

**Analisis Penambatan Molekuler Senyawa Mangiferin dari Mahkota Dewa  
(*Phaleria macrocarpa*) terhadap Sap 5 *Candida albicans***

**Molecular Docking Analysis of Mangiferin Compound from Mahkota Dewa  
(*Phaleria macrocarpa*) against Sap 5 *Candida albicans***

**Gusnia Meilin Gholam\***

Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB University, Bogor, 16680,  
Indonesia

\*Email Korespondensi: [gusnia\\_26@apps.ipb.ac.id](mailto:gusnia_26@apps.ipb.ac.id) s

**Abstrak**

*Candida albicans* (*C. albicans*) merupakan mikroorganisme komensal. Namun, *C. albicans* dapat berubah menjadi sifat patogen apabila disebabkan oleh beberapa faktor, sehingga perlu adanya penemuan senyawa-senyawa yang efektif untuk dapat menghambat *C. albicans* dengan spesifik pada target tertentu dari *C. albicans* sendiri. Kami memilih Sap 5 sebagai target dari penambatan, disebabkan erat kaitannya Sap 5 dengan terjadinya invasi jaringan. Tujuan dari penelitian ini adalah memberikan hasil berupa apakah terdapat interaksi yang kuat antara senyawa Mangiferin dengan reseptor Sap 5 *C. albicans* dengan melihat energi bebas Gibbs, agar nanti dapat dilanjutkan dengan uji *In vitro*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah preparasi reseptor dan ligan, validasi Gridbox, Penambatan dan Visualisasi hasil. Hasil yang diperoleh dari penambatan senyawa Mangiferin dengan reseptor Sap 5 pada energi bebas Gibbs pada ulangan ke satu sebesar -8.6190 Kcal/mol. Namun, hasil yang stabil dalam penambatan senyawa Mangiferin dengan Sap 5 yaitu berada pada nilai -8.6170 Kcal/mol.

**Kata Kunci:** *Candida albicans*, Penambatan, In silico, Mangiferin, Sap 5

**Abstract**

*Candida albicans* (*C. albicans*) is one of commensal microorganisms. However, *C. albicans* can be a pathogen caused by several factors. In that case, it is necessary to establish compounds that effectively inhibit *C. albicans* with specific targets. This study used Sap 5 as the target for molecular docking because Sap 5 is related to tissue invasion. This study aimed to see the interaction between Mangiferin and the Sap 5 receptor of *C. albicans* by binding energy as the parameter so the research can be

continued *In vitro*. The methods of this research are receptor and ligand preparation, Gridbox validation, molecular docking, and visualization. Mangiferin has -8.6190 Kcal/mol binding energy when bound with Sap 5 on the first try but is stable on -8.6179 Kcal/mol.

**Keywords:** *Candida albicans*, Docking, In silico, Mangiferin, Sap 5

---

**Received:** 14 December 2022

**Accepted:** 18 May 2023

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1065>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

#### How to Cite:

Gholam, G.M., 2023. Analisis Penambatan Molekuler Senyawa Mangiferin dari Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap Sap 5 *Candida albicans*. *J. Sains Kes.*, 5(3). 350-357. **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1065>

## 1 Pendahuluan

Beberapa tahun belakangan ini, pendekatan teknologi yang diterapkan melalui uji *In silico* dibuat agar dapat membantu dan memandu menemukan obat baru (kandidat obat). Pendekatan *In silico* juga digunakan dalam pencarian dan perbaikan molekul baru, seperti halnya dalam melihat analisis afinitas, prediksi faktor farmakokinetik, toksisitas dan karakterisasi fisik-kimia. Dengan demikian, *In silico* sangat membantu dalam dunia farmakologis dan penelitian yang bersifat praklinis, selain itu metode ini tentu dapat mengurangi biaya seperti peralatan dan bahan pada tahap awal penemuan obat. Pada akhirnya, analisis komputasi dapat dianggap sebagai alternatif dalam penemuan obat sebelum masuk uji laboratorium, metode *in silico* juga memberikan dampak terhadap pengurangan pada penggunaan hewan coba dalam eksperimen ilmiah dan secara tidak langsung terlibat dalam mengurangi beban ekonomi [1].

*Candida albicans* (*C. albicans*) adalah mikroorganisme komensal dan merupakan bagian mikrobiota normal. Namun, diketahui *C. albicans* dapat menjadi patogen, apabila ada

beberapa faktor yang mengganggu dalam hubungan antara mikroorganisme dengan sel inang manusia. *Secreted aspartic proteinase* (Sap) menjadi faktor virulensi yang penting dalam keberlangsungan hidup dari *C. albicans*. *C. albicans* memiliki keluarga Sap sebanyak 10 protein dengan pembagian Sap 1-8 disekresikan ke lingkungan ekstraseluler, sedangkan Sap9-10 protein yang terikat membran. Sap 5 dilaporkan paling penting terhadap keberlangsungan hidup *C. albicans* karena terkait dengan invasi jaringan [1], [2]. Penelitian ini menggunakan ligan Mangiferin yang berada di Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*). Sejak dahulu, tanaman herbal telah banyak digunakan sebagai pengobatan tradisional berbagai penyakit [3]. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis dan memberikan visualisasi interaksi antara senyawa Mangiferin dengan reseptor Sap 5 dari *Candida albicans*. Hasil dari penelitian analisis interaksi ini, diharapkan dapat dijadikan acuan dalam pengujian lanjutan secara *In vitro*.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop HP 250 G5 Notebook PC dengan sistem operasi Windows 10 Professional 64-bit dan spesifikasi prosesor Intel® Core™ i3-6006U. Dilengkapi dengan 4,00 GB RAM dan software untuk simulasi penambatan molekuler menggunakan YASARA Structure dan BIOVIA Discovery studio 2021 untuk visualisasi.

Bahan yang digunakan adalah Reseptor Sap 5 dari *Candida albicans* yang diunduh dalam format file (.pdb) dari (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode 2QZX. ligan uji Mangiferin (CID: [5281647](#)).

### 2.2 Prosedur

#### 2.2.1 Preparasi Reseptor dan Ligan

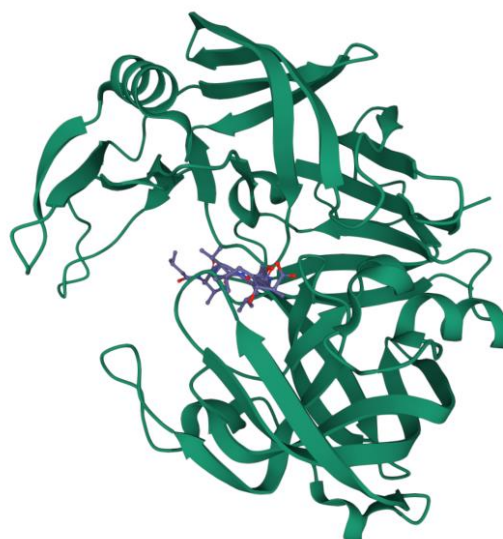
Preparasi reseptor yang telah diunduh dengan menggunakan YASARA untuk menghapus molekul air, pemisahan Chain A dengan Chain B, penambahan atom hidrogen, dan penghilangan residu-residu lain yang tidak diperlukan dalam proses penambatan, kemudian disimpan dalam bentuk (.pdb). Protein 2QZX (Gambar 1) dengan resolusi 2.50 Å memiliki ligan yang tertambat bersama protein saat pengkristalan protein yaitu Pepstatin. Ligan tersebut dipisahkan untuk tahap validasi gridbox [4], [5]. Ligan uji Mangiferin (CID: [5281647](#)) [6] yang diunduh 3D dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format pengunduhan (.sdf). Ligan dipreparasi menggunakan YASARA untuk penambahan atom hidrogen dan dilakukan *energy minimization*, lalu disimpan dalam format (ligand.sdf) [7], [8].

#### 2.2.2 Validasi Gridbox

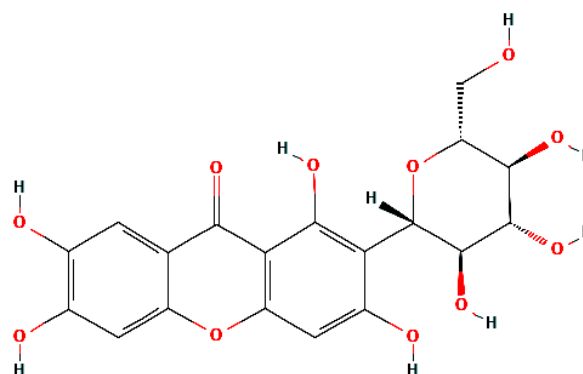
Validasi ulang (*redocking*) dilakukan untuk menentukan besar Gridbox yang mirip dengan posisi ligan hasil kristalografi (alami). Rentang ukuran yang digunakan yaitu dimulai dari 0.5 Å sampai 5 Å dengan interval 0.5 Å. Validasi ini mencari nilai RMSD kurang dari 2 Å dan energi bebas tertinggi. File untuk menjalankan perintah yaitu dock\_run.mcr dengan runs=100 [9], [10].

#### 2.2.3 Penambatan dan Visualisasi Reseptor-ligan

Penambatan reseptor dengan ligan menggunakan dock\_run.mcr yang tersedia pada YASARA Structure, sedangkan medan gaya yang digunakan yaitu Amber14. Ligan uji yang telah disiapkan, ditambatkan pada situs aktif dari Sap 5. Penambatan dilakukan dengan runs=100, secara otomatis hasil dari penambatan telah diurutkan berdasarkan pada energi ikat terkuat (kcal/mol) [9]. Visualisasi hasil menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021 untuk dapat melihat secara 2D dan 3D pada ikatan-ikatan yang terbentuk [4], [11], [12].



Gambar 1 Struktur 3D reseptor *Secreted aspartic proteinase* (Sap) 5 dari *Candida albicans*

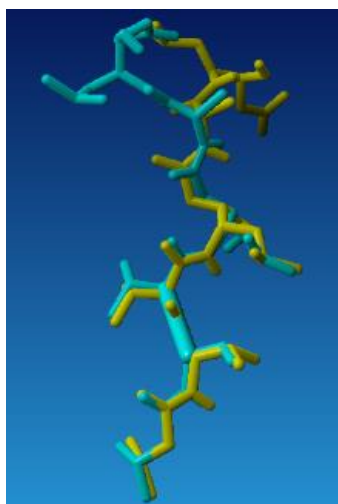


Gambar 2 Struktur 2D ligan uji Mangiferin (CID: [5281647](#))

### 3 Hasil dan Pembahasan

Preparasi dilakukan terhadap reseptor maupun ligan uji. Nilai energi minimasi pada ligan uji tercatat pada angka -27.72 kJ/mol, menurut Rachmania [13] menyebutkan bahwa optimasi dilakukan untuk mengubah geometri dari molekul energi yang lebih rendah dari suatu sistem, sehingga didapatkan konformasi yang lebih stabil. Kemudian kami melakukan validasi gridbox untuk menentukan ukuran yang digunakan dalam penambatan dengan ligan uji. RMSD menjadi parameter yang dihitung terkait validasi.

Validasi yang merujuk pada parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD yang diambil adalah  $\leq 2 \text{ \AA}$  [14], [15], [16]. Validasi dilakukan menggunakan Pepstatin, yang diketahui sebagai ligan hasil kristalografi [2]. Validasi dimulai dari rentang 0.5 sampai 5  $\text{\AA}$  dengan pengulangan sebanyak 1 kali. Gambar 3 menunjukkan visualisasi pada rentang 4.5  $\text{\AA}$  dengan nilai RMSD sebesar 0  $\text{\AA}$  dan nilai skor *redocking* yaitu -9.6180 Kcal/mol. Maka dari itu, ukuran Gridbox 4.5  $\text{\AA}$  akan digunakan dalam penambatan dengan ligan uji senyawa Mangiferin.



Gambar 3 Pepstatin (ligan hasil kristalografi) berwarna Cyan dan warna yellow hasil dari penambatan ulang (*redocking*) Pepstatin

Penambatan adalah salah satu metode *In silico* untuk melakukan simulasi untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor [13]. Penambatan ligan uji dilakukan

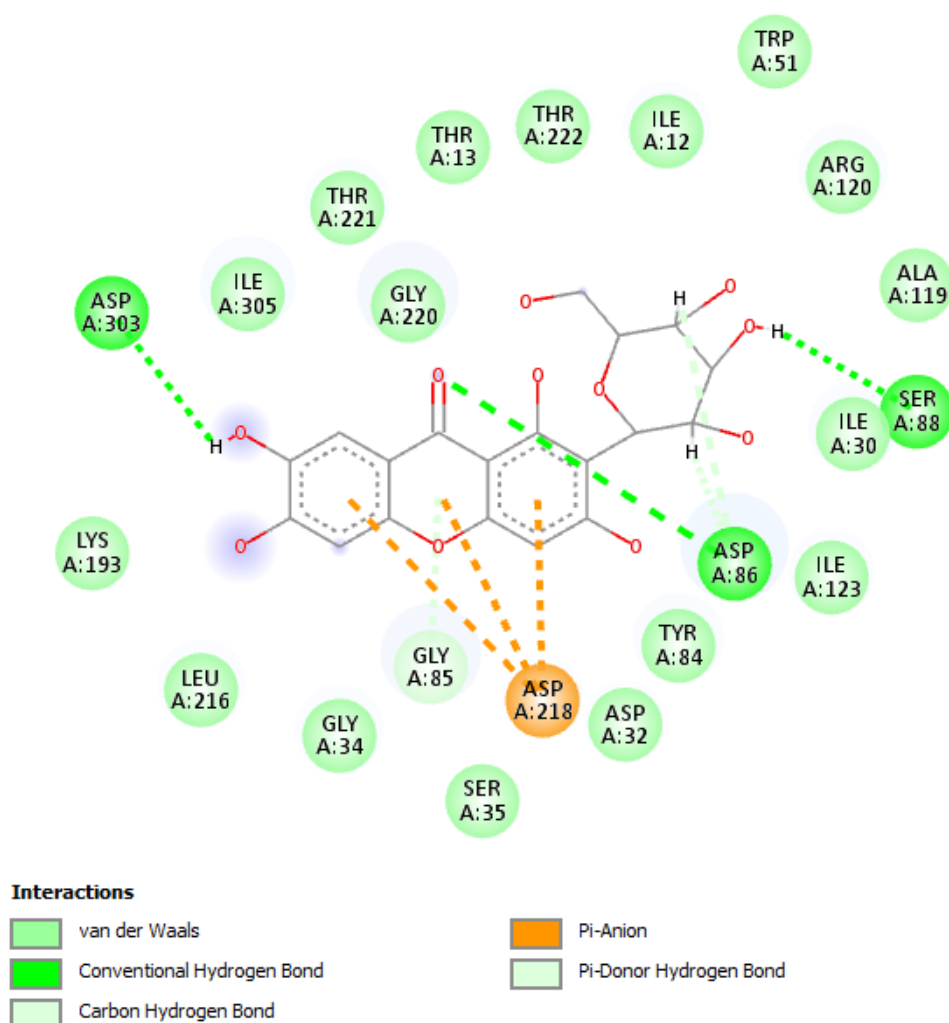
pada daerah kantung reseptor yang sebelumnya telah tertambat oleh ligan hasil kristalografi dan residu katalitik reseptor yaitu Asp32 dan Asp218 [2]. Senyawa Mangiferin yang ditambatkan terhadap reseptor Sap 5 dengan hasil yang telah kami ringkas pada Tabel 1.

Parameter yang digunakan untuk melihat kestabilan yang ditentukan adalah energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dan dengan melihat interaksi ikatan yang terbentuk [13]. Energi bebas Gibbs merupakan ukuran kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan reseptor [17]. Ligan uji, senyawa Mangiferin dilakukan penambatan berulang sebanyak sepuluh kali. Tabel 1 menunjukkan bahwa ulangan pertama mempunyai nilai yang berbeda dengan ulangan kedua sampai kesepuluh dengan hasil energi bebas Gibbs yang tidak berbeda jauh. Ulangan ke satu mempunyai energi bebas Gibbs sebesar -8.6190 Kcal/mol dengan kontak residu pada residu katalitik Asp 32 dan Asp218 serta residu lain yang berikatan pada Ile12, Thr13, Ile30, Gly34, Ser35, Trp51, Tyr84, Gly85, Asp86, Ser88, Ala119, Arg120, Ile123, Lys193, Leu216, Gly220, Thr221, Thr222, Asp303, Ile305. Terlihat ulangan kedua sampai ke sepuluh memiliki energi bebas Gibbs yang sama dan kontak residu asam amino yang sama, sehingga hasil tersebut mempunyai kestabilan yang baik. Adapun energi bebas pada ulangan kedua hingga ke sepuluh sebesar -8.6170 Kcal/mol dengan kontak residu pada residu katalitik Asp32 dan Asp218 dan residu asam amino lain yaitu Ile12, Thr13, Ile30, Gly34, Ser35, Trp51, Tyr84, Gly85, Asp86, Ser99, Ala119, Arg120, Ile123, Lys193, Leu216, Gly220, Thr221, Thr222, Asp303, Ile305.

Pada penelitian ini, juga diketahui terjadinya interaksi yang berikatan antara senyawa Mangiferin dengan reseptor Sap 5, seperti adanya peran gugus fungsi, ikatan hidrogen (jumlah dan panjang ikatan yang hidrogen), dan interaksi hidrofobik [13].

Interaksi yang terjadi dapat dilihat pada Tabel 2. Senyawa mangiferin memiliki sejumlah tipe interaksi dengan reseptor Sap 5 antara lain *van der waals*, ikatan hidrogen konvensional, ikatan hidrogen karbon, Pi-Anion, dan Pi-ikatan hidrogen donor. Interaksi pada ikatan *van der waals* mempunyai residu asam amino yang berinteraksi dengan Ile305, Gly220, Thr221, Thr13, Thr222, Ile12, Trp51, Arg120, Ala119, Ile30, Ile123, Tyr84, Asp32, Ser35, Gly85, Gly34,

Ikatan hidrogen konvensional terbentuk pada residu asam amino Asp86, Ser88, Asp303. Kemudian, untuk ikatan hidrogen karbon terbentuk pada residu Gly85, Asp86. Pi-ikatan hidrogen donor terbentuk pada residu Ile12 Ile305 Thr221 Gly220 Arg120 Ile30 Asp86 Ile123 Tyr84 Gly85 Gly34 Leu216. Seluruh tipe ikatan dan jarak yang terbentuk di visualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery studio pada Gambar 4. Ikatan Pi-alkil tergolong sebagai ikatan hidrofobik, sedangkan Pi-anion termasuk dalam ikatan elektrostatik [19], [20].



Gambar 5 Visualisasi 2D interaksi Senyawa Mangiferin dengan Sap 5 *C. albicans*

Visualisasi diperlukan untuk melihat secara detail interaksi yang terbentuk dan dapat dilihat pada Gambar 5. Visualisasi dilakukan dengan bantuan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021. Adanya beberapa tipe interaksi yang ditimbulkan seperti yang telah disebutkan pada Tabel 2, hal itu menunjukkan bahwa ligan uji dapat berikatan dengan asam amino pada reseptor Sap 5, sehingga semakin banyak asam amino dari Sap 5 yang terikat pada residu asam aminonya maka akan semakin stabil. Selain itu, residu asam amino yang banyak berikatan pada reseptor juga memberikan keterangan bahwa adanya kestabilan ligan uji dan dapat memprediksi ligan tersebut cocok atau tidak sebagai kandidat obat [17].

#### 4 Kesimpulan

Penambatan senyawa mangiferin menghasilkan hasil energi bebas yang stabil pada skor -8.6170 Kcal/mol, sedangkan *redocking* yang dilakukan terhadap ligan hasil kristalografi sebesar -9.6180 Kcal/mol. Hal itu menunjukkan jika prediksi mangiferin mengikat dengan Sap 5 mempunyai energi ikatan yang cukup kuat. Kedepan, diharapkan adanya analisis terhadap senyawa mangiferin untuk bioavailabilitas dan toksisitas senyawa tersebut.

#### 5 Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Ir. I Made Artika, M.App.Sc., Rini Kurniasih, S.Si., M.Si., dan Departemen Biokimia, IPB University atas ilmu, serta dukungan untuk

dapat menggunakan YASARA *Structure*, sehingga dapat melakukan penelitian ini.

## 6 Pernyataan

### 6.1 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan dana dari sumber manapun.

### 6.2 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan yang terjadi.

## 7 Daftar Pustaka

- [1] D. R. Silva, J. de C. O. Sardi, I. A. Freires, A. C. B. Silva, and P. L. Rosalen, "In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 842, pp. 64–69, 2019.
- [2] C. Borelli *et al.*, "X-ray structures of Sap1 and Sap5: Structural comparison of the secreted aspartic proteinases from *Candida albicans*," *Proteins Struct. Funct. Genet.*, vol. 72, no. 4, pp. 1308–1319, 2008.
- [3] H. Zahra, R.B. Haridas, G.M. Gholam, A.G. Setiawan, "Aktivitas antiulseratif berbagai tanaman herbal dan prospek masa depan sebagai tanaman budidaya," *Jurnal Sains dan Kesehatan*, vol 4, no 3, pp. 343-353.
- [4] D. Dwirosalia *et al.*, "Studi in Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2," *Maj. Farm. dan Farmakol.*, vol. 25, no. 2, pp. 84–87, 2021.
- [5] S. Mahmud *et al.*, "Antiviral peptides against the main protease of SARS-CoV-2: A molecular docking and dynamics study," *Arab. J. Chem.*, vol. 14, no. 9, p. 103315, 2021.
- [6] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 5281647, Mangiferin," *PubChem*. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mangiferin>.
- [7] G.M. Gholam, I.M. Artika, "Potensi terbentuk interaksi molekuler pada fitokimia alami sebagai inhibitor Sap 2 *Candida albicans*: pendekatan in silico," *Jurnal Farmasi Udayana*, Vol 11, 2023.
- [8] H. Zahra, L. Ambarsari, I. Setyawati, G.M. Gholam, S.T. Wahyudi, "Molecular dynamic study of *B. subtilis* laccase against pome waste components with temperature variations and adjustment of active site mutations," *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13, no 6, 2023.
- [9] N. S. M. Ali, A. B. Salleh, T. C. Leow, R. N. Z. R. A. Rahman, and M. S. M. Ali, "The Influence of Calcium toward Order/Disorder Conformation of Repeat-in-Toxin (RTX) Structure of Family I.3 Lipase from *Pseudomonas fluorescens* AMS8," *Toxins (Basel)*, vol. 12, no. 579, pp. 1–14, 2020.
- [10] S. Hadi, D. A. Rosanti, D. R. Azhara, and K. Nastiti, "Skrining senyawa inhibitor h2 dari kayu manis (*Cinnamomum verum* J.Presl)," *J. Ilm. Ibnu Sina*, vol. 6, no. 2, pp. 176–185, 2021.
- [11] G.M. Gholam, "Molecular docking of the bioactive compound *Ocimum sanctum* as an inhibitor of Sap 1 *Candida albicans*," *Sasambo Journal of Pharmacy*, vol 3, no 1, pp. 18-24, 2022.
- [12] G.M. Gholam, I.A. Firdausy, I.M. Artika, R.M. Abdillah, R.P. Firmansyah, "Molecular docking: bioactive compounds of *Mimosa pudica* as an inhibitor of *Candida albicans* Sap 3", *bioRxiv*, 2022.
- [13] R. A. Rachmania, Hariyanti, R. Zikriah, and A. Soultan, "In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiatikum* L.) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX)," *J. Kim. Val.*, vol. 4, no. 2, pp. 124–136, 2018.
- [14] F. Hasbi, S. Amin, and T. Nofianti, Penambatan senyawa komponen tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) sebagai diuretik menggunakan metode docking, *Pharmacoscript*, 2019.
- [15] G.M. Gholam, M. Luthfia, I.A. Firdausy, "Molecular docking: Bioactive compounds in Indramayu mango (*Mangifera indica* L.) peel waste as NS5B hepatitis C virus (HCV)", *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol 10, no. 1, pp. 1-10, 2023.
- [16] G.M. Gholam, I. A. Firdausy, "Molecular docking study of natural compounds from red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) as inhibitor of secreted aspartic proteinase 5 (Sap 5) in *Candida albicans*," *Sasambo Journal of Pharmacy*, vol 3, no 2, pp. 97-104, 2022.
- [17] M. Shofi, "Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia Tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara In Silico Study Quarcetine Compounds from Kencana Ungu Leaves (*Ruellia tuberosa* L.) Agent as An Anti-Cancer Breast," *Jurnal. Sint.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–9, 2021.
- [18] B. D. P. M. Ratu, W. Bodhi, F. Budiarto, B. J. Kepel, Fatimawali, and A. Manampiring, "Molecular Docking Senyawa Gingerol dan Zingiberol pada Tanaman Jahe sebagai Penanganan COVID-19," *J. e-Biomedik*, vol. 9, no. 1, pp. 126–130, 2021.
- [19] Hamid, Nurnisa, R. Razak, and A. Najib, Virtual Screening Pada Senyawa Kimia Tumbuhan

- Terap (*Artocarpus Elasticus*) Terhadap Reseptor Alpha Estrogen. NEM, 2021.
- [20] G.M. Gholam, N.I. Darmawan, J.E. Siregar, I.M. Artika, "Selected polyphenols from date (*Phoenix dactylifera*) as anti-virulence of *Candida albicans* through multiple enzyme targets", *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13, no 4, 386, 2022.