

Indo. J. Chem. Res., 2019, 6(2), 59-66

PENAMBATAN MOLEKULER α , β , DAN γ -MANGOSTIN SEBAGAI INHIBITOR α -AMYLASE PANKREAS MANUSIA

Molecular Docking OF α , β , and γ -Mangostin As Human Pancreatic α -Amilase Inhibitor

Nelson Gaspersz*, Mario R. Sohilait

Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Pattimura University, Kampus Poka, Jl. Ir. M. Putuhena, Ambon 97134

*Corresponding author, e-mail: nelson@fmipa.unpatti.ac.id

Received: Nov. 2018 Published: Jan. 2019

ABSTRACT

The in silico studies of interactions between the human pancreatic α -amylase (HPA) enzyme to α , β , and γ -mangostin ligands has been carried out using the molecular docking method. Ligands α , β , and γ -mangostin interacting through the formation of hydrogen and van der waals bonds to residues on the enzyme active side. The α -mangostin ligands resulting seven hydrogen and six van der waals bonds with the residues involved were Trp59, Gln63, Trp96, Thr163, Thr164, Ala198, His201, Glu233, and Asp300. β -mangostin resulting five hydrogen and eight van der waals bonds with residues involved were Gln63, Trp96, Thr163, Thr164, Arg195, Asp197, His201, Glu233, Asp300, and His305; while γ -mangostin forms nine hydrogen and five van der waals bonds with residues involved were Trp59, Gln63, Trp96, Thr163, Asp197, Ala198, His201, Glu233, and Asp300. The binding affinity of α , β , and γ -mangostin to the HPA enzyme obtained were -7.0; -6.6; and -7.4 kcal/mol with root mean square deviation (RMSD) value were 1,850; 1,956; and 1,811 Å respectively. Ligand γ -mangostin has potential activity as an inhibitor of HPA enzyme due to the stabilization of the complexes formation with lower binding affinity (validated with RMSD value) when compared to α and β -mangostin.

Keywords: Molecular docking, HPA enzyme, α , β , and γ -mangostin.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang menyumbang tingginya angka kematian di dunia. Penyakit metabolik kompleks ini dikelompokkan menjadi DM tipe I dan tipe II. DM tipe I terjadi karena kegagalan pankreas untuk memproduksi insulin, sedangkan DM tipe II merujuk pada kondisi ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan secara efektif insulin yang dihasilkan oleh tubuh. Hal ini menyebabkan terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah atau sering disebut hiperglikemia. Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO) mencatat, DM mengakibatkan kematian 1,6 juta orang di dunia pada tahun 2016, dimana jumlah penderita DM diprediksi meningkat hingga 300 juta pada tahun 2025 dengan persentasi 90 % adalah penderita DM tipe II (WHO, 2018). Jumlah penderita diabetes di Indonesia telah menempati urutan keenam tertinggi di dunia dengan jumlah penderita sebanyak 10,3 juta orang di tahun 2017 (IDF, 2018).

Pengobatan penderita DM dapat dilakukan dengan cara pemberian suntik insulin secara langsung atau stimulasi pelepasan insulin, meningkatkan jumlah transporter glukosa, dan menghambat proses glukoneogenesis. Salah satu pengobatan penting untuk penderita DM tipe II adalah pengendalian kadar glukosa darah setelah makan (hiperglikemia postpradial) (Kim dkk., 2005). Dengan menjaga konsentrasi glukosa dalam darah setelah makan pada pengobatan pasien diabetes dapat mengurangi resiko komplikasi penyakit. Pengendalian hiperglikemia postpradial untuk menekan konsentrasi glukosa dilakukan dengan menghambat enzim penghidrolisis karbohidrat kompleks seperti α -amilase pankreas manusia. Enzim α -amilase pankreas manusia merupakan salah satu enzim endoglikosidase yang berfungsi memotong ikatan α -1,4-glikosida pada pati menghasilkan maltosa dan berbagai oligosakarida kecil (yang terikat α -1,4 dan α -1,6-glikosida) yang selanjutnya dipecah menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase di dalam usus. Penggunaan inhibitor α -amilase dapat membantu untuk mengurangi hiperglikemia postpradial

dengan menghambat sebagian hidrolisis enzimatis karbohidrat kompleks serta menunda absorpsi glukosa di usus (Devalaraja dkk., 2011).

Penggunaan inhibitor sebagai obat antidiabetes yang bersumber dari bahan alam dapat menjadi pendekatan alternatif untuk pengobatan penderita diabetes melitus. Inhibitor tersebut memiliki kelebihan selain harga yang murah dan terjangkau juga tidak memiliki efek samping bila dibandingkan dengan berbagai jenis obat komersil yang telah beredar saat ini. Inhibitor yang bersumber dari bahan alam seperti akarbosa (*Acinoplanes* sp.) (Schnell dkk., 2016), voglibosa (modifikasi validamisin oleh *Flavobacterium saccharophilum*), miglitol (modifikasi glukosa oleh *Gluconobacter oxydans*) (Vongsak dkk., 2015), dan metformin (*Galega officinalis*) (Kumar dkk., 2016) telah digunakan dalam pengobatan klinis penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian lain juga melaporkan potensi senyawa xanton yang terkandung di dalam ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) sebagai obat antidiabetes. Senyawa xanton dari kulit buah manggis yang telah teridentifikasi sebanyak 50 senyawa, diantaranya α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, mangostinin, garsinon (A-E), garsimangoson (A-D), dan kudrasanton (Pedraza-Chaverri dkk., 2008). Kumar dkk., 2016 melaporkan α -mangostin dan γ -mangostin dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang mengindikasikan adanya aktivitas penghambatan terhadap enzim α -amilase. Interaksi antara inhibitor atau ligan α , β , dan γ -mangostin dengan sisi katalitik dapat menghambat aktivitas enzim α -amilase.

Studi *in silico* dengan menggunakan metode penambatan molekuler (*molecular docking*) dilakukan untuk memodelkan interaksi antara enzim α -amilase dengan inhibitor α , β , dan γ -mangostin yang memiliki potensi aktivitas antidiabetes. Beberapa penelitian secara *in silico* telah dilakukan dengan memodelkan interaksi antara enzim α -amilase dengan inhibitor seperti mirisetin dan etil kafeat (Williams dkk., 2012), betulin (Wulan dkk., 2014), asam 2-alil amino 4-metil sulfanil butirat (Balan dkk., 2015). Sementara itu, Noviandri dkk., 2016 juga memodelkan perbandingan inhibisi α , β , dan γ -mangostin terhadap protein akt-kinase pada sel kanker pankreas. Pada penelitian ini akan dilakukan *molecular docking* antara senyawa α ,

β , dan γ -mangostin dengan enzim α -amilase pankreas manusia untuk menunjukkan perbandingan energi afinitas pengikatan dan menjelaskan interaksi yang mungkin terjadi pada pengikatan inhibitor oleh enzim.

METODOLOGI

Perangkat keras (*Hardware*)

Seperangkat komputer pribadi dengan spesifikasi prosesor Intel® Core™ i5-3317U CPU @1,70 GHz, RAM 4 GB dan hardisk 500 GB.

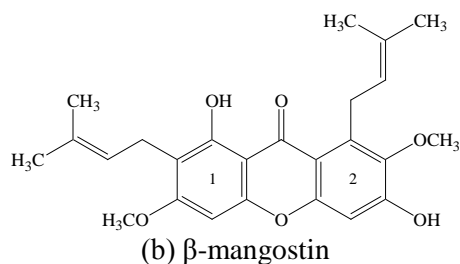
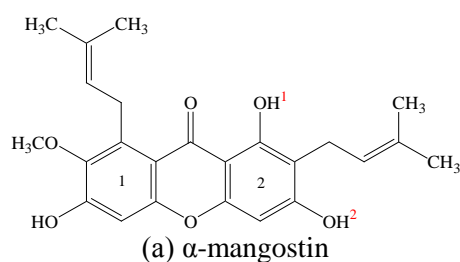
Perangkat lunak (*Software*)

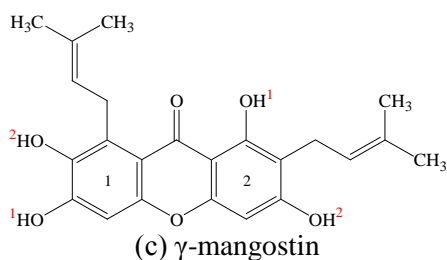
Perangkat lunak komputasi yang digunakan adalah AutoDock-Vina 1.1.2 (*The Scripps Research Institute*), Python Molecule Viewer-1.5.6 (*The Scripps Research Institute*), PyMol Molecular Graphic System 1.1 (*DeLano Scientific LLC*).

Prosedur Kerja

Preparasi protein α -amilase dan senyawa α , β , dan γ -mangostin

Makromolekul α -amilase pankreas manusia diunduh dari situs Protein Data Bank (PDB) yaitu <http://www.rcsb.org>. Untuk penelitian ini data makromolekul yang diunduh adalah 4GQR (kompleks α -amilase pankreas manusia dengan mirisetin) dalam bentuk PDB file (.pdb). Ligan yang digunakan yakni senyawa α , β , dan γ -mangostin diunduh dalam bentuk PDB file (.pdb). Struktur α , β , dan γ -mangostin serta mirisetin dapat dilihat pada Gambar 1.

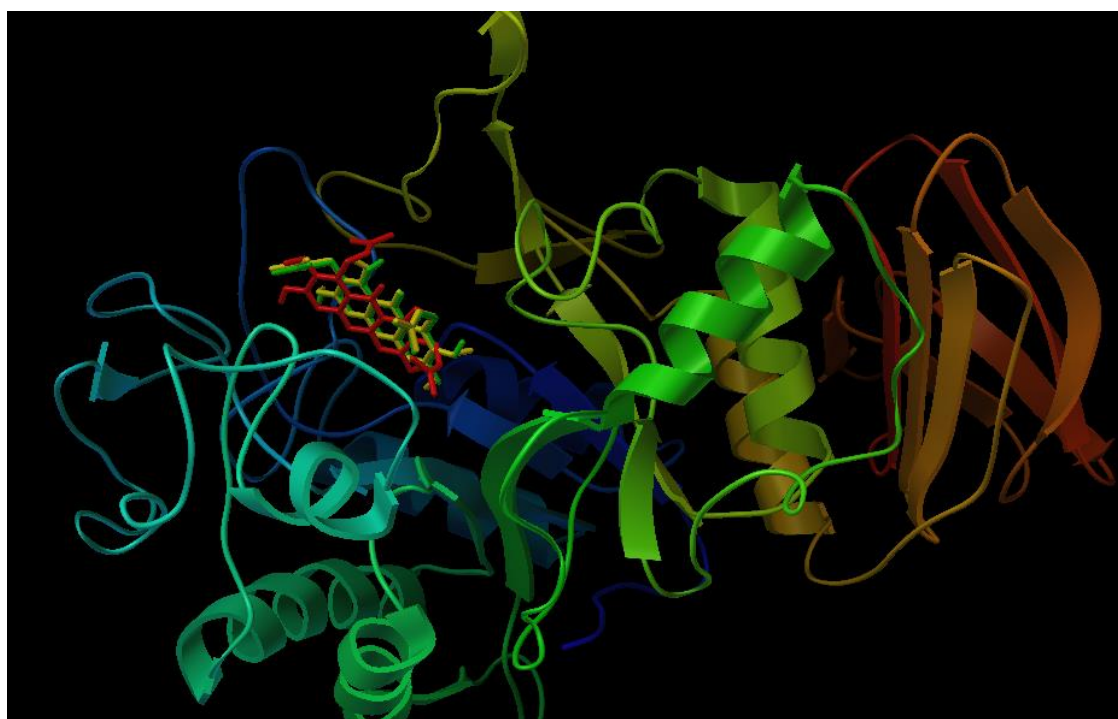




Gambar 1. Struktur (a) α -mangostin, (b) β -mangostin, dan (c) γ -mangostin (digambar dengan ChemOffice 2008)

Evaluasi penilaian (*Scoring*) hasil penambatan

Hasil penambatan divisualisasi menggunakan Python Molecule Viewer dan PyMOL. Parameter hasil penambatan dianalisis terhadap parameter penambatan yang telah ditentukan sebelumnya. Energi ikatan *reseptor-ligand*, residu asam amino yang terdekat dengan *ligand* ($< 5 \text{ \AA}$) dan jarak serta jenis ikatan *reseptor-ligand* dapat diamati melalui program Python Molecule Viewer dan PyMOL.



Gambar 2. Interaksi protein α -amilase dengan ligan (stick structure) α -mangostin (kuning), β -mangostin (merah), dan γ -mangostin (hijau). Visualisasi 3D menggunakan Python Molecule Viewer.

Penambatan senyawa α , β , dan γ -mangostin pada enzim α -amilase

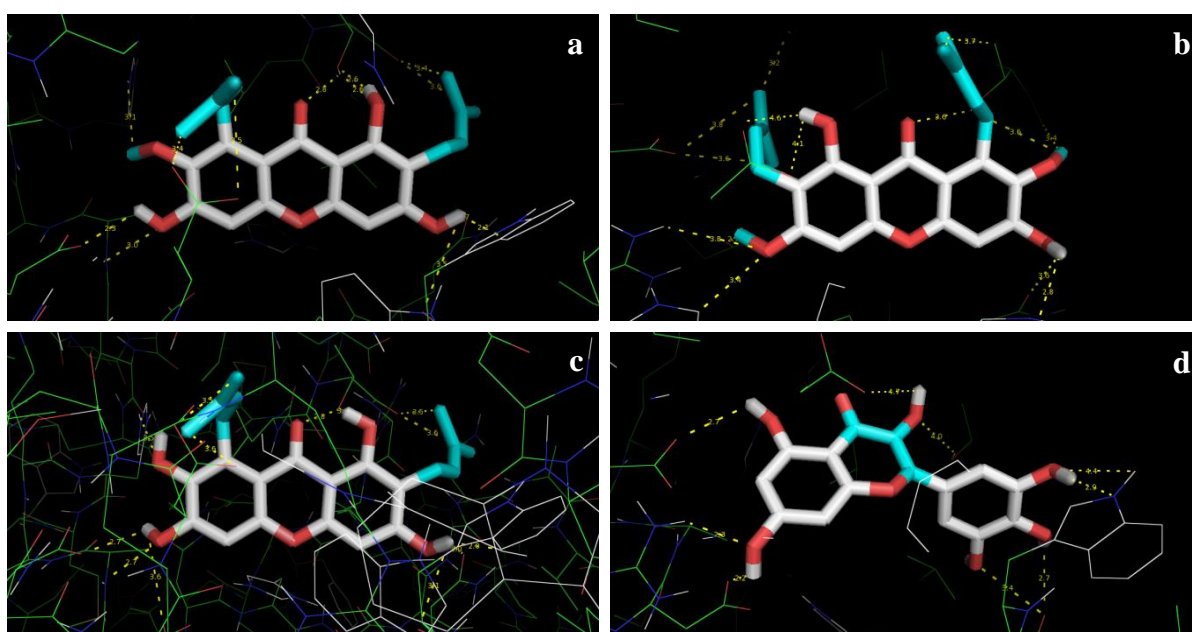
Senyawa α , β , dan γ -mangostin selanjutnya ditambatkan pada protein yang telah tersedia ruang (*pocket/cavity*). Penambatan dilakukan dengan Autodock Tools 1.5.6 dengan format file .pdbqt. Ukuran *grid* x, y, z berturut-turut adalah 13,065; 14,876; 39,866 dengan dimensi *grid box*-nya adalah 25 x 25 x 25. Hasil analisis akan menunjukkan senyawa dengan energi terendah yang merupakan konformasi yang baik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi *in vitro* dan *in vivo* aktivitas mangostin menunjukkan penurunan kadar glukosa darah hewan uji yang mengindikasikan adanya aktivitas penghambatan terhadap enzim α -amilase (Pasaribu dkk., 2012; Taher dkk., 2016; & Kumar dkk., 2016). Berdasarkan hasil ini α , β , dan γ -mangostin dijadikan target studi *molecular docking* terhadap enzim α -amilase pankreas manusia (PDB ID : 4GQR). Struktur tiga dimensi interaksi α , β , dan γ -mangostin dengan enzim α -amilase pankreas manusia dapat dilihat pada Gambar 2.

Penambatan α , β , dan γ -mangostin pada sisi aktif protein α -amilase menunjukkan beberapa interaksi molekuler yang bertanggung jawab terhadap afinitas senyawa yang diamati (Gambar 3). Gugus karbonil pada α , β , dan γ -mangostin membentuk ikatan hidrogen dengan enzim (masing-masing 2,8; 3,6; dan 2,8 Å) melalui gugus hidroksil dari residu Thr163. Interaksi ikatan hidrogen terjadi antara karbonil (C=O) dari α , β , dan γ -mangostin yang bertindak sebagai akseptor ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil (-OH) pada rantai samping residu Thr163 yang bertindak sebagai donor ikatan hidrogen.

ditemukan pada β -mangostin, dimana gugus hidroksil berinteraksi dengan residu Asp300 membentuk dua ikatan hidrogen dengan jarak ikatan berturut-turut 4,1 dan 4,6 Å. Gugus metoksi (-OCH₃) dari cincin aromatik 1 α -mangostin membentuk ikatan van der Waals dengan residu His201 (3,1 Å), sedangkan gugus metoksi dari cincin aromatik 1 β -mangostin berinteraksi dengan residu Arg195 dan Asp197. Gugus metoksi berinteraksi membentuk ikatan hidrogen dengan gugus amino dari rantai samping residu Arg195 (3,8 Å) dan ikatan van der Waals dihasilkan dari interaksi dengan residu Asp197 (2,7 Å). Gugus hidroksil kedua dari



Gambar 3. Interaksi protein α -amilase dengan ligan α -mangostin (a), β -mangostin (b), γ -mangostin (c) dan mirisetin (ligan standar) (d). Visualisasi 3D menggunakan PyMOL

Lebih lanjut, gugus -OH dari cincin aromatik 1 pada α dan γ -mangostin (-OH¹) membentuk dua ikatan hidrogen dengan dua residu yang sama yakni Ala198 (α - 3,0 Å; γ - 2,7 Å) dan Glu233 (α - 2,3 Å; γ - 2,7 Å) ditambah satu ikatan hidrogen antara gugus -OH¹ γ -mangostin pada cincin aromatik 1 dengan residu Asp197 (3,6 Å). Gugus hidroksil membentuk ikatan hidrogen dengan gugus amino dari residu Ala198 dan gugus karboksil dari rantai samping residu Glu233 dan Asp197. Hal berbeda

cincin aromatik 1, γ -mangostin membentuk satu ikatan hidrogen dengan residu His201. Gugus hidroksil berinteraksi dengan gugus amin pada cincin imidazol dari rantai samping residu His201 (3,5 Å). Sementara itu, gugus metil (-CH₃) baik pada α , β , dan γ -mangostin menyumbang masing-masing dua ikatan van der Waals. Pada α dan γ -mangostin, gugus metil berinteraksi dengan residu yang sama Asp300 serta berinteraksi dengan residu Glu233 dan His201 pada β -mangostin.

Selanjutnya dari cincin aromatik 2 pada α dan γ -mangostin, gugus hidroksil pertama ($-\text{OH}^1$) membentuk masing-masing dua ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil dari residu yang sama yakni Thr163. Gugus hidroksil pada ligan dan residu Thr163 dapat bertindak sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen dan atau sebaliknya. Pada β -mangostin, gugus hidroksil membentuk ikatan hidrogen dengan gugus amino dari residu Gln63 (3,6 Å) dan ikatan van der waals dengan residu Trp96 (2,8 Å). Gugus hidroksil kedua ($-\text{OH}^2$) dari cincin aromatik 2 pada α dan γ -mangostin membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Gln63 dan Trp59 serta satu ikatan van der waals dengan residu Trp96. Ikatan hidrogen terjadi antara gugus hidroksil

dari senyawa dengan gugus amino dari residu Gln63 (α - 2,7 Å; γ - 3,5 Å) dan atom nitrogen yang ada pada cincin indol dari residu Trp59. Gugus metoksi dari cincin aromatik 2 pada β -mangostin membentuk dua ikatan van der waals dengan residu Thr163 dan Thr164. Gugus metil pada α , β , dan γ -mangostin menyumbang masing-masing dua ikatan van der waals. Pada α dan γ -mangostin, gugus metil berinteraksi dengan residu Thr 163 dan Thr164, sedangkan pada β -mangostin gugus metil berinteraksi dengan residu Thr163 dan His305. Evaluasi hasil penambatan α , β , dan γ -mangostin pada protein α -amilase yakni ikatan reseptor-ligan berupa interaksi dengan residu asam amino, jenis ikatan serta jarak ikatan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Interaksi α , β , dan γ -mangostin dengan residu asam amino pada protein α -amilase

Ligan/ Senyawa	Ikatan	Interaksi dengan residu asam amino		
		Residu asam amino	Jenis ikatan	Jarak ikatan (Å)
α - mangostin	C=O karbonil	Thr163	O...H	2,8
	Cincin Aromatik 1			
	-OH	Ala198	Ikatan Hidrogen	3,0
		Glu233	Ikatan Hidrogen	2,3
	-OCH ₃	His201	Ikatan van der waals	3,1
	-CH ₃	Asp300	Ikatan van der waals	3,4
		Asp300	Ikatan van der waals	3,5
	Cincin Aromatik 2			
	-OH ¹	Thr163	Ikatan Hidrogen	2,6
		Thr163	Ikatan Hidrogen	2,6
-OH ²	Trp96	Ikatan van der waals	2,1	
	Gln63	Ikatan Hidrogen	2,7	
	Trp59	Ikatan Hidrogen	3,5	
	Thr163	Ikatan van der waals	3,4	
	Thr164	Ikatan van der waals	3,6	
β - mangostin	C=O karbonil	Thr163	O...H	3,6
	Cincin Aromatik 1			
	-OCH ₃	Arg195	Ikatan Hidrogen	3,8
		Asp197	Ikatan van der waals	2,7
	-CH ₃	Glu233	Ikatan van der waals	3,8
		His201	van der waals	3,2
	-OH	Asp300	Ikatan Hidrogen	4,1
		Asp300	Ikatan Hidrogen	4,6
	Cincin Aromatik 2			
	-CH ₃	Thr163	Ikatan van der waals	3,7
	His305	van der waals	3,5	
-OH	Trp96	Ikatan van der waals	2,8	
	Gln63	Ikatan Hidrogen	3,6	
-OCH ₃	Thr163	Ikatan van der waals	3,6	
	Thr164	Ikatan van der waals	3,4	

Ligan/ Senyawa	Ikatan	Interaksi dengan residu asam amino			
		Residu asam amino	Jenis ikatan	Jarak ikatan (Å)	
γ -mangostin	C=O karbonil	Thr163	O...H	2,8	
	Cincin Aromatik 1	-OH ¹	Ala198	Ikatan Hidrogen	2,7
			Glu233	Ikatan Hidrogen	2,7
			Asp197	Ikatan Hidrogen	3,6
		-OH ²	His201	O...H...N	3,5
		-CH ₃	Asp300	Ikatan van der waals	3,5
			Asp300	Ikatan van der waals	3,6
	Cincin Aromatik 2	-OH ¹	Thr163	Ikatan Hidrogen	2,6
			Thr163	Ikatan Hidrogen	3,5
		-OH ²	Trp96	Ikatan van der waals	2,0
		Gln63	Ikatan Hidrogen	3,5	
		Trp59	Ikatan Hidrogen	3,1	
		-CH ₃	Thr163	Ikatan van der waals	3,5
			Thr164	Ikatan van der waals	3,6

Hasil ini dapat dibandingkan dengan penambatan ligan standar mirisetin pada sisi aktif enzim α -amilase (Gambar 3d). Ligan mirisetin dapat membentuk 8 ikatan hidrogen dengan residu asam amino ditambah satu ikatan hidrogen melalui perantara molekul air. Residu yang terikat yakni Asp197 dan Gln63 yang membentuk masing-masing dua ikatan hidrogen; Glu233, Trp59, Thr62, dan Asp433 membentuk masing-masing satu ikatan hidrogen serta tambahan Glu233 yang terikat ke molekul air yang membentuk satu ikatan hidrogen dengan mirisetin. Pada sisi aktif enzim α -amilase

pada sisi aktif dan menstabilkan keadaan transisi. Terikatnya ligan pada sisi aktif terutama dengan residu katalitik (Asp197, Glu233 dan Asp300) dapat mencegah proses pengikatan substrat dan menghambat reaksi katalisis pemutusan ikatan glikosida oleh enzim. Aktivitas penghambatan mirisetin terhadap enzim α -amilase pankreas manusia terjadi dengan melibatkan residu katalitik Asp197 dan Glu233 melalui pembentukan ikatan hidrogen, sementara residu Asp300 tidak terlibat akibat adanya halangan sterik (Williams dkk., 2012). Pada α , β , dan γ -mangostin, aktivitas penghambatan terjadi

Tabel 2. Hasil penambatan α , β , dan γ -mangostin pada protein α -amilase

Ligan	Afinitas ikatan (kcal/mol)	rmsd/ub (Å)	rmsd/lb (Å)
Mirisetin (Ligan Standar)	-7,5	1,728	0,084
Alfa Mangostin	-7,0	1,850	1,371
Beta Mangostin	-6,6	1,956	1,589
Gamma Mangostin	-7,4	1,811	1,414

pankreas manusia terdapat tiga residu asam amino penting yakni Asp197, Glu233 dan Asp300 yang mengkatalisis hidrolisis ikatan glikosida yang terdapat pada substrat (Li dkk., 2005). Studi tentang kinetika dan struktural kompleks intermediet enzim α -amilase pankreas manusia dan substrat menunjukkan bahwa residu asam amino Asp197 bertindak sebagai nukleofil katalitik, sedangkan Glu233 berfungsi sebagai katalis asam/basa, sedangkan rantai samping pada residu Asp300 berperan dalam mengoptimalkan orientasi substrat yang terikat

melalui pembentukan ikatan hidrogen dan van der waals dengan melibatkan residu katalitik Asp197, Glu233 dan Asp300, kecuali α -mangostin yang hanya melibatkan Glu233 dan Asp300.

Jumlah gugus hidroksil ditambah dengan satu gugus karbonil yang terdapat pada setiap senyawa mangostin berperan penting dalam pembentukan ikatan hidrogen. Hal ini juga berdampak pada afinitas pengikatan ligan ke reseptor. Berdasarkan data pada Tabel 2, diketahui energi pengikatan γ -mangostin pada

sisi katalitik enzim α -amilase sebesar -7,4 kkal lebih rendah bila dibandingkan dengan energi pengikatan α dan β -mangostin (-7,0 dan -6,6 kkal). Nilai ini mendekati energi afinitas ikatan ligan standar mirisetin terhadap enzim α -amilase pankreas manusia. Energi pengikatan yang rendah menunjukkan bahwa ligan γ -mangostin berinteraksi dengan baik pada reseptor α -amilase, sehingga dapat diprediksi bahwa kompleks antara protein dengan γ -mangostin merupakan kompleks yang lebih stabil dan memiliki potensi aktivitas sebagai inhibitor enzim α -amilase dibandingkan α dan β -mangostin.

Energi pengikatan divalidasi juga dengan nilai RMSD masing-masing ligan. Nilai RMSD didapatkan dari optimasi konformasi pada posisi terbaik selama proses *redocking* dan cara pengikatan ligan yang sebenarnya ke protein. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi standar atau pembanding dalam hal ini ligan mirisetin. Hasil validasi antara ligan yaitu γ -mangostin dengan enzim α -amilase didapatkan nilai RMSD sebesar 1,811 Å yang menandakan bahwa secara teori, ligan dan protein yang divalidasi telah memenuhi kriteria.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa residu protein yang paling sering terlibat berinteraksi dengan ligan yakni residu Asp197, Glu233 dan Asp300. Ligan γ -mangostin memiliki potensi aktivitas sebagai inhibitor enzim α -amilase dibandingkan α dan β -mangostin. Ligan γ -mangostin membentuk kompleks yang lebih stabil dengan enzim α -amilase dengan nilai afinitas ikatan yang rendah sebesar -7,4 kkal/mol, sedangkan ligan α dan β -mangostin masing-masing -6,6 dan -7,0 kkal/mol. Hal ini didukung dengan nilai RMSD yang diperoleh untuk ligan γ -mangostin sebesar 1,811 Å.

DAFTAR PUSTAKA

Balan, K., Perumal, P., Sundarabalaaji, N., Palvannan, T., 2015, Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of Novel 2-Allyl Amino 4-Methyl Sulfonyl Butyric Acid as α -Amylase and α -

Glucosidase Inhibitor, *J. Mol. Struct.*, 1081, 62-68.

Devalaraja, S., Jain, S., Yadav, H. 2011. Exotic Fruits as Therapeutic Complements for Diabetes, Obesity, and Metabolic Syndrome, *J. Food Res. Int.*, 44,1856-1865.

International Diabetes Federation (IDF), 2018, <https://www.idf.org/our-network /regions-members / western - pacific/ members /104-indonesia.html>. Diakses tanggal 9 Oktober 2018.

Kim, Y.-M., Jeong, Y.-K., Wang, M.-H., Lee, W.Y., Rhee, H.I., 2005, Inhibitory effect of pine extract on α -glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition*, 21(6), 756-761.

Kumar, V., Bhatt, P. C., Kaithwas, G., Rashid, M., Al-abbasi, F. A., Khan, J. A. J., Anwar, F., Verma, A., 2016, α -Mangostin Mediated Pharmacological Modulation of Hepatic Carbohydrate Metabolism in Diabetes Induced Wistar Rat. *J. Basic and Applied Sciences*, 5(3), 255-276.

Noviardi, H., Wulannawati, A., Ibrohim, M. S. M., 2016, Perbandingan Inhibisi α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin Terhadap Protein Akt-Kinase pada Sel Kanker Pankreas secara *Molecular Docking*, *Jurnal Farmamedika*, 1(1), 1-9.

Pasaribu, F., Sitorus, P., Bahri, S., 2012, Uji Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostan* L) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1(1), 1-8.

Pedraza-Chaverri, J., Cardenas-Rodriguez, N., Orozco-Ibarra, M., Perez-Rojas, J. M., 2008, Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana*), *J. Food and Chem. Tox.*, 46, 3227-3239.

Schnell, O., Weng, J., Sheu, W. H.H., Watda, H., Kalra, S., Soegondo, S., Yamamoto, N., Rathod, R., Zhang, C., Grzeszczak, W., 2016, Acarbose Reduce Body Weight Irrespective of Glycemic Control in Patients with Diabetes: Results of Worldwide, Non-interventional, Observational Study Data Pool, *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(4), 628-637.

Taher, M., Zakaria, Tg. M. F. S. Tg., Susanti, D., Zakaria, Z. A., 2016, Hypoglycaemic activity of ethanolic extract of *Garcinia mangostana* Linn. in normoglycaemic and

- streptozotocin-induced diabetic rats, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 135.
- Vongsak, B., Kongkiatpaiboon, S., Jaisamut, S., Machana, S., Pattarapanich, C., 2015, In Vitro Alpha Glucosidase Inhibition and Free-radical Scavenging Activity of Propolis from Thai Stingless Bees in Mangosteen Orchard, *Journal Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25, 445-450.
- World Health Organization (WHO). 2018. *Diabetes Mellitus*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>. Diakses tanggal 26 Oktober 2018.
- Williams, L. K., Li, C., Withers, S. G., Brayer, G. D., 2012, Order and Disorder: Differential Structural Impacts of Myricetin and Ethyl Caffate on Human Amylase, an Antidiabetic Target, *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(22), 10177–10186.
- Wulan, D. R., Utomo, E. P., Mahdi, C., 2014, Molecular Docking of *Ruellia tuberosa* L Compounds as α -amylase Inhibitor: an In Silico Comparison between Human and Rat Enzyme Model, *J. Bio. Info*, 10(4), 209-215.