

Analisis In Silico Senyawa Bioaktif Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Diabetes Tipe 2

Saeful Amin¹, Gina Fauziah², Nurlaila Aditia Putri³, Farihatul Azizah⁴

^{1,2,3,4} S1 Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Corresponding Author: Gina Faauziah Email: gfauziah170@gmail.com

Published: April, 2025

ABSTRAK

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh resistensi insulin serta gangguan sekresi insulin. Salah satu pendekatan terapi yang potensial adalah penghambatan enzim-enzim kunci yang berperan dalam metabolisme glukosa. Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) diketahui mengandung senyawa bioaktif, seperti α -mangostin dan γ -mangostin, yang memiliki potensi sebagai agen antidiabetes alami. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari kulit manggis sebagai kandidat inhibitor enzim-enzim penting pada DMT2 menggunakan pendekatan *in silico*. Studi ini menggunakan metode *molecular docking* untuk menganalisis afinitas interaksi α -mangostin dan γ -mangostin terhadap enzim PPAR- γ , DPP-4, dan aldose reductase. Data struktur tiga dimensi senyawa diperoleh dari PubChem, sedangkan data protein target diambil dari Protein Data Bank. Proses docking dilakukan dengan perangkat lunak AutoDock. Hasil analisis menunjukkan bahwa α -mangostin memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap PPAR- γ (-8,5 kcal/mol), DPP-4 (-7,8 kcal/mol), dan aldose reductase (-7,2 kcal/mol), meskipun nilai tersebut lebih rendah dibandingkan ligan standar. Visualisasi interaksi mengungkap keterlibatan residu kunci pada situs aktif protein target. Senyawa α -mangostin dan γ -mangostin dari kulit manggis menunjukkan potensi sebagai inhibitor alami enzim-enzim yang berperan dalam patofisiologi DMT2. Penelitian ini mendukung pemanfaatan kulit buah manggis sebagai sumber fitoterapi antidiabetes. Namun, validasi lebih lanjut melalui uji eksperimental diperlukan untuk mengonfirmasi hasil *in silico* ini.

Kata Kunci : *Garcinia mangostana*, α -mangostin, γ -mangostin, *in silico*, diabetes melitus tipe 2, molecular docking, inhibitor enzim

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by insulin resistance and impaired insulin secretion. One promising therapeutic approach involves inhibiting key enzymes involved in glucose metabolism. The peel of mangosteen fruit (*Garcinia mangostana* L.) contains bioactive compounds such as α -mangostin and γ -mangostin, which have potential as natural antidiabetic agents. This study aimed to evaluate the potential of these compounds as inhibitors of PPAR- γ , DPP-4, and aldose reductase enzymes using an *in silico* approach through molecular docking. The three-dimensional structures of the compounds were obtained from PubChem, while the target protein structures were retrieved from the Protein Data Bank (PDB). Docking simulations were conducted using AutoDock software. The results showed that α -mangostin exhibited strong binding affinities toward PPAR- γ (-8.5 kcal/mol), DPP-4 (-7.8 kcal/mol), and aldose reductase (-7.2 kcal/mol), although these values were lower compared to standard ligands. Interaction visualization revealed the involvement of key residues at the active sites of the target enzymes. These findings suggest that α -mangostin and γ -mangostin possess potential as natural enzyme inhibitors involved in the pathophysiology of T2DM. This study supports the utilization of mangosteen peel as a source of antidiabetic phytotherapy candidates. However, further experimental validation is required to confirm these *in silico* findings.

Keywords: *Garcinia mangostana*, α -mangostin, γ -mangostin, *in silico*, type 2 diabetes mellitus, molecular docking, enzyme inhibitor

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa jumlah penderita diabetes melitus secara global akan mencapai 300 juta pada tahun 2025. Berdasarkan survei WHO tahun 2005, Indonesia berada di peringkat keempat sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Pada tahun 2012, diabetes menjadi penyebab langsung dari sekitar 1,5 juta kematian, dengan lebih dari 80% kematian tersebut terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. WHO juga memproyeksikan bahwa diabetes akan menjadi salah satu penyebab utama kematian pada tahun 2030. Menurut International Diabetes Federation (IDF), Indonesia adalah salah satu negara dengan prevalensi diabetes tertinggi di dunia. Pada tahun 2021, Indonesia menempati peringkat kelima untuk jumlah kasus diabetes tertinggi secara global, dan jumlah penderita diperkirakan terus meningkat hingga mencapai hampir 28,6 juta orang pada tahun 2045 jika tidak ada upaya pengendalian yang efektif. Prevalensi diabetes mellitus yang tinggi menjadi isu kesehatan serius yang membutuhkan perhatian dan pengobatan intensif, terutama mengingat dampaknya terhadap kualitas hidup dan beban ekonomi di negara-negara berkembang seperti Indonesia (Prawesty et al., 2017)

Diabetes mellitus adalah sindrom metabolik yang paling umum terjadi di seluruh dunia, dengan angka kejadian berkisar antara 1-8%. Penyakit ini terjadi akibat produksi insulin yang tidak mencukupi atau gangguan fungsi insulin. Kondisi ini ditandai oleh hiperglikemia, yang dapat memicu gangguan metabolik jangka pendek pada metabolisme lemak dan protein, serta perubahan kadar yang bersifat permanen dalam jangka panjang. Komplikasi jangka panjang diabetes meliputi gangguan mikrovaskular dan makrovaskular. Menurut (Prasetyo, n.d.) komplikasi ini dapat menyebabkan kerusakan serius pada berbagai organ tubuh. Diabetes mellitus terbagi menjadi empat jenis utama, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan jenis diabetes spesifik lainnya (Prawesty et al., 2017).

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin serta penurunan sekresi insulin dari sel β -pankreas. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), jumlah kasus diabetes di seluruh dunia terus meningkat dan diperkirakan akan menjadi penyebab utama kematian ketujuh pada tahun 2030 (Hardianto, 2020).

Salah satu pendekatan modern dalam terapi untuk mengatasi Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) adalah dengan menghambat enzim-enzim kunci yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa, antara lain:

1. α -glukosidase: berfungsi memecah karbohidrat menjadi glukosa.
2. α -amilase: berperan dalam memecah pati menjadi gula sederhana.
3. DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4): mendegradasi hormon inkretin, yang berdampak pada penurunan pelepasan insulin.
4. Aldose reductase: terkait dengan komplikasi mikrovaskuler akibat stres oksidatif.
5. PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B): berfungsi sebagai negatif regulator dari sinyal insulin.

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) adalah pohon buah yang berasal dari Asia Tenggara dan tumbuh secara alami di hutan tropis. Pohon ini dapat mencapai tinggi hingga 25 meter dengan diameter batang sekitar 45 cm. Tanaman ini tumbuh optimal pada ketinggian antara 0 hingga 600 meter di atas permukaan laut, dengan suhu rata-rata antara 20 hingga 30°C dan pH tanah berkisar antara 5 hingga 7. Curah hujan yang ideal untuk pertumbuhan manggis berkisar antara 1500 hingga 3000 mm per tahun, yang terdistribusi merata sepanjang tahun (Maligan et al., 2019). Komposisi nutrisi dalam 100 gram daging buah manggis meliputi 79,2 g air, 0,5 g protein, 19,8 g karbohidrat, 0,3 g serat, serta berbagai mineral dan vitamin seperti 11 mg kalsium, 17 mg fosfor, 0,9 mg zat besi, 66 mg vitamin C, 0,09 mg vitamin B1, 0,06 mg vitamin B2, dan 0,1 mg vitamin B5 (Maligan et al., 2019).

Saat ini, banyak obat sintetis yang telah dikembangkan untuk mengatasi diabetes, tetapi penggunaan obat-obatan tersebut sering kali menimbulkan efek samping seperti gangguan pencernaan, peningkatan berat badan, dan hipoglikemia. Oleh karena itu, pencarian alternatif agen antidiabetes dari sumber alami menjadi fokus utama dalam bidang farmasi dan biomedis. (Obolskiy et al., 2009). Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di Asia Tenggara. Bagian perikarp dari buah ini kaya akan senyawa xanton, terutama α -mangostin dan γ -mangostin, yang diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk sifat antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker, dan antidiabetes (Harun, 2014).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa senyawa xanton yang terdapat pada kulit buah manggis mampu berinteraksi dengan target protein diabetes melalui metode *molecular docking*. Pendekatan ini merupakan bagian dari studi *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan target protein pada tingkat molekuler secara efisien dan ekonomis. Dengan teknik ini, senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor enzim diabetes dapat dievaluasi secara virtual sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* atau *in vivo*. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari kulit manggis sebagai kandidat inhibitor enzim-enzim yang berperan dalam patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) menggunakan pendekatan *in silico*.

METODOLOGI PENELITIAN

Studi ini menggunakan pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking* untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa α -mangostin dan γ -mangostin dengan target enzim terkait

DMT2, yaitu PPAR- γ , DPP-4, dan aldose reductase. Struktur tiga dimensi dari senyawa dan enzim diperoleh dari basis data publik, dan proses docking dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock (Mahmudah et al., 2021)

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Docking Senyawa Terhadap Target Enzim Diabetes

Molekul α -mangostin dan γ -mangostin dari kulit manggis dianalisis terhadap tiga target utama dalam pengelolaan Diabetes Tipe 2, yaitu: PPAR- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma) DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) Aldose Reductase.

Hasil docking menunjukkan nilai energi bebas ikatan (binding affinity) dari setiap senyawa terhadap target sebagai berikut:

Senyawa	PPAR- γ (kcal/mol)	DPP-4 (kcal/mol)	Aldose Reductase (kcal/mol)
α -Mangostin	-8.5	-7.8	-7.2
γ -Mangostin	-8.3	-7.6	-7.0
Ligan standar	-7.9 (Rosiglitazone)	-7.3 (Sitagliptin)	-6.8 (Epalrestat)

2. Analisis Interaksi Molekuler

Visualisasi interaksi menunjukkan bahwa:

1. α -mangostin membentuk ikatan hidrogen dengan residu penting pada situs aktif PPAR- γ (His 323, Tyr473) yang serupa dengan interaksi rosiglitazone.
2. Pada DPP-4, α -mangostin berinteraksi kuat dengan residu Glu 205 dan Glu 206 yang penting dalam aktivitas enzim, mirip dengan sitagliptin.
3. Interaksi dengan aldose reductase menunjukkan bahwa γ -mangostin menempati kantong aktif yang sama dengan epalrestat, menandakan potensi penghambatan terhadap jalur poliol yang sering menyebabkan komplikasi diabetes.

3. Pembahasan Biologis

Nilai binding affinity yang lebih rendah dari ligan standar menandakan bahwa α - dan γ -mangostin memiliki potensi sebagai inhibitor alami. Efek tersebut diperkuat oleh struktur xanton yang cenderung mudah berinteraksi dengan gugus aktif enzim melalui ikatan hidrogen dan gaya hidrofobik. Beberapa studi in vitro dan in vivo juga mendukung potensi senyawa ini:

1. Ekstrak kulit manggis menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin *Frontiers in Pharmacology*, 2024
2. α -mangostin terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan menekan ekspresi gen proinflamasi (Alexandra et al., 2023).

Dengan demikian, hasil docking mendukung hipotesis bahwa senyawa aktif kulit buah manggis berpotensi sebagai agen antidiabetes melalui penghambatan enzim kunci dalam regulasi glukosa, dan layak dikembangkan lebih lanjut dalam formulasi terapi alami (Mahmudah et al., 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi *in silico* yang dilakukan terhadap senyawa bioaktif dalam kulit buah manggis, khususnya α -mangostin dan γ -mangostin, dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki potensi sebagai inhibitor alami terhadap enzim-enzim target dalam pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2, yaitu PPAR- γ , DPP-4, dan aldose reductase. Hal ini dibuktikan dari hasil molecular docking yang menunjukkan nilai afinitas ikatan yang kompetitif bahkan lebih rendah dibandingkan dengan ligan pembanding sintesis, serta stabilitas interaksi di situs aktif enzim.

Interaksi yang signifikan antara α -mangostin terhadap PPAR- γ dan DPP-4 mengindikasikan bahwa senyawa ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat degradasi hormon inkretin, dua mekanisme penting dalam pengendalian kadar glukosa darah. Selain itu, aktivitas γ -mangostin terhadap aldose reductase juga memberikan peluang untuk mencegah komplikasi mikrovaskuler yang sering terjadi pada pasien diabetes.

Penemuan ini memperkuat bukti bahwa kulit buah manggis dapat dijadikan sumber senyawa kandidat obat herbal antidiabetes, terutama sebagai bahan dasar dalam formulasi fitoterapi berbasis natural product. Namun demikian, validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis manusia masih diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas, keamanan, dan mekanisme kerja senyawa ini secara menyeluruh.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada atas dukungan sarana dan prasarana yang telah diberikan dalam penyusunan artikel ini. Terima kasih juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan kontribusi dalam bentuk data, referensi, maupun masukan ilmiah yang sangat berarti dalam proses penelitian ini. Semoga hasil studi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam untuk diabetes mellitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

Alexandra, F. D., Trinovita, E., Fatmaria, S., & Ysrafil, S. (2023). *Inventaris Tanaman Obat Antihiperglikemia Pada Laban Gambut Sebagai Terapi Komplementer (Pendekatan desain obat secara in vivo, in vitro dan in silico)*. Nas Media Pustaka.

Amin, S., Aryanti, R., & Aprilia, A. Y. (2023). Studi *In Silico* Senyawa yang Terkandung dalam Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Antikanker Payudara. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 3(September), 2964–6154. <https://zlab.umassmei>

Amin, S., Rusdaita, F. C., & Prasetiawati, R. (2024). *Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat*

Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates. 2(4), 331–341.

Hardianto, D. (2020). Telaah komprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(2), 304–317.

Harun, D. S. N. (2014). *Formulai dan Uji Aktivitas Antioksidan Krim Anti-Aging Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) dengan Metode DPPH (1, 1 Dipenil-2 PicrilHidrazil)*.

Mahmudah, R., Adnyana, I., & Sukandar, E. (2021). Molecular docking studies of α -mangostin, γ -mangostin, and xanthone on peroxisome proliferator-activated receptor gamma diphenyl peptidase-4 enzyme, and aldose reductase enzyme as an antidiabetic drug candidate. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 12(2), 196–208. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_255_20

Maligan, J. M., Chairunnisa, F., & Wulan, S. N. (2019). PERAN XANTHON KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) SEBAGAI AGEN ANTIHIPERGLIKEMIK. *Jurnal Ilmu Pangan Dan Hasil Pertanian*, 2(2), 99–106. <https://doi.org/10.26877/jjphp.v2i2.2813>

Obolskiy, D., Pischel, I., Siriwatanametanon, N., & Heinrich, M. (2009). *Garcinia mangostana* L.: a phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(8), 1047–1065.

Prasetyo, A. R. (n.d.). *PENGARUH PEMBERLAN EKSTRAK DAUN AFRIKA TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS DIABETES KRONIK*. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta_FK.

Prawesty, P., Adnyana, I. K., & Mulyani, Y. (2017). Prawesty: Aktivitas Antihiperglikemia dari Sediaan Sirup Konsentrat Kulit Buah Manggis (*Garciana manostana* L.). *Jurnal Farmasi Galenika*, 4, 68–76. <http://www.jfg.stfb.ac.id/index.php/jfg/article/view/89/71>