IJHBR www.journal.bnsci.com
INDONESIAN JOURNAL OF HERBAL AND BIOMEDICAL RESEARCH
Published by BAHIRALIYA NATURA SCIENCE

Analisis In Silico Potensi Senyawa Mangostin sebagai Inhibitor *Gardnerella vaginalis*

In Silico Approaches to Analyze a Potency of Mangostin Compounds as Inhibitors of *Gardnerella vaginalis*

Nur Arsella[1], Khoirul Rista Abidin[2*], Adelia Chintya Ningrum[1], Febrina Siregar[1], Suchi[1], M. Dzaki Al-Ghifari[1]

[1]Mahasiswa Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik 'Aisyiyah Pontianak, Pontianak, Indonesia

[2] Program Studi DIV Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik 'Aisyiyah Pontianak, Pontianak, Indonesia

*Email Korespondensi: khoirulrista@polita.ac.id

ABSTRACT

Background: Gardnerella vaginalis is the predominant pathogen in bacterial vaginosis (BV), known for its biofilm formation and increasing resistance to standard antibiotics such as metronidazole. Natural compounds such as xanthones from Garcinia mangostana, including α-, β-, and γ-mangostin, have shown antimicrobial properties and are promising as alternative therapeutic candidates. Aims: This study aimed to evaluate the potential of α-mangostin, β-mangostin, and γ-mangostin as inhibitors of G. vaginalis using in silico approaches, focusing on their interactions with the DAHP synthase enzyme. Methods: The study involved ligand preparation with energy minimization using Chem3D, receptor modeling of DAHP synthase through SWISS-MODEL, and validation using Ramachandran plot analysis. Molecular docking was conducted using HDock, while pharmacokinetic properties (ADME) were predicted using SwissADME and pkCSM. Molecular dynamic modeling was performed using the iMODS server, analyzing main-chain deformability, eigenvalues, elastic network, variance, and covariance. Results: γ-Mangostin showed the lowest docking score (−165.89) and highest confidence score (0.57), indicating strong affinity and interaction with active site residues such as Arg135A and Asp368A. ADME analysis revealed that all mangostin compounds had high gastrointestinal absorption with no Lipinski violations. Molecular dynamics simulations confirmed γ-mangostin's ability to induce structural stability and coordinated residue motion in DAHP synthase, suggesting its favorable bioactive profile. Conclusions: γ-Mangostin is a promising natural inhibitor candidate against G. vaginalis through stable and specific interaction with DAHP synthase, supporting its potential for further in vitro and in vivo studies as a BV therapeutic agent.

Keywords: Gardnerella vaginalis, mangostin, in silico, prediction

Received: November 2025; Accepted: Desember 2025; Published: 31 Desember 2025

©2025. Published by Bahiraliya Natura Science. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PENDAHULUAN

Bacterial vaginosis (BV) adalah infeksi vagina yang terjadi akibat ketidakseimbangan mikrobiota, dengan Gardnerella vaginalis (G.vaginalis) sebagai patogen utama dalam sekitar 95 % kasus BV (Riaz et al., 2025a). Bakteri ini mampu membentuk biofilm yang resistan terhadap terapi antibiotik standar seperti metronidazol, menimbulkan tantangan signifikan dalam pengobatan dan sering menyebabkan kekambuhan (L. Fan et al., 2023). Resistensi antibiotik serta kemampuannya memproduksi virulensi seperti vaginolysin mendorong urgensi pencarian pendekatan

terapi alternatif dengan memanfaatkan senyawa bioaktif alami serta metode komputasi.

Salah satu sumber terapeutik alami yang menarik adalah xanthone dari kulit buah manggis (Garcinia mangostana), terutama α-mangostin dan γ-mangostin (De Vita et al., 2023). Xanthone ini telah diidentifikasi memiliki beragam aktivitas biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antifungal, dan antivirus. Khusus untuk α-mangostin, studi in vitro menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap berbagai bakteri dan jamur patogen (Al-Massarani et al., 2013a). Selain itu, berbagai penelitian in silico telah mengindikasikan potensi α-mangostin dan γ-mangostin sebagai ligan yang efektif dalam mekanisme molekuler seperti modulasi enzim dan protein target terapeutik: misalnya modulasi jalur Nrf2 melalui interaksi dengan Keap1, serta penghambatan enzim diabetes seperti aldose reductase, DPP-4, dan PPAR-γ (Al-Massarani et al., 2013b; Mahmudah et al., 2021).

Selain α- dan γ-mangostin, β-mangostin juga merupakan xanthone alami utama yang ditemukan di kulit Garcinia mangostana (Megantara et al., 2022). Berkat struktur kimianya yang khas, β-mangostin menunjukkan aktivitas biologis beragam, termasuk efek antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba .

Studi in siliko terbaru juga menunjukkan bahwa β-mangostin berpotensi sebagai kandidat inhibitor terhadap protease SARS-CoV-2 dengan nilai ΔG sekitar –7,8 kcal/mol, serta konstanta inhibisi Ki ≈1,9 μM—menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat dibandingkan senyawa xanthone lain (Rif et al., 2023). Sementara itu, β-mangostin belum banyak diuji secara langsung terhadap G. vaginalis, namun fakta bahwa molekul ini efektif sebagai inhibitor enzim penting pada virus dan bakteri patogen mendukung hipotesis kemampuannya berinteraksi dengan target protein virulensi atau yang berperan dalam pembentukan biofilm pada *G. vaginalis*.

Metode in silico, meliputi molecular docking dan virtual screening, telah menjadi alat utama dalam penemuan obat modern karena kemampuannya untuk memetakan interaksi ligand–protein dengan cepat, efisien, dan lebih hemat biaya dibandingkan uji lab langsung . Studi komparatif genomik terhadap G. vaginalis menurunkan sejumlah target enzim penting seperti phospho-2-dehydro-3-deoxyheptonate aldolase, yang kemudian dipakai sebagai target virtual screening dengan pustaka sekitar 9.000 senyawa FDA-approved dari DrugBank (Riaz et al., 2025b). Pendekatan in silico mendukung paradigma "in silico-first", di mana validasi awal interaksi molekuler dilakukan sebelum produksi dan pengujian laboratorium dilanjutkan. Langkah ini dapat mempercepat identifikasi senyawa unggul serta mengurangi biaya dan waktu pengembangan obat.

Maka berdasarkan latar belakang, publikasi ini bertujuan untuk menerapkan teknik docking dan virtual screening guna mengevaluasi potensi α-mangostin, β-mangostin dan γ-mangostin sebagai inhibitor terhadap target penting dalam *G. vaginalis*. Hasil yang diharapkan yaitu dapat menunjukkan potensi senyawa tersebut sebagai lead compounds untuk terapi alternatif BV, serta memberikan landasan kuat bagi penelitian lanjutan, termasuk uji aktivitas antibakteri in vitro dan in vivo.

METODE

Preparasi Ligand

Agar memperoleh ligand yang stabil, maka perlu dilakukan minimalisir energi menggunakan aplikasi Chem3D Pro 12 dengan fitur MM2. Hasil minimalisir energi ditampilkan dalam bentuk regangan dan energi dengan satuan kilo kalori per molar (kcal/mol). Kelompok ligand Mangostin yang digunakan dalam studi ini yaitu α-Mangostin, β-Mangostin, γ-Mangostin. Ligand natif yang digunakan sebagai kontrol ada 2 yaitu phosphoenolpyruvate dan Zinc98088375 yang diperoleh dari situs

https://zinc.docking.org/ dengan mempertimbangkan hasil analisa struktur dari penelitian sebelumnya (C. Fan et al., 2024) . Data ligand diperoleh dari database Pubchem melalui situs: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Daftar dan kode ligand yang digunakan dalam studi secara lengkap ditampilkan pada Tabel 1.

Preparasi Reseptor Target

G. Vaginalis memiliki reseptor yang dapat berikatan dengan digoxigenin (Jarosik, 2000). Untuk menganalisis efek komposisi Mangostin terhadap bakteri *G.vaginalis*, penulis menggunakan reseptor target 3-deoxy-7-phosphoheptulonate synthase (DAHP synthase). Untuk pemodelan, penulis menggunakan template phospho-2dehydro-3-deoxyheptonate aldolase (kode Uniprot: A0A3A1XLV4) dengan metode SWISS-MODEL (C. Fan et al., 2024). Model struktur yang sudah dibuat kemudian dilakukan analisis menggunakan situs https://saves.mbi.ucla.edu/ (Khoirul Rista Abidin et al., 2024a). Parameter identitas sekuens, plot ramachandran, dan Global Model Quality Estimate (GMQE) dipilih untuk menjadi indikator bahwa struktur yang dibuat memiliki kualitas yang baik (C. Fan et al., 2024; Khoirul Rista Abidin et al., 2024b).

Analisis ADME

Untuk melakukan analisis ADME, maka digunakan website SWISS-ADME dan pkCSM server. Parameter yang dianalisis: TPSA, absorpsi pencernaan (GI), permeabilitas membran barier otak (BBB), Log Kp, Lipinski, skor bioavabilitas, kelas ESOL, kelas silico-IT, dan aksesibilitas sintetis.

Uji docking

Uji docking dilakukan menggunakan server HDock, selanjutnya divisualisasi menggunakan Biovia Discovery Studio . Parameter yang dianalisis yaitu nilai ikatan energi. Semakin rendah ikatan energi, maka semakin kuat afinitas yang terbentuk antara ligand dan reseptor. Satuan ikatan energi dinyatakan menggunakan kcal/mol. Selain itu, analisis dilakukan dengan membandingkan residue yang membentuk interaksi hidrogen atau hidrofobik antara ikatan ligand yang diuji dengan ligand kontrol.

Analisis Pemodelan Dinamika Molekuler

Molecular dynamic modelling dilakukan menggunakan server Imods (http://imods.chaconlab.org/). Parameter yang dilakukan analisis antara lain: main-chain deformability, eigenvalue, elastic network (ENM), variance [%], dan map kovarians (Linani et al., 2024).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Ligand

Tabel 1 menyajikan hasil perhitungan energi ligan yang telah diminimalisir untuk lima senyawa, termasuk derivat mangostin dan kontrol positif. Hasil menunjukkan bahwa β-mangostin memiliki total energi tertinggi sebesar 32,96 kkal/mol dengan regangan sebesar 4,36, mengindikasikan kestabilan konformasi yang relatif rendah dibandingkan senyawa lain. Sebaliknya, γ-mangostin menunjukkan total energi terendah di antara turunan mangostin yaitu 14,73 kkal/mol dengan regangan 3,44, yang menunjukkan konformasi lebih stabil. α-Mangostin berada di antara keduanya dengan total energi 22,61 kkal/mol. Kontrol positif, yaitu phosphoenolpyruvate dan senyawa ZINC9808375, menunjukkan energi total masing-masing 22,98 dan 14,6 kkal/mol, dengan regangan yang jauh lebih kecil, yakni 0,68 dan 1,12. Nilai energi dan regangan ini menunjukkan bahwa γ-mangostin dan ZINC9808375 memiliki potensi interaksi lebih stabil dalam sistem biologis yang dikaji. Berdasarkan hasil minimisasi energi yang disajikan pada Tabel 1, diketahui bahwa senyawa γ-mangostin

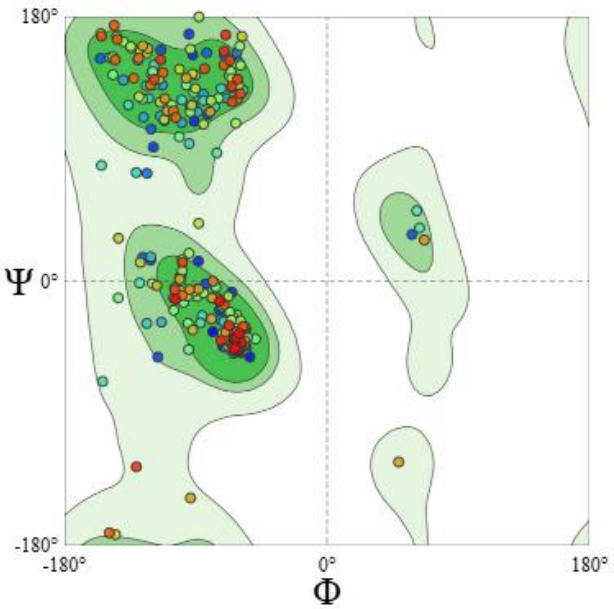
Tabel 1 Hasil Energi Ligand yang Telah Diminimalisir

Komponen	ID	SMILES	Regangan	Total Energy (kkal/mol)
α-Mangostin	5281650	CC(=CCC1=C(C2=C(C=C1O)OC3=C(C2=O)C(=C(C(=C3)O)OC)CC=C(C)C)O)C	4,16	22,61
β-Mangostin	5495925	CC(=CCC1=C(C=C2C(=C1O)C(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3CC=C(C)C)OC)O)OC)C	4,36	32,96
γ-Mangostin	5464078	CC(=CCC1=C(C2=C(C=C1O)OC3=C(C2=O)C(=C(C(=C3)O)O)CC=C(C)C)O)C	3,44	14,73
phosphoenolpyruvate	1005	C=C(C(=O)O)OP(=O)(O)O	0,68	22,98
ZINC98088375	98088375	C/C(=C/CC/C=C(/C)C(=O)O)C(=O)O	1,12	14,6

dan ZINC9808375 memiliki total energi terendah dibandingkan ligan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki konformasi yang lebih stabil, sehingga berpotensi memiliki afinitas ikatan yang lebih tinggi terhadap target biologis. Stabilitas konformasi ligan merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan efektivitas interaksi ligan-target dalam proses docking molekuler (Morris et al., 2009a). Total energi yang lebih tinggi pada β-mangostin (32,96 kkal/mol) menunjukkan kemungkinan konformasi yang kurang stabil dan interaksi yang kurang optimal. Selain itu, nilai regangan (strain) yang rendah pada ZINC9808375 dan phosphoenolpyruvate mengindikasikan fleksibilitas struktur yang mendukung stabilitas ikatan. Penemuan bahwa ZINC9808375 memiliki energi yang sebanding dengan γ-mangostin (14,6 vs. 14,73 kkal/mol) menegaskan potensinya sebagai senyawa kontrol positif dalam desain obat berbasis komputer. Secara keseluruhan, γ-mangostin dan ZINC9808375 layak diprioritaskan untuk analisis lanjutan, seperti molecular docking dan simulasi dinamika molekuler, dalam upaya mengidentifikasi kandidat obat potensial.

Preparasi Reseptor

Hasil preparasi reseptor DAHP synthase diperoleh informasi berdasarkan analisis prediksi SWISS yaitu Skor molprobity: 0.87, Ramachandran favoured region: 97.19%, Ramachandran outliers: 0.00% (tidak terdeteksi), dan C-beta deviations ada 2 yaitu Ser185A, dan Asp377A.



Gambar 1 Gambar 1 Hasil Ramachandaran Plot Reseptor DAHP Synthase

Hasil preparasi dan validasi struktur reseptor DAHP synthase menunjukkan kualitas model tiga dimensi yang sangat baik berdasarkan analisis menggunakan SwissModel. Skor MolProbity sebesar 0,87 mengindikasikan kualitas stereokimia yang optimal, sejalan dengan standar struktur protein resolusi tinggi (<1.0) yang dilaporkan dalam literatur struktural protein (Chen et al., 2010). Persentase residu dalam wilayah Ramachandran yang diizinkan mencapai 97,19%, sementara tidak ditemukan outlier, yang menunjukkan bahwa hampir seluruh residu

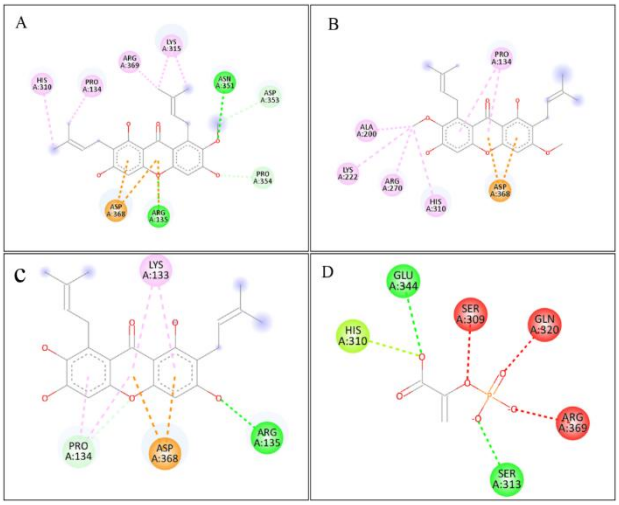
berada dalam konformasi yang secara energetik stabil. Hal ini memperkuat validitas struktur untuk digunakan dalam simulasi molecular docking dan dinamika molekuler lanjutan. Meski terdapat dua deviasi C-beta pada residu Ser185A dan Asp377A, kondisi ini masih dianggap wajar dan tidak memengaruhi kualitas keseluruhan struktur, selama tidak terdapat konflik pada sisi aktif atau wilayah pengikatan ligan (Lovell et al., 2003).

Hasil Uji ADME

Berdasarkan hasil uji ADME pada Tabel 2, kelima senyawa menunjukkan tingkat penyerapan gastrointestinal (GI absorption) yang tinggi, serta tidak melanggar aturan Lipinski, yang mengindikasikan potensi bioavailabilitas oral yang memadai. Aturan Lipinski telah lama digunakan sebagai parameter prediktif kelarutan dan permeabilitas senyawa oral (Shityakov & Förster, 2014). Senyawa Zinc9808375 menunjukkan profil ADME yang unggul dibanding senyawa lain, dengan nilai bioavailability score tertinggi (0,85) dan kemampuan menembus sawar darah otak (BBB permeant), yang menjadikannya kandidat potensial untuk terapi berbasis sistem saraf pusat. Hal ini didukung oleh nilai TPSA yang rendah (74,60 Å²), karena nilai TPSA < 90 Å² diketahui mendukung permeabilitas membran, termasuk penetrasi BBB .

Hasil Uji Docking

Gambar 2 menunjukkan interaksi molekuler 2D hasil uji docking antara enzim DAHP synthase dengan lima senyawa kandidat, yaitu α-mangostin, β-mangostin, γ-mangostin, phosphoenolpyruvate, dan Zinc9808375. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa semua senyawa mampu membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu-residu penting dalam kantong aktif DAHP. α-Mangostin berinteraksi dengan ARG A:135 dan ASP A:368, sedangkan β-mangostin menunjukkan keterlibatan residu ARG A:134 dan ALA A:130. γ-Mangostin membentuk interaksi dengan ASP A:368 dan ARG A:135, menunjukkan kesamaan residu aktif dengan α-mangostin. Sementara itu, phosphoenolpyruvate dan Zinc9808375 menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks, terutama Zinc9808375 yang berinteraksi dengan banyak residu kunci seperti SER A:313, GLU A:344, dan ARG A:369, yang menunjukkan keterikatan yang kuat pada sisi aktif enzim. Jumlah dan jenis ikatan yang terbentuk mengindikasikan potensi afinitas yang tinggi, khususnya pada senyawa γ-mangostin dan Zinc9808375 yang menunjukkan interaksi paling lengkap dan spesifik terhadap residu katalitik DAHP synthase.



Gambar 2 Hasil Uji Docking 2D antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP and Zinc98088375

Interaksi ligan dengan target protein merupakan aspek fundamental dalam prediksi efektivitas senyawa sebagai kandidat obat. Hasil docking molekuler antara lima senyawa dengan enzim DAHP synthase menunjukkan bahwa γ-mangostin dan Zinc9808375 memiliki interaksi residu aktif yang paling luas dan berpotensi stabil. Keberadaan ikatan hidrogen dengan residu penting seperti ARG, ASP, GLU, dan SER memperkuat hipotesis bahwa senyawa-senyawa ini memiliki kemungkinan tinggi untuk menghambat aktivitas katalitik DAHP synthase. Hasil

ini sejalan dengan penelitian oleh Morris et al. (2009) yang menyatakan bahwa jumlah dan kekuatan ikatan hidrogen merupakan indikator penting dalam afinitas pengikatan ligan terhadap target enzimatik (Morris et al., 2009b). Sedangkan Tabel 3 menampilkan hasil uji docking lima senyawa terhadap enzim DAHP synthase, meliputi nilai docking score, confidence score, serta residu amino yang berinteraksi. γ-Mangostin menunjukkan nilai docking score terendah (-165,89), menandakan afinitas ikatan tertinggi terhadap enzim target. Senyawa ini juga memiliki confidence score tertinggi (0,57), yang menunjukkan prediksi interaksi yang paling andal.

Tabel 2 Hasil Uji ADME

Komponen	TPSA	Skor penyerapan	BBB permeant	Log Kp (cm/s)	Lipinski #violations	Skor Bioavaibilitas	ESOL	Silico-IT	Aksesibilitas Sintetik
α-Mangostin	100.13	High	No	-4.35	0	0.55	Poorly Soluble	Poorly Soluble	3.91
β-Mangostin	89.13	High	No	-4.20	0	0.55	Poorly Soluble	Poorly Soluble	4.07
γ-Mangostin	111.13	High	No	-4.49	**0**	0.55	Poorly Soluble	Poorly Soluble	3.83
phosphoenolpyruvate	113.87	High	No	-8.08	0	0.56	Very Soluble	Soluble	3.26
Zinc98088375	74.60	High	Yes	-6.42	0	0.85	Very Soluble	Soluble	2.46

Tabel 3 Nilai Ikatan Docking dan Residu Amino yang Terbentuk

Ligand Molecules	DAHP Synthase				
	Docking Score	LGScore	MaxSub	Confidence Score	Amino Residues
α-Mangostin	-156.64	5.46	0.39	0.53	His310A; Pro134A; Arg369A; Lys315A; Asn351A; Asp353A; Pro354A; Asp368A; Arg135A
β-Mangostin	-155.47	5.46	0.39	0.52	Pro134A; Ala200A; Lys222A; Arg270A; His310A; Asp368A
γ-Mangostin	-165.89	5.46	0.39	0.57	Lys133A; Pro134A; Asp368A; Arg135A
phosphoenolpyruvate	-86.6	5.46	0.39	0.21	Glu344A; His310A; Ser309A; Ser313A; Gln320A; Arg369A
Zinc98088375	-95.87	5.46	0.39	0.25	Asp264A; Leu260A; Asn262A

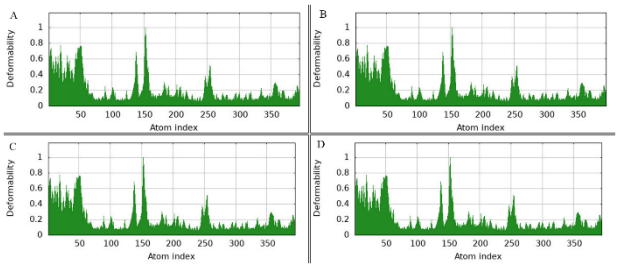
Interaksi γ-mangostin mencakup residu penting seperti Lys133A, Pro134A, Asp368A, dan Arg135A. Sebaliknya, kontrol positif phosphoenolpyruvate dan Zinc9808375 memiliki docking score lebih tinggi yaitu -86,6 dan -95,87, serta confidence score lebih rendah (0,21 dan 0,25). Meskipun demikian, keduanya tetap menunjukkan interaksi dengan residu katalitik seperti Glu344A dan Ser313A. Keseluruhan data menunjukkan bahwa γ-mangostin memiliki potensi ikatan paling kuat dan stabil terhadap DAHP synthase, diikuti oleh α- dan β-mangostin. Hasil ini memperkuat kemungkinan γ-mangostin sebagai kandidat senyawa inhibitor DAHP synthase yang potensial dalam pengembangan terapi antimikroba berbasis senyawa alami.

Analisis nilai docking terhadap enzim DAHP synthase menunjukkan bahwa γ-mangostin memiliki nilai docking score tertinggi secara negatif (-165,89),

dibandingkan dengan ligand natif, phosphoenolpyruvate (-86,6). Nilai ini mencerminkan afinitas ikatan yang lebih kuat, serta diperkuat oleh confidence score tertinggi (0,57). Interaksi γ-mangostin dengan residu aktif seperti Arg135A, Asp368A, dan Pro134A memperkuat hipotesis bahwa senyawa ini dapat bertindak sebagai penghambat kompetitif. Hal ini sejalan dengan studi oleh Webby et al. (2005) yang memetakan interaksi phosphoenolpyruvate dengan residu aktif seperti His310, Ser313, dan Glu344 sebagai kunci dalam penghambatan DAHP synthase. Senyawa alami dengan gugus aromatik dan hidroksil, seperti γ-mangostin, telah terbukti mampu meniru interaksi ini (Webby et al., 2005). Penelitian oleh Christendat et al. (2000) juga menunjukkan bahwa residu Arg dan Asp merupakan situs utama pengikatan inhibitor pada DAHP synthase dari Mycobacterium tuberculosis. Oleh karena itu, γ-mangostin berpotensi besar sebagai kandidat inhibitor DAHP alternatif.

Analisis Pemodelan Dinamika Molekuler

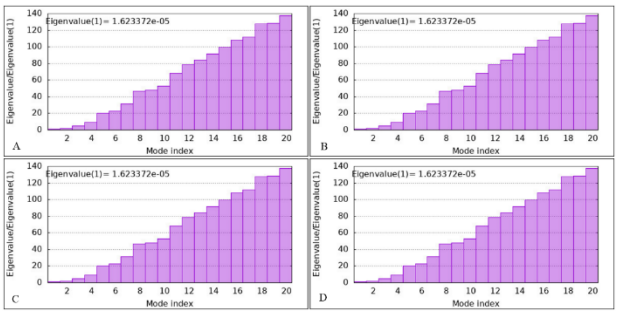
Gambar 3 menunjukkan analisis main-chain deformability dari kompleks enzim DAHP synthase dengan lima ligan berbeda: α-mangostin (A), β-mangostin (B), γ-mangostin (C), phosphoenolpyruvate (D), dan Zinc9808375 (E). Grafik deformabilitas menggambarkan potensi gerakan masing-masing residu terhadap fluktuasi struktural. Semua kompleks menunjukkan beberapa puncak deformabilitas, terutama pada indeks atom sekitar 50–100 dan 250–300, yang menandakan daerah yang lebih fleksibel secara lokal. Kompleks DAHP–γ-mangostin (C) menunjukkan profil deformabilitas yang relatif stabil dengan fluktuasi sedang, menandakan interaksi ligan yang mampu menstabilkan struktur enzim. Sebaliknya, kompleks DAHP–phosphoenolpyruvate (D) dan Zinc9808375 (E) menunjukkan deformabilitas yang lebih tinggi di beberapa titik, yang mengindikasikan fleksibilitas struktural yang lebih besar. Hasil ini menunjukkan bahwa γ-mangostin dapat membentuk ikatan yang lebih stabil secara dinamis dengan DAHP synthase dibandingkan ligan lainnya, sehingga berpotensi sebagai inhibitor yang lebih efektif dalam konteks interaksi jangka panjang dan kestabilan kompleks molekul.



Gambar 3 Main-chain deformability antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP dan Zinc98088375

Analisis main-chain deformability digunakan untuk mengevaluasi fleksibilitas lokal residu pada kompleks protein-ligan. Berdasarkan Gambar 3, kompleks DAHP synthase dengan γ-mangostin menunjukkan profil deformabilitas yang stabil dengan fluktuasi sedang, khususnya pada indeks atom 50–100 dan 250–300, yang mengindikasikan pengaruh ligan dalam menstabilkan dinamika struktural lokal enzim. Stabilitas ini mendukung kemungkinan ikatan jangka panjang yang kuat antara γ-mangostin dan situs aktif DAHP synthase. Sebaliknya, kompleks dengan phosphoenolpyruvate dan Zinc9808375 menunjukkan puncak deformabilitas yang lebih tinggi, mencerminkan fleksibilitas berlebih yang berpotensi mengurangi kestabilan interaksi. Studi oleh Tama dan Sanejouand (2001) menunjukkan bahwa residu dengan deformabilitas rendah cenderung berasosiasi dengan pusat pengikatan yang stabil, yang penting dalam desain obat berbasis dinamika protein (Tama & Sanejouand, 2001). Lebih lanjut, Bahar et al. (2010) menekankan bahwa stabilitas konformasi lokal merupakan kriteria penting untuk efektivitas ligan sebagai inhibitor target enzimatik (Bahar et al., 2010). Gambar 4 menampilkan analisis eigenvalues dari

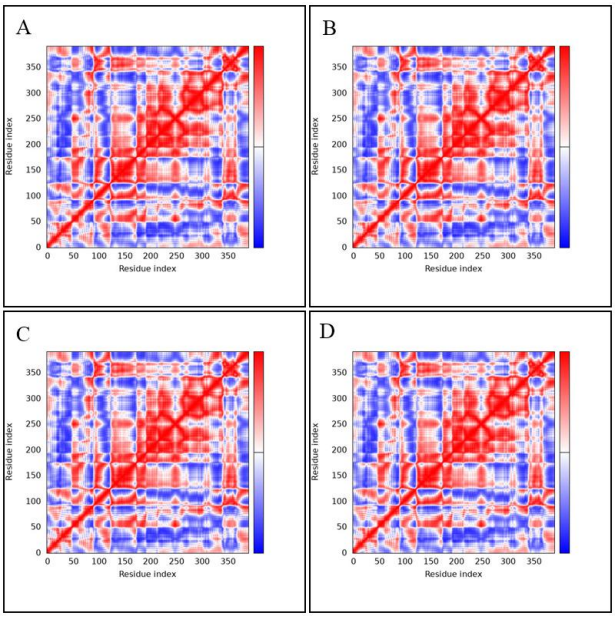
kompleks enzim DAHP synthase dengan lima ligan, masing-masing α-mangostin (A), β-mangostin (B), γ-mangostin (C), dan phosphoenolpyruvate (D), serta Zinc9808375 (E). Seluruh kompleks menunjukkan nilai eigen tertinggi pertama sebesar 1.623372e-05, mengindikasikan bahwa energi internal yang dibutuhkan untuk deformasi struktural berada pada tingkat yang serupa. Semakin rendah nilai eigen, semakin fleksibel sistem molekul tersebut terhadap gangguan eksternal.



Gambar 4 Eigen values antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP dan Zinc98088375

Kompleks DAHP–γ-mangostin (C) menunjukkan kurva distribusi eigen yang seimbang dan meningkat secara bertahap, menandakan kestabilan dinamis yang baik. Sementara itu, kurva Zinc9808375 (E) cenderung memiliki pola pertambahan energi yang lebih curam di mode akhir, yang mengindikasikan kemungkinan peningkatan kekakuan struktural pada mode vibrasi tinggi. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung dugaan bahwa γ-mangostin menghasilkan kompleks yang stabil namun tetap fleksibel, sehingga berpotensi optimal dalam penghambatan enzim DAHP melalui interaksi jangka panjang yang efisien.

Gambar 5 menunjukkan peta kovarians dinamis dari interaksi residu kompleks DAHP synthase dengan ligan α-mangostin (A), β-mangostin (B), γ-mangostin (C), dan phosphoenolpyruvate (D). Warna merah menandakan korelasi gerak searah antar residu, sedangkan biru menunjukkan gerakan berlawanan arah. Kompleks DAHP–γ-mangostin (C) menunjukkan pola interaksi kovarian yang lebih dominan dan merata, terutama pada residu antara indeks 100–250, mengindikasikan koordinasi gerakan struktural yang stabil dan sinergis. Sebaliknya, kompleks dengan phosphoenolpyruvate (D) menunjukkan lebih banyak area biru, yang mengindikasikan adanya ketidakstabilan atau dinamika struktural yang tidak seragam. Pola ini mencerminkan bahwa γ-mangostin mampu menginduksi kestabilan dinamika protein melalui interaksi residu yang lebih terkoordinasi. Dengan demikian, γ-mangostin berpotensi mempertahankan integritas struktural DAHP synthase selama proses biologis berlangsung, mendukung penggunaannya sebagai ligan penghambat alternatif yang efektif.



Gambar 5 Map Kovarians interaksi antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP dan Zinc98088375

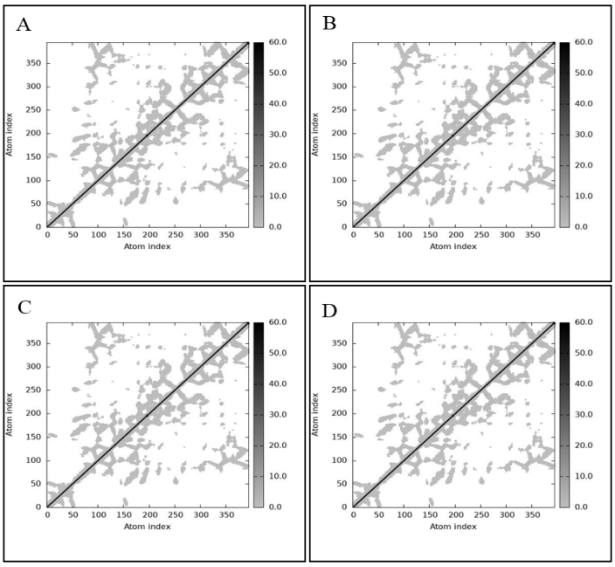
Peta kovarians dinamis pada Gambar 5 menggambarkan hubungan gerakan antar residu dalam struktur DAHP synthase saat berikatan dengan berbagai ligan. Kompleks DAHP–γ-mangostin menunjukkan korelasi gerak yang dominan (berwarna merah) pada rentang residu indeks 100–250,

menandakan adanya koordinasi gerak yang sinergis antar bagian struktural protein. Hal ini menunjukkan bahwa γ-mangostin dapat menstabilkan gerakan internal protein secara konsisten, suatu ciri penting dalam pengembangan senyawa penghambat yang efektif dan selektif.

Sebaliknya, kompleks DAHP–phosphoenolpyruvate menunjukkan lebih banyak area biru, mengindikasikan gerakan anti-korelasi yang lebih tinggi, yang sering kali dikaitkan dengan ketidakstabilan konformasi atau fluktuasi yang tidak terkoordinasi. Menurut Bahar et al. (2010), tingkat korelasi gerak yang tinggi dalam peta kovarians mencerminkan kestabilan struktur protein selama proses biologis dan meningkatkan potensi ikatan ligan yang efisien (Bahar et al., 2010).

Gambar 6 menunjukkan peta Elastic Network Model (ENM) dari kompleks DAHP synthase dengan berbagai ligan: α-mangostin (A), β-mangostin (B), γ-mangostin (C), dan phosphoenolpyruvate (D). ENM memvisualisasikan kekuatan konektivitas antar atom dalam struktur protein, di mana area berwarna gelap menandakan interaksi yang lebih kuat atau terhubung secara elastik. Kompleks DAHP–γ-mangostin (C) memperlihatkan kerapatan jaringan yang lebih tinggi dan distribusi koneksi yang merata dibandingkan kompleks lainnya.

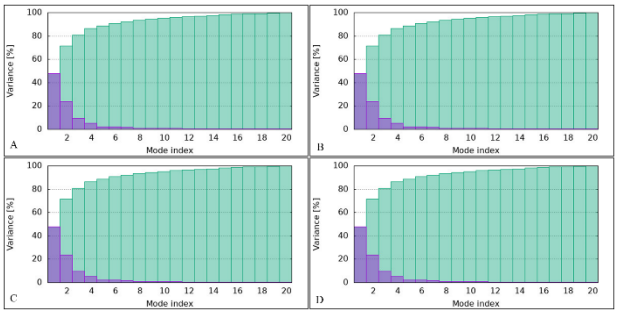
Hal ini menunjukkan bahwa γ-mangostin mampu membentuk interaksi struktural yang lebih kuat dan kooperatif dengan DAHP synthase, sehingga mendukung kestabilan global protein. Sebaliknya, kompleks dengan phosphoenolpyruvate (D) menunjukkan area interaksi yang lebih jarang dan tidak merata, mengindikasikan fleksibilitas struktural yang lebih tinggi namun kestabilan yang lebih rendah. Dengan demikian, γ-mangostin berpotensi mempertahankan integritas struktural enzim melalui jaringan elastik internal yang stabil, menjadikannya kandidat kuat sebagai inhibitor DAHP synthase dalam konteks stabilitas jangka panjang dan kontrol konformasi enzim. Elastic Network Model (ENM) adalah pendekatan yang digunakan untuk memvisualisasikan koneksi elastik antar bagian protein, khususnya untuk melihat seberapa kuat dan stabil struktur protein saat berinteraksi dengan ligan. Pada Gambar 6, kompleks DAHP synthase–γ-mangostin menunjukkan kerapatan jaringan yang tinggi dan merata. Ini menandakan bahwa atom-atom dalam kompleks tersebut saling terhubung kuat melalui "jembatan elastik" internal, yang mendukung stabilitas struktur protein selama proses biologis berlangsung. Sebaliknya, kompleks dengan phosphoenolpyruvate memperlihatkan konektivitas yang lebih renggang dan tidak merata, yang dapat mengindikasikan struktur yang lebih fleksibel namun kurang stabil. Studi oleh Bahar et al. (2010) menjelaskan bahwa konektivitas kuat dalam jaringan elastik protein berperan penting dalam menjaga kestabilan dan efisiensi fungsi enzim (Bahar et al., 2010).



Gambar 6 Elastic network interaksi antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP dan Zinc98088375

Gambar 7 menyajikan analisis nilai variance dari 20 mode pertama pergerakan dinamis kompleks DAHP synthase dengan empat ligan berbeda. Grafik

menunjukkan kontribusi tiap mode terhadap total fluktuasi struktural. Kompleks DAHP–γ-mangostin (C) memiliki distribusi varian yang lebih merata pada mode awal (1–5), menandakan bahwa sebagian besar gerakan kolektif protein terjadi pada mode-mode dominan awal. Hal ini menunjukkan stabilitas dinamika yang efisien, karena pergerakan fungsional utama terkonsentrasi pada sedikit mode. Sebaliknya, pada kompleks DAHP–phosphoenolpyruvate (D), kontribusi fluktuasi tersebar lebih luas ke mode-mode menengah dan tinggi, yang dapat mencerminkan fleksibilitas struktural yang lebih besar namun dengan kestabilan yang relatif rendah. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung bahwa γ-mangostin membentuk kompleks dengan DAHP synthase yang dinamis namun stabil, dengan koordinasi gerak internal yang lebih terarah dan efisien, sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas penghambatan pada target enzimatik tersebut.



Gambar 7 Nilai Variance (%) antara (A) DAHP dan α-Mangostin (B) DAHP dan β-Mangostin (C) DAHP dan γ-Mangostin (D) DAHP dan Phospoenolpyruvate (E) DAHP dan Zinc98088375

Analisis variance dari Gambar 7 memperlihatkan bagaimana pergerakan bagian-bagian protein DAHP synthase dipengaruhi oleh ligan yang berikatan dengannya. Kompleks dengan γ-mangostin menunjukkan bahwa sebagian besar pergerakan fungsional protein terkonsentrasi pada mode awal (1–5), yang mencerminkan kestabilan dinamis yang tinggi dan efisiensi gerakan struktural. Hal ini berbeda dengan kompleks phosphoenolpyruvate yang menunjukkan variasi gerak tersebar pada banyak mode, menandakan fleksibilitas lebih besar namun kestabilan lebih rendah. Pola gerakan yang terarah pada γ-mangostin menunjukkan bahwa senyawa ini mampu membentuk interaksi yang kuat dan terkoordinasi, mendukung potensinya sebagai penghambat DAHP synthase. Studi Bahar et al. (2010) menegaskan bahwa dominasi mode awal merupakan ciri khas dinamika protein yang efisien (Bahar et al., 2010).

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa dari ketiga senyawa mangostin yang diuji secara in silico, γ-mangostin memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap enzim DAHP synthase dari Gardnerella vaginalis, dengan nilai docking score terendah dan confidence score tertinggi. Selain itu, γ-mangostin menunjukkan stabilitas konformasi, profil ADME yang mendukung, serta dinamika molekuler yang terkoordinasi dengan baik. Oleh karena itu, γ-mangostin berpotensi sebagai kandidat kuat untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai inhibitor alternatif terhadap G. vaginalis, yang dapat berkontribusi dalam penemuan terapi baru untuk mengatasi resistensi antibiotik pada bacterial vaginosis.

REFERENSI

Al-Massarani, S. M., El Gamal, A. A., Al-Musayeib, N. M., Mothana, R. A., Basudan, O. A., Al-Rehaily, A. J., Farag, M., Assaf, M. H., El Tahir, K. H., & Maes, L. (2013a). Phytochemical, Antimicrobial and Antiprotozoal Evaluation of Garcinia Mangostana Pericarp and α-Mangostin, Its Major Xanthone Derivative. In Molecules (Vol. 18, Issue 9, pp. 10599–10608). https://doi.org/10.3390/molecules180910599

Al-Massarani, S. M., El Gamal, A. A., Al-Musayeib, N. M., Mothana, R. A., Basudan, O. A., Al-Rehaily, A. J., Farag, M., Assaf, M. H., El Tahir, K. H., & Maes, L. (2013b). Phytochemical, Antimicrobial and Antiprotozoal Evaluation of Garcinia Mangostana Pericarp and α-Mangostin, Its

Major Xanthone Derivative. In Molecules (Vol. 18, Issue 9, pp. 10599–10608). https://doi.org/10.3390/molecules180910599

Bahar, I., Lezon, T. R., Yang, L.-W., & Eyal, E. (2010). Global dynamics of proteins: bridging between structure and function. Annual Review of Biophysics, 39, 23–42. https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.093008.131258

Chen, V. B., Arendall III, W. B., Headd, J. J., Keedy, D. A., Immormino, R. M., Kapral, G. J., Murray, L. W., Richardson, J. S., & Richardson, D. C. (2010). MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography. Acta Crystallographica Section D, 66(1), 12–21.

De Vita, S., Masullo, M., Grambone, S., Bescós, P. B., Piacente, S., & Bifulco, G. (2023). Demethylcalabaxanthone from Garcinia mangostana Exerts Antioxidant Effects through the Activation of the Nrf2 Pathway as Assessed via Molecular Docking and Biological Evaluation. In Antioxidants (Vol. 12, Issue 11). https://doi.org/10.3390/antiox12111980

Fan, C., Basharat, Z., Mah, K., & Wei, C. R. (2024). Computational approach for drug discovery against Gardnerella vaginalis in quest for safer and effective treatments for bacterial vaginosis. Scientific Reports, 14(1), 1–14. https://doi.org/10.1038/s41598-024-68443-2

Fan, L., Liu, Z., Zhang, Z., & Bai, H. (2023). Antimicrobial Effects of Sophora flavescens Alkaloids on Metronidazole-Resistant Gardnerella vaginalis in Planktonic and Biofilm Conditions. Current Microbiology, 80(8), 263. https://doi.org/10.1007/s00284-023-03378-x

Jarosik, G. P. (2000). Binding of catalase by Gardnerella vaginalis. FEMS Microbiology Letters, 190(2), 191–194. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09285.x

Khoirul Rista Abidin, Ariffialdi Nurhidayatulloh, & Nurmah. (2024a). In Silico Identification of Bajakah Root (Spatholobus littoralis Hassk) Alkaloid Compounds to Stimulate Lipolysis Through Inhibition of Phosphodiesterase-4. Science & Technology Asia, 29(3 SE-), 269–279.

Khoirul Rista Abidin, Ariffialdi Nurhidayatulloh, & Nurmah. (2024b). In Silico Identification of Bajakah Root (Spatholobus littoralis Hassk) Alkaloid Compounds to Stimulate Lipolysis Through Inhibition of Phosphodiesterase-4. Science & Technology Asia, 29(3 SE-), 269–279.

Linani, A., Bensenouci, S., Hafsa, B. L., Benarous, K., Serseg, T., Bou-Salah, L., & Alhatlani, B. Y. (2024). In Silico Investigation of Taurodispacamide A and Strepoxazine A from Agelas oroides S. as Potential Inhibitors of Neuroblastoma Targets Reveals Promising Anticancer Activity. In Applied Sciences (Vol. 14, Issue 20). https://doi.org/10.3390/app14209306

Lovell, S. C., Davis, I. W., Arendall III, W. B., de Bakker, P. I. W., Word, J. M., Prisant, M. G., Richardson, J. S., & Richardson, D. C. (2003). Structure validation by Cα geometry: ϕ,ψ and Cβ deviation. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 50(3), 437–450. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prot.10286

Mahmudah, R., Adnyana, I. K., & Sukandar, E. Y. (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 & Research, 12(2), 196–208. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_255_20

Megantara, S., Wathoni, N., Mohammed, A. F. A., Suhandi, C., Ishmatullah, M. H., & Putri, M. F. F. D. (2022). In Silico Study: Combination of α-Mangostin and Chitosan Conjugated with Trastuzumab against Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. Polymers, 14(13). https://doi.org/10.3390/polym14132747

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009a). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 30(16), 2785–2791.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009b). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 30(16), 2785–2791.

Riaz, R., Khan, K., Aghayeva, S., & Uddin, R. (2025a). Combatting antibiotic resistance in Gardnerella vaginalis: A comparative in silico investigation for drug target identification. PloS One, 20(3), e0314465. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314465

Riaz, R., Khan, K., Aghayeva, S., & Uddin, R. (2025b). Combatting antibiotic resistance in Gardnerella vaginalis: A comparative in silico investigation for drug target identification. PloS One, 20(3), e0314465. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314465

Rif, R., Lailiiyah, H., Amaliah, A., & Rijal, M. (2023). In Silico Antibacterial Activity of Selected Active Compounds of Cherry Leaf (Muntingia calabura) to Staphylococcus aureus. E3S Web of Conferences, 400. https://doi.org/10.1051/e3sconf/202340002007

Shityakov, S., & Förster, C. (2014). In silico predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood-brain barrier choline transporter. Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry : AABC, 7, 23–36. https://doi.org/10.2147/AABC.S63749

Tama, F., & Sanejouand, Y. H. (2001). Conformational change of proteins arising from normal mode calculations. Protein Engineering, 14(1), 1–6. https://doi.org/10.1093/protein/14.1.1

Webby, C. J., Baker, H. M., Lott, J. S., Baker, E. N., & Parker, E. J. (2005). The structure of 3-deoxy-d-arabino-heptulosonate 7-phosphate synthase from Mycobacterium tuberculosis reveals a common catalytic scaffold and ancestry for type I and type II enzymes. Journal of Molecular Biology, 354(4), 927–939. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.09.093.