



## *Molecular Docking* Senyawa $\alpha$ -mangostin sebagai Antiinflamasi secara *In Silico*

Ni Kadek Ayu Arik Setyawati<sup>1</sup>, I Wayan Martadi<sup>2</sup>, Putu Sanna Yustiantara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

### Kata kunci

*$\alpha$ -mangostin, ICE, inflamasi, in silico, molecular docking*

### Abstrak

*Inflamasi atau peradangan adalah respon fisiologis tubuh terhadap infeksi dan cedera jaringan. Mediator inflamasi khususnya sitokin seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin yang terlibat dalam inflamasi akut. Inflamasi dapat terjadi apabila mediator inflamasi tersebut saling berinteraksi.  $\alpha$ -mangostin merupakan salah satu senyawa xanton yang terdapat dalam kulit buah manggis yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme penghambatan terhadap protein ICE oleh senyawa  $\alpha$ -mangostin secara in silico dengan molecular docking. Molecular docking secara in silico dilakukan dengan beberapa tahapan, seperti preparasi dan optimasi struktur 3D  $\alpha$ -mangostin, preparasi protein target, validasi metode molecular docking, dan docking senyawa  $\alpha$ -mangostin pada ICE yang mengacu pada parameter energi ikatan dan jenis ikatan yang terbentuk. Apabila nilai energi ikatan antara senyawa uji dengan protein target semakin rendah, maka ikatan yang terbentuk akan semakin kuat dan stabil. Hasil molecular docking  $\alpha$ -mangostin terhadap protein ICE yaitu adanya afinitas antara  $\alpha$ -mangostin terhadap protein ICE dengan energi ikatan sebesar -4,29 kkal/mol. Energi ikatan yang bernilai negatif menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan mekanisme penghambatan ICE.*

### Keywords

*$\alpha$ -mangostin, ICE, inflammation, in silico, molecular docking.*

### Abstract

*Inflammation is the body's physiological response to infection and tissue injury. Inflammatory mediators, especially cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), and interleukin-6 (IL-6) are cytokines involved in acute inflammation. Inflammation can occur when these inflammatory mediators interact with each other.  $\alpha$ -mangostin is one of the xanthone that found in the pericarp of mangosteen which has anti-inflammatory activity. The aim of this study was to determine the mechanism of inhibition of ICE protein by  $\alpha$ -mangostin in silico with molecular docking. Molecular docking in silico was carried out in several stages, such as preparation and optimization of the 3D structure of  $\alpha$ -mangostin, preparation of the target protein, validation of the molecular docking method, and docking of  $\alpha$ -mangostin compounds on ICE which refers to the parameters of the bond energy and the type of bond formed. If the bond energy value between the test compound and the target protein is lower, the bonds formed will be stronger and more stable. The results of molecular docking of  $\alpha$ -mangostin to ICE protein is the between  $\alpha$ -mangostin to ICE protein with a binding energy is about -4,29 kkal/mol. The negative binding energy indicates that  $\alpha$ -mangostin has anti-inflammatory activity with an ICE inhibitory mechanism.*

© 2022 Jurnal Jejaring Matematika dan Sains. This work is licensed under a [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

**Corresponding Author:**

\*Alamat e-mail: [arikksetyawati52@gmail.com](mailto:arikksetyawati52@gmail.com)

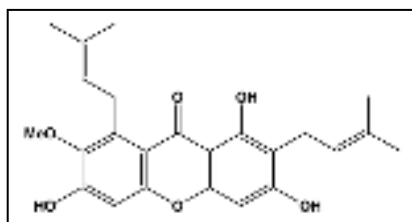
## PENDAHULUAN

Inflamasi atau peradangan adalah respon fisiologis tubuh terhadap infeksi dan cedera jaringan. Inflamasi juga menginisiasi pembunuhan patogen, proses perbaikan jaringan, dan membantu mengembalikan homeostasis pada tempat yang terinfeksi atau cedera [1]. Inflamasi akut ditandai dengan adanya pembengkakan/edema, panas, kemerahan, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan sebagai akibat dari sistem imun lokal, vaskular maupun respon sel inflamasi terhadap infeksi atau jaringan [2]. Pada proses

inflamasi akan terjadi peristiwa mikrosirkulasi seperti perubahan permeabilitas vaskular, rekrutmen dan akumulasi leukosit serta pelepasan mediator inflamasi [3].

Mediator inflamasi khususnya sitokin seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin yang terlibat dalam inflamasi akut. Mediator inflamasi tersebut saling berinteraksi sehingga mengakibatkan terjadinya inflamasi. Pada pasien COVID-19, *Toll Like Reseptor* (TLR) akan terikat pada SARS-CoV-2 sehingga menyebabkan pelepasan pro-IL-1 $\beta$ . *Caspase-1* kemudian mengubah pro-IL-1 $\beta$  menjadi IL-1 $\beta$  [4]. Aktivasi dan pematangan IL-1 $\beta$  inilah yang akan mengaktifkan sitokin pro-inflamasi lainnya seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 [5]. TNF- $\alpha$  akan langsung merusak sel-sel endotel pembuluh darah di paru-paru [6]. Kadar IL-6 yang tinggi dapat mempercepat proses peradangan dan berkontribusi dalam badai sitokin [7]. Badai sitokin merupakan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang banyak dan tidak terkontrol. Badai sitokin akan memicu respon imun inflamasi dan mencegah sistem imunitas adaptif untuk memproduksi antivirus. Badai sitokin dapat menyebabkan terjadinya kerusakan serta disfungsi organ [8], sehingga diperlukan suatu agen anti-inflamasi yang mampu menekan kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ .

Pengobatan menggunakan tanaman obat sudah marak dilakukan sejak dahulu di Indonesia. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas anti-inflamasi adalah manggis. Manggis mengandung senyawa xanton yang memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba, antiproliferatif, aktivitas proapoptotic, dan antikarsinogenik. Kandungan xanton yang paling banyak pada kulit buah manggis adalah  $\alpha$ -mangostin dan  $\gamma$ -mangostin [9]. Struktur kimia dari  $\alpha$ -mangostin ditunjukkan pada Gambar 1. Berdasarkan penelitian Parmita dkk (2017), secara *in vitro* menyatakan kandungan  $\alpha$ -mangostin yang terkandung dalam kulit manggis memiliki aktivitas anti-inflamasi setelah diberikan pada tikus secara intraperitoneal maupun oral. Senyawa  $\alpha$ -mangostin bekerja sebagai anti-inflamasi dengan cara menghambat sekresi mediator pro-inflamasi dan sekresi IL-8 atau TNF- $\alpha$  [10].



Gambar 1. Struktur Kimia  $\alpha$ -mangostin [9].

## METODE PENELITIAN

### Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan dalam penelitian ini meliputi seperangkat computer dengan spesifikasi *Windows 10 64 bit* yang dilengkapi dengan program *Hyperchem 8* dan *Open Babel GUI* untuk preparasi dan optimasi senyawa uji  $\alpha$ -mangostin. Preparasi protein target menggunakan *software Chimera 1.11.1*. Proses validasi metode dan *docking* senyawa uji dengan protein target menggunakan *software AutoDockTools 1.5.6* yang dilengkapin dengan program *Autodock4* dan *Autogrid4*.

### Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3 dimensi dari senyawa  $\alpha$ -mangostin yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Sampel struktur protein target yaitu ICE (PDB ID: 1RWK) yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/>.

### Prosedur Penelitian

Tahap penelitian terdiri dari penyiapan *database* senyawa uji  $\alpha$ -mangostin dengan struktur 3 dimensi dan dioptimasi dengan program *Hyperchem 8*, serta *database* struktur 3 dimensi dari protein target yakni

ICE (PDB 1D: 1RWK) yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/>. Preparasi protein dilakukan menggunakan *software Chimera 1.11.1*. Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan men-*docking*-kan antara protein dengan ligannya. Tahap akhir dilakukan dengan analisis data meliputi nilai energi ikatan dan jenis ikatan hidrogen yang terbentuk.

#### 1. Preparasi dan Optimasi Struktur 3D Senyawa Uji

Struktur 3 dimensi senyawa  $\alpha$ -mangostin diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur 3 dimensi dari senyawa uji dalam format .sdf dirubah menjadi format .pdb menggunakan program *Open Babel GUI*. Senyawa uji kemudian dioptimasi menggunakan program *Hyperchem 8* lengkap dengan atom hidrogennya. Optimasi struktur tiga dimensi senyawa uji dilakukan dengan metode komputasi semiempiris AM1 dan kalkulasi dengan *single point* dan optimasi geometri. Hasil yang diperoleh dari *single point* adalah energi total dari suatu konfigurasi, sedangkan hasil optimasi geometri adalah nilai konfigurasi yang stabil dengan nilai energi total lebih rendah dibandingkan dengan energi total yang diperoleh dari kalkulasi *single point*. Senyawa yang telah dioptimasi kemudian disimpan dengan format .pdb.

#### 2. Preparasi Protein Target

Preparasi protein diawali dengan pemilihan struktur protein dalam bentuk aktif yang berikatan dengan *native ligand*-nya, yaitu protein target ICE (PDB; 1RWK). Tahap pertama dari preparasi protein adalah penghilangan molekul air ( $H_2O$ ) pada protein target. Kemudian *native ligand* pada protein target dihilangkan dengan program *chimera 1.11.1* untuk menyediakan ruang (*cavity*), sehingga koordinat ruang dan *binding site center* sebagai bahan *docking* dapat diketahui. *Native ligand* yang telah terpisah dengan protein target disimpan dengan format .pdb dan siap digunakan untuk validasi metode.

#### 3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan men-*docking*-kan kembali (*redocking*) *native ligand* protein target pada protein target yang telah dihilangkan *native ligand*-nya. *Redocking* dilakukan dengan menggunakan *software AutoDockTools 1.5.6* yang dilengkapi dengan program *AutoDock4* dan *Autogrid4*. Parameter validasi metode *molecular docking* adalah nilai *Root Mean Square Distances* (RMSD)  $\leq 3,0\text{\AA}$  [11].

#### 4. *Docking* Senyawa Uji pada ICE

Senyawa  $\alpha$ -mangostin yang sudah dioptimasi kemudian di-*docking*-kan pada protein target yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya dengan metode yang sudah valid. *Docking* dilakukan dengan menggunakan program *AutoDockTools 1.5.6* yang dilengkapi dengan program *AutoDock4* dan *Autogrid4*. Hasil yang diperoleh adalah nilai energi ikatan dan jenis ikatan hidrogen yang terbentuk, kemudian dilakukan analisis terhadap hasil yang diperoleh.

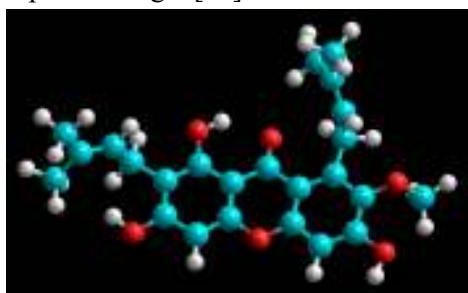
#### Analisis Data

Hasil dari *molecular docking* adalah energi ikatan dan jenis ikatan antara senyawa dengan protein target. Nilai energi ikatan menunjukkan afinitas (kekuatan ikatan) antara senyawa uji dengan protein target. Energi ikatan bernilai negatif menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki afinitas terhadap protein target, sedangkan energi ikatan bernilai positif menunjukkan senyawa uji tidak memiliki afinitas terhadap protein target atau memiliki afinitas yang lemah. Jenis ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk. Semakin banyak kesamaan ikatan hidrogen senyawa uji dibandingkan dengan *native ligand*, maka semakin mampu senyawa uji untuk menghambat protein target.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Optimasi Struktur 3D Senyawa $\alpha$ -mangostin

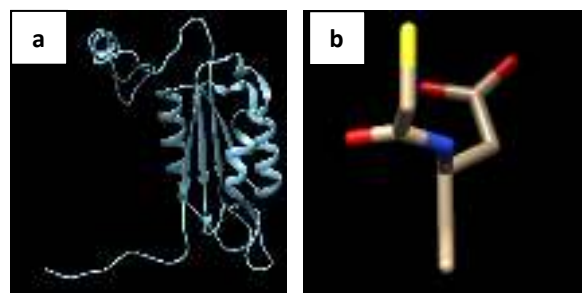
Preparasi struktur tiga dimensi senyawa  $\alpha$ -mangostin dilakukan dengan program *Hyperchem 8*. Optimasi senyawa ini bertujuan untuk memperoleh struktur senyawa yang lebih stabil yang ditandai dengan energi total yang rendah. Proses optimasi struktur tiga dimensi senyawa uji meliputi kalkulasi *single point* dan optimasi geometri. Kalkulasi *single point* digunakan untuk menentukan energi total molekul dari struktur tanpa suatu proses optimasi struktur senyawa uji [12]. Energi yang diperoleh saat kalkulasi *single point*  $\alpha$ -mangostin adalah -5972,74 kcal/mol. Optimasi geometri adalah suatu proses untuk meminimalisasi energi sehingga diperoleh struktur senyawa uji yang paling stabil, ditandai dengan penurunan energi total dari struktur senyawa uji [12]. Energi total yang diperoleh dari optimasi geometri senyawa  $\alpha$ -mangostin adalah -5995,31 kkal/mol. Hasil optimasi geometri menunjukkan energi total yang lebih rendah dibandingkan hasil kalkulasi *single point* sehingga proses optimasi dinyatakan berhasil. Semakin rendah energi suatu senyawa, maka dapat memaksimalkan kemampuan senyawa tersebut untuk mendonorkan elektron sehingga senyawa lebih mudah untuk berikatan dengan protein target [13].



**Gambar 2.** Hasil Optimasi Struktur 3D  $\alpha$ -mangostin

### Preparasi Protein Target

Preparasi protein target bertujuan untuk memisahkan *native ligand* masing-masing protein target sehingga diperoleh struktur protein tanpa *native ligand* dan struktur *native ligand*. Protein target yang digunakan harus mengandung *native ligand* dengan aktivitas inhibisi terhadap protein target. Protein target yang dipilih yaitu ICE (PDB: 1RWK). ICE (PDB: 1RWK) memiliki dua rantai yaitu rantai A dan B. ICE termasuk ke dalam famili protease sistein intraseluler yang berperan dalam proses translasi IL-1 $\beta$ . Proses pematangan IL-1 $\beta$  merupakan respon sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi [14] [15]. *Native ligand* dari ICE yaitu 3- (2-Mercapto-Acetylamino)-4- Oxo-Pentanoic Acid (ID: Q158) yang terikat pada rantai A. Selanjutnya dilakukan penghilangan molekul air (H<sub>2</sub>O) pada masing-masing protein target yang telah dihilangkan *native ligand*-nya agar dapat memaksimalkan interaksi antara senyawa uji dengan residu asam amino pada *binding site* protein [16]. Preparasi protein target ICE akan memperoleh hasil berupa struktur protein target tanpa *native ligand* dan struktur *native ligand*-nya saja.



**Gambar 3.** Hasil Preparasi Protein ICE (1RWK) (a). ICE tanpa *native ligand*. (b) *native ligand*

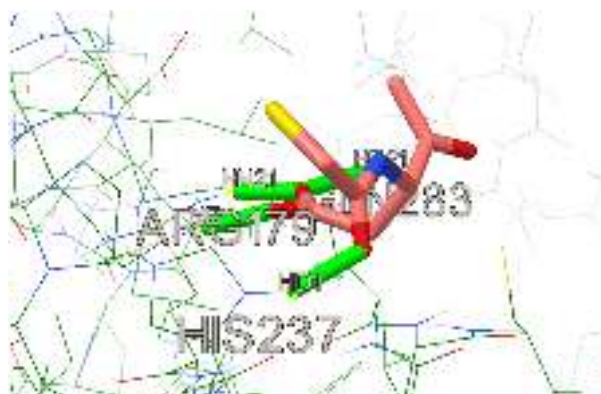
### Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan penambatan ulang (*redocking*) *native ligand* dari masing-masing protein target pada protein target yang telah dihilangkan *native ligand*-nya. Parameter validasi metode *molecular docking* adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan penyimpangan posisi dari *native ligand* yang berikatan dengan protein setelah di-*docking*-kan dibandingkan dengan posisi *native ligand* sesungguhnya sebelum dipisahkan, sehingga akan diperoleh nilai simpangan dari masing-masing konformasi yang terbentuk. Metode dikatakan valid apabila menghasilkan nilai RMSD  $\leq 3,0 \text{ \AA}$  [11]. Semakin rendah nilai RMSD menunjukkan semakin kecil penyimpangan yang terjadi sehingga koordinat *native ligand* dekat atau hampir sesuai dengan posisi awalnya pada sisi aktif protein [17]. Nilai RMSD yang diperoleh telah memenuhi persyaratan yaitu  $1,97 \text{ \AA}$  pada konformasi 6. Hasil dan visualisasi interaksi dari proses validasi metode dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 4.

**Tabel 1.** Hasil Validasi Metode

Konformasi	RMSD ( $\text{\AA}$ )	Energi ikatan (kkal/mol)	Residu Amino	Asam Gugus Ikatan Hidrogen (Protein-Ligan)
1	3,51	-4,17	ARG179 ARG179 GLN283	HE-O12 HH21-O11 HE21-O11
2	2,43	-4,41	ARG179 ARG179 HIS237 GLN283	HE-N4 HH21-O11 HD1-O8 HE21-O12,O11
3	2,71	-4,31	ARG179 ARG179 HIS237 GLN283	HE-N4 HH21-O11 HD1-O8 HE21-O12,O11
4	2,43	-4,70	ARG179 GLN283 CYS285	HH21-O8 HE21-O8 HN-O12
5	2,58	-4,17	ARG179 ARG179 HIS237 GLN283	HE-N4 HH21-O12 HD1-O8 HE21-O12
6	1,97	-3,92	ARG179 ARG179 HIS237 GLN283	HE-O11 HH21-O12 HD1-O13 HE21-O12
7	2,30	-4,20	ARG179 GLN283 GLY283 CYS285	HH21-O13 HE21-O13 HN-O12 HN-O12
8	2,40	-4,17	HIS237 GLN283 CYS285	HD1-O11 HE21-O8 HN-O12

9	2,35	-4,34	ARG179 GLN283 GLY283 CYS285	HH21-O13 HE21-O13 HN-O11 HN-O11
10	2,10	-4,71	ARG179 HIS237 GLN283 CYS285	HH21-O13 HD1-O11 HE21-O8 HN-O12



**Gambar 4.** Visualisasi Hasil Validasi Metode Konformasi 6

#### **Docking Senyawa $\alpha$ -mangostin pada Protein Target**

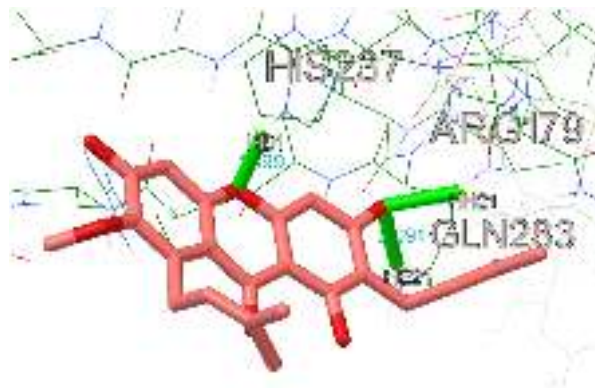
*Docking* senyawa  $\alpha$ -mangostin terhadap protein ICE dilakukan dengan program *AutoDockTools 1.5.6* yang dilengkapi dengan *AutoDock4* dan *Autogrid4* namun *native ligand* diganti dengan senyawa uji dengan menggunakan *grid box* yang sama dengan proses validasi untuk memastikan bahwa interaksi yang terjadi antara senyawa uji tepat terjadi pada *binding site* protein ICE. *Docking* senyawa uji dengan protein target akan menghasilkan 10 konformasi terbaik dengan data berupa energi ikatan, jenis ikatan yang terbentuk, dan visualisasi ikatan hidrogen dari senyawa uji atau *native ligand* dengan residu asam amino dari protein target. Konformasi terbaik selanjutnya dipilih berdasarkan energi ikatan terendah (bernilai paling negatif). Konformasi yang dipilih pada proses *docking*  $\alpha$ -mangostin adalah konformasi 9 dengan energi ikatan -4,29 kkal/mol. Hasil dan visualisasi interaksi *docking* yang terjadi antara senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan protein target ICE dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 5.

**Tabel 2.** Hasil *Docking*  $\alpha$ -mangostin dengan ICE

Konformasi	Energi ikatan (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Gugus Ikatan Hidrogen (Protein-Ligan)
1	-4,20	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
2	-4,26	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
3	-4,22	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O



4	-4,19	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
5	-4,27	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
6	-4,27	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
7	-2,95	-	-
8	-4,27	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
9	-4,29	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O
10	-4,24	ARG179 HIS237 GLN283	HH21-O HD1-O HE21-O



**Gambar 5.** Visualisasi Hasil *Docking* pada Konformasi 9

Energi ikatan yang bernilai negatif menunjukkan adanya afinitas antara senyawa uji dengan protein target [12]. Konformasi yang dipilih merupakan konformasi dengan energi ikatan terendah karena semakin rendah nilai energi ikatan antara senyawa uji dengan protein target, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil [18]. Berdasarkan data yang ditampilkan pada Tabel 2, energi ikatan antara senyawa  $\alpha$ -mangostin dengan protein ICE bernilai negatif sehingga senyawa  $\alpha$ -mangostin mampu berikatan dengan protein target ICE. Penelitian yang dilakukan oleh Mohan *et al* (2018), menyatakan bahwa  $\alpha$ -mangostin bekerja sebagai anti-inflamasi dengan cara menghambat produksi dari TNF- $\alpha$  dan IL-6. TNF- $\alpha$  merupakan salah satu sitokin utama dalam proses inflamasi. IL-6 merupakan mediator yang memberikan efek sinyal pada peradangan dan respon imun.  $\alpha$ -mangostin menghalangi aksi dari TNF- $\alpha$  untuk mengobati berbagai jenis peradangan bersama dengan IL-1 $\beta$ , yang merupakan sitokin pro-inflamasi [19].

## KESIMPULAN

$\alpha$ -mangostin memiliki afinitas terhadap protein ICE dengan energi ikatan sebesar -4,29 kkal/mol.  $\alpha$ -mangostin menunjukkan aktivitas sebagai antiinflamasi dengan mekanisme penghambatan ICE yang ditunjukkan dengan diperolehnya energi ikatan yang bernilai negatif.

---

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing, keluarga, teman-teman, dan semua pihak yang telah membantu dan mendukung dalam penelitian ini.

## REFERENSI

- [1] P.C. Calder, R. Albers, J. M. Antoine, S. Blum, R. Bourdet-Sicard, G. A. Ferns, and M. Løvik, "Inflammatory disease processes and interactions with nutrition," *British Journal of Nutrition*, vol. 101, pp. 1-45, 2009.
- [2] A. N. Hasanah, F. Nazaruddin, E. Febriana, dan A. Zuhrotun, "Analisis kandungan minyak atisiri dan uji aktivitas antiinflamasi ekstrak rimpang kencur (*Kampferin galangal L.*)," *Jurnal Matematika & Sains*, vol. 16, no. 3, pp. 147-152, Desember 2011.
- [3] L. Ferrero-miliani, O. Nielsen, P. Anderson, and S. Girardin, "Cronic inflammation: importance to NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation," *Clinical & Experimental Immunology*, vol. 147, pp. 227-235, 2007.
- [4] P. Conti, G. Ronconi, A. L. Caraffa, C. E. Galengga, R. Ross, L. Frydas, and S. K. Kritas, "Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies," *J Biol Regul Homeost Agents*, vol. 34, pp. 327-331, 2020.
- [5] D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Moller, and T. T. Wang, *et al.*, "Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19," *Cell*, vol. 181, pp. 1036-1045, 2020.
- [6] S. Zhou, G. Wang, and W. Zhang, "Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in rats, via regulation of macrophage activation and inflammatory response," *Exp Ther Med*, vol. 15, pp. 3376-8, 2018.
- [7] Y. Zhou, B. Fu, X. Zheng, D. Wang, C. Zhao, Y. Qi, H. Wei, *et al.*, "Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus," *BioRxiv*, 2020.
- [8] H. Liu, K. Zhou, L. Liao, T. Zhang, M. Yang, and C. Sun, "Lipoxin A4 receptor agonist BML-111 induces autophagy in alveolar macrophages and protects from acute lung injury by activating MAPK signaling," *Respiratory Research*, vol. 19, pp. 1-11, 2018.
- [9] F. Gutierrez-Orozco, C. Chitchumroonchokchai, G. B. Lesinski, S. Suksamrarn, and M. L. Failla, " $\alpha$ -mangostin: Anti-inflammatory activity and metabolism by human cell," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 61, pp. 3891-3900, 2013.
- [10] R. I. Parmita, M. I. Ilmiawan, dan I. Armyanti, "Uji efek antiinflamasi kombinasi astaxanthin dan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) pada tikus putih galur wistar," *Jurnal Cerebellum*, vol. 3, no. 1, pp. 689-696, Februari 2017.
- [11] A. N. Jain and A. Nicholls, "Recommendations for evaluation of computational methods," *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, vol. 22, pp. 133-139, 2008.
- [12] B. Mukesh and K. Rakesh, "Molecular Docking: a Review," *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, vol. 2, pp. 1746-1751, 2011.
- [13] Hypercube, *Hyperchem Release 7: Tools for Molecular Modelling*, Canada: Hypercube Incorporation, 2002.



- 
- [14] L. Franchi, T. Eigenbrod, R. Muñoz-Planillo, and G. Nuñez, “The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis,” *Nature Immunology*, vol. 10, pp. 241-247, 2009.
- [15] P. Prior and G.S. Salvesen, “The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition,” *Biochemical Journal*, vol. 384, pp. 2021-232, 2004.
- [16] R. Huey, G. M. Morris, and S. Forli, *Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial*, California: Scripps Research Institute, 2012.
- [17] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, et al., “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, pp. 2785-1791, 2009.
- [18] N. W. Diyah, Siswandono, S. Hardjono, dan B. T. Purwanto, “Pemodelan Molekul dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksik Turunan Benzoilurea sebagai Antitumor,” *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, vol. 2, 2013.
- [19] S. Mohan, S. Syam, S. I. Abdelwahab, and N. Thangavel, “Anti-inflammatory molecular mechanism of action of  $\alpha$ -Mangostin, the major xanthone from the pericarp of *Garcinia mangostana*; an in silico, in vitro and in vivo approach,” *Food & Function*, vol. 9, no. 7, pp. 3860-3871, Juli 2018.