD), termasuk *docking* molekuler dan prediksi farmakokinetik, untuk mengembangkan inhibitor non-kompetitif (NCEs) yang menargetkan PTPIB sebagai terapi antidiabetes. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, peneliti berhasil merancang dan mengevaluasi turunan *quinoline-3-carbohydrazide* sebagai inhibitor potensial PTPIB, dengan menggunakan teknik *docking* molekuler yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki afinitas pengikatan yang sebanding dengan agen antidiabetes yang sudah dikenal seperti *calbiochem* dan ertiprotafib. Selain itu, juga dibahas tentang desain dan evaluasi turunan *quinoline-3-carbohydrazide* sebagai inhibitor potensial PTPIB, serta analisis interaksi molekuler dan sifat farmakokinetik dari senyawa-senyawa tersebut. Hasil ini memberikan dasar untuk langkah selanjutnya, yaitu sintesis dan validasi eksperimental dari senyawa-senyawa tersebut untuk mengonfirmasi aktivitas penghambatan terhadap PTPIB dan efektivitasnya dalam model diabetes.

Analisis visualisasi interaksi

Setelah didapatkan hasil *docking*, perlu dilakukan visualisasi interaksi ligan dan protein. Visualisasi hasil *docking* ini dapat dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2024 Client, yang menunjukkan interaksi antara ligan dan residu asam amino pada protein target. Residu asam amino tersebut berperan dalam menentukan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein. Proses visualisasi ini dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang menunjukkan energi bebas atau *binding free energy* paling rendah dan nilai RMSD yang sesuai, selanjutnya dianalisis untuk mengidentifikasi ikatan hidrogen serta residu-residu kontak antara ligan dan reseptor (Kinasih, et al., 2023).

Visualisasi interaksi ligan dengan protein PTP1B pada penelitian ini memperlihatkan berbagai ikatan non-kovalen yang berperan penting dalam menentukan kestabilan dan afinitas kompleks ligan–reseptor. Ligan alami IX1 membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan residu penting.



Gambar 2. Hasil visualisasi interaksi ligan dengan protein PTP1B menunjukkan ligan alami (IX1, A), pembanding 1 (ertiprotafib, B), pembanding 2 (quinoline-3-carbohydrazide, C) norathyriol (D), isomangiferin (E), mangiferin (F), homomangiferin (G), neomangiferin (H)

Residu penting tersebut antara lain seperti ASP A:181, SER A:216, ARG A:221, GLN A:262, ARG A:24, ARG A:254, dan TYR A:20, serta berinteraksi dengan CYS A:215, GLY A:220, ILE A:219, dan ALA A:217. Dukungan tambahan diberikan oleh interaksi hidrofobik dengan VAL A:49 dan interaksi π -sulfur dengan MET A:258, yang menstabilkan orientasi ligan di dalam kantong aktif.

Pada visualisasi ligan pembanding ertiprotafib, hasil menunjukkan pola interaksi yang berbeda, dengan ikatan hidrogen konvensional terhadap ARG A:254, GLY A:259, GLN A:262, dan ASP A:48, serta interaksi tambahan melalui residu ALA A:27, VAL A:49, TYR A:46, PHE A:182, ALA A:217, dan MET A:258 yang sebagian besar berupa kontak hidrofobik dan ikatan π , sehingga tetap memperkuat stabilitas kompleks. Adapun ligan pembanding *quinoline-3-carbohydrazide* juga memperlihatkan ikatan hidrogen konvensional yang kuat dengan CYS A:215, GLY A:220, ARG A:221, dan GLN A:266, serta interaksi tambahan dengan ALA A:217, ILE A:219, VAL A:49, TYR A:46, dan PHE A:182 melalui ikatan hidrofobik maupun π -alkil. Kombinasi berbagai jenis ikatan ini menegaskan bahwa baik ligan alami maupun ligan pembanding mampu berikatan secara spesifik dan stabil dengan PTP1B, sehingga berpotensi sebagai kandidat inhibitor pada pengembangan obat antidiabetes berbasis *in silico*.

Pada visualisasi 2D ligan norathyriol terhadap reseptor PTP1B dengan ligan alami (IX1) menunjukkan adanya beberapa residu asam amino yang sama, yaitu ASP A:181, CYS A:215, SER A:216, ALA A:217, ARG A:221, dan GLN A:262, yang berinteraksi terutama melalui ikatan hidrogen konvensional dan interaksi hidrofobik. Dibandingkan dengan ligan *quinoline-3-carbohydrazide*, terdapat kesamaan pada residu TYR A:46, PHE A:182, dan ARG A:221 yang terlibat dalam interaksi π - π stacked, π - π T-shaped, serta interaksi hidrofobik lainnya. Selain itu, norathyriol juga membentuk interaksi tambahan dengan residu ASP A:48, LYS A:120, ILE A:219, dan GLY A:220, yang berperan dalam memperkuat kestabilan kompleks ligan–reseptor. Secara keseluruhan, berbagai interaksi ini mendukung potensi afinitas norathyriol terhadap situs aktif PTP1B, meskipun nilai energi bebas ikatan norathyriol (−6,82 kkal/mol) masih lebih rendah dibandingkan ligan alami. Hasil analisis juga menunjukkan tidak ditemukannya interaksi unfavorable yang signifikan, sehingga kestabilan kompleks terutama dipengaruhi oleh kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik.

Pada visualisasi 2D ligan isomangiferin terhadap reseptor PTP1B dengan ligan alami (IX1) menunjukkan adanya empat residu asam amino yang sama, yaitu ASP A:181, CYS A:215, SER A:216, ALA A:217, ARG A:221, dan GLN A:262 yang berinteraksi terutama melalui ikatan hidrogen konvensional dan interaksi hidrofobik. Perbandingan dengan ligan *quinoline-3-carbohydrazide* menunjukkan adanya tiga residu yang sama, yaitu TYR A:46, PHE A:182, dan ARG A:221 dengan interaksi π - π stacked, π - π T-shaped, serta interaksi hidrofobik lainnya. Sementara itu, terdapat beberapa interaksi lain pada isomangiferin yang tidak ditemukan pada ligan pembanding, seperti interaksi dengan ASP A:48, LYS A:120, ILE A:219, dan GLY A:220 yang berperan dalam memperkuat kestabilan kompleks ligan–reseptor. Berbagai interaksi ini secara keseluruhan mendukung potensi afinitas isomangiferin terhadap situs aktif PTP1B, meskipun nilai *binding free energy* isomangiferin yang dihasilkan (−5,79 kkal/mol) menunjukkan afinitas yang lebih rendah dibandingkan ligan alami. Selain itu, hasil analisis juga menunjukkan tidak ditemukannya interaksi unfavorable yang signifikan.

Hasil visualisasi menunjukkan bahwa mangiferin (−7,4kkal/mol) berinteraksi dengan beberapa asam amino penting, yaitu SER A:216, ASP A:181, ARG A:221, ASP A:48, ARG A:47, VAL A:49, TYR A:46, ALA A:217, dan CYS A:215. Jika dibandingkan dengan ligan alami IX1 (−13,2kkal/mol), terdapat asam amino yang sama, yaitu SER A:216, ASP A:181, ARG A:221, ALA A:217, VAL A:49, dan CYS A:215, namun IX1 juga berikatan dengan ARG A:24, ARG A:254, GLN A:262, dan MET A:258 sehingga menghasilkan afinitas lebih kuat. Pada ligan pembanding ertiprotafib (−8,53kkal/mol), kesamaan dengan mangiferin ada pada

asam amino ALA A:217 dan VAL A:49, sedangkan interaksi tambahan Ertiprotafib terjadi dengan GLN A:262, PHE A:182, dan ASP A:48 yang meningkatkan kestabilan kompleks. Sementara itu, *quinoline-3-carbohidrazide* (-6,81) memiliki kesamaan dengan mangiferin pada ARG A:221, ALA A:217, VAL A:49, TYR A:46, dan PHE A:182, namun ikatan yang terbentuk lebih lemah sehingga afinitasnya paling rendah. Dengan demikian, asam amino penting yang paling berperan dalam memperkuat ikatan adalah GLN A:262, ARG A:254, MET A:258, dan PHE A:182, yang ditemukan pada IX1 maupun ertiprotafib tetapi tidak ada pada mangiferin, sehingga menjelaskan afinitas mangiferin yang lebih rendah.

Pada visualisasi 2D ligan homomangiferin terhadap reseptor PTP1B dengan ligan alami (IX1) memiliki tiga dari enam residu asam amino yang mirip, yaitu ARG A:221 dan SER A:216 pada ikatan hidrogen konvensional, ALA A:217 pada ikatan π -sigma, dan ILE A:219 pada ikatan π -alkil. Kemudian perbandingan dengan *quinoline-3-carbohidrazide* terdapat 3 dari 5 asam amino yang mirip, yaitu ARG A:221 dan CYS A:215 pada ikatan hidrogen konvensional, ALA A:217 pada ikatan π -sigma, dan ILE A:219 dan VAL A:49 pada ikatan π -alkil. Terdapat residu amino lainnya yang tidak dimiliki oleh IX1 dan *quinoline-3-carbohidrazide* diantaranya ikatan karbon-hidrogen, π -anion, dan pasangan π -ikatan donor hidrogen. Pada ikatan karbon-hidrogen, asam amino yang terlibat adalah GLN A:262. Pada ikatan π -anion, asam amino yang terlibat adalah ASP A:181. Pada ikatan donor hidrogen, asam amino yang terlibat adalah TYR A:46. Dari segi afinitas, homomangiferin lebih rendah dari ertiprotafib namun sedikit lebih tinggi dari *quinoline-3-carbohidrazide*, hal ini menunjukkan bahwa homomangiferin memiliki interaksi yang stabil.

Visualisasi dua dimensi interaksi ligan neomangiferin terhadap reseptor PTP1B menunjukkan adanya kemiripan interaksi dengan ligan alami (IX1) pada dua dari tiga residu asam amino utama. Kedua ligan sama-sama membentuk interaksi dengan residu GLN A:262 melalui pasangan π -lone pair, serta dengan ARG A:221 melalui ikatan hidrogen konvensional. Hal ini mengindikasikan bahwa neomangiferin memiliki afinitas yang serupa terhadap sisi aktif reseptor dengan ligan alami, khususnya pada dua titik interaksi kunci. Namun, jika dibandingkan dengan ligan *quinoline-3-carbohidrazide*, tidak ditemukan kesamaan residu asam amino yang berinteraksi, baik dari segi lokasi residu maupun jenis interaksinya. Artinya, tidak ada tumpang tindih interaksi antara neomangiferin dan *quinoline-3-carbohidrazide* pada reseptor yang sama, menunjukkan perbedaan total dalam pola pengikatan. Selain itu, neomangiferin juga membentuk sejumlah interaksi tambahan yang tidak dimiliki oleh IX1 maupun *quinoline-3-carbohidrazide*, termasuk ikatan van der Waals, ikatan hidrogen konvensional tambahan, ikatan karbon-hidrogen, interaksi donor-donor yang tidak menguntungkan, serta interaksi π -alkil. Residu-residu yang terlibat dalam interaksi van der Waals meliputi VAL A:49, ILE A:219, PHE A:182, GLY A:269, ARG A:24, dan LYS A:120. Adapun pada ikatan hidrogen konvensional, residu yang terlibat mencakup ARG A:254, ASP A:181, GLN A:266, ARG A:221, dan GLN A:262. Ikatan karbon-hidrogen tercatat pada residu GLN A:262, sementara interaksi π -alkil terjadi dengan ALA A:217 dan VAL A:49. Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa neomangiferin memiliki kemiripan parsial dengan ligan alami (IX1), namun sangat berbeda dengan *quinoline-3-carbohidrazide*, baik dari segi lokasi residu pengikat maupun jenis interaksi kimianya. Selain itu, terdapat ikatan donor-donor yang tidak menguntungkan dengan residu PHE A:182, yang berpotensi mempengaruhi kestabilan kompleks ligan-reseptor. Berbagai interaksi ini menunjukkan kompleksitas dan potensi afinitas neomangiferin terhadap situs aktif PTP1B meskipun terdapat perbedaan dengan pola interaksi ligan alami.

Berdasarkan analisis residu penting isomangiferin dan mangiferin sangat mirip dengan IX1, diikuti oleh homomangiferin kemudian neomangiferin dan yang terakhir adalah norathyriol. Sedangkan, ligan pembanding ertiprotafib dan *quinoline-3-carbohidrazide* memiliki kemiripan sedang.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan melalui simulasi molecular docking antara ligan dengan protein target PTP1B (PDB ID: 1XBO), dapat disimpulkan bahwa ligan alami IX1 memiliki energi bebas ikatan paling rendah sebesar -13,2 kkal/mol sehingga menunjukkan afinitas tertinggi terhadap PTP1B dibandingkan dengan ligan pembanding maupun ligan uji. Ligan pembanding yaitu ertiprotafib (-8,53 kkal/mol) dan *quinoline-3-carbohidrazide* (-6,81 kkal/mol) memperlihatkan afinitas ikatan yang cukup kuat terhadap PTP1B dan dapat dijadikan acuan dalam menilai potensi ligan uji. Sementara itu, ligan uji berupa mangiferin menunjukkan energi bebas ikatan sebesar -7,40 kkal/mol, sedangkan turunan mangiferin lainnya berada pada rentang -5,79 kkal/mol hingga -7,03 kkal/mol. Homomangiferin memiliki afinitas terbaik di antara turunan mangiferin dengan nilai -7,03 kkal/mol. Dengan demikian, di antara ligan uji, norathyriol, mangiferin, dan homomangiferin menunjukkan afinitas paling baik, dengan nilai yang melampaui ligan pembanding *quinoline-3-carbohidrazide*. Oleh karena itu, ketiga senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat inhibitor PTP1B. Namun demikian, hasil in silico ini masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui uji in vitro maupun in vivo guna memastikan aktivitas biologis serta mekanisme kerjanya.

5. Daftar Pustaka

- Adiputra R, Mada G. 2023. Efek samping penggunaan obat anti diabetes jangka panjang: Sebuah meta analisis, *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 4(3), 3951–3961.
- Anggraeni F, Putri NA, Septiani RA, Indriyani W, Sulvita W, Sari Y. 2023. Novel drug system (NDDS) diabetes mellitus berdasarkan pemberian rute obat secara intramuskular, *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 5(1).
- Arisudhana GAB, Antarika GY, Wijaya IWS, Rosita NPI, Pemayun CGP. 2024. Peningkatan derajat kesehatan lansia penderita diabetes mellitus melalui pendidikan kesehatan dan pemeriksaan gula darah, *Jurnal Sinergi Kesehatan Indonesia*, 2(1).
- Azizah SA, Novrianti I. 2022. Pharmacotherapy of diabetic mellitus: A review (Farmakoterapi diabetes melitus), *JOPS (Journal of Pharmacy and Science)*, 5(2), 80–91.
- Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. 2022. A guide to in silico drug design, *Pharmaceutics*, 15(1), 49.
- da Silva Lopes FF, Lúcio FNM, da Rocha MN, de Oliveira VM, Roberto CHA, Marinho MM, de Moraes SM. 2024. Structure-based virtual screening of mangiferin derivatives with antidiabetic action: A molecular docking and dynamics study and MPO-based drug-likeness approach, *3 Biotech*, 14(5), 135.
- Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. 2024. Diabetes melitus, masalah kesehatan masyarakat global yang paling cepat berkembang: Deteksi dini harus difokuskan, *Health Science Reports*, 7.
- Kinasih AAW, Qonitah F. 2023. Analisis in silico interaksi senyawa kurkuminoid terhadap enzim main protease 6LU7 dari SARS-COV-2, *Duta Pharma Journal*, 3(1), 1–7.
- Kołodziej-Sobczak D, Sobczak Ł, Łączkowski KZ. 2024. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), A comprehensive review of its role in pathogenesis of human disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7033.
- Lebaka VR, Wee YJ, Ye W, Korivi M. 2021. Nutritional composition and bioactive compounds in three different parts of mango fruit, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 741.
- Mahdiyah LLZT, Muhtadi A, Nur Hasanah A. 2020. Teknik isolasi dan penentuan struktur mangiferin: Senyawa aktif dari tanaman mangga (*Mangifera indica* L.), *Majalah Farmasetika*, 5(4), 167–179.
- Muhammed MT, Aki-Yalcin E. 2022. Molecular docking: Principles, advances, and its applications in drug discovery, *Letters in Drug*

- Design & Discovery*, 40(20), 1–16.
- Muhammed MT, Aki-Yalcin E. 2021. Pharmacophore modeling in drug discovery: Methodology and current status, *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 8(3), 759–772.
- Na'imah J, Nasyanka AL, Ratnasari D. 2023. Kajian in silico aktivitas ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) sebagai antidiabetes tipe 2, *Professional Health Journal*, 5(1sp), 168–174.
- Pan J, Zhou L, Zhang C, Xu Q, Sun Y. 2022. Targeting protein phosphatases for the treatment of inflammation-related diseases: From signaling to therapy, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 177.
- Pujiastuti MW. et al., 2017. Penentuan aktivitas senyawa turunan mangiferin sebagai antidiabetes pada diabetes mellitus tipe 2 secara in silico, *UNESA Journal of Chemistry*, 6(3).
- Ramadhan F, Ramadana MM, Hastin MR, Supriatna A. 2024. Identifikasi karakter morfologi mangga (*Mangifera indica* L.) di Kecamatan Panyileukan, Jawa Barat, Indonesia, *Botani: Publikasi Ilmu Tanaman dan Agribisnis*, 1(3), 27–37.
- Sari BL, Suhendar U, Hamdani R. 2023. Penambatan dan simulasi dinamika molekular senyawa bioaktif tanaman bawang dayak (*Eleutherine* sp.) sebagai inhibitor kapsid virus hepatitis B, *Jurnal Farmamedika*, 8(2), 103–110.
- Sari IW, Junaidin, Pratiwi D. 2020. Studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2, *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54–60.
- Tayana N, Inthakusol W, Duangdee N, Chewchinda S, Pandith H, Kongkiatpaiboon S. 2019. Mangiferin content in different parts of mango tree (*Mangifera indica* L.) in Thailand, *Songklanakarin Journal of Science & Technology*, 41(3).
- Olloquequi J, Cano A, Sánchez-López E, Carrasco M, Verdaguer E, Fortuna A. 2022. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) as a potential therapeutic target for neurological disorders, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113709.
- Wang F, Yan J, Niu Y, Li Y, Lin H, Liu X. 2014. Mangiferin and its aglycone, norathyriol, improve glucose metabolism by activation of AMP-activated protein kinase, *Pharmaceutical Biology*, 52(1), 68–73.