

MICHELIA ALBA FLOWER OIL COMPONENTS AS TYROSINASE INHIBITORS: IN SILICO STUDY

Paundra Rizky Pratama¹, Felysia Isman¹, Cici Muarifah¹, Wahida Annisa Ermadayanti², Arif Fadlan^{2**}

¹ Departemen Material dan Metalurgi, Fakuultas Teknologi Industri dan Rekayasa Sistem, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jl. Teknik Kimia Kecamatan Sukolilo, Kota Surabaya, Jawa Timur - Indonesia

² Departemen Kimia, Fakultas SAINS, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jl. Teknik Kimia Kecamatan Sukolilo, Kota Surabaya, Jawa Timur - Indonesia

E-mail: **afadlan@chem.its.ac.id

Received: 26 Agustus 2021. Accepted: 19 November 2022. Published: 31 Desember 2022

DOI: 10.30870/educhemia.v7i1.12259

Abstract: Melanin is generally known as a protector of human skin against radiation. However, the excessive production of melanin induces hyperpigmentation and other skin disorders. Arbutin, kojic acid, and hydroquinone have been used as inhibitors for tyrosinase which involves the synthesis of melanin through melanogenesis, but they show adverse effects. This article reports the potential of methyl 2-methylbutyrate, β -pinene, limonene, 1,8-cineole, linalool, α -terpineol, geraniol, and β -phenyl ethylalcohol contained in the essential oils of *Michelia alba* as tyrosinase inhibitors by in silico study. The experiments were conducted through molecular docking against a human tyrosinase protein target (1BUG) followed by absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) prediction. Geraniol, β -phenyl ethyl alcohol, α -terpineol, and limonene yielded better docking scores than hydroquinone. These four compounds and 1,8-cineole and β -pinene, showed lower docking scores than kojic acid. The compounds interacted with 1BUG through hydrogen bonding, Van der Waals, alkyl/ π -alkyl interactions, and π - π stacking. ADMET analysis indicated that they were potential candidates for oral drugs.

Keywords: Tyrosinase; *Michelia alba*; Molecular docking; ADMET

Abstrak: Melanin secara umum berfungsi melindungi kulit dari paparan sinar matahari. Namun, produksi melanin yang berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi atau penggelapan warna kulit dan kelainan pigmentasi yang lain. Arbutin, asam kojat, dan hidrokinon telah digunakan sebagai inhibitor enzim tirosinase yang berperan dalam melanogenesis untuk menghasilkan melanin, tetapi ketiganya menunjukkan efek yang merugikan. Penelitian ini melaporkan potensi metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol dalam minyak atsiri bunga *M. alba* sebagai inhibitor enzim tirosinase melalui studi *in silico*. Penelitian dilakukan melalui penambatan molekular (*molecular docking*) senyawa-senyawa tersebut terhadap protein *human tyrosinase* dengan kode 1BUG yang dilanjutkan dengan prediksi penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, dan limonen menghasilkan skor penambatan yang lebih baik dari hidrokinon. Keempat senyawa tersebut beserta 1,8-cineol dan β -pinen memiliki skor penambatan yang lebih baik dari asam kojat. Delapan senyawa tersebut berinteraksi dengan 1BUG melalui

ikatan hidrogen, interaksi Van der Waals, interaksi alkil/ π -alkil, dan π - π *stacking*. Analisis ADMET menunjukkan bahwa kedelapan senyawa berpotensi sebagai kandidat obat oral.

Kata kunci: Tirosinase; *Michelia alba*; Penambatan molekular; ADMET

PENDAHULUAN

Melanin adalah pigmen kuning-coklat hingga kehitaman yang mewarnai kulit, mata, dan rambut manusia. Melanin dihasilkan oleh sel melanosit melalui proses melanogenesis yang berfungsi melindungi kulit dari paparan sinar matahari dengan menyerap radiasi ultraviolet dan menangkal radikal bebas yang terbentuk (Zolghadri *dkk.* 2019). Namun demikian, produksi melanin secara berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi atau penggelapan warna kulit. Akumulasi melanin secara berlebihan juga dapat menginduksi kelainan pigmentasi seperti melasma dan munculnya bintik hitam (Qian *dkk.* 2020).

Tirosinase (polifenoloksidase, PPO, EC 1.14.18.1), enzim monooksigenase yang mengandung tembaga, merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan melanin melalui melanogenesis. Tirosinase terdistribusi merata pada jamur, tanaman tingkat tinggi, hewan, dan terlibat dalam dua tahap awal biosintesis melanin. Tahap pertama berupa hidroksilasi L-tirosina menjadi 3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA) yang dilanjutkan dengan oksidasi L-DOPA

menjadi dopaquinona pada tahap kedua. Dopaquinona selanjutnya secara spontan mengalami polarisasi spontan membentuk melanin (Uchida *dkk.* 2014). Pembentukan melanin dapat dihambat dengan memblokir sintesis tirosinase, menurunkan transfer tirosinase, dan menggunakan inhibitor untuk menghambat aktivitas tirosinase (Himawan & Ratu 2016).

Sejumlah inhibitor tirosinase yang potensial dengan struktur beragam dapat ditemukan dari bahan alam maupun hasil sintesis. Inhibitor tirosinase seperti arbutin, asam kojat, dan hidroquinon telah digunakan sebagai pemutih atau agen hiperpigmentasi karena kemampuannya untuk menekan produksi melanin. Namun demikian, hidroquinon menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel melanosit dan keratinosit sedangkan asam kojat diketahui dapat menyebabkan dermatitis pada kulit manusia pada konsentrasi tinggi. Inhibitor tirosinase yang lainnya berupa arbutin, asam askorbat, asam thioctat *N*-asetil glukosamin, asam gentisat, metil gentisat, tunicamycin, D-pantethein-*S*-sulfonate dan ekstrak kedelai dianggap tidak memuaskan

(Capeti *dkk.* 2021). Penelitian dalam rangka pencarian inhibitor tirosinase yang lebih baik dengan efek samping minimal terus dilakukan, salah satunya inhibitor yang berasal dari tanaman atau bahan alam lainnya.

Bahan alam dilaporkan berpotensi dalam mengatasi hiperpigmentasi dengan efektifitas dan tingkat keamanan yang tinggi (Zhao *dkk.* 2020). Cempaka putih (*Michelia alba*) anggota keluarga tanaman berbunga Magnoliaceae secara empiris diketahui memberikan efek awet muda pada kulit. *M. alba* diketahui mengandung berbagai senyawa aktif potensial yang terdapat dalam ekstrak dan minyak atsiri serta menunjukkan bioaktivitas yang beragam (Chiang *dkk.* 2012). Pengujian ekstrak tanaman *M. alba* pada sel *human foreskin fibroblasts* (Hs68) menunjukkan terjadinya pemulihan sintesis kolagen total yang direduksi oleh UVB (Chiang *dkk.* 2012). Senyawa (-)-*N*-formylanonaina yang terkandung dalam *M. alba* juga dilaporkan dapat menghambat ekspresi enzim tirosinase secara efektif (Wang *dkk.* 2010). Berdasarkan hal tersebut, artikel ini melaporkan potensi senyawa-senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri bunga *M. alba* sebagai inhibitor enzim tirosinase melalui studi *in silico*. Penelitian dilakukan melalui penambatan

molekular (*molecular docking*) yang dilanjutkan dengan prediksi penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) untuk mengungkap deskriptor fisikokimia, sifat mirip obat dan toksisitas senyawa-senyawa tersebut.

METODE

Studi *in silico* dilakukan dengan Lenovo Legion-520 Intel® Core™ i7-7700HQ CPU@2.80GHz RAM 8.00GB NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti 4GB sistem operasi Windows 10 64-bit.

Penambatan molekular

Simulasi penambatan dilakukan untuk mengelucidasi interaksi antara suatu senyawa dengan sisi aktif suatu reseptor target. Studi penambatan dalam penelitian ini dilakukan pada delapan senyawa kimia dalam minyak atsiri bunga *M. alba* berupa metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol yang diperoleh dari literatur (Ueyama *dkk.* 1992) terhadap protein *human tyrosinase*. Penambatan molekular dilakukan melalui perangkat online MCULE (Kiss *dkk.* 2012) dengan kontrol berupa asam kojat dan hidrokuinon (Sari *dkk.* 2019, Chen *dkk.* 2015). Proses penambatan dilakukan dengan preparasi ligan melalui konversi ligan masukan dalam format *the simplified*

molecular input line entry specification (SMILES) atau *the IUPAC international chemical identifier* (InChI) yang diperoleh dari *database* PubChem National Center for Biotechnology Information (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) menjadi format 2D mol dengan perangkat Indigo yang tertanam dalam MCULE melalui *canonical* SMILES. File dalam format *canonical* SMILES juga dibuat dari file 2D mol untuk memastikan bahwa file *canonical* SMILES yang diperoleh identik. File masukan ligan dalam bentuk InChI juga dikonversi menjadi file 2D mol dengan OpenBabel dalam MCULE dan selanjutnya standar InChI ligan juga dibuat dari 2D mol yang diperoleh untuk autentikasi file InChI masukan. Preparasi dilanjutkan dengan pembentukan file format 3D mol dari 2D mol dengan OpenBabel atau ChemAxon dalam MCULE, konversi ligan 3D mol menjadi format PDBQT dengan AutoDockTools (parameter bawaan/*default*) dalam MCULE. Struktur kristal protein *human tyrosinase* (identitas PDB 1BUG resolusi 2,70 Å) diperoleh dari *data base* protein (<https://www.rcsb.org>) dan disiapkan dengan perangkat PyMOL. Protein target 1BUG yang telah dipreparasi melalui penghapusan molekul air dan ligan alami *N-feniltiourea* (URS) selanjutnya diunggah kedalam MCULE. Penambatan

molekular selanjutnya dilakukan dalam MCULE dengan pusat koordinat X 23,129 Å, Y 101,558 Å, Z 2,507 Å. Perhitungan hasil penambatan molekular dilakukan dengan AutoDock Vina dalam MCULE dengan parameter *default* yang menghasilkan empat *pose* terbaik.

Prediksi ADMET dan sifat mirip obat

Delapan senyawa dalam minyak atsiri bunga *M. alba* dipelajari lebih lanjut untuk prediksi ADMET dan sifat mirip obat. Analisis dilakukan dengan SwissADME (Daina *dkk.* 2017) dan admetSAR (Yang *dkk.* 2019) untuk mengungkap deskriptor fisikokimia, sifat mirip obat dan toksisitas. Analisis yang dilakukan menghasilkan data berat molekul, akseptor ikatan hidrogen (*H-bond acceptor*, HBA), donor ikatan hidrogen (*H-bond donor*, HBD), MLogP, *rotatable bonds*, *topological polar surface area* (TPSA), WLOGP (lipofilisitas), *blood brain barrier* (BBB), dan sifat mirip obat Lipinski dan Veber.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan molekular

Studi *in silico* yang meliputi penapisan virtual (*virtual screening*) saat ini digunakan secara intensif untuk mempelajari proses biologi melalui simulasi komputer karena cepat dan terjangkau (Lionta *dkk.* 2014). Studi ini

juga mampu mengidentifikasi dan melakukan optimasi pendahuluan terhadap sifat aktif suatu senyawa. Perkembangan teknik komputasi yang lebih baik menjadikan studi *in silico* sebagai alternatif yang efektif dengan efek positif pada proses penemuan obat (*drug discovery*) (Franca *dkk.* 2013). Hasil studi ini selanjutnya dikonfirmasi melalui percobaan secara *in vitro* dan *in vivo* (Maia *dkk.* 2020).

Penambatan molekular (*molecular docking*) adalah penapisan virtual yang berguna dalam prediksi geometri dan interaksi protein dalam kompleks dengan suatu senyawa kecil yang disebut ligan. Oleh karena itu, penambatan molekular dapat digunakan untuk memperkirakan interaksi suatu senyawa aktif dengan reseptor target (March-Vila *dkk.* 2017).

Penambatan molekular delapan senyawa dalam minyak atsiri bunga *M. alba* (metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol) terhadap enzim oksidoreduktase (*human tyrosinase*, identitas PDB 1BUG) dilakukan untuk investigasi interaksi ikatan dan eksplorasi mode ikatan yang terjadi. Penambatan juga dilakukan dengan kontrol berupa asam kojat dan hidroquinon. Penambatan dilakukan dengan MCULE yang merupakan suatu

perangkat online dengan dukungan beberapa perangkat lunak yang tertanam didalamnya. Delapan senyawa minyak atsiri bunga *M. alba* beserta kontrol asam kojat dan hidroquinon diunggah dalam format file SMILES atau InChI yang dilanjutkan dengan konversi menjadi format 2D dan 3D dengan bantuan Indigo dan OpenBabel/ChemAxon yang tertanam dalam MCULE. File dalam format PDBQT selanjutnya diperoleh dari konformasi 3D dengan AutoDockTools dalam MCULE (Kiss *dkk.* 2012). Kristal enzim oksidoreduktase *human tyrosinase* dengan identitas PDB 1BUG pada resolusi 2,70 Å yang diperoleh dari *data base* protein (<https://www.rcsb.org>) selanjutnya disiapkan dengan perangkat PyMOL melalui penghapusan molekul air dan ligan alami URS dan diunggah kedalam MCULE. Sebelum penambatan, molekul air dan ligan alami dihilangkan dari kristal 1BUG dan MCULE menambahkan muatan Gasteiger dan atom-atom hidrogen polar secara otomatis pada kristal 1BUG dengan bantuan AutoDockTools yang tertanam (Morris *dkk.* 2009). Proses penambatan molekular dilakukan pada koordinat X 23,129 Å, Y 101,558 Å, Z 2,507 Å dan hasil penambatan dihitung dengan AutoDock Vina dalam MCULE dengan parameter bawaan yang menghasilkan empat *pose*

terbaik. Hasil penambatan diurutkan berdasarkan energi ikatan minimum pada kristal 1BUG. Penambatan molekular dalam MCULE dilakukan dengan

perangkat AutoDock Vina yang tertanam di dalamnya untuk akselerasi proses penambatan (Trott & Olson 2009).

Tabel 1. Skor Penambatan dan Interaksi Senyawa dalam Minyak Atsiri *M. alba* dengan 1BUG

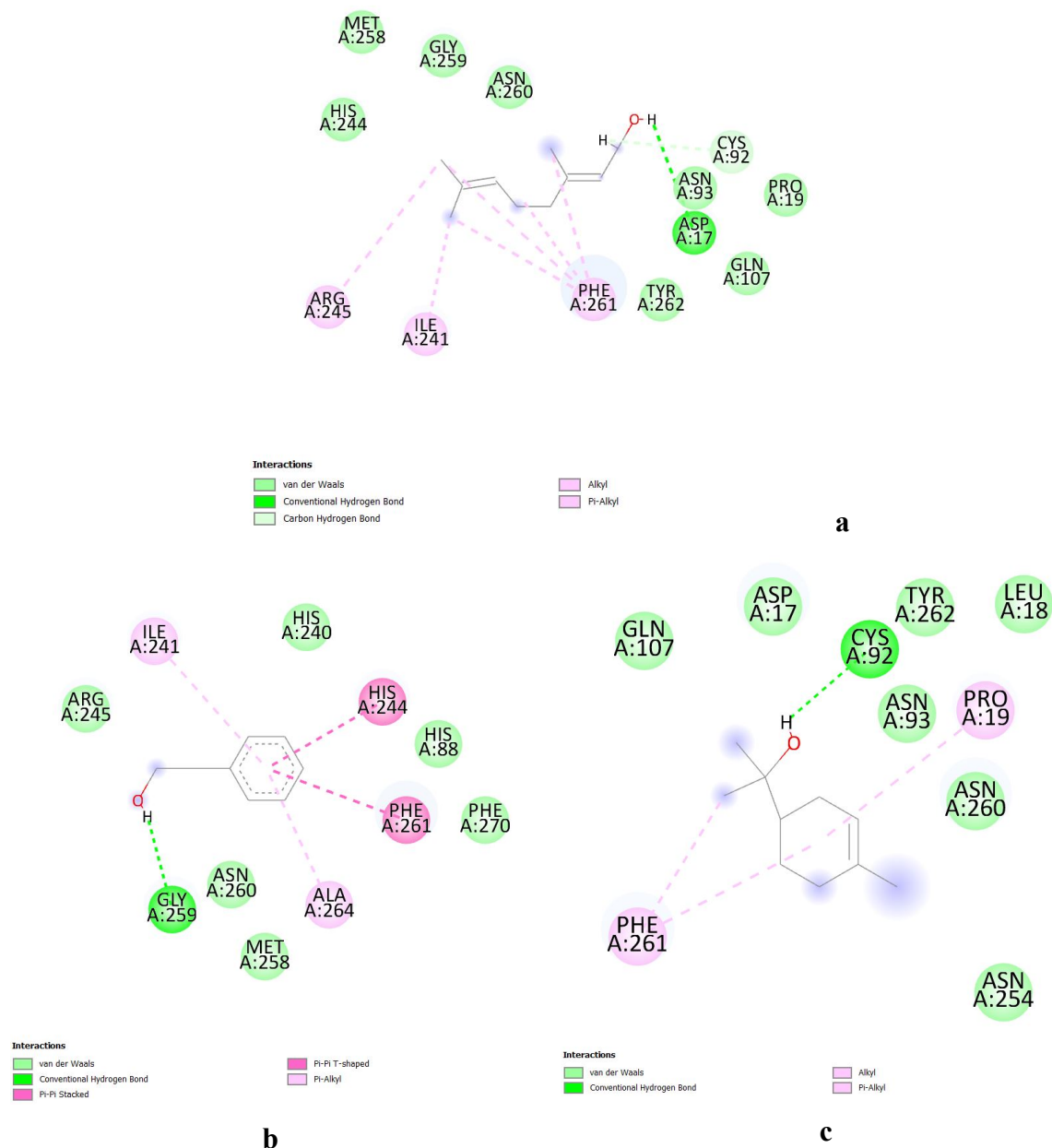
Senyawa	Skor docking (kkal/mol)	Interaksi		
		Ikatan hidrogen	Van der Walls	Alkil/ π -alkil (π - π stacking)
Metil 2-metilbutirat	-3,7	-	Met-258, Gly-259, Asn-260	Arg-245, His-244, Ile-241, Phe-261
β -Pinen	-4,2	-	Asn-260, Tyr-262, Asn-93, Asp-17, Cys-92, Gln-107	Pro-19, Phe-261
Limonen	-4,7	-	Tyr-262, Asn-260, Asn-93, Pro-20, Leu-18, Asp-17, Cys-92, Gln-107	Phe-261, Pro-19
1,8-Cineol	-4,2	-	Cys-92, Asp-17, Tyr-262, Asn-93, Asn-260, Leu-18	Pro-19
Linalool	-4,1	Asn-93	Gly-259, Asn-260, Tyr-262, Cys-92, Gln-107	Pro-19
α -Terpineol	-4,7	Cys-92	Gln-107, Asp-17, Tyr-262, Leu-18, Asn-93, Asn-260, Asn-254	Pro-19, Phe-261
Geraniol	-5,0	Asp-17	Met-258, Gly-259, Asn-260, His-244, Asn-93, Pro-19, Gln-107, Tyr-262	Phe-261, Ile-241, Arg-245
β -feniletilalkohol	-4,8	Gly-259	Arg-245, His-240, His-88, Phe-270, Asn-260, Met-258	Ile-241, Ala-264 (Phe-261, His-244)
Asam kojat	-4,1	Asp-17	Gly-259, Asn-260, Tyr-262, Pro-19, Cys-92, Gln-107	(Phe-261)
Hidroquinon	-4,6	-	Arg-245, Gly-259, Met-258, Asn-260, Ala-264, His-88, Phe-270, His-240, His-274	Ile-241 (Phe-261, His-244)

Penambatan metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol terhadap *human tyrosinase* dengan identitas PDB 1BUG menghasilkan skor penambatan sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1. Energi ikatan yang dilaporkan dalam bentuk skor penambatan menentukan kekuatan interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan protein. Nilai skor penambatan yang semakin negatif

menyatakan semakin kuat interaksi yang terjadi dan menggambarkan penambatan yang lebih baik (Dallakyan & Olson 2015). Nilai skor penambatan berturut-turut sebesar -5,0; -4,8; -4,7; -4,7; -4,2; -4,2; -4,1; -3,7 kkal/mol yang sesuai untuk geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, limonen, 1,8-cineol, β -pinen, linalool, dan metil 2-metilbutirat. Kontrol asam kojat dan hidroquinon memberikan skor penambatan sebesar -4,1 kkal/mol dan -

4,6 kkal/mol. Geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, dan limonen memiliki skor penambatan yang lebih baik dari hidrokuinon, sedangkan skor penambatan keempat senyawa tersebut beserta 1,8-

cineol dan β -pinen lebih baik dari asam kojat. Hasil ini menyatakan bahwa enam senyawa dalam minyak atsiri bunga *M. alba* berpotensi sebagai inhibitor enzim tirosinase.



Gambar 1. Visualisasi 2D Interaksi 1BUG dengan geraniol (a), β -fenil etilalkohol (b), dan α -terpineol (c)

Hasil penambatan selanjutnya divisualisasi untuk menentukan interaksi dan mode ikatan seluruh senyawa terhadap makromolekul 1BUG. Tabel 1 menunjukkan bahwa interaksi delapan senyawa dalam minyak atsiri bunga *M. alba* dengan 1BUG terjadi melalui ikatan hidrogen, interaksi Van der Waals, interaksi alkil/ π -alkil, dan π - π *stacking*. Geraniol, β -fenil etilalkohol, dan α -terpineol dengan skor penambatan yang lebih baik dari hidroquinon masing-masing berinteraksi dengan residu asam aspartat-17, glisina-259, dan sisteina-92 melalui ikatan hidrogen (Gambar 1). Interaksi Van der Waals terjadi antara geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, dan limonen dengan residu metionina-258, glisina-259, asparagina-260, histidina-244, asparagina-93, prolina-19, glutamina-107, tirosina-262, arginina-245, histidina-240, histidina-88, fenilalanina-270, asparagina-260, metionina-258, glutamina-107, asam aspartat-17, tirosina-262, leusina-18, prolina-20, dan sisteina-92 dalam 1BUG. Interaksi alkil/ π -alkil antara geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, dan limonen melibatkan residu fenilalanina-261, isoleusina-241, arginina-245, alanine-264, dan prolina-19 dalam 1BUG. Geraniol dengan skor penambatan terkecil (-5,0 kkal/mol) dan kontrol asam kojat

memperlihatkan adanya interaksi dengan residu asam aspartat-17 melalui ikatan hidrogen. Geraniol, asam kojat dan hidroquinon juga berinteraksi dengan residu fenilalanina-261 dalam 1BUG melalui interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Lebih lanjut, β -fenil etilalkohol dan hidroquinon masing-masing dengan skor penambatan -4,8 kkal/mol dan -4,6 kkal/mol memberikan interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking* dengan residu isoleusina-241, fenilalanina-261, dan histidina-244. Berdasarkan hal ini, residu asam aspartat-17, fenilalanina-261, isoleusina-241, dan histidina-244 diduga berperan penting dalam interaksi senyawa dengan makromolekul 1BUG.

Prediksi ADMET dan sifat mirip obat

Hasil prediksi ADMET metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol dengan SwissADME dan admetSAR dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil prediksi memperlihatkan bahwa seluruh senyawa berpotensi sebagai kandidat obat oral. Semua senyawa tidak menunjukkan pelanggaran terhadap aturan Lipinski dimana semua senyawa memiliki berat molekul (BM) kurang dari 500 Dalton, donor ikatan hidrogen (*H-bond donor*, HBD) kurang dari 5, akseptor ikatan hidrogen (*hydrogen bond acceptor*,

HBA) kurang dari 10, dan nilai koefisien partisi oktanol/air (MLogP) kurang dari 5 (Lipinski 2000). Selanjutnya, semua senyawa juga tidak melanggar aturan Veber karena memiliki ikatan yang dapat diputar (*rotatable bonds*) kurang dari 10 dan area permukaan topologi (*topological surface area*, TPSA) kurang dari 140 Å². Aturan Lipinski telah menjadi pedoman umum dalam studi penemuan senyawa obat baru. Lipinski merumuskan hubungan antara parameter farmakokinetika dan sifat fisikokimia untuk suatu kandidat obat oral, salah satunya adalah sifat mirip obat. Lipinski menyatakan bahwa obat oral yang baik seharusnya tidak melanggar lebih dari satu kriteria berikut: 1) berat molekul < 500

Dalton, 2) koefisien partisi oktanol/air logP < 5, 3) donor ikatan hidrogen < 5, 4) akseptor ikatan hidrogen < 10 (Lipinski *dkk.* 1997). Suatu senyawa akan menunjukkan penyerapan atau permeabilitas yang baik apabila memenuhi seluruh kriteria tersebut dan maksimal hanya melanggar satu kriteria. Veber dan kawan-kawan lebih lanjut mendalami upaya peningkatan prediksi sifat mirip obat dalam aturan Lipinski melalui jumlah ikatan yang dapat diputar dan area permukaan polar (Veber *dkk.* 2002). Tabel 2 menyatakan bahwa seluruh senyawa berpotensi sangat sebagai obat oral karena tidak melanggar aturan Lipinski dan Veber.

Tabel 2. Hasil Prediksi ADMET Senyawa dalam Minyak Atsiri *M. alba*

Senyawa	BM	HBA	HBD	MLogP	DLL	RB	TPSA	DLV	WLOGP	BBB
Metil 2-metilbutirat	116,16	2	0	1,27	Ya	3	26,3	Ya	1,21	Ya
β-Pinena	136,23	0	0	4,29	Ya	0	0,00	Ya	3,00	Ya
Limonen	136,23	0	0	3,27	Ya	1	0,00	Ya	3,31	Ya
1,8-Cineol	154,25	1	0	2,45	Ya	0	9,23	Ya	2,74	Ya
Linalool	154,25	1	1	2,59	Ya	4	20,23	Ya	2,67	Ya
α-Terpineol	154,25	1	1	2,30	Ya	1	20,23	Ya	2,50	Ya
Geraniol	154,25	1	1	2,59	Ya	4	20,23	Ya	2,67	Ya
β-feniletilalkohol	122,16	1	1	1,87	Ya	2	37,23	Ya	1,22	Ya

BM = berat molekul, HBA = akseptor ikatan hidrogen, HBD = donor ikatan hidrogen, MLogP = koefisien partisi oktanol/air, DLL = *drug likeness* Lipinski, RB = ikatan yang dapat diputar, TPSA = *topological polar surface area*, DLL = *drug likeness* Veber, WLOGP = lipofilisitas, BBB = *blood brain barrier*

Tabel 2 juga menginformasikan bahwa semua senyawa memiliki peluang besar untuk masuk dalam sistem syaraf pusat dan melintasi sawar darah otak (*blood brain barrier*, BBB). Hal ini

karena seluruh senyawa memiliki nilai TPSA yang cukup (<79 Å²) dan relatif lipofilik (WLOGP = 0,4-6,0) (Daina dan Zoete 2016). Parameter BBB dapat dipandang sebagai penutup otak melalui

penghalang fisik dan biokimia yang mengandung aktivitas enzimatik dan efluks aktif. Akibatnya, BBB berperilaku sebagai penghalang paling penting dalam sistem syaraf pusat dan sistem sirkulasi (Daina dan Zoete 2016). Kemampuan melintasi sawar darah otak mendukung potensi seluruh senyawa sebagai kandidat obat oral dan dalam aplikasinya sebagai inhibitor enzim tirosinase.

KESIMPULAN

Studi *in silico* penambatan molekular delapan senyawa kimia dalam minyak atsiri bunga *M. alba* berupa metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol telah dilakukan pada protein *human tyrosinase* dengan identitas PDB 1BUG. Geraniol, β -fenil etilalkohol, α -terpineol, dan limonen memiliki skor

penambatan berturut-turut sebesar -5,0; -4,8; -4,7; -4,7 kkal/mol yang lebih baik dari hidrokuinon dengan skor penambatan sebesar -4,6 kkal/mol. Keempat senyawa tersebut beserta 1,8-cineol dan β -pinen memiliki skor penambatan yang lebih baik dari asam kojat (-4,1 kkal/mol). Visualisasi hasil penambatan menunjukkan bahwa delapan senyawa berinteraksi dengan 1BUG melalui ikatan hidrogen, interaksi Van der Waals, interaksi alkil/ π -alkil, dan π - π *stacking*. Prediksi ADMET menyatakan bahwa seluruh senyawa berpotensi sebagai kandidat obat oral karena memenuhi semua kriteria Lipinski dan Veber. Minyak atsiri dari bunga *M. alba* selanjutnya dapat digunakan sebagai inhibitor enzim tirosinase dan berpotensi sebagai agen hiperpigmentasi alami.

DAFTAR RUJUKAN

- Zolghadri, S., Bahrami, A., Khan, M. T. H., Munoz-Munoz, J., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F., & Saboury, A. A. 2019, A Comprehensive Review on tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 34, no. 1, hh: 279-309.
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G., & Su, H. 2020, Natural Skin-whitening Compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 20, hh: 173-185.
- Uchida, R., Ishikawa, s., & Tomoda, H. 2014, inhibition of Tyrosinase Activity and Melanine Pigmentation by 2-Hydroxytyrosol. *Acta*

- Pharmaceutica Sinica B, vol 4, no. 2, hh: 141-145.
- Himawan, H. C., Ratu, A. P., & Miani, M. 2016, Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% dan Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis* Park.) Fosberg sebagai Inhibitor Tirosinase. *Jurnal Farmamedika*, vol. 1, no. 2, hh: 64-70.
- Capeti, F., Tacchini, M., Marengo, A., Cagliero., Bicchi, C., Rubiolo, P., & Sgorgini, B. 2021, Citral-containing Essential Oils as Potential Tyrosinase Inhibitors: A Bio-guided Fractionation Approach. *Plants*, vol. 10, no. 969, hh: 1-14.
- Zhao, N., Su, X., Wang, Y., Chen, J., & Zhuang, W. 2020, Traditional Chinese Herbal Medicine for Whitening. *Natural Product Communications*, vol. 15, no. 2, hh: 1-12.
- Chiang, H. -M., Chen, H. -C., Lin, T. -J., Shih, I-C., & Wen, K. -C. 2012, *Michelia Alba* Extract Attenuates UVB-induced Expression of Matrix Metalloproteinase via MAP Kinase Pathway in Human Dermal Fibroblast. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 50, hh: 4260-4269.
- Wang, H. -M., Chen, C. -Y., Chen, C. -Y., Ho, M. -L., Chou, Y. -T., Chang, H. -C., Lee, C. -H., Wang, C. -Z., & Chu, I-M. 2010, (-)-N-Formylanonaine from *Michelia Alba* as A Humantyrasinase Inhibitor and Antioxidant, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 18, hh: 5241-5247.
- Ueyama, Y., Hashimoto, S., Nii, H., & Furukawa, K. 1992, The Chemical Composition of the Flower Oil and the Leaf Oil of *Michelia Alba* D.C. *Journal of essential oil Research*, vol. 4, no. 1, hh: 15-23.
- Kiss, R., Sandor, M., & Szalal, F. A. 2012, <http://McuLe.com>: A Public Web Service for Drug Discovery. *Journal of Cheminformatics*, vol. 4, hh: P17.
- Sari, S., Barut, B., Ozel, A., Kuruuzum-Uz, A., & Sohretoglu, D. 2019, Tyrosinase and α -Glucosidase Inhibitory Potential of Compounds Isolated from *Quercus Coccifera* Bark: In Vitro and In Silico Perspectives. *Bioorganic Chemistry*, vol. 86, hh: 296-304.
- Chen, W. -C., Tseng, T. -S., Hsiao, N. -W., Lin, Y. -L., Wen, Z. -H., Tsai, C. -C., Lee, Y. -C., Lin, H. -H., & Tsai, K. -C. 2015, Discovery of Highly Potent Tyrosinase Inhibitor, t1, with Significant Anti-Melanogenesis Ability by Zebrafish in Vivo Assay and Computational Molecular Modeling. *Scientific Reports*, vol. 5, hh: 7995.

- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. 2016. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, hh: 42717.
- Yang, H., Lou, C., Sun, L., Li, J., Cai, Y., Wang, Z., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. 2019. AdmetSAR 2.0: Web-service for Prediction and Optimization of Chemical ADMET Properties. *Bioinformatics*, vol. 35, no. 6, hh: 1067-1069.
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. 2014, Structure-based Virtual Screening for Drug Discovery: Principles, Applications and Recent Advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 16, hh: 1923–1938.
- França, T. C. C., Guimarães, A. P., Cortopassi, W. A., Oliveira, A. A., & Ramalho, T. C. 2013, Applications of Docking and Molecular Dynamic Studies on the Search for New Drugs Against the Biological Warfare Agents *Bacillus anthracis* and *Yersinia pestis*. *Current Computer-Aided Drug Design*, vol. 9, no. 4, hh: 507–517.
- Maia, E. H. B., Assis, L. C., de Oliveira, T. A., da Silva, A. M., & Taranto, A. G. 2020, Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Frontiers in Chemistry*, vol. 8, hh: 343.
- March-Vila, E., Pinzi, L., Sturm, N., Tinivella, A., Engkvist, O., Chen, H., & Rastelli, G. 2017, On the Integration of In Silico Drug Design Methods for Drug Repurposing. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, hh: 1–7.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. 2009, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, no. 16, hh: 2785–2791.
- Trott, O. & Olson, A. J. 2009, AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking With A New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, no. 2, hh: 455–461.
- Dallakyan, S. & Olson, A. J. 2015, Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx in *Chemical Biology: Methods in Molecular Biology*, vol. 1263, J. E. Hempel, C. H. Williams, and C. C. Hong, Eds.

- New York, NY: Springer New York, hh: 243.
- Lipinski, C. A. 2000, Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 44, no. 1, hh: 235–249.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 1997, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 23 (SUPPL.), hh: 3–25.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. 2002, Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 12, hh: 2615–2623.