

Prediksi Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Mangiferin Pada Tanaman Mangga (*Mangifera indica*. L) Sebagai Inhibitor Cox-2

Prediction of Anti-Inflammatory Acitivity of Mangeiferin Compounds in Mango Plants (*Mangifera Indica*. L) as Cox-2 Inhibitor

Ipah Rahayu, Ruswanto Ruswanto

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Jl. Cilolohan No 36 Kota Tasikmalaya 46115.

*Corresponding author email: ipahrahayu990814@gmail.com

Received 6-11-2019

Accepted 25-11-2019

Available online 30-12-2019

ABSTRAK

Inflamasi merupakan respon biologi dari sistem kekebalan tubuh. Telah dilakukan penelitian secara *in silico* terhadap senyawa mangiferin pada tanaman mangga (*Mangifera indica*. L). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa mangiferin dalam tanaman mangga memiliki potensi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat reseptor Cox-2. Berdasarkan pengujian secara *in silico* diketahui bahwa mangiferin berpotensi sebagai antiinflamasi dilihat dari nilai *binding affinity* (-4,91) yang lebih kecil dibandingkan dengan *binding affinity* antara reseptor dengan *native* ligan (-3,72)

Kata kunci: Cox-2, Inflamasi, Mangga, Mangiferin,.

ABSTRACT

Inflammation is a biological response of the immune system. *In silico* research has been carried out on mangiferin compounds in mango plants (*Mangifera indica*. L). This study aims to determine whether the mangiferin compound in mango plants has the potential as an anti-inflammatory by inhibiting Cox-2 receptors. Based on *in silico* testing, it is known that mangiferin has the potential as an anti-inflammatory seen from the binding affinity value (-4.91) which is smaller than the binding affinity between the receptor and native ligand (-3.72)

Key words: Cox-2, Inflammation, Mango, Mangiferin

Pendahuluan

Inflamasi merupakan suatu respon dari tubuh terhadap adanya cedera maupun infeksi yang ditandai dengan timbulnya kemerahan, demam, bengkak, nyeri dan hilangnya fungsi (Mardianingrum et al., 2021). Peradangan adalah respons biologis dari sistem kekebalan yang dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk patogen, sel yang rusak, dan senyawa beracun (Chen et al., 2018)

Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan respons inflamasi akut dan/atau kronis di jantung, pankreas, hati, ginjal, paru-paru, otak, saluran usus dan sistem reproduksi, yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan atau penyakit. Baik agen infeksius maupun non-infeksius dan kerusakan sel mengaktifkan sel inflamasi dan memicu jalur sinyal inflamasi. (Chen et al., 2018)

Tanaman mangga merupakan salah satu tanaman musiman yang terdapat di Indonesia. Tanaman mangga. Ekstrak etanol daun mangga diketahui mengandung saponin, alkaloid, fenol, tanin, flavonoid, steroid, diterpen dan glikosida. Metabolit sekunder yang paling umum ditemukan dari tanaman mangga yaitu mangiferin. Mangiferin (2-C- β -D-glucopyranosul-1,3,6,7 tetrahydro-xyxanthone termasuk kedalam golongan polifenol (Mahdiyah et al., 2020)

Mangiferin diketahui memiliki berbagai aktifitas. Beberapa diantaranya adalah mangiferin berkhasiat sebagai antikanker, antiinflamasi, antidiabetik,

antioksidan, dan kardioprotektor (Permata & Khoirunnisa, 2020)

Mangiferin adalah golongan polifenol kuning yang memiliki struktur C-glikosil xanton. Mangiferin memiliki banyak aktivitas biologis. Penelitian ekstensif dengan molekul ini menunjukkan sifat antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antimikroba, analgesik, dan imunomodulatornya. Dengan demikian, mangiferin memberikan perlindungan terhadap berbagai gangguan fisiologis. Ikatan C-glukosil dan gugus polihidroksi dalam struktur mangiferin berkontribusi dasarnya untuk aktivitas radikal bebas-*scavenging*. Selain itu, memiliki kemampuan dalam mengatur berbagai faktor transkripsi seperti NF- κ B, Nrf-2, dll. Mangiferin dapat memodulasi ekspresi intermediet pensinyalan proinflamasi yang berbeda seperti faktor nekrosis sebuah tumor, COX-2, dll. berkontribusi pada potensinya sebagai antiinflamasi, antikanker, dan antidiabetes. (Saha et al., 2016)

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Protein model COX-2 (ID:51KQ) diperoleh dari pusat data Protein Data Bank (PDB) dengan alamat <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Bare et al., 2019).

ChemDraw Ultra 8.0, Marvin Sketch 5.2.5.1, Molegro Molecular Viewer, AutoDock Tools 1.5.6, Discovery Studio 2016, dan PreADMET digunakan dalam penelitian ini (Mardianingrum et al., 2020)

Preparasi ligan

Ligan digambar dalam bentuk 2 dimensi dengan menggunakan software MarvinSketch 5.2.5.1. Dilakukan optimasi geometri pada ligan, diprotonasi pada pH 7,4. Ligan selanjutnya disimpan dengan format file .mrv. selanjutnya pada ligan dilakukan pencerian konformasi lalu disimpan dengan format file .mol2.

Validasi metode docking

Untuk validasi metode docking ini, dilihat menggunakan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*)

Docking ligan uji terhadap reseptor

Proses docking dilakukan dengan menggunakan software autodock. Reseptor yang telah divalidasi dimasukan kedalam software. Gridbox diatur dan disesuaikan dengan hasil yang digunakan pada proses validasi. Kemudian diperoleh *binding affinity* dan konstanta inhibisi

Prediksi ADME (adsorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi)

Dilakukan prediksi terhadap ADME pada senyawa mangiferin. Struktur mangiferin dikonversi menjadi mol file kemudian dimasukan kedalam program preADMET

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini dipilih paracetamol sebagai agen pembanding berdasarkan mekanisme kerjanya, yang mencegah perkembangan prostaglandin

dengan menghambat aktivitas COX-2. Siklooksigenase-2 (pdbID: 5IKQ) yang dipilih untuk docking molekuler dengan nama ligan asli adalah asam 2-[(2,6-dikloro-3-metil-fenil)- amino] benzoat (JMS) (Mardianingrum et al., 2020)

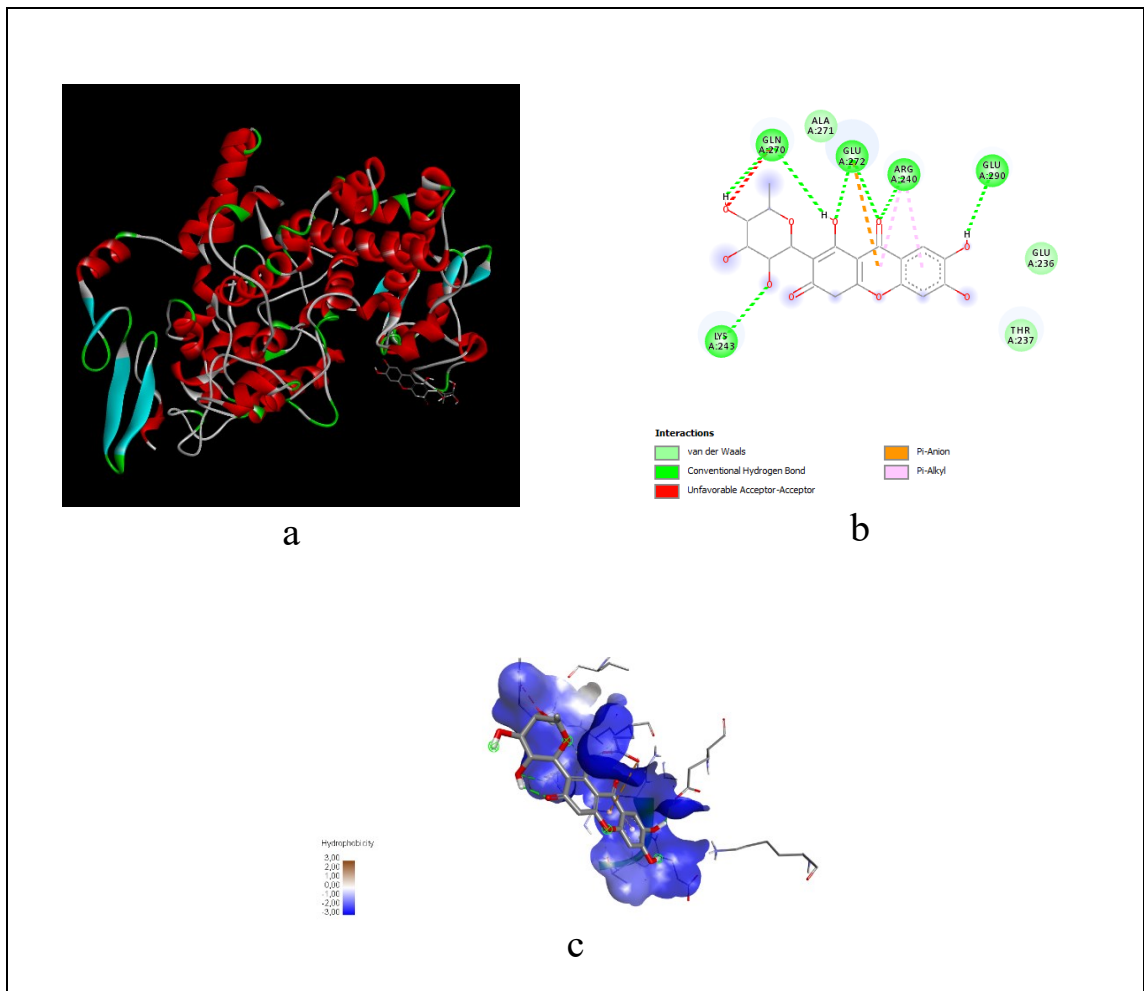
studi in silico : docking. Docking senyawa dilakukan dengan menggunakan software Autodock. Digunakan reseptor 5IKQ kemudian dilihat nilai RMSD nya. Pada proses validasi diketahui bahwa nilai RMSD dari reseptor 5IKQ adalah -3,72 dimana nilai tersebut $\leq 2 \text{ \AA}$ sehingga dikatakan memenuhi syarat. Nilai RMSD dikatakan tidak memenuhi syarat jika nilainya $\geq 2 \text{ \AA}$ (Ruswanto et al., 2019) (Ruswanto, 2015; Ruswanto et. al., 2018; Ruswanto et. al., 2022; Ruswanto et. at, 20210).

Pada tabel 1 dapat dilihat perbandingan dari binding affinity dan konstanta inhibisi antara reseptor dengan senyawa uji dan reseptor dengan ligan alami. Berdasarkan data pada tabel 1 diketahui bahwa binding affinity dari senyawa uji yaitu -4,91 kkal/mol, lebih kecil daripada binding affinity dari ligan alami yaitu -3,72 kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyaawa uji lebih baik dibandingkan ligan alami karena memiliki energi bebas ikatan yang lebih rendah sehingga interaksinya menjadi lebih stabil dibandingkan dengan ligan alami.

Tabel 1. Perbandingan binding affinity dan konstanta inhibisi antara mangiferin dan ligan alami

Kode PDB	Senyawa	Nilai binding affinity (kcal/mol)	Konstanta inhibisi (μM)
5IKQ	Mangiferin	-4,91	253,78
	Ligan alami	-3,72	1,88

Visualisasi hasil docking



Gambar 1. Interaksi antara mangiferin dengan COX-2. a. interaksi antara ligan dengan protein; b. interaksi struktur 2D; c. kompleks hydrophobicity

Pada gambar diketahui bahwa terdapat interaksi antara mangiferin

dengan reseptor COX-2. Terdapat beberapa ikatan yang terjadi dalam

interaksi ini. Diantaranya yaitu ikatan van der waal's dan ikatan hidrogen. Beberapa ikatan yang termasuk kedalam interaksi van der waal's adalah ALA A:271; GLU A: 236; dan THR A:273. Adapun ikatan yang termasuk kedalam ikatan hidrogen berupa ikatan knvensional adalah LYS A:243; GLN A:270; GLU A:272; ARG A:240; dan GLU A:290.

Prediksi ADME. Tujuan dari prediksi ADME adalah untuk memprediksi sifat farakokinetik dari mangiferin didalam tubuh. Prediksi ADME meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi senyawa mangiferin di dalam tubuh yang diprediksi secara in silico (Ruswanto et al., 2019)

Beberapa parameter yang digunakan meliputi permeabilitas Caco2, dan parameter HIA. Parameter Caco2

ditujukan untuk memprediksi logaritma dari koefisin permeabilitas yang tampak. Parameter ini memprediksi bagaimana absorpsi obat yang diberikan secara oral. Senyawa dikatakan memiliki permeabilitas Caco2 yang tinggi jika nilai prediksinya > 0,09 (Pires et al., n.d.) . Senyawa mangiferin memiliki nilai - 0,304 sehingga dikatakan bahwa mangiferin memiliki permeabilitas Caco2 yang rendah.

Parameter HIA (*Human intestinal absorbtion*) menunjukkan prediksi dari besarnya proporsi obat yang dapat di absorpsi pada usus halus manusia. Jika absorbansi < 30% maka penyerapan diusus dianggap lemah (Pires et al., n.d.). Senyawa mangiferin memiliki nilai absorbansi 50,197% menandakan bahwa senyawa mangiferin dapat diabsorpsi dengan baik di usus halus.

Tabel.2 hasil drug scan

Senyawa	Parameter	Hasil	Keterangan
Mangiferin	Permeabilitas Caco2	-0,304	Lemah
	HIA	50,197%	Baik

Berdasarkan pada pengujian lipinski dapat dilihat pada tabel 3 bahwa berat molekul senyawa mangiferin < 500 dalton, memiliki lipofilitas yang tinggi (nilai lipofilitasnya <5), memiliki donor

ikatan hidrogen yang tidak lebih dari 5 dan aseptor ikatan hidrogennya tidak lebih dari 10 serta refraktori molarnyaberada diantara 40-130. Sehingga senyawa mangiferin dikatakan memenuhi syarat *lipinski rule of five*.

Tabel.3 hasil lipinski rule of five

Parameter	Hasil
Berat molekul	312
Lipofilitas	-0.053101
Donor ikatan hidrogen	5
Aseptor ikatan hidrogen	6
Refraktori molar	77.145782

Simpulan

Senyawa mangiferin dalam tanaman mangga (*Mangifera indica* L) memiliki potensi sebagai inhibitor COX-2. Senyawa mangiferin memiliki permeabilitas yang lemah namun memiliki absorpsi yang baik di usus halus serta memenuhi persyaratan lipinski rule of five.

Pustaka

- Bare, Y., Dua Kuki, A., Rophi, A. H., Krisnamurti, G. C., Rika Wahyu, M., Lorenza, G., Ratih, D., & Sari, T. (2019). *Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual Virtual Prediction of Quinic Acid As Anti-Inflammation of COX-2*. 4(3), 124–129.
<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Mahdiyah, L. L. Z. T., 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.
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i4.27238>
- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Aas Nuraisah, A. N., & Ruswanto, R. (2021). Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83.
<https://doi.org/10.20961/alchemy.17.1.43979.83-95>
- Mardianingrum, R., Ruswanto, R., Agustien, G. S., & Nuraisah, A. (2020). The Active Compound of Bangle Essential Oil as Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Inhibitor: In Silico Approach. *Jurnal Kimia Valensi*, 6(2), 156–168.
<https://doi.org/10.15408/jkv.v6i2.16943>
- Permata, E. I., & Khoirunnisa, Y. (2020). Efek Mangiferin dalam Mengatasi Masalah Kesehatan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(1), 31–38.
<https://doi.org/10.37287/jppp.v2i1.38>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (n.d.). *pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures*.
- Ruswanto, Rahayuningsih, N., Hidayati, N. L. D., Nuryani, G. S., & Mardianingrum, R. (2019). Uji In Vitro dan Studi In Silico Senyawa Turunan N' - Benzoylisonicotinohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis (In Vitro and In Silico Study of N' - Benzoylisonicotinohydrazide as Antituberculosis Candidate). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 218–226.
- Ruswanto, R. (2015). Desain dan pemodelan molekul turunan 1, 3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 9(1), 14.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., & Siswandono, S. (2018). 1-(4-Hexylbenzoyl)-3-methylthiourea. *Molbank*, 2018(3), M1005.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Kesuma, D. (2022). Design, molecular docking, and molecular dynamics of thiourea-iron (III) metal complexes as NUDT5 inhibitors for breast cancer treatment. *Heliyon*, 8(9).
- Ruswanto, R., Miftah, A. M., & Tjahjono, D. H. (2021). In silico study of 1-

benzoyl-3-methylthiourea derivatives activity as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor candidates. *Chemical Data Collections*, 34, 100741.

Saha, S., Sadhukhan, P., & Sil, P. C. (2016). Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *BioFactors*, 42(5), 459–474.
<https://doi.org/10.1002/biof.1292>

