

Chemical Profile Study and Screening in Silico of Cyclooxygenase-2 Inhibitor Chemical Compounds from Ethanol Extract Of Mangosteen Fruit Peel (*Garcinia Mangostana* L.)

Harul Akbar¹, Ahmad Najib², Muammar Fawwaz³
Universitas Muslim Indonesia, Indonesia

haerul.akbar@gmail.com¹, ahma.najib@umi.ac.id²

Kata Kunci:

Garcinia Mangostana L, GC-MS, In Silico, cyclooxygenase-2.

Abstrak

Telah dilakukan penelitian studi profil kimia dan skrining in silico senyawa kimia inhibitor cyclooxygenase-2 dari ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Tujuan penelitian untuk mengetahui profil senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang berpotensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 dengan metode skrining in silico. Ekstraksi kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 3 hari kemudian disaring dan dikentalkan dengan rotary vacuum evaporator. Dihasilkan ekstrak dengan nilai rendemen 8%. Ekstrak yang dihasilkan diuji menggunakan instrumen GC-MS dengan kondisi sebagai berikut; suhu injektor 250°C, suhu oven awal 70°C, hingga 325°C dengan peningkatan 10°C/menit. Diperoleh 100 senyawa kimia dan dibuat bentuk struktur senyawa 2D dengan ACD/ChemSketch. Model enzim cyclooxygenase-2 diperoleh melalui situs Protein Data Bank (PDB) dengan kode 1CX2. Optimasi dilakukan dengan pada senyawa kimia dengan program Discovery Visual Studio. Proses docking dilakukan pada senyawa kimia dengan cyclooxygenase-2 sebagai target reseptor menggunakan metode Vina dengan bantuan program Pyrx. Nilai perubahan energi bebas (ΔG) dievaluasi sebagai hasil pendocking. Hasil docking menunjukkan bahwa Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) memiliki potensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 secara in silico dan yang memiliki perubahan energi bebas (ΔG) paling baik secara in silico yaitu oleana-11,13(18)-diene dengan perubahan energi bebas (ΔG) -12,500 kkal/mol.

Abstract

Chemical profile studies and screening in silico of cyclooxygenase-2 inhibitor chemical compounds from ethanol extract of mangosteen fruit peel (*Garcinia mangostana* L.). The purpose of the study was to determine the profile of chemical compounds contained in ethanol extract of mangosteen fruit peel (*Garcinia mangostana* L.) which has the potential to be a cyclooxygenase-2 inhibitor by the screening method in silico. The extraction of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) was carried out by maceration method using 96% ethanol solvent for 3 days then filtered and thickened with a rotary vacuum evaporator. An extract with a yield value of 8% is produced. The resulting extract was tested using the GC-MS instrument under the following conditions; injector temperature 250°C, initial oven temperature 70°C, up to 325°C in 10°C/min increments. 100 chemical compounds were obtained and a 2D compound structure was created with ACD/ChemSketch. The cyclooxygenase-2 enzyme model was obtained through the Protein Data Bank (PDB) site with the code 1CX2. Optimization is carried out on chemical compounds with the Discovery Visual Studio program. The docking process was carried out on chemical compounds with cyclooxygenase-2 as the receptor target using the Vina method with the help of the Pyrx program. The value of free energy change (ΔG) is evaluated as a result of docking. The docking results showed that the compound contained in the ethanol extract of mangosteen fruit peel (*Garcinia mangostana* L.) has the potential as an inhibitor of cyclooxygenase-2 in silico and the one that has the best free energy change (ΔG) in silico is oleana-11,13(18)-diene with a free energy change (ΔG) -12,500 kcal/mol.

Key Word:

Garcinia Mangostana L, GC-MS, In Silico, Cyclooxygenase-2.

Copyright © 2025 Harul Akbar, Ahmad Najib, Muammar Fawwaz

This work is licensed under an **Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0)**

PENDAHULUAN

Proses penemuan obat sangat memakan waktu, dengan tingkat ketidakberhasilan yang tinggi. Skrining dengan hasil yang baik telah terbukti menjadi alat yang sangat penting dalam jalur penemuan obat yang memungkinkan peneliti untuk menemukan senyawa target yang diinginkan melalui pemeriksaan pustaka kimia. Namun, biaya seluruh proses (terlebih lagi untuk kelompok akademis), banyaknya sumber kesalahan, dan tingkat keberhasilan yang relatif rendah secara keseluruhan setidaknya pada beberapa target

membutuhkan integrasi pendekatan eksperimental dan in silico. Desain obat dengan bantuan komputer ini dapat dilakukan dengan dua metode yang saling melengkapi, yaitu metode berbasis struktur (structure-based drug design) dan metode berbasis ligan (ligand-based drug design) atau desain obat de novo (molecular docking, virtual screening, pemetaan farmakofor, pencarian kesamaan, pemodelan QSAR, dinamika molekuler, dan pengembangan metode pembelajaran mesin). Metode in silico menggunakan pemodelan atau simulasi dengan bantuan komputasi dalam penemuan obat baru dinilai cukup efektif. Studi in silico memerlukan prosedur yang divalidasi untuk mengungkap kemungkinan interaksi senyawa ligan terhadap reseptor. Selain itu, studi in silico juga berguna dalam identifikasi senyawa bahan alam terhadap protein target.

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa dengan pendekatan in silico melalui metode molecular docking simulation mendukung aktivitas anticancer senyawa derivatif olmutinib. Dengan demikian pendekatan in silico akan diterapkan pula pada senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Salah satu tumbuhan obat Indonesia yang memiliki aktivitas farmakologis yaitu Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Selain daging buahnya yang lezat dan bergizi, faktanya kulit buah manggis berkhasiat dalam pengobatan bermacam penyakit. (Septiana et al., 2023)

Manggis mengandung 83% kulit buah, 15% daging buah, dan 2% berat biji. Kulit buah manggis merupakan produk samping kaya nutrisi yang mengandung 82,50% karbohidrat, 6,45% lemak, 3,02% protein, 2,17% abu, dan 2,17% gula. Kulit buah manggis mengandung beberapa senyawa fenolik yang bermanfaat dan fungsional bagi kesehatan, antara lain xanthone, benzofenon, tanin, flavonoid, dan antosianin. Terutama, xanthone banyak ditemukan di kulit buah manggis dibandingkan dengan fenolik lainnya. (Yuvanatemiya et al., 2022) Xanton utama yang banyak ditemukan dalam ekstrak kulit buah manggis adalah α -mangostin. (Septiana et al., 2023).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, secara in vivo menyatakan kandungan α -mangostin yang terkandung dalam kulit buah manggis memiliki aktivitas antiinflamasi setelah diberikan pada tikus secara intraperitoneal maupun oral. Senyawa α -mangostin bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat sekresi mediator proinflamasi dan sekresi IL-8 atau TNF- α . (Parmita et al., 2017) Selain itu, senyawa ini juga dapat menghambat aktivitas enzim cyclooxygenase-2 dan lipoxygenase, yang memiliki peran penting dalam proses inflamasi. (Septiana et al., 2023) selain α -mangostin, masih terdapat beberapa senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis yang berpotensi sebagai antiinflamasi terkait mekanismenya sebagai inhibitor cyclooxygenase-2. Berdasarkan uraian tersebut, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai studi profil kimia melalui skrining secara in silico terhadap senyawa kimia dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang memiliki potensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 serta uji antiinflamasi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap hewan uji mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi karagenan secara in vivo.

METODE

Preparasi Sampel

Sampel kulit buah manggis diambil di Kota Makassar. sampel yang telah diambil kemudian dibersihkan dari kotoran yang menempel dengan menggunakan air bersih dan dikeringkan menggunakan lemari pengering dengan suhu ± 500 C. Kemudian digiling, dan siap untuk diekstraksi. Serbuk kulit buah manggis dimasukkan ke dalam wadah maserasi, kemudian ditambahkan etanol hingga sampel terendam, didiamkan selama 3 hari dalam toples tertutup dan terhindar dari sinar matahari langsung sambil diaduk secara berkala, setelah 3 x 24 jam dilakukan penyaringan dan residu dimaserasi kembali dengan pelarut yang baru. Ekstrak kemudian diuapkan dengan rotary vacuum evaporator, sehingga diperoleh ekstrak kental.

Analisis menggunakan GCMS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)

Analisis yang digunakan untuk mengetahui profil kimia pada penelitian ini adalah instrumen GCMS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry). Kandungan masing-masing senyawa dalam sampel memiliki waktu retensi dan luas puncak pada kromatogram yang berbeda-beda, tergantung pada jenis senyawa yang dianalisis. Kondisi GC-MS yang digunakan adalah sebagai berikut: oven dengan suhu maksimum 325oC, dengan suhu awal 70oC dan dinaikkan secara bertahap 10oC/menit hingga mencapai 325oC dengan waktu yang dibutuhkan selama 40 menit. Fase gerak He (Helium), injeksi 1 mikroliter menggunakan suhu injeksi split 250oC, kolom kapiler dengan panjang kolom 30m, diameter 25 mm dan ukuran partikel 0,25 mikroliter. Deteksi kandungan kimia didasarkan pada evaluasi spektrum massa computer dari sampel melalui rasio puncak dan waktu retensi dan pencocokan, juga dengan mengikuti karakteristik fragmentasi pola spektrum massa kelas senyawa tertentu.

Proses Docking

Persiapan model enzim melibatkan pengunduhan model enzim dari Protein Data Bank (PDB), yang kode spesifik untuk enzim tersebut adalah 1CX2. Selain itu, model senyawa kimia diperoleh dari hasil analisis GCMS. Model senyawa kimia ini kemudian diubah menjadi struktur 2D menggunakan program ACD/ChemSketch dan disimpan dalam format MDL Molfiles [V2000] (*.mol). Selanjutnya, optimasi senyawa kimia dilakukan menggunakan program Discovery Visual Studio. Docking dilakukan dengan metode Vina menggunakan program PyRx. Terakhir, simulasi docking dilakukan menggunakan program Discovery Visual Studio.

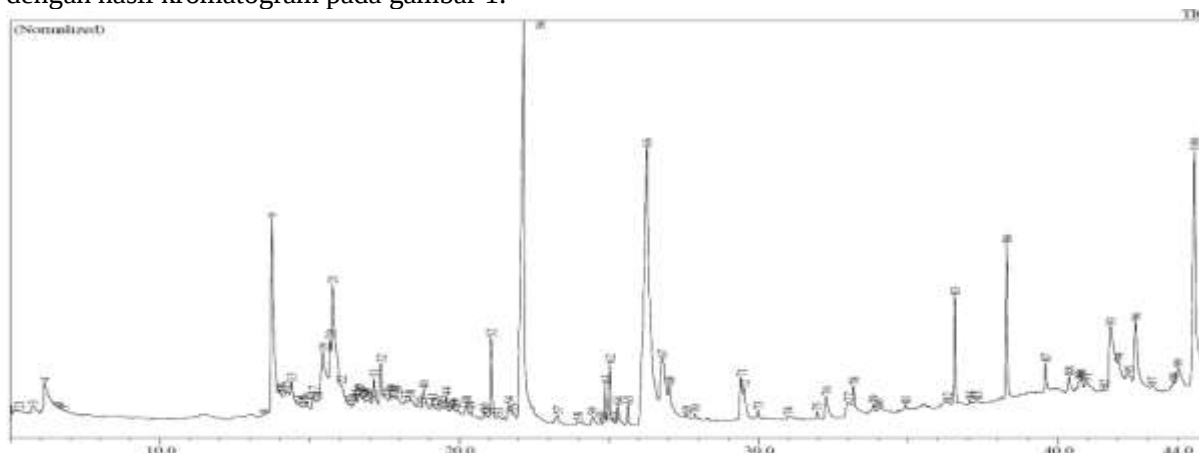
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kulit buah manggis (*Garcinia Mangostana* L.) mengandung beberapa senyawa fenolik yang bermanfaat dan fungsional bagi kesehatan, antara lain xanthone, benzofenon, tanin, flavonoid, dan antosianin. Terutama, xanthone banyak ditemukan di kulit buah manggis dibandingkan dengan fenolik lainnya.[6] Tujuan penelitian untuk mengetahui profil senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang berpotensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 dengan metode skrining in silico. Hasil yang diperoleh dari ekstraksi kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil ekstraksi dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Sample	Weight (kg)	Ethanol Solvent (mL)	Extract (g)	Yield Value
Kulit buah manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	1	1000	80	8%

Hasil ekstrak kemudian dianalisis menggunakan GC-MS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) dengan hasil kromatogram pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil kromatogram GCMS dari ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Selanjutnya hasil identifikasi senyawa kimia dapat dilihat secara lebih spesifik berdasarkan instrument GCMS pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil identifikasi senyawa kimia dari ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) menggunakan instrument GCMS

No	RT (Retention Time)	% Area	Suspected Compound
1	5,030	0,10%	trichloromethane
2	5,243	0,41%	methane, trichloro-
3	5,750	0,27%	styrene
4	6,136	1,65%	ethanol, 2-butoxy-
5	6,533	0,12%	ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-
6	6,625	0,13%	n,n'-di-tert-butylcarbodiimide
7	6,835	0,10%	thionyl chloride(dot) (cas)
8	13,475	0,19%	[5-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methanol
9	13,738	5,54%	copaene
10	14,008	0,30%	(z)-.gamma.-atlantone
11	14,058	0,28%	2,4-quinolinediol
12	14,263	1,19%	1-naphthalenol, 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl- (cas)
13	14,385	1,33%	caryophyllene
14	14,656	0,24%	aromandendrene

15	14,790	0,30%	alloaromadendrene (cas)
16	14,888	0,49%	cyclohexene, 4-[(1e)-1,5-dimethyl-1,4-hexadien-1-yl]-1-methyl-
17	15,118	0,66%	naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-7-methyl-4-methylene-1-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,4a.beta.,8a.alpha.)-
18	15,250	0,33%	8-heptadecene, 1-chloro-
19	15,440	3,08%	1,2,4-metheno-1h-indene, octahydro-1,7a-dimethyl-5-(1-methylethyl)-, [1s-(1.alpha.,2.alpha.,3a.beta.,4.alpha.,5.alpha.,7a.beta.
20	15,683	1,31%	.delta.-cadinene (cas)
21	15,761	5,50%	.alpha.-maaliene
22	16,050	1,37%	.alpha.-calacorene
23	16,360	0,29%	farnesyl acetone a
24	16,483	0,19%	2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate
25	16,550	0,29%	z-8-methyl-9-tetradecenoic acid
26	16,620	0,33%	(5s,6r,7s,10r)-7-isopropyl-2,10-dimethylspiro[4.5]dec-1-en-6-ol
27	16,673	0,58%	(-)-globulol
28	16,792	0,43%	(-)-guaiol
29	16,913	0,28%	pogostol
30	16,991	0,52%	(1s,3as,4s,5s,7ar,8r)-5-isopropyl-1,7a-dimethyloctahydro-1h-1,4-methanoinden-8-ol
31	17,147	1,07%	4a(2h)-naphthalenol, 1,3,4,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1s,4r,4as,8ar)-
32	17,377	1,66%	.tau.-cadinol
33	17,542	0,51%	i-propyl 11,12-methylene-octadecanoate
34	17,693	0,43%	nonyl 2-methylpropanoate
35	17,784	0,51%	naphthalene, 1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-
36	17,903	0,95%	benzenepropanol, 4-hydroxy-3-methoxy-
37	18,208	0,62%	2,6,10-dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-, (e,e)-
38	18,358	1,03%	tetradecanoic acid
39	18,700	0,39%	4,8,12-trimethyltridec-3-enoic acid, methyl ester
40	18,801	0,98%	tetradecanoic acid
41	19,085	0,47%	trans-geranylgeraniol
42	19,225	0,18%	cyclopropanedodecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester
43	19,398	0,45%	tetradecanal
44	19,566	0,39%	neophytadiene
45	19,700	0,09%	2-pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-
46	19,785	0,29%	01297107001 tetraeurin - a - diol
47	19,938	0,21%	3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1-ol
48	20,232	0,30%	9-octadecenoic acid (z)-
49	20,386	0,10%	1-hexadecanol
50	20,844	0,08%	(e,e)-7,11,15-trimethyl-3-methylene-hexadeca-1,6,10,14-tetraene
51	20,913	0,08%	linoleyl pentadecylate
52	21,067	1,14%	hexadecanoic acid, methyl ester (cas)
53	21,307	0,10%	5-(3-hydroxypropyl)-2,3-dimethoxyphenol
54	21,652	0,41%	palmitoleic acid
55	21,803	0,18%	(e,e,e)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-1,3,6,10,14-pentaene
56	22,155	12,60%	n-hexadecanoic acid
57	23,278	0,20%	methyl pentachlorostearate
58	23,965	0,12%	2-hydroxycyclopentadecanone #
59	24,450	0,27%	heptadecanoic acid (cas)
60	24,741	0,07%	n-nonadecanol-1
61	24,874	0,61%	9,12-octadecadienoic acid (z,z)-, methyl ester
62	25,026	0,94%	9-octadecenoic acid (z)-, methyl ester
63	25,175	0,07%	11-octadecenoic acid, methyl ester
64	25,295	0,41%	2-hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl-, [r-[r*,r*-(e)]]-
65	25,636	0,29%	methyl stearate
66	26,265	14,69%	cis-vaccenic acid
67	26,780	3,05%	octadecanoic acid
68	27,019	1,31%	(2e,6e,10e)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl formate
69	27,575	0,09%	2-isopropenyl-5-methyl-hex-4-enal
70	27,880	0,08%	eicosanal-
71	29,419	0,97%	isopropyl linoleate
72	29,519	0,77%	9-tricosene, (z)-
73	29,988	0,13%	hexadecanal
74	30,992	0,11%	eicosanoic acid
75	31,960	0,13%	eicosanal-
76	32,255	0,59%	cyclohexane, 1,3,5-triphenyl-

77	33,005	0,54%	zeranol
78	33,179	0,50%	celidoniol, deoxy-
79	33,839	0,14%	1,2-benzenedicarboxylic acid, ditridecyl ester
80	34,005	0,21%	9,12-octadecadienoic acid (z,z)-, methyl ester
81	34,913	0,09%	tetratetracontane
82	36,304	0,22%	3-phenylpropanoic acid, dodec-9-ynyl ester
83	36,559	1,32%	tetracontane
84	37,066	0,07%	tetracosanoic acid, methyl ester
85	37,310	0,08%	1,3-benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl) ester
86	38,289	2,10%	2,6,10,14,18,22-tetracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-e)-
87	39,595	0,43%	tetracontane
88	40,371	0,37%	oleana-11,13(18)-diene
89	40,725	0,20%	1,1':3',1"-terphenyl, 5'-phenyl-
90	40,784	0,24%	.beta.-copaen-4 .alpha.-ol
91	40,963	0,34%	2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl-, acetate, (e,e,e)-
92	41,541	0,06%	3beta-acetoxystigmasta-4,6,22-triene
93	41,761	3,29%	8,9-dimethoxy-1,2,3,6,11,11a-hexahydrobenzo[5,6] cyclohepta[1,2,3-c,d]thieno[3,2-c]pyridine-1-carbonitrile
94	42,029	1,11%	.beta.-tocopherol
95	42,368	0,84%	.beta.-tocopherol
96	42,596	2,58%	(r)-2,8-dimethyl-2-((3e,7e)-4,8,12-trimethyltrideca-3,7,11-trien-1-yl) chroman-6-ol
97	43,154	0,09%	.beta.-sitosterol acetate
98	43,872	0,15%	cholest-5-en-3-ol (3.beta.)- (cas)
99	44,025	0,90%	vitamin e
100	44,573	6,18%	(r)-2,7,8-trimethyl-2-((3e,7e)-4,8,12-trimethyltrideca-3,7,11-trien-1-yl)chroman-6-ol

Data hasil pendocking antara senyawa kimia dari ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan cyclooxygenase-2 dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. hasil pendocking antara senyawa kimia dari ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan cyclooxygenase-2 (kkal/mol)

No	Nama Komponen Kimia	Perubahan Energi Bebas (ΔG) (kkal/mol)	Ket
1	<i>trichloromethane</i>	-3.700	(+)
2	<i>methane, trichloro-</i>	-3.700	(+)
3	<i>styrene</i>	-5.700	(+)
4	<i>ethanol, 2-butoxy-</i>	-4.400	(+)
5	<i>ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-</i>	-3.800	(+)
6	<i>n,n'-di-tert-butylcarbodiimide</i>	-5.100	(+)
7	<i>thionyl chloride(dot) (cas)</i>	-3.200	(+)
8	<i>[5-hydroxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol</i>	-4.900	(+)
9	<i>copaene</i>	-6.600	(+)
10	<i>(z)-.gamma.-atlantone</i>	-5.700	(+)
11	<i>2,4-quinolinediol</i>	-6.800	(+)
12	<i>1-naphthalenol, 1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl- (cas)</i>	-7.800	(+)
13	<i>caryophyllene</i>	-7.500	(+)
14	<i>aromadendrene</i>	-7.700	(+)
15	<i>alloaromadendrene (cas)</i>	-7.700	(+)
16	<i>cyclohexene, 4-[(1e)-1,5-dimethyl-1,4-hexadien-1-yl]-1-methyl-</i>	-6.500	(+)
17	<i>naphthalene, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-7-methyl-4-methylene-1-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,4a.beta.,8a.alpha.)-</i>	-8.200	(+)
18	<i>8-heptadecene, 1-chloro-</i>	-4.900	(+)
19	<i>1,2,4-metheno-1h-indene, octahydro-1,7a-dimethyl-5-(1-methylethyl)-, [1s-(1.alpha.,2.alpha.,3a.beta.,4.alpha.,5.alpha.,7a.beta.)</i>	-6.800	(+)
20	<i>.delta.-cadinene (cas)</i>	-7.100	(+)
21	<i>.alpha.-maaliene</i>	-7.900	(+)
22	<i>.alpha.-calacorene</i>	-7.300	(+)
23	<i>farnesyl acetone a</i>	-6.500	(+)
24	<i>2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate</i>	-6.000	(+)
25	<i>z-8-methyl-9-tetradecenoic acid</i>	-5.200	(+)
26	<i>(5s,6r,7s,10r)-7-isopropyl-2,10-dimethylspiro[4.5]dec-1-en-6-ol</i>	-7.800	(+)
27	<i>(-)-globulol</i>	-7.800	(+)
28	<i>(-)-guaiol</i>	-8.100	(+)
29	<i>pogostol</i>	-8.500	(+)
30	<i>(1s,3as,4s,5s,7ar,8r)-5-isopropyl-1,7a-dimethyloctahydro-1h-1,4-methanoinden-</i>	-7.100	(+)

	8-ol		
31	4a(2h)-naphthalenol, 1,3,4,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1s,4r,4as,8ar)-	-7.300	(+)
32	.tau.-cadinol	-7.300	(+)
33	i-propyl 11,12-methylene-octadecanoate	-5.700	(+)
34	nonyl 2-methylpropanoate	-4.900	(+)
35	naphthalene, 1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-	-7.600	(+)
36	benzenepropanol, 4-hydroxy-3-methoxy-	-6.000	(+)
37	2,6,10-dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-, (e,e)-	-6.900	(+)
38	tetradecanoic acid	-6.100	(+)
39	4,8,12-trimethyltridec-3-enoic acid, methyl ester	-5.600	(+)
40	tetradecanoic acid	-5.400	(+)
41	trans-geranylgeraniol	-6.200	(+)
42	cyclopropanedodecanoic acid, 2-octyl-, methyl ester	-5.700	(+)
43	tetradecanal	-5.500	(+)
44	neophytadiene	-5.400	(+)
45	2-pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-	-5.900	(+)
46	01297107001 tetraneurin - a - diol	-8.000	(+)
47	3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	-7.200	(+)
48	9-octadecenoic acid (z)-	-5.800	(+)
49	1-hexadecanol	-5.100	(+)
50	(e,e)-7,11,15-trimethyl-3-methylene-hexadeca-1,6,10,14-tetraene	-6.900	(+)
51	linoleyl pentadecylate	-5.100	(+)
52	hexadecanoic acid, methyl ester (cas)	-4.800	(+)
53	5-(3-hydroxypropyl)-2,3-dimethoxyphenol	-6.600	(+)
54	palmitoleic acid	-6.000	(+)
55	(e,e,e)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-1,3,6,10,14-pentaene	-7.400	(+)
56	n-hexadecanoic acid	-6.300	(+)
57	methyl pentachlorostearate	-6.100	(+)
58	2-hydroxycyclopentadecanone #	-7.500	(+)
59	heptadecanoic acid (cas)	-5.200	(+)
60	n-nonadecanol-1	-5.700	(+)
61	9,12-octadecadienoic acid (z,z)-, methyl ester	-5.100	(+)
62	9-octadecenoic acid (z)-, methyl ester	-5.100	(+)
63	11-octadecenoic acid, methyl ester	-5.500	(+)
64	2-hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl-, [r-[r*,r*-(e)]]-	-6.000	(+)
65	methyl stearate	-5.500	(+)
66	cis-vaccenic acid	-5.800	(+)
67	octadecanoic acid	-5.700	(+)
68	(2e,6e,10e)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl formate	-6.500	(+)
69	2-isopropenyl-5-methyl-hex-4-enal	-6.100	(+)
70	eicosanal-	-5.000	(+)
71	isopropyl linoleate	-5.900	(+)
72	9-tricosene, (z)-	-5.900	(+)
73	hexadecanal	-5.300	(+)
74	eicosanoic acid	-5.300	(+)
75	eicosanal-	-4.700	(+)
76	cyclohexane, 1,3,5-triphenyl-	-9.200	(+)
77	zeranol	-9.100	(+)
78	celidoniol, deoxy-	-5.600	(+)
79	1,2-benzenedicarboxylic acid, ditiidecyl ester	-6.400	(+)
80	9,12-octadecadienoic acid (z,z)-, methyl ester	-5.000	(+)
81	tetratetracontane	-4.700	(+)
82	3-phenylpropanoic acid, dodec-9-ynyl ester	-7.200	(+)
83	tetracontane	-5.800	(+)
84	tetracosanoic acid, methyl ester	-5.500	(+)
85	1,3-benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	-6.900	(+)
86	2,6,10,14,18,22-tetracosahexaene, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-e)-	-7.200	(+)
87	tetracontane	-4.500	(+)
88	oleana-11,13(18)-diene	-12.500	(+)
89	1,1':3',1''-terphenyl, 5'-phenyl-	-9.800	(+)
90	.beta.-copaen-4 .alpha.-ol	-7.400	(+)
91	2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl-, acetate, (e,e,e)-	-6.600	(+)
92	3beta-acetoxystigmasta-4,6,22-triene	-9.600	(+)
93	8,9-dimethoxy-1,2,3,6,11,11a-hexahydrobenzo[5,6]cyclohepta[1,2,3-c,d]thieno[3,2-c]pyridine-1-carbonitrile	-8.300	(+)

94	.beta.-tocopherol	-8.300	(+)
95	.beta.-tocopherol	-8.100	(+)
96	(<i>r</i>)-2,8-dimethyl-2-((3 <i>e</i> ,7 <i>e</i>)-4,8,12-trimethyltrideca-3,7,11-trien-1-yl)chroman-6-ol	-8.800	(+)
97	.beta.-sitosterol acetate	-8.400	(+)
98	cholest-5-en-3-ol (3.beta.)- (cas)	-8.700	(+)
99	vitamin e	-7.800	(+)
100	(<i>r</i>)-2,7,8-trimethyl-2-((3 <i>e</i> ,7 <i>e</i>)-4,8,12-trimethyltrideca-3,7,11-trien-1-yl)chroman-6-ol	-8.800	(+)

Catatan : (+) aktif sebagai inhibitor cyclooxygenase-2

Pembahasan

Penapisan in silico dalam kaitannya dengan penyakit dilakukan untuk menemukan inhibitor potensial. Kelebihan dari penapisan in silico adalah kemampuannya untuk membedakan senyawa aktif dan inaktif sehingga hal ini dapat menghemat waktu dan sumberdaya lainnya. Penapisan in silico melibatkan sejumlah besar data molekul dan mengurutkannya dari yang terbaik hingga yang terburuk, bahkan ada beberapa diantaranya yang tidak bisa berikatan dengan reseptor sehingga tidak bisa lilibatkan dalam percobaan selanjutnya. Peradangan merupakan proses alami yang terjadi sebagai respons terhadap agen berbahaya, seperti infeksi mikroba, cedera fisik, stres oksidatif, dan fenomena lainnya. Proses ini melibatkan produksi mediator inflamasi oleh enzim siklooksigenase-2 (COX-2), yang mengubah asam arakidonat bebas menjadi prostaglandin. Prostaglandin ini dikaitkan dengan gangguan inflamasi akut dan kronis.

Enzim cyclooxygenase merupakan enzim yang mengkatalis pembentukan prostaglandin, suatu mediator inflamasi, produk metabolisme asam arakidonat. Enzim cyclooxygenase terdiri dari 2 isoenzim yaitu: cyclooxygenase-1 dan cyclooxygenase-2. Enzim cyclooxygenase-1 bersifat konstitutif untuk memelihara fisiologi normal dan homeostatis, sedangkan cyclooxygenase-2 merupakan enzim yang terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi. Tujuan penelitian untuk mengetahui profil senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang berpotensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 dengan metode skrining in silico. Dalam penghambatan molekuler, dua unsur utama yang berperan adalah senyawa kimia sebagai ligan dan protein sebagai reseptor. Dua unsur ini akan diikat secara in silico dengan beberapa perangkat lunak tertentu.

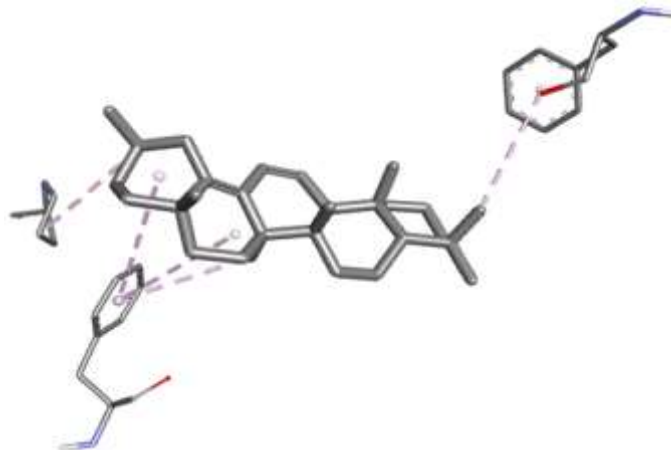
Penelitian ini menggunakan senyawa kimia pada kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) karena senyawa kimia pada tumbuhan ini telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat pengeluaran COX-2. Senyawa kimia tersebut diperoleh dengan analisis menggunakan instrumen GCMS (Gas Chromatography-Mass Spectrometry). Kandungan setiap senyawa dalam sampel memiliki waktu retensi dan luas area puncak pada kromatogram yang berbeda-beda sesuai dengan jenis senyawa yang dianalisis. Untuk struktur 3D enzim cyclooxygenase-2 dapat diunduh pada situs Protein Data Bank (PDB) dengan kode 1CX2. Enzim tersebut diunduh dalam format *.pdb file, kemudian dilakukan preparasi reseptor dengan aplikasi Discovery Studio Visualizer (DSV) dengan cara membuka aplikasi DSV kemudian Open File PDB yang telah diunduh sebelumnya. Jika telah terbuka, ubah tampilan menjadi publication quality. Selanjutnya menghapus atau menghilangkan molekul-molekul yang masih berikatan pada protein seperti molekul air maupun ligan-ligan yang masih berikatan. Lalu disave dengan format *.pdb.

Proses docking dilakukan dengan metode Vina menggunakan aplikasi PyRx. Reseptor 1CX2 serta ligan yang telah disiapkan dibuka pada aplikasi PyRX. Setelah reseptor siap maka ligan dimasukkan pada menu open babel untuk dilakukan optimasi minimisasi dalam rangka perbaikan muatan. Hal ini dimaksudkan untuk meminimasi energi dalam rangka mencari energi optimum terkecil dengan keadaan struktur berada dalam konformasi yang paling stabil untuk penambatan. Dari hasil optimasi ini terlihat adanya pergeseran posisi struktur. Nilai perubahan energi bebas (ΔG) dievaluasi sebagai hasil pendocking. ΔG yaitu energi bebas Gibbs (kkal/mol) menunjukkan kestabilan interaksi (ikatan) ligan dengan reseptor COX-2 pada binding site. Nilai perubahan energi bebas (ΔG) berkaitan dengan afinitas ligan terhadap protein, dimana energi terendah menunjukkan ikatan dari konformasi yang paling stabil dan optimum untuk perancangan obat.

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat diketahui senyawa kimia yang memiliki aktifitas inhibitor cyclooxygenase-2 dengan perubahan energi bebas (ΔG) yang lebih rendah yaitu oleana-11,13(18)-diene dengan perubahan energi bebas (ΔG) -12.500 kkal/mol dengan RMSD 0,00. Senyawa tersebut merupakan golongan senyawa terpenoid tepatnya triterpenoid dengan rumus kimia C₃₀H₄₈. Terpenoid dapat mengurangi inflamasi dengan cara menghambat ekspresi enzim COX-2 dan iNOS. Mekanisme lain terpenoid sebagai anti inflamasi yaitu menekan produksi PGE₂ yang diinduksi LPS dan mengurangi produksi leukotrien B₄ (LTB₄) dan tromboxan B₂ (TXB₂). Hasil pendocking senyawa oleana-11,13 (18)-diene dapat dilihat pada gambar 2.

Secara umum terjadinya interaksi langsung antara suatu makromolekul protei (reseptor) dengan suatu

ligan merupakan factor penting dalam pembentukan kompleks ligan-reseptor. Jenis interaksi di dalam kompleks obat reseptor sama dengan interaksi antar molekul-molekul organik lainnya yaitu ikatan kovalen, interaksi ionic, interaksi dipol-dipol, ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi van der waals. Pembentukan ikatan secara spontan antar atom terjadi dengan penurunan energi bebas (ΔG) bertanda negatif. $\Delta G < 0$ reaksi berjalan spontan (reaksi berjalan ke produk). $\Delta G = 0$ reaksi berjalan reversibel. $\Delta G > 0$ reaksi tidak terjadi (reaksi berjalan ke arah reaktan). Semakin kecil nilai ΔG , semakin kuat ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor, dan semakin stabil.



Gambar 2. Hasil visualisasi hasil docking oleana-11,13(18)-diene terhadap enzim cyclooxygenase-2

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) memiliki potensi sebagai inhibitor cyclooxygenase-2 secara in silico dan yang memiliki perubahan energi bebas (ΔG) paling baik secara in silico yaitu oleana-11,13(18)-diene dengan perubahan energi bebas (ΔG) -12,500 kkal/mol.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, B., Shah, M., & Choi, S. (2019). Oceans as a source of immunotherapy. *Marine Drugs*, 17(5), 282.
- Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology*, 2(1), 22-30.
- Fawwaz, M., Mishiro, K., Purwono, B., Nishii, R., & Ogawa, K. (2024). Synthesis and evaluation of a rociletinib analog as prospective imaging double mutation L858R/T790M in non-small cell lung cancer. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 12(2), 231-242.
- Fawwaz, M., Purwono, B., Sidiq, Y., Arwansyah, Arsul, M. I., Fitriana, ... & Baits, M. (2024). Anti-inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Activities with Molecular Docking Studies of *Vitex Trifolia* L. Targeting Human COX-2 and Peroxiredoxin-5. *ChemistrySelect*, 9(39), e202403834.
- Gunter, N. V., Teh, S. S., Lim, Y. M., & Mah, S. H. (2020). Natural xanthenes and skin inflammatory diseases: Multitargeting mechanisms of action and potential application. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 594202.
- Handayani, V. (2022). Chemoprofiling of active n-hexane fraction as alpha-glucosidase inhibitors from Kanunang (*Cordia myxa* L.) leaves from Enrekang South Sulawesi. *Journal of Global Pharma Technology*, 11(11), 266-270.
- Jia, P., Pei, J., Wang, G., Pan, X., Zhu, Y., Wu, Y., & Ouyang, L. (2022). The roles of computer-aided drug synthesis in drug development. *Green Synthesis and Catalysis*, 3(1), 11-24.
- Najib, A., Malik, A., & Sumartono, S. (2023). In Silico Screening Inhibitors Histamine H2 Chemical Compounds in Licorice Plants (*Glycyrrhiza glabra* L.) Using Autodock Vina. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 10(3), 61-66.
- Rizaldy, D., Hartati, R., Nadhifa, T., & Fidrianny, I. (2021). Chemical compounds and pharmacological activities of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.)—Updated review. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 12(2), 2503-2516.
- Singh, N., Chaput, L., & Villoutreix, B. O. (2020). Fast rescoring protocols to improve the performance of structure-based virtual screening performed on protein–protein interfaces. *Journal of chemical*

information and modeling, 60(8), 3910-3934.

- Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S. S., Prameswari, N., ... & Aulifa, D. L. (2023). In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 212-224.
- Yuvanatemiya, V., Srean, P., Klangbud, W. K., Venkatachalam, K., Wongsu, J., Parametthanuwat, T., & Charoenphun, N. (2022). A review of the influence of various extraction techniques and the biological effects of the xanthenes from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) pericarps. *Molecules*, 27(24), 8775.
- Zonouz, A. M., Rahbardar, M. G., & Hosseinzadeh, H. (2023). Antidotal and protective effects of mangosteen (*Garcinia mangostana*) against natural and chemical toxicities: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 26(5), 492.