

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* UNTUK MENGETAHUI
POTENSI SENYAWA FLAVONOID DARI TANAMAN
NANGKA DALAM MENGHAMBAT
ENZIM TIROSINASE**

SKRIPSI



Oleh:

Warda Atika Silvana

NIM. 19040139

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2023**

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* UNTUK MENGETAHUI
POTENSI SENYAWA FLAVONOID DARI TANAMAN
NANGKA DALAM MENGHAMBAT
ENZIM TIROSINASE**

SKRIPSI

**Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
pada Program Studi S1 Farmasi**



Oleh:

Warda Atika Silvana

NIM. 19040139

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
JEMBER
2023**

HALAMAN PERSETUJUAN

Hasil penelitian ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Farmasi

Universitas dr.Soebandi

Jember, 15 Mei 2023

Pembimbing Utama



Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtiyas, M.Farm
NIDN. 0001028102

Pembimbing Anggota,



Mohammad Rofik Usman, M.Si
NIDN. 0705019003

HALAMAN PENGESAHAN

Tugas akhir yang berjudul “Studi *Molecular Docking* untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase” telah diuji dan disahkan oleh Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 24 Mei 2023

Tempat : Universitas dr. Soebandi

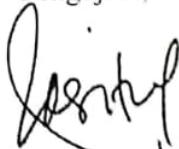
Tim Penguji

Ketua,



apt. Sholihatil Hidayati, M.Farm
NIDN. 0509088601

Penguji II,



Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm
NIDN. 0001028102

Penguji III,



M. Rofik Usman, M.Si
NIDN. 0705019003

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas dr. Soebandi,



apt. Linda Setyaningrum, M.Farm
NIDN. 07030668903

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Warda Atika Silvana

NIM : 19040139

Program Studi : Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Studi *Molecular Docking* untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase” merupakan benar-benar hasil karya saya sendiri. Sumber yang dikutip penulis lain telah disebutkan dalam teks dan telah dicantumkan pada daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi jika dikemudian hari terdapat penyimpangan atau ketidakbenaran dalam pernyataan ini.

Jember, 15 Mei 2023

Yang menyatakan,


warda Atika Silvana

SKRIPSI

STUDI *MOLECULAR DOCKING* UNTUK MENGETAHUI POTENSI SENYAWA FLAVONOID DARI TANAMAN NANGKA DALAM MENGHAMBAT ENZIM TIROSINASE

Oleh:

Warda Atika Silvana

NIM. 19040139

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm

Dosen Pembimbing Anggota : Mohammad Rofik Usman, M.Si

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini dengan sepenuh hati saya persembahkan kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan Rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Nabi Muhammad SAW yang telah menuntun dari jalan kegelapan menuju jalan yang terang benderang.
3. Papa, Mama, Adik, dan seluruh keluarga yang telah memberikan doa serta dukungan semangat demi kelancaran skripsi saya.
4. Seluruh dosen Fakultas Ilmu Kesehatan Prodi Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember yang telah memberikan ilmu dan membimbing saya dengan sabar.
5. Semua guru saya dari TK sampai SMA yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat.
6. Sahabat saya Yulis Tirawati yang selalu memberikan semangat, saran, dan masukan.
7. Teman-teman 19C Farmasi Universitas dr. Soebandi.
8. Almamater Universitas dr. Soebandi.

MOTTO

“Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan maka apabila engkau telah
selesai (dengan suatu kebajikan), teruslah bekerja keras
(untuk kebajikan yang lain) dan hanya kepada
Tuhanmulah berharap”
(QS. Al-Insyirah)

ABSTRAK

Silvana, W.A*. Puspaningtyas, A.R**. Usman, M.R*** 2023. “***Studi Molecular Docking untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase***”. Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.

Latar Belakang: Indonesia merupakan salah satu negara beriklim tropis yang sepanjang tahun mendapatkan sinar matahari. Paparan sinar matahari yang terlalu lama menyebabkan hiperpigmentasi. Flavonoid telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya dapat menjadi kandidat untuk pengembangan terapi hiperpigmentasi. Ikatan gugus hidroksil dengan polifenol pada senyawa flavonoid berperan dalam menghambat enzim tirosinase. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui potensi senyawa flavonoid dalam menghambat enzim tirosinase secara *molecular docking* berdasarkan nilai *MolDock Score*.

Metode: Desain penelitian ini adalah *pre-experimental* yang dilakukan secara *molecular docking* dari tanaman nangka menggunakan senyawa flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* terhadap reseptor enzim tirosinase dengan kode PDB 5M8M menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*), Chem3D (*trial version*), dan MVD (*trial version*).

Hasil Penelitian: Senyawa *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* telah memenuhi aturan Lipinski (*Rule of Five*). Berdasarkan nilai *MolDock Score* senyawa *artocarpanone* ($-107,614 \pm 0,969$), *liquiritigenin* ($-113,977 \pm 0,377$), dan *steppogenin* ($-108,362 \pm 0,924$) lebih rendah jika dibandingkan dengan *quercetin* ($-95,422 \pm 0,141$).

Kesimpulan: Senyawa *artocarpanone*, *liquiritigenin*, dan *steppogenin* memiliki ikatan antara reseptor dengan ligan lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin* serta senyawa *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* mempunyai kemiripan ikatan reseptor atau struktur kimia dengan *quercetin*.

Kata kunci: Tanaman nangka, *molecular docking*, enzim tirosinase

*Peneliti

**Pembimbing 1

***Pembimbing 2

ABSTRACT

Silvana, W.A*. Puspaningtyas, A.R**. Usman, M.R*** 2023. “**Studi Molecular Docking untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase**”. Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi Jember.

Background: Indonesia is one of the countries with a tropical climate that gets sunshine all year round. Prolonged sun exposure causes hyperpigmentation. Flavonoids have been reported in previous studies to be candidates for the development of hyperpigmentation therapies. Hydroxyl group bonds with polyphenols in flavonoid compounds play a role in inhibiting the tyrosinase enzyme. The purpose of this study was to determine the potential of flavonoids in inhibiting the tyrosinase enzyme by molecular docking based on the MolDock Score.

Method: The design of this study was a pre-experimental molecular docking of jackfruit using flavonoid compounds, that artocarpone, steppogenin, and liquiritigenin against the tyrosinase enzyme receptor with PDB code 5M8M using Chem Draw Ultra 12.0 (trial version), Chem3D (trial version), and MVD (trial version).

Result: Artocarpone, steppogenin, and liquiritigenin complied with the Lipinski rules (Rule of Five). Based on the MolDock Scores of artocarpone compounds (-107.614 ± 0.969), liquiritigenin (-113.977 ± 0.377), and steppogenin (-108.362 ± 0.924) were lower than quercetin (-95.422 ± 0.141).

Conclusion: Artocarpone, liquiritigenin, and steppogenin compounds have a more stable bond between receptors and ligands when compared to quercetin compounds and artocarpone, steppogenin, and liquiritigenin compounds have similar receptor bonds or chemical structures to quercetin.

Keywords: jackfruit, molecular docking, tyrosinase enzyme

*Author

**Advisor 1

***Advisor 2

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'aalamiin segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan proposal skripsi yang berjudul “Studi *Molecular Docking* untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase” dapat diselesaikan dengan baik. Proses penyusunan skripsi ini penulis dibimbing dan dibantu oleh berbagai pihak. Maka dari itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Andi Eka Pranata S.ST., S.Kep., Ns. M.Kes selaku Rektor Universitas dr. Soebandi.
2. apt. Lindawati Setyaningrum, M.Farm selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi.
3. apt. Dhina Ayu Susanti, M.Kes selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas dr. Soebandi.
4. Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, M.Farm selaku Pembimbing Utama.
5. Mohammad Rofik Usman, M.Si selaku Pembimbing Anggota
6. apt. Sholihatil Hidayati, M.Farm selaku Ketua Penguji.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan. Maka dari itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca agar menghasilkan karya yang lebih baik.

Jember, 15 Mei 2023

Warda Atika Silvana

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
LEMBAR PERSEMBAHAN.....	vii
MOTTO	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT.....	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bagi Institusi.....	5
1.4.2 Bagi Pembaca	5
1.4.3 Bagi Penulis.....	6

1.5 Keaslian Penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Hiperpigmentasi	7
2.2 Tanaman Nangka	8
2.3 <i>Quercetin</i>	12
2.4 Reseptor (PDB kode 5M8M)	13
2.5 Penambatan Molekuler	14
2.5.1 <i>Molecular Docking</i>	14
2.5.2 PDB	15
2.6 Aplikasi Penunjang	15
2.6.1 Chemdraw <i>Trial Version</i>	15
2.6.2 Molegro <i>Virtual Docker Trial Version</i>	16
2.7 Aturan Lipinski	16
2.8 Ikatan Reseptor dengan Ligan.....	17
2.8.1 Ikatan Elektrostatis.....	17
2.8.2 Ikatan Hidrogen	17
2.8.3 Interaksi Sterik (<i>van der Waal's</i>)	18
BAB 3 KERANGKA KONSEP	19
3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Hipotesis Penelitian	20
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	21
4.1 Desain Penelitian	21
4.2 Alat dan Bahan.....	21
4.2.1 Alat	21
4.2.2 Bahan.....	21
4.3 Variabel Penelitian.....	23
4.3.1 Variabel Bebas (<i>Independent</i>)	23
4.3.2 Variabel Terikat (<i>Dependent</i>).....	23
4.3.3 Variabel Kontrol	23

4.4 Tempat Penelitian	24
4.5 Waktu Penelitian	24
4.6 Definisi Operasional	24
4.6.1 Parameter Fisikakimia	24
4.6.2 Parameter <i>Molecular Docking</i>	24
4.7 Tahapan Penelitian	25
4.7.1 Pencarian Data Fisikakimia	25
4.7.2 <i>Molecular Docking</i> Terhadap Enzim Tirosinase	25
4.8 Teknik Analisa Data	27
BAB 5 HASIL PENELITIAN	28
5.1 Data Fisikakimia	28
5.2 <i>Molecular Docking</i> Terhadap Enzim Tirosinase	28
5.2.1 Optimasi Struktur Molekul	28
5.2.2 <i>Molecular Docking</i> Reseptor	29
5.2.3 <i>Molecular Docking</i> Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding	30
BAB 6 PEMBAHASAN	32
6.1 Data Fisikakimia	32
6.2 <i>Molecular Docking</i> Terhadap Enzim Tirosinase	33
6.2.1 Optimasi Struktur Molekul	33
6.2.2 <i>Molecular Docking</i> Reseptor	34
6.2.3 <i>Molecular Docking</i> Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding	36
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	45
7.1 Kesimpulan	45
7.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2. 1 Senyawa Pada Tanaman Nangka	12
Tabel 4. 1 Struktur 3D Enzim Tirosinase PDB kode 5M8M.....	22
Tabel 4. 2 Struktur Ligan 2D dan 3D.....	22
Tabel 4. 3 Struktur 2D dan 3D Senyawa Pembanding.....	23
Tabel 4. 4 Parameter Fisikakimia.....	24
Tabel 4. 5 Parameter <i>Molecular Docking</i>	24
Tabel 5. 1 Hasil Parameter Fisikakimia	28
Tabel 5. 2 Hasil Energi Minimalisasi Senyawa Uji dan Pembanding	29
Tabel 5. 3 Hasil Nilai RMSD	30
Tabel 5. 4 Nilai Rata-Rata <i>MolDock Score</i> Senyawa Uji dan Pembanding	30
Tabel 5. 5 Interaksi Asam Amino Ikatan Reseptor dengan Ligan	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Proses Pembentukan Melanin	7
Gambar 2. 2 Tanaman Nangka.....	9
Gambar 2. 3 Struktur Tanaman Nangka (a) Daun (b) Buah (c) Biji (d) Bunga....	11
Gambar 2. 4 Struktur Flavonoid	11
Gambar 2. 5 Struktur <i>Quercetin</i>	13
Gambar 2. 6 Struktur Enzim Tirosinase (PDB kode 5M8M)	14
Gambar 6. 1 Struktur Enzim Tirosinase Kode PDB 5M8M pada Cavity 5.....	35
Gambar 6. 2. Ikatan Hidrogen Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	38
Gambar 6. 3 Ikatan Sterik Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	39
Gambar 6. 4 Interaksi Ikatan Hidrofob Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	40
Gambar 6. 5 Interaksi Ikatan Elektrostatik Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	41
Gambar 6. 6 Interaksi Ikatan Posisi Terorganisasi (<i>pose organized</i>) Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	41
Gambar 6. 7 Bentuk Pita Asam Amino (A) <i>Artocarpanone</i> (B) <i>Steppogenin</i> (C) <i>Liquiritigenin</i> (D) <i>Quercetin</i> (E) <i>Native Ligand</i>	42
Gambar 6. 8 <i>Active site</i> TYRP-1 kode PDB 5M8M	435

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Energi Minimalisasi Senyawa Uji dan Pembanding.....	54
Lampiran 2. Nilai <i>MolDock Score</i> Senyawa Uji dan Pembanding.....	56

DAFTAR SINGKATAN

BM	: Berat molekul
DHI	: 5,6-dihydroxyindole
DHICA	: 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid
DOPA	: 3,4-dihydroxyphenylalanine
HBA	: <i>H-bond acceptors</i>
HBD	: <i>H-bond donors</i>
HBTA	: 5-hydroxy-1,4-benzothiazinylalanine
ICAQ	: <i>Indole-2-carboxylic acid-5,6-quinone</i>
IQ	: <i>Indole-5,6-quinone</i>
KOJ	: Asam kojat
MVD	: <i>Molegro Virtual Docker</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
TYR	: Tyrosinase
TYRP-1	: <i>Tyrosinase related protein-1</i>
UV	: Ultraviolet

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara beriklim tropis yang sepanjang tahun mendapatkan sinar matahari dengan lama penyinaran yang tetap, yaitu selama 12 jam setiap hari (Slamet, 2005). Sinar matahari dalam gelombang lebih dari 400 nm merupakan sinar matahari yang dapat dilihat mata secara langsung, sedangkan sinar matahari pada panjang gelombang 10 sampai 400 nm merupakan sinar ultraviolet (UV) atau sinar tidak dapat dilihat secara langsung oleh mata (Isfardiyana *and* Safitri, 2014). Paparan sinar matahari yang terlalu lama menyebabkan pengaruh buruk terhadap kulit, terutama kulit wajah. Sinar UV dapat menyebabkan jumlah melanin meningkat sehingga dapat terjadi hiperpigmentasi (Juwita, 2011).

Pada saat kulit mengalami kondisi hiperpigmentasi, maka warna kulit akan menjadi lebih gelap (Nautiyal *and* Wairkar, 2021). Hiperpigmentasi dapat dicegah dengan menghambat pembentukan enzim tirosinase (Pillaiyar *et al.*, 2017). Tirosinase (EC 1.14.18.1) adalah enzim yang berperan dalam proses sintesis melanin melalui melanogenesis (Pillaiyar *et al.*, 2017; Mohiuddin, 2016).

Kosmetika herbal dianggap lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan kosmetika sintetik (Bashirah *and* Putriana, 2019). Kandungan senyawa aktif dalam bahan herbal berpotensi sebagai terapi berbagai macam pengobatan. Salah satu senyawa aktif yaitu flavonoid telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya bahwa dapat menjadi kandidat untuk

pengembangan terapi hiperpigmentasi (Qian *et al.*, 2020). Ikatan gugus hidroksil dengan polifenol pada senyawa flavonoid berperan dalam menghambat enzim tirosinase (Kurniasari *et al.*, 2018). Posisi fenol dari senyawa flavonoid akan berikatan dengan sisi aktif dari enzim tirosinase sehingga pembentukan dopakuinon menjadi dopakrom akan berkurang (Lee *et al.*, 2016).

Salah satu tanaman yang mengandung flavonoid adalah tanaman nangka (Juwita, 2011). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan berbagai senyawa aktif turunan flavonoid telah diisolasi dari beberapa bagian tanaman nangka. Penelitian Nguyen *et al* (2016) menunjukkan bahwa tanaman nangka memiliki senyawa *artocarpanone* memiliki efek penghambatan enzim tirosinase yang besar serta senyawa ini memiliki jumlah gugus hidroksil tiga. Jumlah gugus hidroksil akan menentukan penghambatan enzim tirosinase (Furi *et al.*, 2022). Senyawa flavonoid turunan lainnya dari tanaman nangka yang telah teridentifikasi adalah *steppogenin* dan *liquiritigenin* (El-Nashar *et al.*, 2021). Dengan demikian untuk mengetahui interaksi kimia senyawa *artocarpanone*, *steppogenin* dan *liquiritigenin* dalam menghambat enzim tirosinase, maka perlu dilakukan studi aktivitas secara *molecular docking*.

Pada penelitian Laksmiani *et al* (2022) telah terbukti bahwa senyawa *quercetin* berpotensi sebagai agen pencerah kulit, hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa *quercetin* memperlambat proses melanogenesis melalui penghambatan enzim tirosinase. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa *quercetin* adalah inhibitor kompetitif ($IC_{50} = 44,38 \pm 0,13 \mu M$) dan mencapai aktivitas antitirosinase lebih tinggi daripada kontrol penghambat asam kojat (KOJ)

(Jakimiuk *et al.*, 2022). Maka dari itu, pada penelitian ini akan menggunakan senyawa pembanding *quercetin*.

Studi *molecular docking* dalam beberapa tahun terakhir banyak digunakan dalam bidang penelitian desain obat karena mampu memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor. Ligan akan ditemukan pada senyawa flavonoid yang akan menjadi kandidat senyawa aktif. Senyawa aktif yang akan digunakan sebagai ligan harus memenuhi parameter fisikakimia terkait kelarutan air yang dapat diterima dan permeabilitas usus dan permeabilitasnya (Lipinski, 2004). Ligan dengan reseptor dikatakan memiliki ikatan yang baik apabila ligan terikat pada asam amino yang berada di wilayah sisi pengikat pada reseptor (Syahputra, 2015).

Pada penelitian ini dilakukan *docking* terhadap senyawa golongan flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) *trial version*. MVD sudah terbukti menghasilkan akurasi *docking* yang lebih tinggi dibandingkan metode yang lain dengan presentase akurasi MVD 87%, Glide 82%, Surflex 75%, dan flexX 58% (Desai *et al.*, 2012). Penelitian ini akan dilaksanakan untuk memahami struktur interaksi dari senyawa *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* pada tumbuhan nangka terhadap enzim tirosinase yang selanjutnya akan dibandingkan dengan senyawa *quercetin*.

Salah satu kode reseptor enzim tirosinase yang telah dirilis oleh Protein Data Bank atau PDB adalah 5M8M. Reseptor ini berikatan dengan ligan KOJ yang memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase yang kuat (Noor *et al.*, 2018).

Selain itu, reseptor ini merupakan reseptor yang berasal dari manusia. Maka dari itu, pada penelitian ini akan dilakukan *molecular docking* pada senyawa golongan flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* tanaman nangka menggunakan kode PDB 5M8M.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti akan melakukan *docking* dengan menggunakan MVD pada senyawa golongan flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* tanaman nangka menggunakan kode PDB 5M8M. Kandungan flavonoid pada tanaman nangka memiliki potensi untuk menghambat enzim tirosinase. Maka dari itu, penelitian yang berjudul “Studi *Molecular Docking* untuk Mengetahui Potensi Senyawa Flavonoid dari Tanaman Nangka dalam Menghambat Enzim Tirosinase” layak untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

- 1) Apakah sifat fisikakimia senyawa flavonoid pada tanaman nangka yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* memenuhi aturan Lipinski (*Rule of Five*)?
- 2) Bagaimana interaksi dan nilai *MolDock Score* senyawa golongan flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) pada tanaman nangka jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui potensi senyawa flavonoid dalam menghambat enzim tirosinase secara *molecular docking*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan khusus dari penelitian ini, yaitu:

- 1) Menentukan sifat fisikakimia senyawa flavonoid pada tanaman nangka yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* berdasarkan aturan Lipinski (*Rule of Five*).
- 2) Menganalisis interaksi dan nilai *MolDock Score* senyawa golongan flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) pada tanaman nangka jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Institusi

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan kontribusi terkait potensi tanaman herbal dalam pengembangan menghambat enzim tirosinase khususnya senyawa golongan flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) dalam tanaman nangka.

1.4.2 Bagi Pembaca

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat menjadi rujukan, informasi tambahan, dan refrensi untuk penelitian selanjutnya. Selain itu,

diharapkan juga dapat memberikan peran terhadap gambaran interaksi kimia senyawa golongan flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) dengan enzim tirosinase.

1.4.3 Bagi Penulis

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan penulis, serta sebagai persyaratan untuk menyelesaikan jenjang pendidikan yang sedang penulis laksanakan.

1.5 Keaslian Penelitian

Sejauh pengetahuan peneliti terdapat beberapa penelitian yang berhubungan dengan peneliti, yaitu:

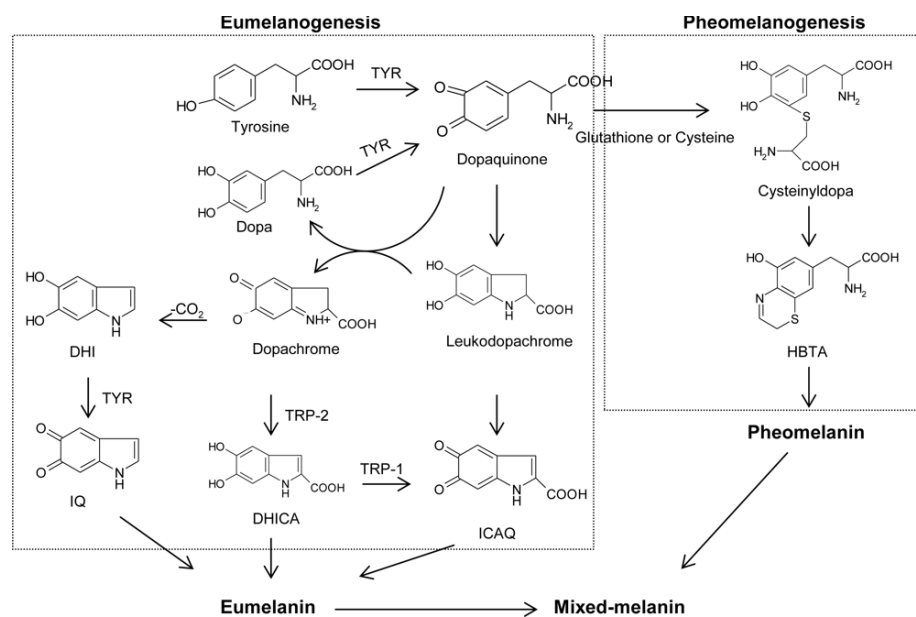
Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

Peneliti	Persamaan	Perbedaan
Nguyen <i>et al.</i> , (2021)	Menggunakan tanaman dengan family yang sama yaitu <i>moraceae</i>	Penelitian Nguyen <i>et al.</i> , (2021) menggunakan tanaman <i>Streblus ilicifolius</i> menunjukkan bahwa senyawa dalam tanaman tersebut mampu menghambat enzim tirosinase sedangkan pada penelitian ini menggunakan tanaman nangka dengan beberapa senyawa yang diteliti antara lain <i>artocarpanone</i> , <i>steppogenin</i> , dan <i>liquiritigenin</i> . Selain itu, pada penelitian Nguyen <i>et al.</i> , (2021) menggunakan kode PDB 1WX2 sedangkan pada penelitian ini menggunakan kode PDB 5M8M
Ahmad <i>et al.</i> , (2020)	Menggunakan tanaman dengan genus yang sama yaitu <i>artocarpus</i>	Penelitian Ahmad <i>et al.</i> , (2020) menggunakan tanaman <i>Artocarpus altilis</i> dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa yang terkandung dalam tanaman tersebut mampu menghambat enzim tirosinase sedangkan pada penelitian ini menggunakan tanaman nangka dengan beberapa senyawa yang diteliti antara lain <i>artocarpanone</i> , <i>steppogenin</i> , dan <i>liquiritigenin</i> . Selain itu, pada penelitian Ahmad <i>et al.</i> , (2020) menggunakan kode PDB 2Y9X sedangkan pada menggunakan kode PDB 5M8M

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi adalah perubahan warna kulit yang tidak merata yang disebabkan oleh terpaparnya sinar matahari secara terus-menerus. Matahari menyinarakan dua jenis sinar yaitu sinar *visible* dan UV (Isfardiyana *and* Safitri, 2014). Paparan sinar UV dalam waktu lama menyebabkan hiperpigmentasi karena dapat merangsang enzim tirosinase dan akan meningkatkan produksi melanin sehingga jumlah melanosit akan meningkat pula (Sofiana *et al.*, 2017).



Sumber : Chang, 2009

Gambar 2. 1 Proses Pembentukan Melanin

Melanogenesis dimulai dengan langkah pertama oksidasi tirosin menjadi dopakuinon yang dikatalisis oleh tirosinase. Dopakuinon selanjutnya diubah menjadi DOPA dan dopakrom melalui oksidasi. DOPA juga merupakan substrat tirosinase dan dioksidasi kembali menjadi dopakuinon oleh enzim. Akhirnya, *eumelanin* terbentuk melalui serangkaian reaksi oksidasi dari *dihidroksiindole*

(DHI) dan asam *dihidroksiindole-2-karboksilat* (DHICA), yang merupakan produk reaksi dari *dopachrome*. Selanjutnya sistein atau *glutathione*, *dopaquinone* diubah menjadi sisteinildopa sehingga terbentuk *pheomelanin* (Chang, 2009).

Melanin memiliki fungsi utama sebagai fotoprotektif pada kulit manusia, akumulasi jumlah melanin yang tidak normal di berbagai bagian kulit tertentu yang menghasilkan kulit berpigmen sehingga menjadi masalah estetika (Chang, 2009). Melanin diproduksi di lapisan basal tidak menyebabkan penggelapan visual, hanya ketika melanin ditransfer ke kutikula dapat menyebabkan penggelapan visual sehingga dapat menyebabkan hiperpigmentasi (Liu *et al.*, 2022). Hiperpigmentasi dapat dicegah dengan menghambat pembentukan enzim tirosinase (Pillaiyar *et al.*, 2017).

Melanin memainkan peran penting dalam melindungi kulit manusia dari efek berbahaya radiasi UV dari matahari. Pada penelitian Anom and Qomarun, (2021) menyatakan bahwa paparan sinar UV berbahaya tepatnya pada pukul 10:00 sampai dengan 14:00 WIB. Pada penelitian lain menyatakan bahwa paparan sinar UV berbahaya antara jam 10:00 sampai dengan 14:00 WITA (Seran *et al.*, 2018). Maka dari itu, untuk melindungi kulit dari sinar UV apabila beraktivitas di luar ruangan dan kontak secara langsung dengan sinar matahari khususnya siang hari disarankan untuk menggunakan pelindung.

2.2 Tanaman Nangka

Tanaman nangka telah dibudidayakan sejak zaman prasejarah dan telah menaturalisasi dirinya di wilayah iklim tropis, khususnya di Asia Tenggara, seperti

Indonesia (Prakash *et al.*, 2009). Indonesia memiliki jumlah intensitas curah hujan rata-rata dalam setahun berkisar antara 500 mm sampai dengan lebih dari 5.000 mm (Tukidi, 2010). Sedangkan nangka mampu tumbuh dengan baik di wilayah dengan curah hujan lebih dari 1500 mm per tahun (Candra, 2015). Maka dari itu, tanaman nangka mampu tumbuh dengan baik di Indonesia. Menurut *United States Departement of Agriculture Natural Resources Conservation Service* berikut ini adalah klasifikasi dari tanaman nangka.

Kingdom : *Plantae* – Plants
 Subkingdom : *Tracheobionta* – Vascular plants
 Class : *Magnoliopsida* – Dicotyledons
 Subclass : *Hamamelididae*
 Family : *Moraceae* Gaudich – Mulberry family
 Genus : *Artocarpus* J.R. Forst & G. Forst – breadfruit
 Species : *Artocarpus heterophyllus* Lam. – jackfruit



Sumber: <https://www.nparks.gov.sg/florafaunaweb>

Gambar 2. 2 Tanaman Nangka

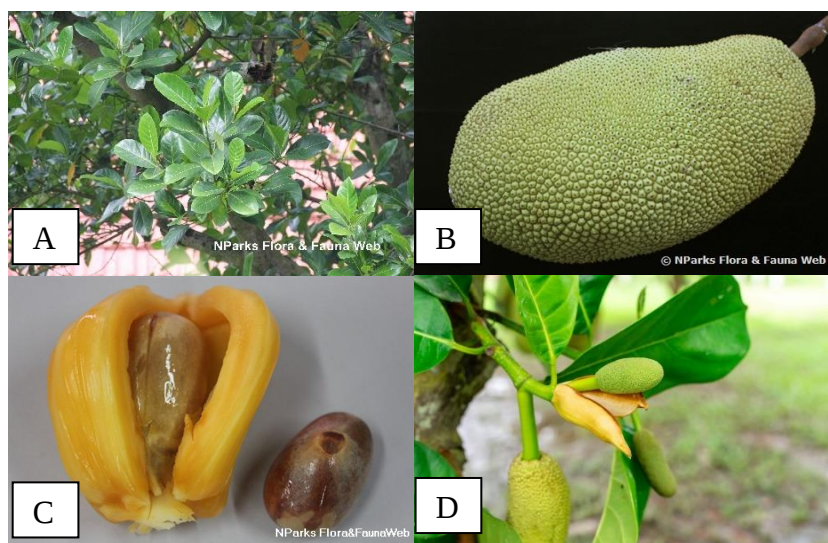
Tanaman nangka merupakan pohon cemara ukuran sedang yang biasanya mencapai ketinggian 8–25 m dan diameter batang 30–80 cm. Pada saat pohon

berusia muda biasanya berbentuk mengerucut atau piramidal dan menjadi menyebar pada saat pohon yang lebih tua. Semua bagian pohon memancarkan lateks putih lengket saat digores (Prakash *et al.*, 2009).

Tanaman nangka merupakan tanaman berumah satu, memiliki perbungaan jantan dan betina pada pohon yang sama. Perbungaan jantan ditemukan di cabang yang lebih muda di atas perbungaan betina. Perbungaan jantan padat, berdaging, silindris hingga berbentuk tongkat, dan panjangnya mencapai 10 cm. Bunganya kecil, hijau pucat saat muda, seiring bertambahnya usia akan lebih gelap (Prakash *et al.*, 2009).

Tanaman nangka memiliki daun berwarna hijau tua, berseling, utuh, mengkilap, kasar, kaku, dan besar hingga 16 cm (6 inci). Daun berbentuk elips hingga oval. Selain itu, tanaman nangka memiliki buah majemuk dengan kulit luar hijau ke kuning coklat yang terdiri dari apeks karpel heksagonal, tumpul berbentuk kerucut yang menutupi tebal, dinding karet, kekuningan. Buah berbentuk silinder lonjong, biasanya berukuran 30–40 cm (12–16 inci) (Prakash *et al.*, 2009).

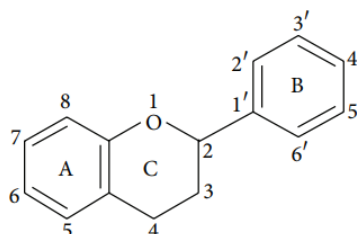
Nangka memiliki buah majemuk (*syncarp*) dengan kulit luar hijau ke kuning coklat yang terdiri dari apeks karpel heksagonal, tumpul berbentuk kerucut yang menutupi tebal, dinding karet, keputihan sampai kekuningan. Bila matang rasa daging buah menjadi manis. Buah nangka berbentuk silinder lonjong, biasanya berukuran 30–40 cm (12–16 inci). Selain itu, biji nangka berwarna coklat muda, bulat, dengan panjang 2–3 cm (0,8–1,2 inci) dengan diameter 1–1,5 cm (0,4–0,6 inci), dan ditutup dengan lapisan tipis berwarna putih (Prakash *et al.*, 2009).



Sumber: <https://www.nparks.gov.sg/florafaunaweb> dan www.freepik.com

Gambar 2. 3 Struktur Tanaman Nangka (a) Daun (b) Buah (c) Biji (d) Bunga

Tanaman nangka memiliki kandungan senyawa flavonoid (Juwita, 2011). Flavonoid mempunyai struktur lima belas karbon kerangka yang terdiri dari dua cincin benzena (A dan B ditunjukkan pada Gambar 2.5) serta dihubungkan melalui cincin heterosiklik (C) (Kumar *and* Pandey, 2013). Senyawa flavonoid tidak bisa disintesis oleh manusia dan hewan (Kumar *and* Pandey, 2013). Studi penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi senyawa flavonoid pada beberapa bagian tanaman nangka. Beberapa senyawa flavonoid yang telah diidentifikasi dari tanaman nangka telah tercantum dalam tabel 2.



Sumber : Kumar and Pandey, 2013

Gambar 2. 4 Struktur Flavonoid

Flavonoid dapat berfungsi sebagai kompetitif inhibitor tirosinase karena struktur kimia yang mirip dengan L-DOPA (Qian *et al.*, 2020). Hal ini menyebabkan persaingan antara flavonoid dengan substrat agar mampu menembus sisi aktif enzim (Cichorek *et al.*, 2013). Maka dari itu posisi fenol dari senyawa flavonoid akan berikatan dengan atom tembaga dari enzim tirosinase sehingga reaksi selanjutnya tidak akan terjadi atau akan menghambat terjadinya reaksi oksidasi serta proses pembentukan dopakuinon menjadi dopakrom akan berkurang (Lee *et al.*, 2016). Jika terjadi pembentukan dopakrom maka tidak akan terjadi penghambatan enzim tirosinase, tetapi penghambatan enzim tirosinase akan terjadi secara maksimal apabila tidak terjadi pembentukan dopakrom (Kurniasari *et al.*, 2018).

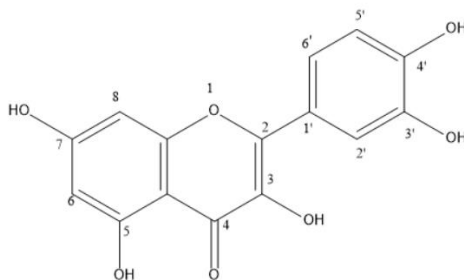
Tabel 2. 1 Senyawa Pada Tanaman Nangka

No.	Senyawa	Asal
1.	<i>Artocaepin E, artocaepin F, norartocarpetin, artocarpone, liquitigenin, steppogenin, dihydromorin</i>	Kayu (Nguyen <i>et al.</i> , 2016)
2.	<i>Artocaepin E, artocarpone, liquiritigenin, steppogenin</i>	Kayu (El-Nashar <i>et al.</i> , 2021)
3.	<i>6-(3-Methylbutyl-2-enyl)apigenin, artonin K, albanin A, 14-hydroxyartonin E, artoindonesianin P, artonin J, artelastoxanthone, artobiloxanthone, artonin E, cyclocommunol, artoindonesianin Q, artoindonesianin R, artonol E, artoindonesianin T, cycloartobiloxanthone, artoindonesianin B, artocarpetin A, heteroflavanone C, artocarpesin, 6-(3-methylbutyl-2-enyl) apigenin, styracifolin, cycloartocarpesin, artonin U, norartocarpin, mulberrochromene, dihydroisocycloartomunin, morusin, heterophyllin, artocarpetin B, artelastofuran, 5'-hydroxycudraflavone A, artonin F, isocycloheterophyllin, artoindonesianin I, artocarpin, cannflavin C, artonin H, artonin S, artonin G, artonin A, artonin B, cudraflavonone A, artoindonesianin G, cycloartocarpin, artoindonesianin H, cycloheterophyllin, artelastochromene, cudraflavonone A, artocarpetin A</i>	Akar (Ye <i>et al.</i> , 2019)

2.3 Quercetin

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) untuk quercetin adalah 3',3',4',5,7-pentahydroxyflavone artinya memiliki gugus OH atau

gugus hidroksil yang melekat pada posisi 3, 5, 7, 3', dan 4' (Shah *et al.*, 2016). *Quercetin* termasuk salah satu golongan senyawa flavonoid. Senyawa ini menunjukkan aktivitas anti-tirosinase sebagai mencerahkan kulit (Choi *and* Shin, 2016).



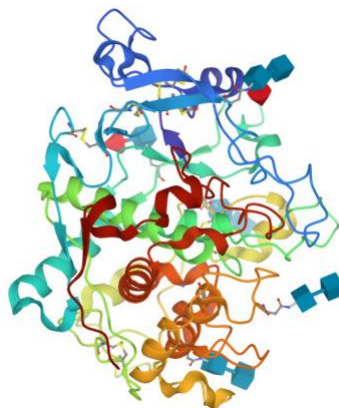
Sumber: Chemdraw

Gambar 2. 5 Struktur *Quercetin*

2.4 Reseptor (PDB kode 5M8M)

Salah satu kode reseptor enzim tirosinase yang telah dirilis oleh Protein Data Bank atau PDB adalah 5M8M. Enzim tirosinase pada manusia (5M8M) berinteraksi dengan KOJ melalui dua ikatan hidrogen (Ser394 dan Asn378) dan satu interaksi (His381) di situs pengikatan enzim tirosinase (Falya *et al.*, 2021). 5M8M mengandung dua ion Zn^{2+} di *active site*, tidak seperti yang ditemukan pada umumnya tirosinase yang mengandung ion Cu^{2+} (Lai *et al.*, 2017). Tirosinase manusia mengandung empat kawasan antara lain (Lai *et al.*, 2017).

- 1) Sinyal N-terminal peptida.
- 2) Domain intramelanosomal.
- 3) Tunggal heliks alfa transmembrane.
- 4) Domain sitoplasma C-terminal yang fleksibel.



Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/5M8M>

Gambar 2. 6 Struktur Enzim Tirosinase (PDB kode 5M8M)

2.5 Penambatan Molekuler

2.5.1 *Molecular Docking*

Pada saat ini *molecular docking* semakin banyak digunakan sebagai alat penemuan obat. *Molecular docking* adalah suatu metode untuk mengidentifikasi senyawa yang dihasilkan oleh dua atau lebih molekul yang berbeda secara komputasi (Raval and Ganatra, 2022). Metode ini memiliki kedudukan penting dalam proses merancang obat. Dalam merancang obat, protein dan ligan berperan penting untuk memprediksi ikatan ligan pada reseptor protein atau enzim (Pagadala *et al.*, 2017).

Mayoritas penelitian *molecular docking* saat ini berfokus pada interaksi ligan dengan reseptor. Kemampuan *molecular docking* untuk membedakan ligan dengan reseptor bergantung pada struktur protein dan kesamaan ligan terhadap target yang akan digunakan (Pinzi and Rastelli, 2019). Proses *molecular docking* dapat dibagi tiga bagian utama (Prieto-Martínez *et al.*, 2018) :

- 1) Menyiapkan ligan dan makromolekul berdasarkan *cavities* sebagai ligan
- 2) Menentukan jenis *docking*, antara lain kaku atau fleksibel
- 3) Mengatur strategi pencarian ligan konformasi antara lain, stokastik atau sistematis

2.5.2 PDB

Pangkalan data yang diperlukan untuk mendapatkan data yang berhubungan dengan ligan adalah Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Kelimpahan data yang disimpan dalam PDB telah mendukung kemajuan signifikan dalam pemahaman tentang arsitektur protein, yang berpuncak pada terobosan baru-baru ini dalam prediksi struktur protein. Hal ini juga dipercepat oleh pendekatan kecerdasan buatan dan metode pembelajaran mendalam. Pada saat ini PDB menjadi sumber daya global terkemuka untuk data eksperimen yang menjadi pusat penemuan ilmiah. Data dalam PDB telah terstandarisasi kepada publik sehingga dapat digunakan tanpa batasan (Altunkaya *et al.*, 2016).

2.6 Aplikasi Penunjang

2.6.1 Chemdraw *Trial Version*

ChemDraw merupakan aplikasi program menggambar dalam bidang ilmu kimia. ChemDraw digunakan untuk menggambar struktur kimia, membuat nama IUPAC, menghitung stoikiometri reaksi, dan memprediksi sifat kimia. Struktur dapat dibuat sesuai dengan yang diinginkan dengan lebih cepat dan akurat terlepas dari jenis kimia atau jenis strukturnya. Selain itu, aplikasi ini juga terdapat keterangan apabila terjadi ketidaksesuaian

dalam menggambar struktur, keterangan akan berwarna merah serta akan mengelilingi struktur yang tidak sesuai (Agustina *et al.*, 2018).

2.6.2 *Molegro Virtual Docker Trial Version*

MVD merupakan sarana analisis docking yang digunakan untuk memprediksi suatu interaksi protein dengan ligan (Bouchagra *et al.*, 2016). MVD dapat menjalankan metode *docking* mulai dari preparasi molekul untuk menentukan sisi aktif pengikatan yang dapat berpotensi dari protein dan memprediksi model pengikatan dari ligan (Pratoko, 2012). Algoritma utama program ini antara lain (Benouis *et al.*, 2019).

- 1) *MolDock Score*, terdiri dari interaksi intramolekul atau interaksi antara atom ligan yang sama dan interaksi eksternal (ligan dan protein)
- 2) Optimasi *MolDock*, digunakan sebagai pencarian kandidat senyawa
- 3) Prediksi *cavity*, digunakan untuk menentukan tempat pengikatan dengan membagi protein menjadi beberapa grid dengan radius yang telah ditentukan

2.7 Aturan Lipinski

Aturan Lipinski merupakan aturan terkait dengan sifat molekul penting untuk farmakokinetik suatu obat dalam tubuh manusia seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Aturan ini berkaitan obat oral sebanyak 90% telah mencapai status fase klinis II. Aturan ini ditentukan oleh empat rentang parameter fisikakimia antara lain BM kurang dari 500, Log P tidak lebih dari 5, *H-bond donors* (HBD) tidak lebih dari 5, *H-bond acceptors* (HBA) tidak lebih dari 10 (Lipinski, 2004). Parameter fisikokimia ini terkait dengan kelarutan air yang dapat

diterima dan permeabilitas usus dan terdiri dari langkah pertama dalam bioavailabilitas oral. Apabila senyawa tidak memenuhi aturan ini maka ada kemungkinan besar adanya masalah absorpsi obat secara oral. Namun, apabila senyawa telah memenuhi aturan ini bukanlah jaminan bahwa suatu senyawa itu mempunyai aktivitas yang baik karena aturan ini tidak berhubungan dengan struktural kimia tertentu yang ditemukan dalam senyawa (Lipinski, 2004).

2.8 Ikatan Reseptor dengan Ligan

2.8.1 Ikatan Elektrostatis

Pada saat ini dalam penemuan obat, protein dan ligan berperan penting untuk memprediksi ikatan ligan pada reseptor protein atau enzim dengan menggunakan bentuk serta interaksi elektrostatis untuk mengukurnya. Ikatan elektrostatis dalam protein dihasilkan dari efek asam amino yang memiliki muatan (Sharp and Honig, 1994). Jarak antara dua muatan telah ditentukan oleh *Coulomb's law* (Lins and Brasseur, 1995).

2.8.2 Ikatan Hidrogen

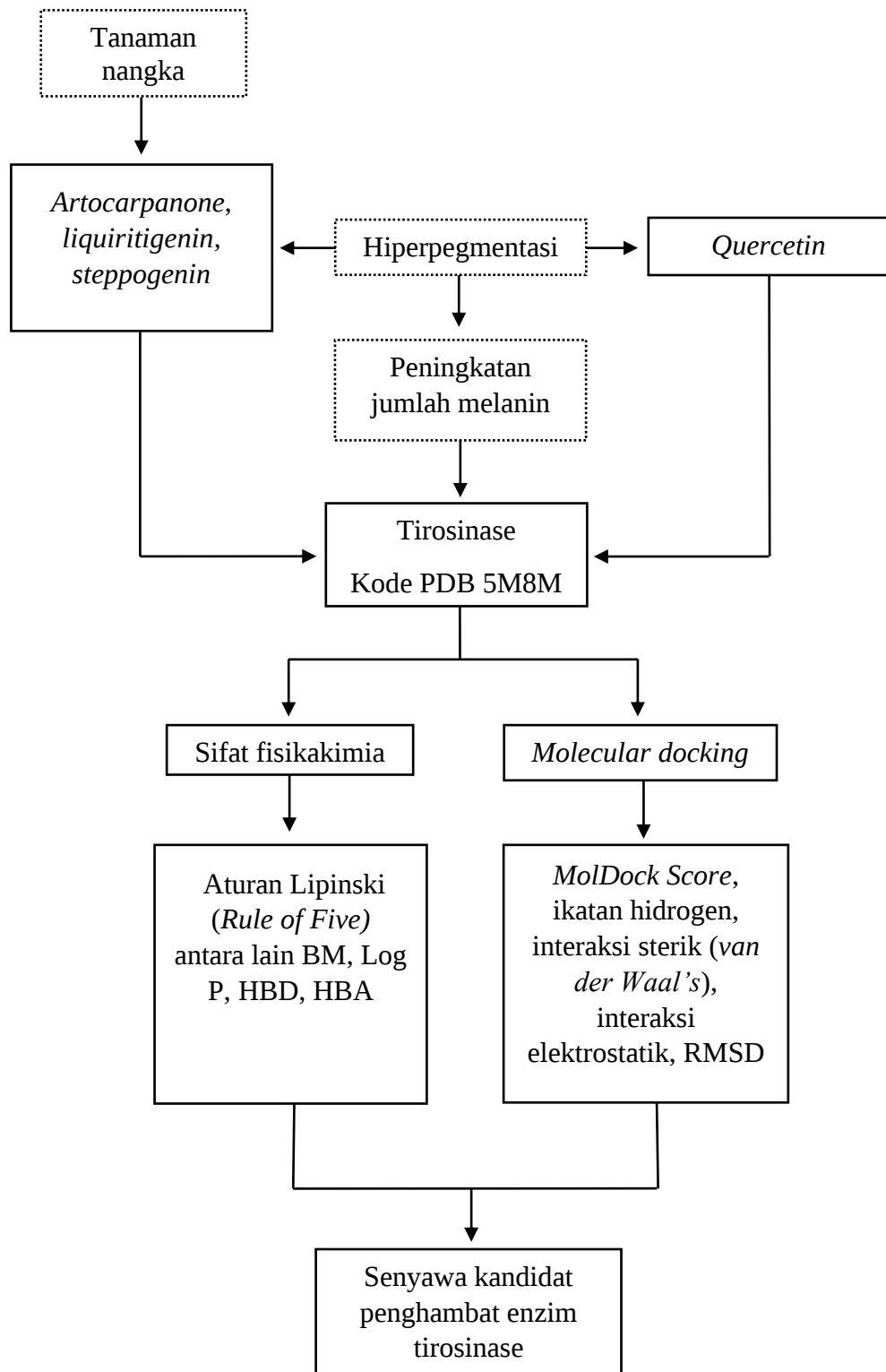
Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terjadi antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki pasangan elektron bebas dengan oktet lengkap, seperti oksigen (O), nitrogen (N), dan *fluor* (F) (Siswandono and Soekardjo, 1998). Ikatan ini terjadi antara ikatan kovalen dan interaksi ionik, karena atom hidrogen dibagi antara donor proton dan akseptor proton (Lins and Brasseur, 1995). Ikatan hidrogen mempunyai kekuatan yang berbeda, antara 1-10 kkal/mol dengan rata-rata 5 kkal/mol (Siswandono and Soekardjo, 1998).

2.8.3 Interaksi Sterik (*van der Waal's*)

Ikatan *van der Waal's* adalah energi tarik-menarik antara atom atau molekul yang tidak memiliki muatan serta letaknya berdekatan sekitar $\pm 4-6^\circ\text{A}$ (Siswandono *and* Soekardjo, 1998). Ikatan ini dapat terjadi karena sifat kepolarisasian atom atau molekul. Ikatan ini terlibat pada interaksi cicin benzena dengan daerah bidang datar reseptor serta pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul protein atau reseptor (Siswandono *and* Soekardjo, 1998).

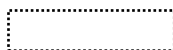
BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

Fokus Penelitian



Pendukung Penelitian



Alur Penelitian

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah senyawa flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) pada tanaman nangka memiliki interaksi yang lebih baik dibandingkan senyawa *quercetin* yang telah terbukti sebagai agen pencerah kulit berdasarkan sifat fisikakimia, *MolDock Score*, ikatan hidrogen, interaksi sterik (*van der Waal's*), interaksi elektrostatik, dan nilai RMSD.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah desain penelitian *pre-experimental* dengan berbasis komputer yang dilakukan secara *molecular docking* dari tanaman nangka menggunakan senyawa flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* terhadap reseptor enzim tirosinase dengan kode PDB 5M8M menggunakan aplikasi penunjang Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*), Chem3D (*trial version*), dan MVD (*trial version*).

4.2 Alat dan Bahan

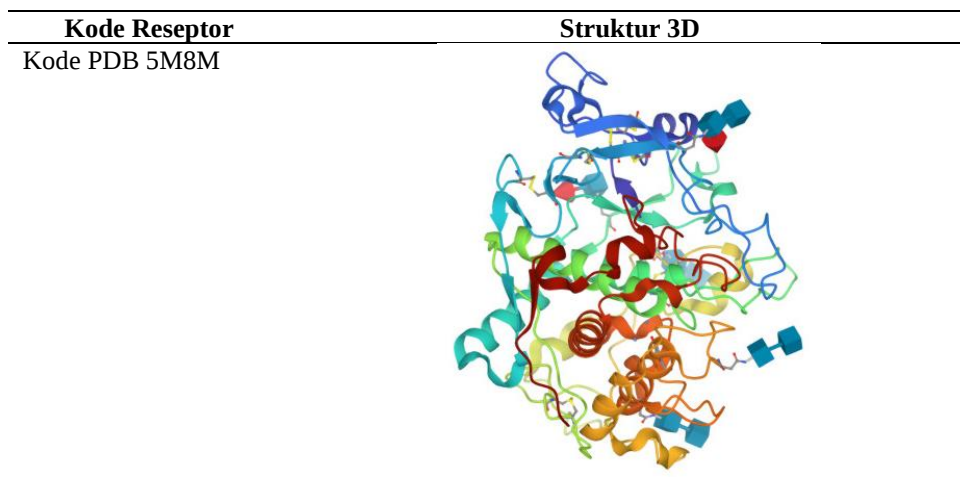
4.2.1 Alat

Pada penelitian ini menggunakan perangkat, yang terdiri dari perangkat lunak dan perangkat keras. Perangkat keras yang digunakan adalah satu set Laptop Asus A516EAO dengan spesifikasi *processor* 11th Gen Intel(R) Core (TM) i3-1115G4, RAM 4,00 GB, dan *storage* 512 GB. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan adalah *operating system* Windows 11, Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*), Chem3D (*trial version*), dan MVD (*trial version*).

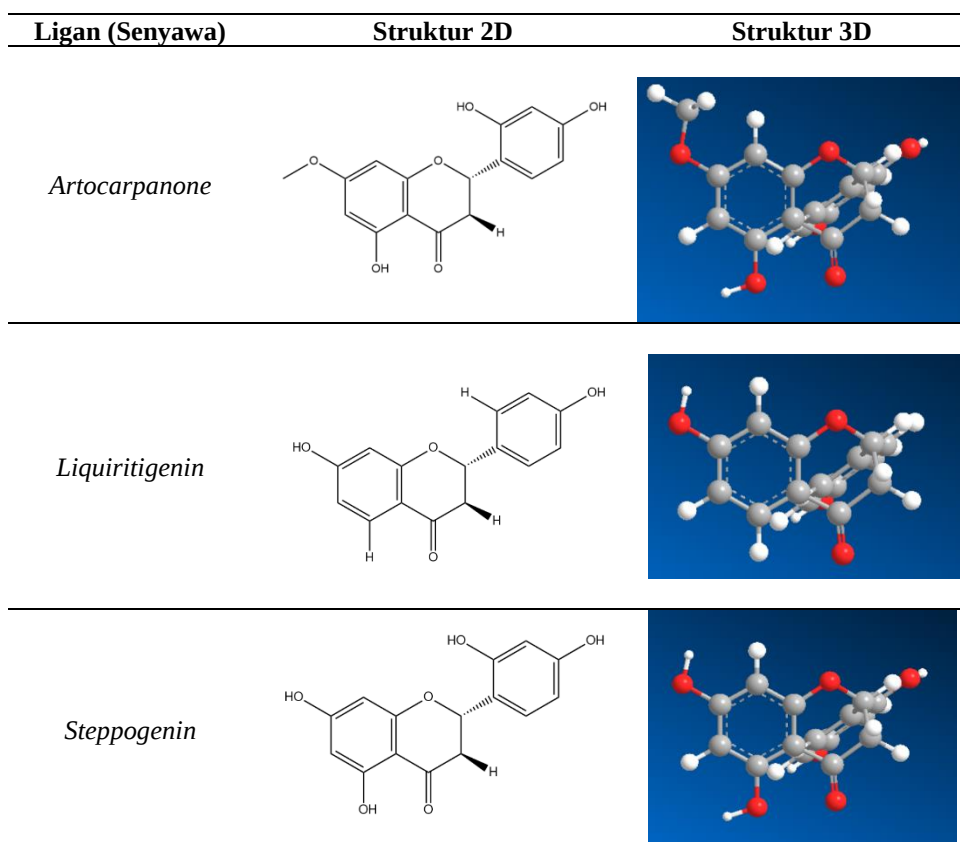
4.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah reseptor 5M8M dan senyawa flavonoid pada tanaman nangka yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*. Selain itu, juga menggunakan senyawa pembanding yaitu senyawa *quercetin*.

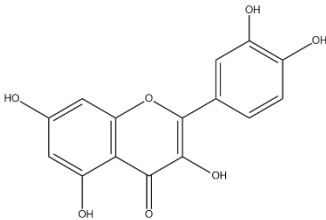
Tabel 4. 1 Struktur 3D Enzim Tirosinase PDB kode 5M8M

Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/5M8M>

Tabel 4. 2 Struktur Ligan 2D dan 3D



Tabel 4. 3 Struktur 2D dan 3D Senyawa Pembanding

Senyawa Pembanding	Struktur 2D	Struktur 3D
Quercetin		

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas (*Independent*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah senyawa flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) pada tanaman nangka.

4.3.2 Variabel Terikat (*Dependent*)

Variable terikat pada penelitian ini adalah BM, Log P, HBD, HBA, RMSD, *MolDock Score*, interaksi elektrostatis, interaksi sterik (*van der Waal's*), dan ikatan hidrogen.

4.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah aplikasi penunjang Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*), Chem3D (*trial version*), MVD (*trial version*) dan protein pada enzim tirosinase dengan kode PDB 5M8M.

4.4 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Gedung Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi Jember.

4.5 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Februari 2023 sampai selesai.

4.6 Definisi Operasional

4.6.1 Parameter Fisikakimia

Parameter fisikakimia berdasarkan aturan Lipinski (*Rule of Five*).

Tabel 4. 4 Parameter Fisikakimia

No.	Parameter	Keterangan	Syarat
1.	Berat molekul	Jumlah berat atom dalam molekul (Polykovskiy <i>et al.</i> , 2020)	≤ 500 (Lipinski, 2004)
2.	Log P	Koefisien partisi oktanol-air (Polykovskiy <i>et al.</i> , 2020) (Polykovskiy <i>et al.</i> , 2020)	≤ 5 (Lipinski, 2004)
3.	H-Bond Donor	Ikatan hidrogen donor	≤ 5 (Lipinski, 2004)
4.	H-Bond Acceptors	Ikatan hidrogen akseptor	≤ 10 (Lipinski, 2004)

4.6.2 Parameter Molecular Docking

Tabel 4. 5 Parameter Molecular Docking

No.	Parameter	Keterangan
1.	RMSD	RMSD adalah mengukur perbedaan antara nilai-nilai yang diprediksi oleh model dan nilai-nilai yang benar-benar diamati pada objek dimodelkan atau diperkirakan (Topalska and Sapundzi, 2020).
2.	Interaksi sterik (<i>van der Waal's</i>)	RMSD yang baik ketika kurang dari 2Å (Santoyo <i>et al.</i> , 2013) Ikatan yang terjadi karena kepolarisasian molekul atau atom (Siswandono and Soekardjo, 1998)
3.	Interaksi elektrostatik	Interaksi antara atom yang disebabkan perbedaan kepolarannya (Sharp and Honig, 1994)

No.	Parameter	Keterangan
4.	Ikatan hidrogen	Ikatan antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki pasangan elektron bebas dengan oktet lengkap, seperti oksigen (O), nitrogen (N), dan <i>flour</i> (F) (Siswandono <i>and</i> Soekardjo, 1998)

4.7 Tahapan Penelitian

4.7.1 Pencarian Data Fisikakimia

Senyawa aktif flavonoid dari tanaman nangka yaitu *artocarpnone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* digambar menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*). Selanjutnya klik *view* lalu klik *show chemical properties windows* dan *show analysis windows*. Tool yang terdapat dalam program ini menyediakan data fisikakimia dengan sekali klik (Pratiwi *et al.*, 2019).

4.7.2 Molecular Docking Terhadap Enzim Tirosinase

1) Optimasi Struktur Molekul

Hasil gambar 2D struktur senyawa yaitu *artocarpnone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*) disalin ke dalam Chem3D (*trial version*) lalu diminimalkan energi dengan klik *calculations* lalu klik *MM2 minimize energy* tunggu hingga *completed*. Hasil struktur yang telah Digambar dan diminalkan akan disimpan dalam bentuk file Sybyl2(*mol2) (Pratoko, 2012).

2) *Molecular Docking* Reseptor

Struktur protein enzim tirosinase (kode PDB 5M8M) diunduh dari Bank Data Protein (<http://www.rscb.org>) dengan format.pdb. Pada aplikasi MVD pilih *file* lalu *import molecules* struktur protein. Selanjutnya *un-check water* lalu klik *import* sehingga protein dan ligan akan muncul pada *visualization window*. Lalu tempat pengikatan diprediksi dengan klik *preparation* lalu *detect cavities*. Algoritma MVD menggunakan *cavity* untuk memprediksi ikatan protein yang memiliki potensi sebagai sisi aktif sebagai tempat berikatan dengan ligan (Pratoko, 2012).

Simulasi *molecular docking co-crystal ligand* dijalankan dengan memilih ligan aktif lalu mengklik kanan kemudian pilih *set as active ligand*. Selanjutnya pilih menu *docking* lalu *docking wizard* dan pilih ligan aktif sebagai *reference ligand*. Klik *next* lalu pada *binding site: origin* pilih *cavity* yang berikatan dengan ligan aktif. Untuk memulai molekular *docking* klik *next* lalu *start*. Proses *calculating energy grid* tunggu hingga selesai lalu klik *poses all* untuk melihat nilai RMSD. Reseptor yang telah dihasilkan akan dipilih nilai terendah (Pratoko, 2012).

3) *Molecular Docking* Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Pilih *file* lalu *import molecules* senyawa uji dan pembanding lalu pilih tiga atom senyawa uji lalu tempelkan pada ke tiga atom senyawa pada ligan reseptor. Klik kanan pada ligan reseptor lalu pilih *align to this molecule* selanjutnya pilih *set as active ligand* pada senyawa uji. *Docking* dengan klik

docking wizard lalu klik *ok*. Klik *next* lalu pada *binding site: origin* pilih *cavity*. Untuk memulai *molecular docking* klik *next* lalu *start*. Proses *calculating energy grid* tunggu hingga selesai lalu klik *poses all* untuk melihat nilai *MolDock Score*. *Import docking result* dengan klik *file* hasil *docking result*. Pilih *ligand map* lalu klik *show interaction* untuk melihat ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan interaksi sterik. Selain itu, pilih menu *view* untuk melihat ikatan hidrofob, ikatan posisi terorganisasi (*pose organized*), dan bentuk pita asam amino (Nabilah, 2022).

4.8 Teknik Analisa Data

Pada penelitian ini dilakukan *molecular docking* senyawa flavonoid (*artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin*) pada tanaman nangka. Analisa data akan dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*Rule of Five*) antara lain BM kurang dari 500, Log P tidak lebih dari 5, HBD tidak lebih dari 5, dan HBA tidak lebih dari 10 (Lipinski, 2004). Hasil uji senyawa juga dianalisis berdasarkan nilai RMSD dan nilai RMSD yang baik yaitu $<2\text{\AA}$ (Santoyo *et al.*, 2013). Selain itu, senyawa juga akan dianalisis berdasarkan nilai *MolDock Score* dan ikatan hidrogen, interaksi sterik (*van der Waal's*), dan interaksi elektrostatik. Hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk tabel dan di analisis secara deskriptif (Ayuningrum, 2021).

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Data Fisikakimia

Data fisikakimia didapatkan dengan menggambar menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*) dan PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Hasil data fisikakimia yang ditunjukkan pada tabel 5.1 menunjukkan bahwa semua senyawa memenuhi aturan Lipinski. Senyawa *artocarpanone* memiliki BM yang paling besar yakni 302,28. Sedangkan senyawa *liquiritigenin* memiliki nilai log P paling besar yakni 2,02 serta senyawa *quercetin* memiliki ikatan donor dan akseptor hidrogen paling banyak yakni 5 dan 7.

Tabel 5. 1 Hasil Parameter Fisikakimia

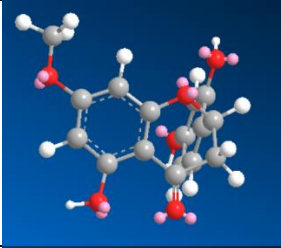
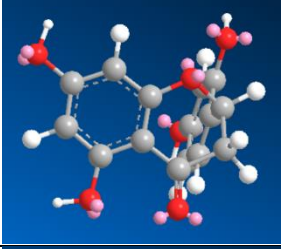
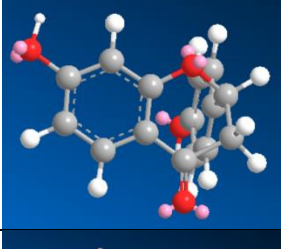
Nama Senyawa	BM	Log P	HBD	HBA
<i>Artocarpanone</i>	302,28	1,50	3	6
<i>Steppogenin</i>	288,25	1,24	4	6
<i>Liquiritigenin</i>	256,25	2,02	2	4
<i>Quercetin</i>	302,24	0,35	5	7
<i>Native ligand</i> (KOJ)	142,03	-2,45	2	4

5.2 Molecular Docking Terhadap Enzim Tirosinase

5.2.1 Optimasi Struktur Molekul

Optimasi struktur molekul dilakukan dengan menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*). Energi minimal dari senyawa telah dilampirkan pada lampiran 1 dan tabel 5.2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa *artocarpanone* menghasilkan energi terbesar yakni 16,9381 kkal/mol.

Tabel 5. 2 Hasil Energi Minimalisasi Senyawa Uji dan Pembanding

Nama Senyawa	Gambar 3D	Energi Minimal (kkal/mol)
<i>Artocarpone</i>		16,9381
<i>Steppogenin</i>		9,9056
<i>Liquiritigenin</i>		9,9199
<i>Quercetin</i>		15,0244

5.2.2 Molecular Docking Reseptor

Molecular docking reseptor dimulai dengan mengunduh struktur protein enzim tirosinase (kode PDB 5M8M) dari Bank Data Protein (<http://www.rscb.org>) dengan format.pdb. Selanjutnya dilakukan *docking* pada MVD. Setelah proses *docking* selesai maka akan didapatkan nilai RMSD. Nilai RMSD yang dihasilkan yakni 2,05847 Å.

Tabel 5. 3 Hasil Nilai RMSD

Reseptor	Resolusi	Nilai RMSD
PDB kode 5M8M	2,65 Å	2,05847 Å

5.2.3 Molecular Docking Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Molecular docking senyawa uji dan senyawa pembanding dilakukan *docking* sebanyak 50 kali. Setelah proses *docking* selesai maka akan didapatkan nilai *MolDock Score* lalu akan dihitung rata-rata pada setiap senyawa lampiran 2 sehingga didapatkan nilai *MolDock Score* yang telah terlampir pada tabel 5.4 menunjukkan afinitas ikatan antara ligan dengan reseptornya. Nilai rata-rata *MolDock Score native ligand* (KOJ) terbesar jika dibandingkan dengan nilai *MolDock Score* senyawa lain. Senyawa *liquiritigenin* memiliki nilai *MolDock Score* terkecil diikuti oleh senyawa *steppogenin*, *artocarpanone*, dan *quercetin*. Berdasarkan hasil penelitian bahwa semua senyawa uji memiliki nilai *MolDock Score* lebih kecil dibandingkan dengan senyawa pembanding atau *quercetin* serta *native ligand* (KOJ).

Tabel 5. 4 Nilai Rata-Rata *MolDock Score* Senyawa Uji dan Pembanding

No.	Senyawa	Nilai <i>MolDock Score</i> $\pm$ SD
1.	<i>Artocarpanone</i>	-107,614 $\pm$ 0,969
2.	<i>Steppogenin</i>	-108,362 $\pm$ 0,924
3.	<i>Liquiritigenin</i>	-113,977 $\pm$ 0,377
4.	Pembanding atau <i>quercetin</i>	-95,422 $\pm$ 0,141
5.	<i>Native ligand</i> (KOJ)	-73,650 $\pm$ 0,213

Selanjutnya hasil penelitian ikatan hidrogen dan interaksi sterik antara senyawa uji dengan senyawa pembanding dapat dilihat pada *ligand map*. Berdasarkan hasil penelitian bahwa semua senyawa memiliki

interaksi ikatan hidrogen dan interaksi yang sama dengan *quercetin* yakni berikatan dengan asam amino *Ser 394*. Hasil interaksi pada senyawa uji dan pembanding telah terlampir pada tabel 5.5.

Tabel 5. 5 Interaksi Asam Amino Ikatan Reseptor dengan Ligan

No	Senyawa	Ikatan Hidrogen	Interaksi Sterik
1.	<i>Artocarpone</i>	O (8) - <i>Arg 374</i> O (8) - <i>Ser 394</i>	O (8) - <i>Arg 374</i> O (8) - <i>Asn 378</i> O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>His 381</i> O (8) - <i>His 215</i>
2.	<i>Steppogenin</i>	O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>Asp 212</i> O (8) - <i>Gly 388</i> O (8) - <i>His 192</i>	O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>Thr 391</i> O (8) - <i>His 192</i> O (8) - <i>Asn 378</i> O (8) - <i>Gly 389</i> O (8) - <i>His 377</i> O (8) - <i>Gln 390</i> O (8) - <i>Gly 388</i> O (8) - <i>Glu 360</i> O (8) - <i>Glu 216</i> O (8) - <i>Asp 212</i>
3.	<i>Liquiritigenin</i>	O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>Thr 391</i> O (8) - <i>Glu 216</i>	O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>Thr 391</i> O (8) - <i>His 215</i> O (8) - <i>Glu 216</i> O (8) - <i>Asp 212</i> O (8) - <i>Asn 378</i> O (8) - <i>His 192</i> O (8) - <i>His 377</i>
4.	<i>Quercetin</i>	O (8) - <i>Arg 374</i> O (8) - <i>Arg 321</i> O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>His 215</i> O (8) - <i>Thr 391</i>	O (8) - <i>Arg 374</i> O (8) - <i>Arg 321</i> O (8) - <i>Leu 382</i> O (8) - <i>Asn 378</i> O (8) - <i>Ser 394</i> O (8) - <i>His 381</i> O (8) - <i>His 215</i> O (8) - <i>Thr 391</i>
5.	<i>Native Ligand (KOJ)</i>	O (8) - <i>Gly 388</i> O (8) - <i>Ser 394</i>	O (8) - <i>Asn 378</i> O (8) - <i>Gln 390</i> O (8) - <i>Thr 391</i> O (8) - <i>Gly 388</i> O (8) - <i>Ser 394</i>

BAB 6 PEMBAHASAN

Tanaman memiliki manfaat yang banyak bagi kelangsungan hidup manusia. Kandungan senyawa aktif dalam tanaman mampu berpotensi sebagai terapi pengobatan, misalnya kandungan senyawa flavonoid dapat digunakan untuk pengembangan terapi hiperpigmentasi (Qian *et al.*, 2020). Penelitian ini akan digunakan senyawa flavonoid yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* secara *molecular docking*. Senyawa tersebut banyak ditemukan pada kayu tanaman nangka (Nguyen *et al.*, 2016). Penelitian mengenai senyawa flavonoid pada tanaman nangka menyatakan potensinya sebagai agen pemutih kulit dengan mekanisme menghambat enzim tirosinase (Nguyen *et al.*, 2016). Selanjutnya mengetahui senyawa flavonoid pada tanaman nangka memiliki potensi sebagai agen pemutih kulit maka akan dilakukan *molecular docking* yang diantaranya terdapat BM, Log P, HBD, HBA, RMSD, *MolDock Score*, interaksi ikatan hidrogen, interaksi sterik (*van der Waal's*), dan interaksi elektrostatik.

6.1 Data Fisikakimia

Senyawa aktif flavonoid dari tanaman nangka yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* digambar menggunakan aplikasi Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*). Selain itu akan juga digambar struktur senyawa pembanding yaitu *quercetin* dan *native ligand* (KOJ). Aplikasi ini memiliki kelebihan yaitu menggambar bentuk senyawa yang lebih mudah jika dibandingkan dengan menggambar dengan *Ms. Word* (Agustina *et al.*, 2018). Selanjutnya senyawa-senyawa tersebut akan dianalisis berdasarkan aturan Lipinski (*Rule of Five*).

Aturan Lipinski adalah aturan terkait dengan sifat molekul penting untuk farmakokinetik suatu obat dalam tubuh manusia seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Aturan ini berkaitan obat oral sebanyak 90% telah mencapai status fase klinis II. Selain itu, aturan ini merupakan parameter fisikakimia terkait kelarutan air yang dapat diterima dan permeabilitas usus dan terdiri dari langkah pertama dalam bioavailabilitas oral, apabila senyawa tidak memenuhi aturan ini maka ada kemungkinan besar adanya masalah absorpsi obat secara oral (Lipinski, 2004). Aturan ini ditentukan oleh empat rentang parameter fisikakimia antara lain BM kurang dari 500, log P tidak lebih dari 5, HBD tidak lebih dari 5, dan HBA tidak lebih dari 10 (Lipinski, 2004).

Berdasarkan aturan tersebut, maka ketiga senyawa flavonoid dan senyawa pembanding yakni *quercetin* yang dianalisis menggunakan Chem Draw Ultra 12.0 (*trial version*) untuk mengetahui apakah senyawa-senyawa telah memenuhi aturan Lipinski (*Rule of Five*). Hasil telah dilampirkan pada tabel 5.1 dan lampiran 1, berdasarkan hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa *artocarpinone*, *steppogenin*, *liquiritigenin*, dan *quercetin* telah memenuhi aturan Lipinski. Oleh karena itu, senyawa-senyawa tersebut diperkirakan dapat aktif secara klinis apabila diberikan secara oral dikarenakan absorpsinya baik (Nabilah, 2022).

6.2 **Molecular Docking Terhadap Enzim Tirosinase**

6.2.1 **Optimasi Struktur Molekul**

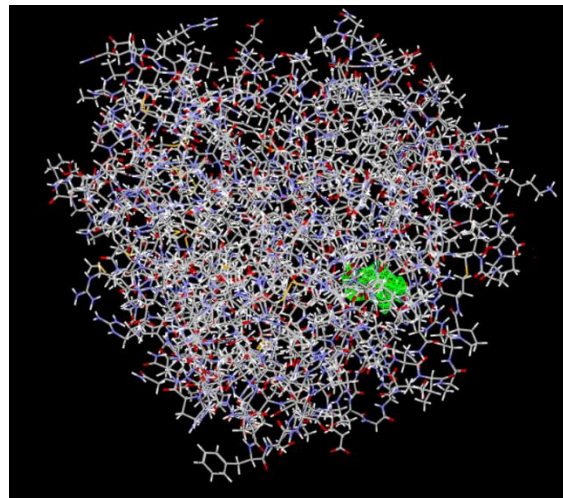
Gambar 2D struktur senyawa flavonoid pada tanaman nangka akan disalin ke dalam Chem3D (*trial version*) dan diminimalkan energinya. Hal ini dilakukan untuk menghasilkan konformasi ligan pose yang konsisten

dengan bentuk sisi aktif dari protein atau reseptor (Puspaningtyas, 2013). Hasil struktur akan disimpan dalam bentuk Sybyl2(*mol2). Gambar hasil energi minimalisasi senyawa uji dan pembanding telah dilampirkan pada tabel 5.2.

6.2.2 *Molecular Docking* Reseptor

Untuk menjalankan penelitian *molecular docking* diperlukan file reseptor atau protein. Pada penelitian ini menggunakan protein yang dapat diunduh dari Bank Data Protein (<https://www.rscb.org>). Protein yang dipilih adalah 5M8M yang merupakan struktur enzim tirosinase pada manusia (*homo sapiens*) yang diperoleh dari difraksi sinar-X dengan resolusi 2,65 Å. Struktur protein ini terikat dengan ligan yaitu KOJ. Selanjutnya struktur ini akan diunduh dengan format.pdb (**Gambar 2.7**)

Setelah struktur protein diunduh, maka didapatkan struktur yang terikat dengan ligan dan molekul air. Simulasi *molecular docking* dijalankan dengan substrat KOJ tanpa molekul air. Molekul air dihilangkan agar jelas dan tidak mengganggu pada saat melakukan simulasi *molecular docking* (Sari *et al*, 2019). Selain itu, ditujukan untuk memastikan bahwa yang berinteraksi benar-benar ligan dan reseptor (Sari *et al.*, 2020). Selanjutnya, untuk memperkirakan sisi aktif reseptor maka klik *detect cavities*. Berikut ini adalah hasil gambar ligan KOJ_514 (A) yang terdiri dari 10 atom pada *cavity 5* (volume 65,536 *surface* 172,8) yang berwarna hijau dengan protein 5M8M (A) pada enzim tirosinase.



Gambar 6. 1 Struktur Enzim Tirosinase Kode PDB 5M8M pada *Cavity 5*

Docking dijalankan dengan menentukan *binding site* atau tempat pengikatan. Pada penelitian ini menggunakan *cavity 55* (volume 65,536 *surface* 172,8) dengan center X: -30,05 Y: -4,91 Z: -24,24 serta radius 15 dan resolusi grid 0,30. Parameter iterasi dengan maksimal 1500, ukuran populasi maksimal 50, dan *pose generation* energi 100.0. Selanjutnya *simplex evolution* menggunakan *max step* 300 serta *distance factor* 1.00. Hasil akan disimpan dalam format MVDML (MVD XML).

Proses selanjutnya yaitu *calculating energy grid* untuk melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD adalah parameter yang menggambarkan perubahan konformasi ligan alami sebelum dan sesudah dilakukan validasi untuk mengevaluasi selama proses *docking* yang telah dilakukan apakah sudah sesuai atau tidak (Sari *et al.*, 2019). Nilai RMSD yang baik ketika kurang dari 2Å (Santoyo *et al.*, 2013). Rollando (2018) menyatakan bahwa metode *docking* dinyatakan baik apabila nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 2,5Å. Namun apabila nilai RMSD lebih dari

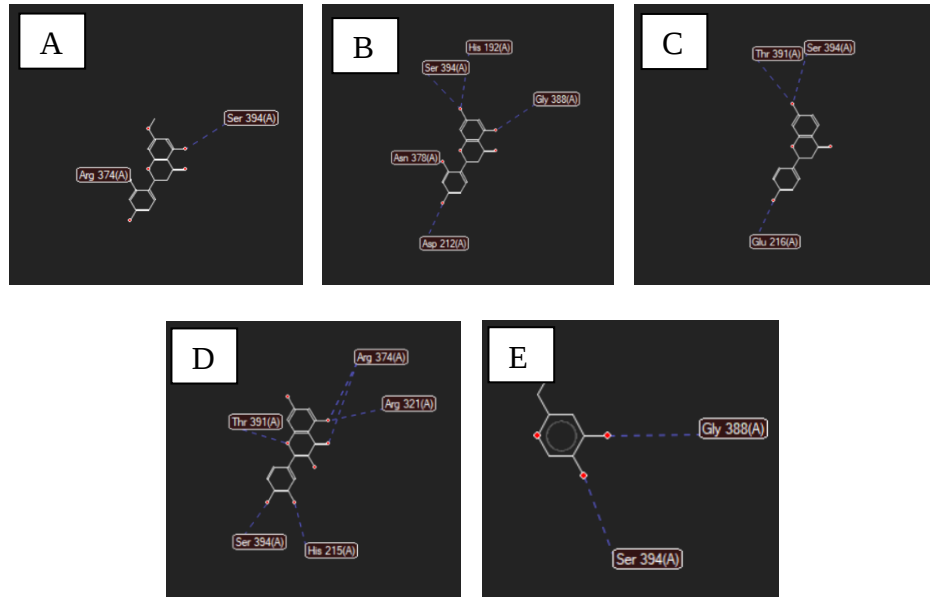
2,5Å maka metode yang digunakan tidak dapat dipercaya. Selain itu, menurut Hasan *et al* (2022) nilai RMSD dapat diterima sampai dengan batas kurang dari atau sama dengan 3Å. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa pose ligan hasil *docking* semakin mendekati pose ligan alami (Rena *et al.*, 2022). Pada penelitian ini didapatkan nilai 2,05847 Å, sehingga dapat disimpulkan bahwa nilai RMSD tergolong baik dan nilai RMSD dapat diterima. Hasil *docking* akan digunakan untuk melakukan *docking* pada senyawa flavonoid tanaman nangka antara lain *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* serta pada senyawa pembanding yaitu *quercetin*.

6.2.3 *Molecular Docking* Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding

Metode *docking* senyawa flavonoid tanaman nangka antara lain *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* menggunakan aplikasi MVD (*trial version*). Hasil *docking* senyawa berupa nilai *MolDock Score*. *MolDock Score* adalah energi yang diperlukan sepanjang proses *docking* (Pratoko, 2012). Nilai *MolDock Score* adalah penjumlahan energi interaksi ligan-protein, energi interaksi ligan-air, energi interaksi ligan-kofaktor dengan energi interaksi elektronik, ikatan hidrogen, dan interaksi sterik (*van der Waal's*) (Dubey *et al.*, 2020). Nilai *MolDock Score* senyawa *artocarpanone*, *liquiritigenin*, dan *steppogenin* lebih rendah jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin*. Hal ini menunjukkan bahwa ikatan antara reseptor dengan ligan senyawa *artocarpanone*, *liquiritigenin*, dan *steppogenin* lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin*.

Senyawa *artocarpanone*, *liquiritigenin*, dan *steppogenin* mampu membentuk ikatan lebih stabil dibandingkan dengan *native ligand* (KOJ) jika dilihat dari nilai *MolDock Score* yang lebih rendah. Hasil penelitian nilai *MolDock Score* senyawa *quercetin*, *artocarpanone*, *steppogenin*, *liquiritigenin* dan *native ligand* telah dilampirkan pada tabel 5.4. Berdasarkan hasil penelitian bahwa senyawa *liquiritigenin* memiliki nilai *MolDock Score* terkecil kemungkinan dapat membentuk ikatan lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa uji yang lain sehingga memiliki potensi yang lebih besar dalam menghambat enzim tirosinase. Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian El-Nashar *et al.*, (2021) yang menyatakan bahwa senyawa *liquiritigenin* lebih poten dalam menghambat enzim tirosinase jika dibandingkan dengan KOJ.

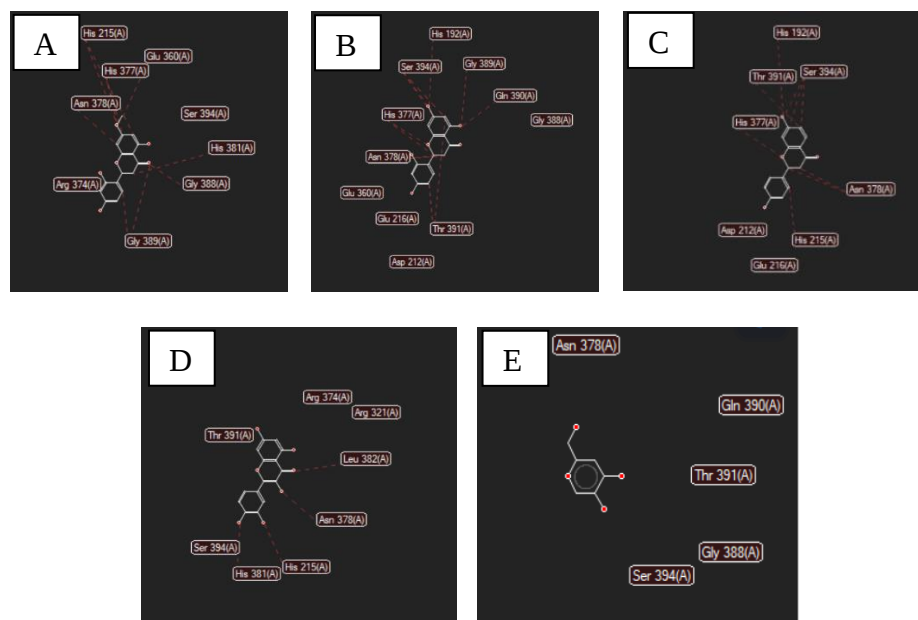
Untuk memahami interaksi antara reseptor dengan ligan maka akan dilakukan pengamatan terhadap interaksi asam amino (Naufa *et al.*, 2022). Asam amino reseptor berperan dalam ikatan dengan ligan sehingga reseptor akan terwujud suatu konformasi stabil interaksi antara ligan dengan reseptor (Arwansyah and Hasrianti, 2014). Interaksi lainnya yang terjadi antara lain ikatan hidrogen dan ikatan sterik. Hasil interaksi asam amino reseptor dengan senyawa uji, senyawa pembanding atau *quercetin*, serta *native ligand* (KOJ) pada reseptor kode 5M8M dilampirkan tabel 5.5. Selain itu, hasil penelitian ikatan hidrogen reseptor 5M8M dengan ligan telah dilampirkan pada gambar 6.2 dan ikatan sterik reseptor 5M8M dengan ligan telah dilampirkan pada gambar 6.3.



Gambar 6. 2. Ikatan Hidrogen Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) *Artocarpanone* (B) *Steppogenin* (C) *Liquiritigenin* (D) *Quercetin* (E) *Native Ligand*

Berdasarkan hasil penelitian ikatan hidrogen senyawa uji antara lain *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* mempunyai persamaan residu asam amino dengan senyawa pembanding atau *quercetin* yakni asam amino *Ser 394*. Ikatan hidrogen senyawa *artocarpanone* memiliki persamaan residu asam amino dengan *quercetin* yakni asam amino *Arg 374*. Senyawa *liquiritigenin* memiliki persamaan residu asam amino dengan *quercetin* yakni asam amino *Thr 391*. Selain itu, semua senyawa uji juga mempunyai persamaan residu asam amino dengan *native ligand* yakni asam amino *Ser 394*. Senyawa *liquiritigenin* juga memiliki persamaan residu asam amino dengan *native ligand* yakni asam amino *Gly 388*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa uji mempunyai kemiripan

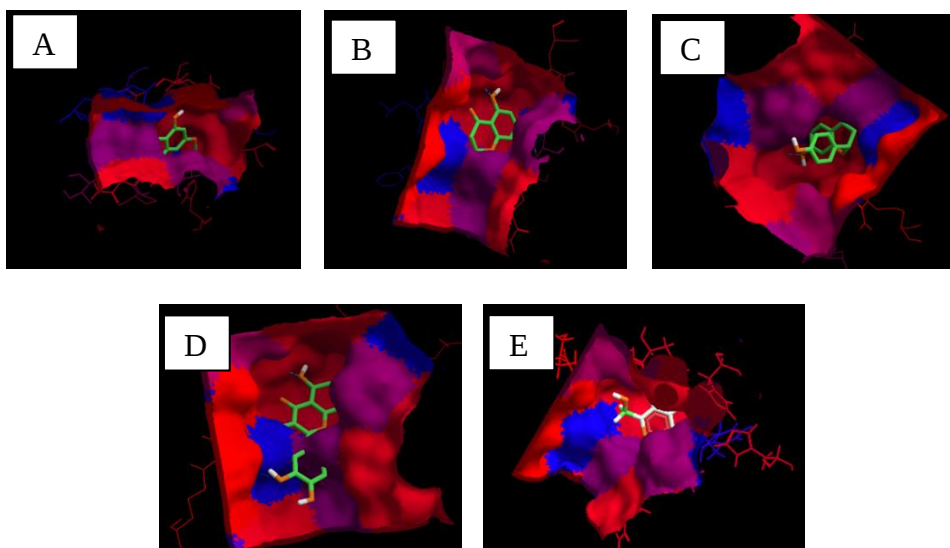
ikatan asam amino reseptor dengan senyawa pembanding yaitu *quercetin* serta *native ligand* (KOJ).



Gambar 6. 3 Ikatan Sterik Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) *Artocarpanone* (B) *Steppogenin* (C) *Liquiritigenin* (D) *Quercetin* (E) *Native Ligand*

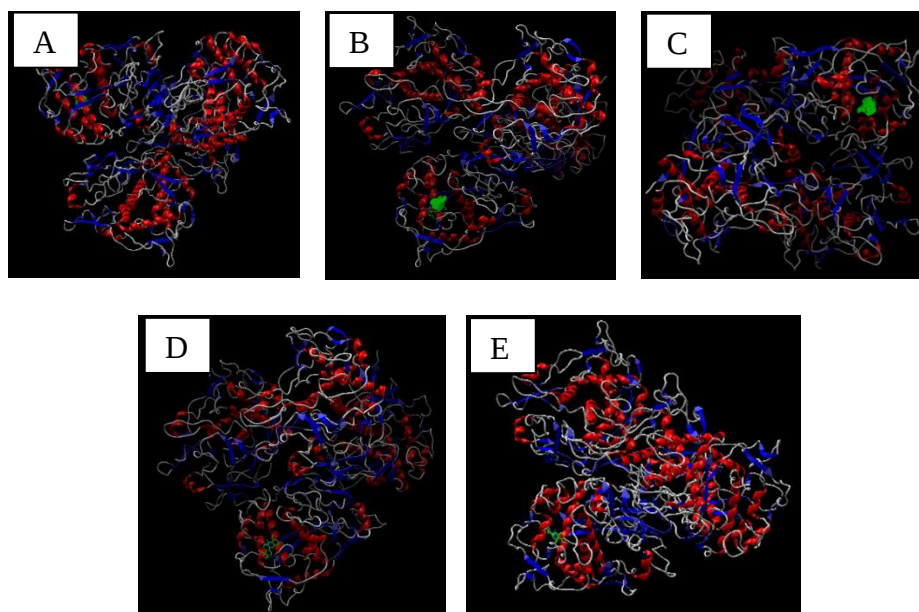
Berdasarkan hasil penelitian ikatan sterik senyawa uji antara lain *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* mempunyai persamaan residu asam amino dengan senyawa pembanding atau *quercetin* yakni asam amino *Ser 394*. Ikatan sterik senyawa *artocarpanone* memiliki persamaan residu asam amino dengan *quercetin* yakni asam amino *Arg 374*, *Asn 378*, *His 381*, dan *His 215*. Senyawa *steppogenin* memiliki persamaan residu asam amino dengan *quercetin* yakni asam amino *Thr 391*. Selain itu, senyawa *liquiritigenin* memiliki persamaan residu asam amino dengan *quercetin* yakni asam amino *Thr 391* dan *His 215*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa uji mempunyai kemiripan dengan senyawa pembanding yaitu *quercetin*.

Ikatan sterik senyawa uji antara lain *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* juga mempunyai persamaan residu asam amino dengan *native ligand* (KOJ) yakni asam amino *Ser 394*. Ikatan sterik senyawa *artocarpanone* memiliki persamaan residu asam amino dengan *native ligand* (KOJ) yakni asam amino *Asn 378*. Senyawa *steppogenin* memiliki persamaan residu asam amino dengan *native ligand* (KOJ) yakni asam amino *Gln 390*, *Thr 391*, dan *Gly 388*. Selain itu, senyawa *liquiritigenin* memiliki persamaan residu asam amino dengan *native ligand* antara lain asam amino *Asn 378* dan *Thr 391*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa uji mempunyai kemiripan dengan senyawa pembanding yaitu *native ligand* (KOJ).



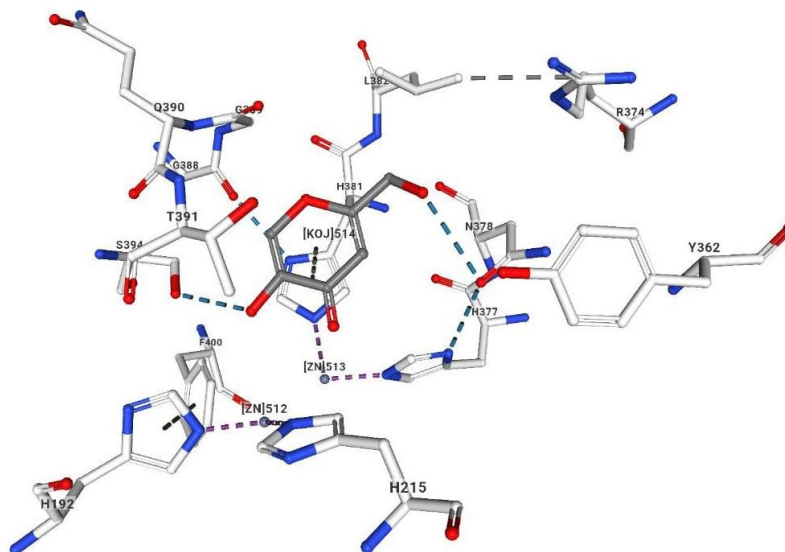
Gambar 6. 4 Interaksi Ikatan Hidrofob Reseptor 5M8M dengan Ligan
(A) *Artocarpanone* (B) *Steppogenin* (C) *Liquiritigenin*
(D) *Quercetin* (E) *Native Ligand*

Gambar 6. 6 Interaksi Ikatan Posisi Terorganisasi (*pose organized*) Reseptor 5M8M dengan Ligan (A) *Artocarpanone* (B) *Steppogenin* (C) *Liquiritigenin* (D) *Quercetin* (E) *Native Ligand*



Gambar 6. 7 Bentuk Pita Asam Amino (A) *Artocarpanone* (B) *Steppogenin* (C) *Liquiritigenin* (D) *Quercetin* (E) *Native Ligand*

Senyawa *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* merupakan senyawa flavonoid pada tanaman. Diketahui bahwa senyawa flavonoid memiliki banyak gugus hidroksil (Gambar 2.5) yang berperan dalam aktivitas menghambat tirosinase. Senyawa *artocarpanone* memiliki jumlah gugus hidroksil tiga. Senyawa *steppogenin* memiliki jumlah gugus hidroksil empat dan *liquiritigenin* memiliki jumlah gugus hidroksil dua. Senyawa pembanding yakni *quercetin* memiliki jumlah gugus hidroksil lima. Senyawa *quercetin* memiliki jumlah gugus hidroksil terbanyak diantara senyawa uji diikuti dengan *steppogenin*, *artocarpanone*, dan *liquiritigenin*. Semakin banyak gugus hidroksil pada cincin benzena maka semakin berfungsi dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase (Furi *et al.*, 2022). Jumlah gugus hidroksil pada senyawa flavonoid akan menentukan penghambatan enzim tirosinase (Lu *et al.*, 2019).



Sumber : <https://www.rcsb.org/3d-view/5M8M/1> dan view 3D NGL-WebGL powered by MMTF

Gambar 6. 8 *Active site* TYRP-1 kode PDB 5M8M

Enzim tirosinase (5M8M) adalah struktur kristal protein TYRP-1 yang kompleks dengan asam kojat. Liu *et al.*, (2015) menunjukkan bahwa penghambatan sintesis melanin dapat dicapai dengan menghambat enzim melanin seperti TYR dan TYRP-1. TYRP-1 mengandung ion Zn^{2+} , sedangkan kristal TYR mengandung ion Cu^{2+} (Lai *et al.*, 2017). Selanjutnya adanya ion Zn^{2+} dalam TYRP-1 selanjutnya dikonfirmasi oleh dispersi sinar-X, yang menunjukkan bahwa ion Zn^{2+} TYRP-1 menempati posisi ion Cu^{2+} dalam tirosinase (Lai *et al.*, 2017). Lai *et al.*, (2017) menyatakan bahwa untuk keberadaan dua ion Zn^{2+} pada *active site* membuat tidak mungkin TYRP-1 manusia adalah enzim redoks, berbeda dengan yang telah diasumsikan selama tiga dekade terakhir. TYRP-1 mengikat substrat dan inhibitor tirosinase yang khas (Lai *et al.*, 2017). Senyawa DOPA tidak langsung berinteraksi dengan ion Zn^{2+} , tetapi gugus hidroksi berikatan

hidrogen dengan molekul air yang berada diantara dua ion Zn^{2+} (Lai *et al.*, 2017). Reaksi katalisasi TYRP-1 tidak jelas saat ini, tetapi efek mutasi pada gen TYRP-1 menunjukkan pentingnya TYRP-1 untuk biosintesis melanin (Lai *et al.*, 2017).

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

- 1) Sifat fisikakimia senyawa flavonoid pada tanaman yaitu *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* telah memenuhi aturan Lipinski (*Rule of Five*) yaitu BM kurang dari 500, log P tidak lebih dari 5, HBD tidak lebih dari 5, dan HBA tidak lebih dari 10.
- 2) Hasil penelitian untuk interaksi bahwa senyawa *artocarpanone*, *steppogenin*, dan *liquiritigenin* mempunyai kemiripan ikatan reseptor atau struktur kimia dengan senyawa pembanding atau *quercetin*. Sedangkan, nilai *MolDock Score* senyawa *artocarpanone* ($-107,614 \pm 0,969$), *liquiritigenin* ($-113,977 \pm 0,377$), dan *steppogenin* ($-108,362 \pm 0,924$) lebih rendah jika dibandingkan dengan senyawa pembanding yaitu *quercetin* ($-95,422 \pm 0,141$). Hal ini menunjukkan bahwa ikatan antara reseptor dengan ligan senyawa *artocarpanone*, *liquiritigenin*, dan *steppogenin* lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa *quercetin*.

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti memberikan saran bahwa perlu dilakukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dari senyawa golongan flavonoid pada tanaman nangka yakni *liquiritigenin* dari tanaman nangka untuk mengetahui adanya potensi dalam menghambat enzim tirosinase.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, W., E. Susanti, N. Yunita, and S. Yamtinah. (2018) 'Modul Chem Office (Chem Draw & Chem 3D)', *Modul Chemoffice*, pp. 1–22.
- Ahmad, M.N., N.U. Karim, E. Normaya, B.M. Piah, A. Iqbal, and K.H.K. Bulat. (2020) 'artocarpus altis extracts as a food -borne pathogen and oxidation inhibitors : RSM, COSMO RS, and molecular docking', *Scientific Reports*, pp. 1–14.
- Altunkaya, A., C. Bi, A.R. Bradley, P.W. Rose, A. Prli, C.H. Christie, L.D. Costanzo, J.M. Duarte, S. Dutta, Z. Feng, R.K. Green, D.S. Goodsell, B. Hudson, T. Kalro, R. Lowe, E. Peisach, C. Randle, A.S. Rose, C. Shao, Y. Tao, Y. Valasatava, M. Voight, J.D. Westbrook, J. Woo, H. Yang, J.Y. Young, C. Zardecki, H.M. Berman, and S.K. Burley. (2016) 'The RSCB Protein Data Bank: Integrative View of Protein, Gene, and 3D Structural Information', *Nucleic Acids Research*, 45(October 2016), pp. 271–281. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1000>.
- Anom, M.D. and Qomarun (2021) 'Analisis Paparan Radiasi Sinar Ultraviolet (Uv-a) Pada Segmen', in *Seminar Ilmiah Arsitektur II*, pp. 559–570.
- Arwansyah, and Hasrianti. (2014) Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat, *Jurnal Dinamika*, 5 (2) pp, 60-75.
- Ayuningrum, M. (2021) *Studi In Silico Potensi Antivirus Senyawa Limonoid Tanaman Mimba (Azadirachta indica A. Juss.) Terhadap Reseptor RdRp SARS-CoV-2 (7BV2)*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Bashirah, D. and N.A. Putriana. (2019) 'Kosmetik Herbal yang Berpotensi Sebagai Pemutih Kulit Alami', *Farmasetika.com (Online)*, 4(4), pp. 119–127. Available at: <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v4i4.23069>.
- Benouis, S., F. Ferkous, K. Krim, A. Allali, and Y. Saihi. (2019) 'Molecular docking studies on arbutin analogues as inhibitors of tyrosinase enzyme Études d'amarrage moléculaire sur les analogues d'arbutine en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme tyrosinase', *Rev. Sci. Technol., Synthèse*, 25, pp. 1–11.
- Bouchagra, S., F. Benamia, and Z. Djeghaba. (2016) 'Docking studies of (-)-Epigallocatechin-3-gallate: A Potential Non-Competitive Pancreatic Lipase Inhibitor', *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(5), pp. 2493–2505.
- Candra, M.Y.P. (2015) 'Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) terhadap gambaran histopatologi cerebreum mencit yang diinfeksi toxoplasma gondii', *Skripsi*, pp. 1–77.

Available at: http://repository.unair.ac.id/53776/13/KH_36-16_Can_pilovepdf-compressed-2.pdf.

- Chang, T.S. (2009) 'An updated review of tyrosinase inhibitors', *International Journal of Molecular Sciences*, 10(6), pp. 2440–2475. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>.
- Charissa, M., J. Djajadisastra, and B. Elya. (2017) 'Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (Nauclea subdita) terhadap Kulit', *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6(2), pp. 98–107. Available at: <https://doi.org/10.22435/jki.v6i2.6224.98-107>.
- Choi, M.H. and H.J. Shin. (2016) 'Anti-melanogenesis effect of quercetin', *Cosmetics*, 3(2), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/cosmetics3020018>.
- Cichorek, M., M. Wachulska, A. Stasiewicz, and A. Tyminska. (2013) 'Skin melanocytes: Biology and development', *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 30(1), pp. 30–41. Available at: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33376>.
- Desai, R.R., D.H. Bhatt, Y.T. Jasrai, H.A. Pandya, and R.M. Rawal . (2012) 'Molecular Docking of Vascular Endothelial Growth Factor with Phytochemicals for Anti-Angiogenesis', *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 3(4), pp. 1698–1702.
- Dubey, K., and R. Dubey. (2020) Computation screening of narcissoside a glycosyloxyflavone for potential novel coronavirus 2019 (COVID-19) inhibitor. *Biomedical Journal*, 43 (4) pp. 363-367.
- El-Nashar, H.A.S., M.I.G. El-din, L. Hritcu, and O.A. Eldahshan . (2021) 'Insights on the inhibitory power of flavonoids on tyrosinase activity: A survey from 2016 to 2021', *Molecules*, 26(24), pp. 1–22. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26247546>.
- Falya, Y., D. Firmansyah, N.M. Saptarini, Y. Andriani, S.A. Sumiwi, and J. Levita. (2021) 'The active site of human Tyrosinase-related Protein: can it be inhibited by plants?', *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 11(1), pp. 86–90. Available at: <https://doi.org/10.51847/OA8F56Q>.
- Furi, M., A. Alfatma, R. Dona, A. Fernando, F. Aryani, R. Utami, S. Muharni, Husnawati, W.N. Suhery, and M. Octaviani. (2022) 'Uji Inhibitor Enzim Tirosinase Ekstrak Dan Fraksi Daun Kedabu (*Sonneratia Ovata* Backer) Secara In-Vitro', *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(2), pp. 201–214.
- Hasan, R., F.C. Tanah, and R.R.R. Bahi. (2022) Docking molekuler senyawa potensial daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap reseptor folat. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 2(2), pp. 519-526.
- Isfardiyana, S.H. and S.R. Safitri. (2014) 'Pentingnya melindungi kulit dari sinar ultraviolet dan cara melindungi kulit dengan sunblock buatan sendiri', *Jurnal*

- Inovasi dan Kewirausahaan*, 3(2), pp. 126–133. Available at: <https://journal.uui.ac.id/ajie/article/view/7819>.
- Jakimiuk, K., S. Sari, R. Milewski, C.T. Supuran, D. Sohretoglu, and M. Tomczyk. (2022) ‘Flavonoids as tyrosinase inhibitors in in silico and in vitro models : basic framework of SAR using a statistical modelling approach’, *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*. 37 (1), pp. 421-430.
- Juwita, N.K., J. Djajadisatra, and A. Azizahwati. (2011) ‘Uji Penghambatan Tirosinase dan Stabilitas Fisik Sediaan Krim Pemutih yang Mengandung Ekstrak Kulit Batang Nangka (*Artocarpus heterophyllus*)’, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3). Available at: <https://doi.org/10.7454/psr.v8i3.3478>.
- Kumar, S. and A.K. Pandey. (2013) ‘Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview’, *The Scientific World Journal* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819096-8.00048-3>.
- Kurniasari, A., E. Anwar, and J. Djajadisatra. (2018) ‘Potensi Ekstrak Biji Coklat (*Theobroma cacao* Linn) sebagai Inhibitor Tirosinase untuk Produk Pencerah Kulit’, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(1), pp. 34–43.
- Lai, X., H.J. Wichers, M. Soler-Lopez, and B.W. Dijkstra. (2017) ‘Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis’, *Angewandte Chemie - International Edition*, 56(33), pp. 9812–9815. Available at: <https://doi.org/10.1002/anie.201704616>.
- Laksmiani, N.P.L., I.W.A. Widiantra, and A.B.S. Pawarrangan. (2022) ‘Potency of moringa (*Moringa oleifera* L.) leaves extract containing quercetin as a depigmentation agent inhibiting the tyrosinase enzyme using in-silico and in-vitro assay’, *Pharmacia*, 69(1), pp. 85–92. Available at: <https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.69.E73132>.
- Lee, S.Y., N. Baek, and T. Nam. (2016) ‘Natural, Semisynthetic and Synthetic Tyrosinase’, *Enzyme Inhb Med Chem*, 31(1), pp. 1–13.
- Lins, L. and R. Brasseur. (1995) ‘The Hydrophobic Effect in Protein Folding’, *The FASEB Journal*, 9(7), pp. 467–567. Available at: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1096/fasebj.9.7.7737462>.
- Lipinski, C.A. (2004) ‘Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution’, *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), pp. 337–341. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- Liu, F., L. Qu, H. Li, J. He, L. Wang, Y. Fang, X. Yan, Q. Yang, B. Peng, W. Wu, L. Jin, and D. Sun. (2022) ‘Advances in Biomedical Functions of Natural Whitening Substances in the Treatment of Skin Pigmentation Diseases’, *Pharmaceutics*, 14(11), p. 2308. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112308>.

- Liu, Q., C. T. Kim, Y. H. Jo, S. B. Kim, B. Y. Hwang, and M. K. Lee. (2015) 'Synthesis and biological evaluation of resveratrol derivatives as melanogenesis inhibitors', *Molecules*, 20(9), pp. 16933–16945. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules200916933>.
- Lu, Banyu., Y. Huang, Z. Chen, J. Ye, H. Xu, W. Chen, and X. Long. (2019) 'Niosomal Nanocarriers for Enhanced Skin Delivery of Quercetin with Functions of Anti-Tyrosinase and Antioxidant', *Molecules*, pp. 1-17.
- Mohiuddin, A. (2016) 'Skin Lightening & Management of Hyperpigmentation AK', *Pharmaceutical Sciences and Management of Hyperpigmentation*, 2(2), pp. 58–66.
- Nabilah, R. (2022) *Studi InSilico Aktivitas Antibakteri Senyawa Golongan Gingerol dan Shogaol Jahe Merah (Zingiber officinale var. Rubrum) Terhadap Reseptor DNA Gyrase Bakteri Salmonella typhi*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Naufa, F., R. Mutiah, and Y.Y.A. Indrawijaya. (2022) Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 10 (1), pp. 584-596.
- Nautiyal, A. and S. Wairkar. (2021) 'Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies', *Pigment Cell and Melanoma Research*, 34(6), pp. 1000–1014. Available at: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12986>.
- Nguyen, H.X., N.T. Nguyen, M.H.K. Nguyen, T.H. Le, T.N. Do, T.M. Hung, and M.T.T. Nguyen. (2016) 'Tyrosinase inhibitory activity of flavonoids from *Artocarpus heterophyllous*', *Chemistry Central Journal*, 10(1), pp. 4–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0150-7>.
- Nguyen, N.T., P.H. Dang, H.X. Nguyen, T.N.V. Do, T.H. Le, T.Q.H. Le, and M.T.T. Nguyen. (2021). 'Tyrosinase inhibitory from the Stems of *Streblus ilicifolius*', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, pp. 1–7.
- Noor, S.U., P. Magdalena, and Faridah. (2018) 'Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase In-Vitro Krim Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) (In Vitro Enzyme Tyrosinase Inhibitory Activity Test on Liquorice Root Extract Cream (*Glycyrrhiza glabra* L.))', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), pp. 150–158.
- Pagadala, N.S., K. Syed, and J. Tuszynski. (2017) 'Software for molecular docking: a review', *Biophysical Reviews*, 9(2), pp. 91–102. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.
- Pillaiyar, T., M. Manickam, and V. Namasivayam. (2017) 'Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors', *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), pp. 403–425. Available at:

<https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256882>.

- Pinzi, L. and G. Rastelli. (2019) 'Molecular Docking: Shifting Paradigm in Drug Discovery', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18).
- Polykovskiy, D., A. Zhebrak, B. Sanchez-Lengeling, S. Golovanov, O. Tatanov, S. Belyaev, R. Kurbanov, A. Artamonov, V. Aladinskiy, M. Veselov, A. Kadurin, S. Johansson, H. Chen, S. Nikolenko, A. Aspuru-Guzik, and A. Zhavoronkov. (2020) 'Molecular Sets (MOSES): A Benchmarking Platform for Molecular Generation Models', *Frontiers in Pharmacology*, 11(December), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.565644>.
- Prakash, O., R. Kumar, A. Mishra, and R. Gupta. (2009) 'Review Article Artocarpus heterophyllus (Jackfruit): An Overview', *PHCOG REV. : Review Article*, 3(6), pp. 353–358.
- Pratiwi, R., Suistyaningsih, E. and Septianzah, K. (2019) 'Aplikasi Chem Draw Sebagai Media Inovasi Guru Dalam Pengajaran IPA Terpadu', *Bioedusiana*, 4(2), pp. 38–43. Available at: <https://doi.org/10.34289/285228>.
- Pratoko, D.K. (2012) 'Molecular Docking Senyawa Fitokimia Piper Longum (L.) Terhadap Reseptor Siklooksigenase-2 (Cox-2) Sebagai Antiinflamasi', *Chemistry Progress*, 5(1), pp. 31–36.
- Prieto-Martínez, F.D., M. Arciniega. and J.L. Medina-Franco. (2018) 'Molecular Docking: Current Advances and Challenges', *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21, pp. 65–87. Available at: <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>.
- Puspaningtyas, A.R. (2013) 'Docking Molekul Metoda Molegro Virtual Docker Dari Ekstrak Air *Psidium guava*, *Linn* Dan *Citrus sinensis*, *Peels* Sebagai Inhibitor Pada Tirosinase Untuk Pemutih Kulit', *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 15(1), pp. 31–39.
- Qian, W., W. Liu, D. Zhu, Y. Cao, A. Tang, G. Gong, and H. Su. (2020) 'Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review)', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(1), pp. 173–185. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>.
- Raval, K. and T. Ganatra. (2022) 'Basics, types and applications of molecular docking: A review', *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*, 7(1), pp. 12–16. Available at: <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap.2022.003>.
- Rayendra, R., I. Wientarsih, B.P. Priosoeryanto, and H. Gunawan. (2017) *Inhibisi Tirosinase Daun Nangka (Artocarpus Heterophyllus) Dalam Menurunkan Produksi Melanin Pada Kultur Mouse Melanoma B-16 Cell*. Available at: <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/83995>.
- Rena, S.R., Nurhidayah, N. and Rustan, R. (2022) 'Analisis Molecular Docking

- Senyawa *Garcinia Mangostana* L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2', *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), pp. 82–88. Available at: <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022>.
- Rollando, R. (2018) 'Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1- hydroxypentan-2-yl) phenyl)acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim β -ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(2), pp. 45–51. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.003.02.2>.
- Santoyo A.H., A.Y. Tenorio-Baranjas, V. Altuzar, H. Vivanco-Cid, and C. Mendoza-Barrera. (2013) 'Protein-Protein and Protein-Ligand Docking Chapter', *Intech*, 11(tourism), p. 13. Available at: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>.
- Sari, I.W., Junaidin, J. and Pratiwi, D. (2020) 'Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2', *Jurnal Farmagazine*, 7(2), p. 54. Available at: <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>.
- Seran, Y.Y.T., B. Pasangka, and H.I. Sutaji. (2018) 'Karakteristik Paparan Radiasi Sinar Ultraviolet A (UV-A) dan Cahaya Tampak di Kota Kupang', *Jurnal Biotropikal Sains*, 15(3), pp. 49–56.
- Shah, P.M., V. Vishnu Priya, and R. Gayathri. (2016) 'Quercetin – A flavonoid: A systematic review', *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(8), pp. 878–880.
- Sharp, K.A. and B. Honig. (1994) 'Electrostatic interactions in macromolecules', *Current Opinion in Structural Biology*, 4(2), pp. 234–239. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(94\)90314-X](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(94)90314-X).
- Siswandono and B. Soekardjo. (1998) *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*. Airlangga University Press Surabaya.
- Slamet, L. (2005) 'Pemanfaatan Potensi Ozon di Indonesia', *Jurnal LAPAN*, 6, pp. 7–11.
- Sofiana, R., A.A.G.P. Wiraguna, and W. Pangkahila. (2017) 'Krim ekstrak etanol biji mengkudu (*Morinda citrifolia*) sama efektifnya dengan krim hidrokuinon dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar ultraviolet B', *Jurnal e-Biomedik*, 5.
- Syahputra, G. (2015) 'Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat', *Biotrends*, 1(1), pp. 26–27. Available at: <http://terbitan.biotech.lipi.go.id/index.php/biotrends/article/view/10>.
- Topalska, G., and F. Sapundzhi. (2020) 'Chemical Structure Computer Modelling', *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, 55(1), pp. 714–718.

Available at: https://journal.uctm.edu/node/j2020-4/5_19-56_p_714-718.pdf.

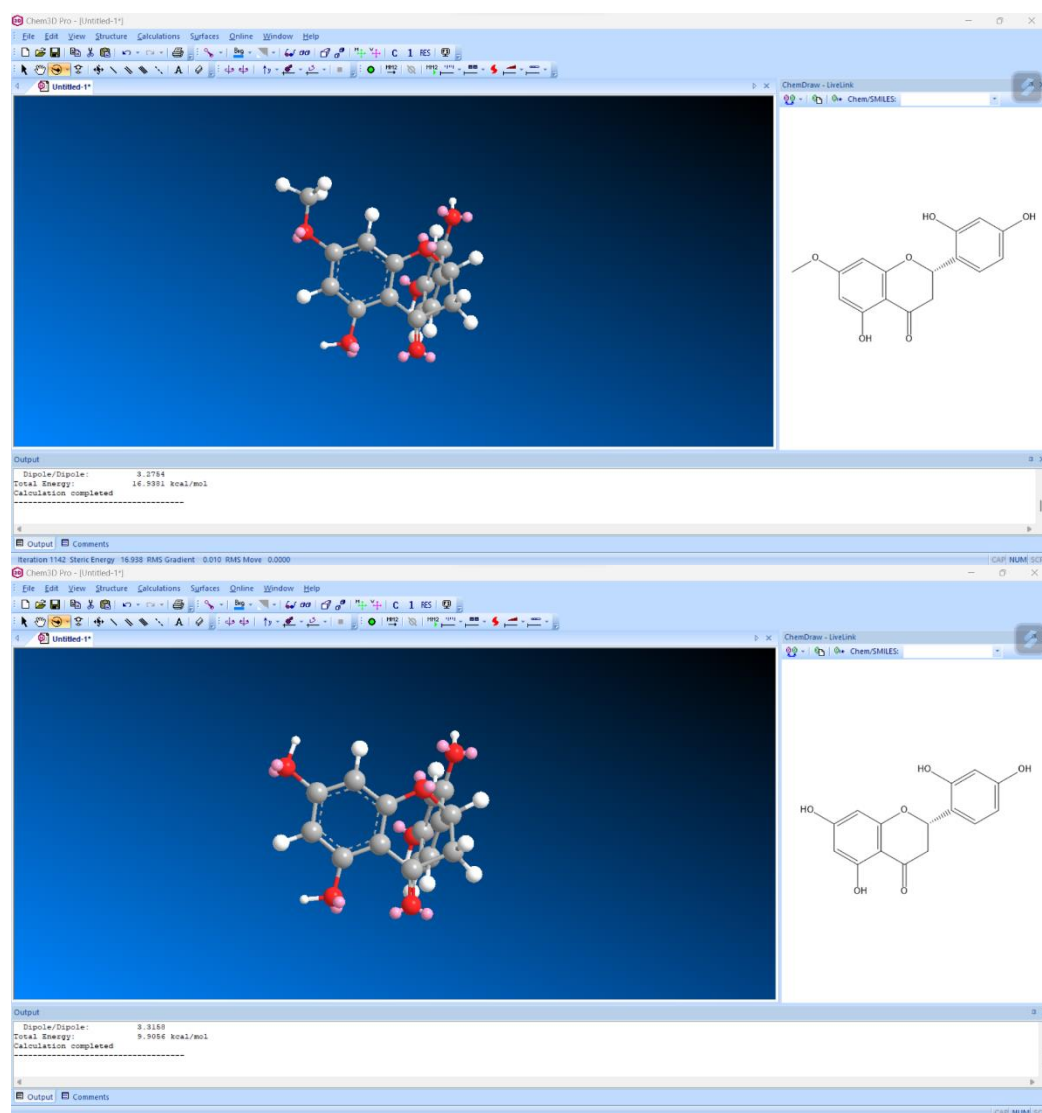
Tukidi. (2010) 'Karakter Curah Hujan Di Indonesia', *Jurnal Geografi*, 7(2), pp. 136–145. Available at:

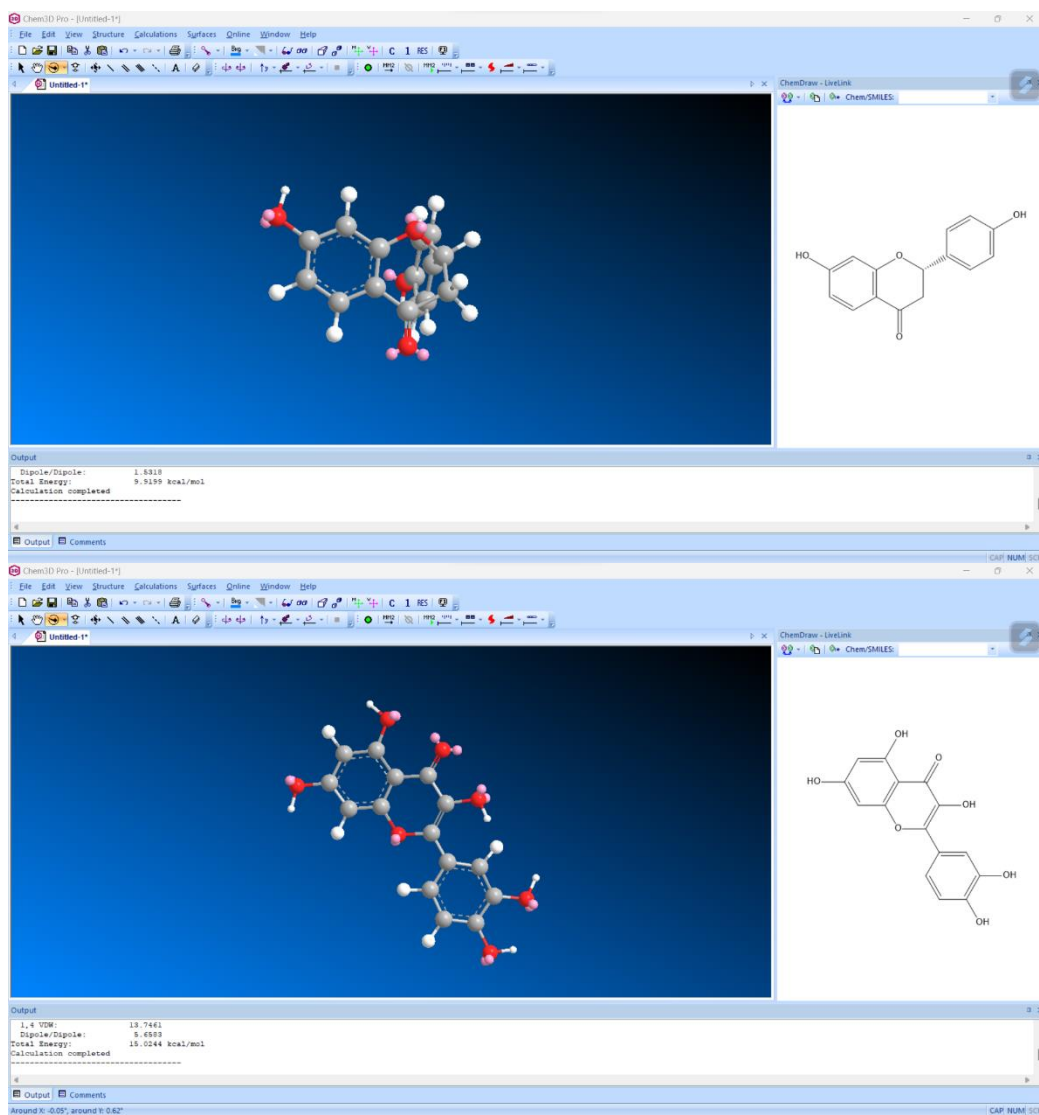
<http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/JG/article/view/84>.

Ye, J.B., G. Ren, W.Y. Li, G.Y. Zhong, M. Zhang, J.B. Yuan, and T. Lu. (2019) 'Characterization and Identification of Prenylated Flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* Lam. Roots by quadrupole time-of-flight and linear trap quadrupole Orbitrap mass spectrometry', *Molecules*, 24(24). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules24244591>.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Energi Minimalisasi Senyawa Uji dan Pembanding





Lampiran 2. Nilai MolDock Score Senyawa Uji dan Pembanding

Nilai *Moldock Score Artocarpanone*

Replikasi	Nilai <i>MolDock</i> <i>Score</i> <i>xi</i>	$\bar{x}$	$xi - \bar{x}$	$(xi - \bar{x})^2$
1	-107,961	-107,614	-0,347	0,120
2	-108,001	-107,614	-0,387	0,150
3	-107,964	-107,614	-0,350	0,122
4	-107,959	-107,614	-0,345	0,119
5	-107,946	-107,614	-0,332	0,110
6	-108,263	-107,614	-0,649	0,421
7	-106,375	-107,614	1,239	1,536
8	-107,962	-107,614	-0,348	0,121
9	-107,960	-107,614	-0,346	0,120
10	-107,865	-107,614	-0,251	0,063
11	-107,665	-107,614	-0,051	0,003
12	-107,934	-107,614	-0,320	0,102
13	-107,965	-107,614	-0,351	0,123
14	-107,965	-107,614	-0,351	0,123
15	-107,936	-107,614	-0,322	0,104
16	-107,960	-107,614	-0,346	0,120
17	-107,964	-107,614	-0,350	0,122
18	-107,970	-107,614	-0,356	0,127
19	-107,964	-107,614	-0,350	0,122
20	-107,984	-107,614	-0,370	0,137
21	-108,070	-107,614	-0,456	0,208
22	-108,038	-107,614	-0,424	0,180
23	-107,914	-107,614	-0,300	0,090
24	-107,959	-107,614	-0,345	0,119
25	-107,926	-107,614	-0,312	0,097
26	-107,978	-107,614	-0,364	0,132
27	-105,492	-107,614	2,122	4,504
28	-108,444	-107,614	-0,830	0,688
29	-107,948	-107,614	-0,334	0,111
30	-104,613	-107,614	3,001	9,008
31	-108,015	-107,614	-0,401	0,161
32	-107,335	-107,614	0,279	0,078
33	-104,668	-107,614	2,946	8,680
34	-107,966	-107,614	-0,352	0,124
35	-108,038	-107,614	-0,424	0,180
36	-107,969	-107,614	-0,355	0,126
37	-104,285	-107,614	3,329	11,084
38	-107,973	-107,614	-0,359	0,129

39	-107,981	-107,614	-0,367	0,134
40	-107,950	-107,614	-0,336	0,113
41	-107,968	-107,614	-0,354	0,125
42	-107,962	-107,614	-0,348	0,121
43	-107,929	-107,614	-0,315	0,099
44	-108,010	-107,614	-0,396	0,157
45	-107,967	-107,614	-0,353	0,124
46	-105,157	-107,614	2,457	6,038
47	-107,953	-107,614	-0,339	0,115
48	-107,972	-107,614	-0,358	0,128
49	-107,682	-107,614	-0,068	0,005
50	-107,988	-107,614	-0,374	0,140
SD				0,969

Nilai MolDock Score Liquiritigenin

Replikasi	Nilai MolDock Score	$\bar{x}$	$xi - \bar{x}$	$(xi - \bar{x})^2$
	xi			
1	-112,344	-113,977	1,633	2,666
2	-114,111	-113,977	-0,134	0,018
3	-113,995	-113,977	-0,018	0,000
4	-113,981	-113,977	-0,004	0,000
5	-114,089	-113,977	-0,112	0,013
6	-114,054	-113,977	-0,077	0,006
7	-114,102	-113,977	-0,125	0,016
8	-114,106	-113,977	-0,129	0,017
9	-114,050	-113,977	-0,073	0,005
10	-114,067	-113,977	-0,090	0,008
11	-114,021	-113,977	-0,044	0,002
12	-112,839	-113,977	1,138	1,295
13	-114,079	-113,977	-0,102	0,010
14	-114,090	-113,977	-0,113	0,013
15	-114,107	-113,977	-0,130	0,017
16	-114,024	-113,977	-0,047	0,002
17	-114,016	-113,977	-0,039	0,002
18	-114,060	-113,977	-0,083	0,007
19	-114,060	-113,977	-0,083	0,007
20	-112,471	-113,977	1,506	2,268
21	-114,043	-113,977	-0,066	0,004
22	-114,086	-113,977	-0,109	0,012
23	-114,221	-113,977	-0,244	0,060
24	-114,030	-113,977	-0,053	0,003
25	-114,076	-113,977	-0,099	0,010
26	-114,341	-113,977	-0,364	0,133
27	-114,076	-113,977	-0,099	0,010
28	-113,752	-113,977	0,225	0,051
29	-114,166	-113,977	-0,189	0,036
30	-114,055	-113,977	-0,078	0,006
31	-114,030	-113,977	-0,053	0,003
32	-114,072	-113,977	-0,095	0,009
33	-114,062	-113,977	-0,085	0,007
34	-114,082	-113,977	-0,105	0,011
35	-114,065	-113,977	-0,088	0,008
36	-114,091	-113,977	-0,114	0,013
37	-114,035	-113,977	-0,058	0,003
38	-114,246	-113,977	-0,269	0,072
39	-114,088	-113,977	-0,111	0,012
40	-114,139	-113,977	-0,162	0,026

41	-114,173	-113,977	-0,196	0,038
42	-114,183	-113,977	-0,206	0,042
43	-114,007	-113,977	-0,030	0,001
44	-114,075	-113,977	-0,098	0,010
45	-114,041	-113,977	-0,064	0,004
46	-114,085	-113,977	-0,108	0,012
47	-113,994	-113,977	-0,017	0,000
48	-113,654	-113,977	0,323	0,104
49	-114,018	-113,977	-0,041	0,002
50	-114,193	-113,977	-0,216	0,047
SD				0,377

Nilai MolDock Score Steppogenin

Replikasi	Nilai MolDock Score	$\bar{x}$	$xi - \bar{x}$	$(xi - \bar{x})^2$
	xi			
1	-108,467	-108,362	-0,105	0,011
2	-108,521	-108,362	-0,159	0,025
3	-108,689	-108,362	-0,327	0,107
4	-108,288	-108,362	0,074	0,005
5	-109,032	-108,362	-0,670	0,449
6	-108,541	-108,362	-0,179	0,032
7	-108,544	-108,362	-0,182	0,033
8	-108,864	-108,362	-0,502	0,252
9	-108,612	-108,362	-0,250	0,063
10	-108,856	-108,362	-0,494	0,244
11	-108,488	-108,362	-0,126	0,016
12	-107,274	-108,362	1,088	1,183
13	-108,239	-108,362	0,123	0,015
14	-108,864	-108,362	-0,502	0,252
15	-108,471	-108,362	-0,109	0,012
16	-108,926	-108,362	-0,564	0,319
17	-107,842	-108,362	0,520	0,270
18	-108,237	-108,362	0,125	0,016
19	-108,863	-108,362	-0,501	0,251
20	-107,364	-108,362	0,998	0,995
21	-108,868	-108,362	-0,506	0,256
22	-108,557	-108,362	-0,195	0,038
23	-108,917	-108,362	-0,555	0,308
24	-108,401	-108,362	-0,039	0,002
25	-108,487	-108,362	-0,125	0,016
26	-108,499	-108,362	-0,137	0,019
27	-108,470	-108,362	-0,108	0,012
28	-108,537	-108,362	-0,175	0,031
29	-108,682	-108,362	-0,320	0,103
30	-109,032	-108,362	-0,670	0,449
31	-108,869	-108,362	-0,507	0,257
32	-108,537	-108,362	-0,175	0,031
33	-105,829	-108,362	2,533	6,414
34	-109,584	-108,362	-1,222	1,494
35	-108,613	-108,362	-0,251	0,063
36	-108,492	-108,362	-0,130	0,017
37	-108,553	-108,362	-0,191	0,037
38	-108,869	-108,362	-0,507	0,257
39	-103,293	-108,362	5,069	25,691
40	-107,754	-108,362	0,608	0,369

41	-107,476	-108,362	0,886	0,784
42	-108,123	-108,362	0,239	0,057
43	-108,858	-108,362	-0,496	0,246
44	-107,700	-108,362	0,662	0,438
45	-108,698	-108,362	-0,336	0,113
46	-108,872	-108,362	-0,510	0,260
47	-108,537	-108,362	-0,175	0,031
48	-108,926	-108,362	-0,564	0,319
49	-108,506	-108,362	-0,144	0,021
50	-108,560	-108,362	-0,198	0,039
SD				0,924

Nilai MolDock Score Quercetin

Replikasi	Nilai MolDock Score	$\bar{x}$	$xi - \bar{x}$	$(xi - \bar{x})^2$
	xi			
1	-95,457	-95,422	-0,035	0,001
2	-95,444	-95,422	-0,022	0,001
3	-95,270	-95,422	0,152	0,023
4	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
5	-95,449	-95,422	-0,027	0,001
6	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
7	-95,453	-95,422	-0,031	0,001
8	-95,455	-95,422	-0,033	0,001
9	-94,449	-95,422	0,973	0,946
10	-95,374	-95,422	0,048	0,002
11	-95,434	-95,422	-0,012	0,000
12	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
13	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
14	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
15	-95,424	-95,422	-0,002	0,000
16	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
17	-95,450	-95,422	-0,028	0,001
18	-95,453	-95,422	-0,031	0,001
19	-95,434	-95,422	-0,012	0,000
20	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
21	-95,448	-95,422	-0,026	0,001
22	-95,450	-95,422	-0,028	0,001
23	-95,446	-95,422	-0,024	0,001
24	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
25	-95,421	-95,422	0,001	0,000
26	-95,435	-95,422	-0,013	0,000
27	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
28	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
29	-95,463	-95,422	-0,041	0,002
30	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
31	-95,444	-95,422	-0,022	0,001
32	-95,433	-95,422	-0,011	0,000
33	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
34	-95,398	-95,422	0,024	0,001
35	-95,443	-95,422	-0,021	0,000
36	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
37	-95,453	-95,422	-0,031	0,001
38	-95,471	-95,422	-0,049	0,002
39	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
40	-95,440	-95,422	-0,018	0,000

41	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
42	-95,450	-95,422	-0,028	0,001
43	-95,452	-95,422	-0,030	0,001
44	-95,449	-95,422	-0,027	0,001
45	-95,451	-95,422	-0,029	0,001
46	-95,449	-95,422	-0,027	0,001
47	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
48	-95,447	-95,422	-0,025	0,001
49	-95,439	-95,422	-0,017	0,000
50	-95,449	-95,422	-0,027	0,001
SD				0,141

Nilai MolDock Score Native Ligand

Replikasi	Nilai MolDock Score	$\bar{x}$	$xi - \bar{x}$	$(xi - \bar{x})^2$
	xi			
1	-73,687	-73,650	-0,037	0,001
2	-73,686	-73,650	-0,037	0,001
3	-73,667	-73,650	-0,017	0,000
4	-73,680	-73,650	-0,030	0,001
5	-73,675	-73,650	-0,025	0,001
6	-73,658	-73,650	-0,008	0,000
7	-73,666	-73,650	-0,016	0,000
8	-73,685	-73,650	-0,035	0,001
9	-73,751	-73,650	-0,101	0,010
10	-73,686	-73,650	-0,036	0,001
11	-73,663	-73,650	-0,013	0,000
12	-73,672	-73,650	-0,022	0,000
13	-73,661	-73,650	-0,011	0,000
14	-73,673	-73,650	-0,023	0,001
15	-73,689	-73,650	-0,039	0,002
16	-72,160	-73,650	1,490	2,219
17	-73,695	-73,650	-0,045	0,002
18	-73,671	-73,650	-0,021	0,000
19	-73,665	-73,650	-0,015	0,000
20	-73,682	-73,650	-0,032	0,001
21	-73,692	-73,650	-0,042	0,002
22	-73,669	-73,650	-0,019	0,000
23	-73,679	-73,650	-0,029	0,001
24	-73,686	-73,650	-0,036	0,001
25	-73,691	-73,650	-0,041	0,002
26	-73,675	-73,650	-0,025	0,001
27	-73,677	-73,650	-0,027	0,001
28	-73,677	-73,650	-0,027	0,001
29	-73,674	-73,650	-0,024	0,001
30	-73,678	-73,650	-0,028	0,001
31	-73,682	-73,650	-0,032	0,001
32	-73,675	-73,650	-0,025	0,001
33	-73,679	-73,650	-0,029	0,001
34	-73,688	-73,650	-0,038	0,001
35	-73,692	-73,650	-0,042	0,002
36	-73,675	-73,650	-0,025	0,001
37	-73,691	-73,650	-0,041	0,002
38	-73,681	-73,650	-0,031	0,001
39	-73,683	-73,650	-0,033	0,001
40	-73,688	-73,650	-0,038	0,001

41	-73,662	-73,650	-0,012	0,000
42	-73,690	-73,650	-0,040	0,002
43	-73,664	-73,650	-0,014	0,000
44	-73,670	-73,650	-0,021	0,000
45	-73,682	-73,650	-0,032	0,001
46	-73,690	-73,650	-0,040	0,002
47	-73,685	-73,650	-0,035	0,001
48	-73,690	-73,650	-0,040	0,002
49	-73,673	-73,650	-0,023	0,001
50	-73,686	-73,650	-0,036	0,001
SD				0,213