

Uji *In-Silico* Aktivitas Melanogenesis Senyawa Ternatin Bunga Kembang Telang (*Clitoria ternatea*) terhadap Reseptor Tirosinase

Sintya Suherlan, Taufik Muhammad Fakhri, Diar Herawati Effendi.

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: sintyasuherlan26@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com, diarmunawar@gmail.com.

ABSTRACT: Melanogenesis is the formation of the melanin pigment produced by melanocytes. There is a cause of melanogenesis caused by sun exposure. Tyrosinase receptors are receptors that are responsible for antioxidants as melanogenesis. Ternatin is a flavonoid compound. Ternatin binds to tyrosinase receptors to aid in the inhibition of melanogenesis. The purpose of this study was to perform an *in silico* test to test the activity of ternatin compounds in telang flower (*Clitoria ternatea*) as melanogenesis activity. To find out the interaction model, it is necessary to look at the binding site parameters. In this study, the molecules of the test compound were optimized geometrically used GaussView 5.0 and Gaussian 0.9 software. Identification of interactions between ternatin A1, ternatin B1, ternatin C1 and ternatin D1 against tyrosinase receptors used the PatchDock algorithm. The interactions that occurred were then observed used the Biovia Discovery Studio 2019 software. Based on the results of the molecular anchoring simulation, the best results were showed by ternatin A1 with an ACE score of -567.79 kJ/mol, while ternatin B1 -180.15 kJ/mol, ternatin C1 -142.98 kJ/mol and ternatin D1 -98.64 kJ/mol. As a result, ternatin A1 was predicted as a candidate for antimelanogenesis.

Keywords: Antimelanogenesis, Ternatin, Tyrosinase, *In-Silico*

ABSTRAK: Melanogenesis merupakan pembentukan pigmen melanin yang diproduksi oleh sel melanosit. Terdapat penyebab melanogenesis yaitu disebabkan oleh paparan sinar matahari. Reseptor tirosinase merupakan reseptor yang bertanggung jawab terhadap antioksidan sebagai melanogenesis. Ternatin merupakan senyawa golongan flavanoid. Ternatin berikatan dengan reseptor tirosinase untuk membantu dalam penghambatan terjadinya melanogenesis. Tujuan dari penelitian ini untuk melakukan uji *in silico* untuk menguji aktivitas senyawa ternatin pada bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) sebagai aktivitas melanogenesis. Untuk mengetahui model interaksinya maka harus dilihat parameter binding site. Dalam penelitian ini molekul senyawa uji terlebih dahulu dioptimasi geometri dengan menggunakan perangkat lunak GaussView 5.0. 8 dan Gaussian09. Dilakukan identifikasi terhadap interaksi yang terjadi antara ternatin A1, ternatin B1, ternatin C1 dan ternatin D1 terhadap reseptor tirosinase menggunakan algoritma PatchDock. Interaksi yang terjadi diamati lebih lanjut menggunakan software Biovia Discovery Studio 2019. Berdasarkan hasil dari simulasi penambatan molekular, hasil yang paling baik ditunjukkan senyawa ternatin A1 dengan hasil ACE score -567,79kJ/mol, sementara ternatin B1 -180,15 kJ/mol, ternatin C1 -142,98 kJ/mol dan ternatin D1 -98,64 kJ/mol. Dengan demikian, ternatin A1 diprediksi dapat digunakan sebagai kandidat antimelanogenesis.

Kata Kunci: Antimelanogenesis, Ternatin, Tirosinase, *In-Silico*

1 PENDAHULUAN

Umumnya perempuan mengubah penampilan atau mempercantik kulit dengan menggunakan kosmetik. Kecantikan menjadi dambaan setiap perempuan. Kecantikan perempuan dapat terpancar dengan melakukan perawatan kulit. Hal ini yang menjadi dasar berkembangnya produk pencerah kulit untuk perawatan kulit (Saraswati., 2010).

Penggunaan kosmetik banyak digunakan secara luas oleh masyarakat, salah satunya digunakan sebagai perawatan kulit untuk mencerahkan kulit. Beberapa Wanita memilih pemutih kulit untuk memperbaiki penampilan kulit dari warna kulit yang gelap menjadi lebih putih merata. Keinginan memiliki kulit putih menyebabkan meningkatnya produk pemutih

kulit. Kulit yang mengalami pengelapan karena terjadinya pembentukan pigmen melanin di kulit yaitu melalui oksidasi tirosinase kemudian membentuk L-Dopa dan tahap akhirnya akan membentuk pigmen melanin (Bauman & Saghari., 2009). Dalam pembentukan melanin enzim tirosinase yang digunakan untuk menghambat (Arbab., 2010).

Melanin merupakan pigmen yang dibentuk oleh sel melanosit yang terbentuk oleh jalur melanogenesis yang terdapat pada organel sel melanosome yang terletak di bagian epidermis kemudian didistribusikan ke kretinosit didalam lapisan basal (Park dkk., 2012). Untuk mengurangi melanin di kulit dapat dilakukan dengan cara pemberian biokatalis enzim tirosinase sebagai antioksidan yang mampu menghambat

pembentukan melanin (Hindun et al., 2017).

Tirosinase merupakan enzim yang memiliki peranan penting dalam pembentukan melanin. Tirosinase juga merupakan cara untuk mencegah dan menghambat terjadinya hiperpigmentasi pada kulit. Enzim tirosinase dapat mengkatalis reaksi hidroksilasi L- 3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA), yang dapat diubah menjadi senyawa reaktif dopakuinon. Dopakuinon merupakan senyawa yang sangat reaktif dan dapat mengalami polarisasi secara spontan sehingga membentuk melanin (Nguyen et al., 2016).

Penggunaan senyawa antioksidan memiliki pemanfaatan yang baik dalam pengobatan dan pengetahuan mengenai radikal bebas semakin bertambah. kerusakan oksidatif merupakan dimana keadaan tidak seimbang antara jumlah molekul dari radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh (Trilaksani., 2003). Antioksidan merupakan zat yang dapat melindungi tubuh terhadap kerusakan senyawa oksigen reaktif yang dapat menghambat terjadinya melanogenesis (Werdhasari ., 2014)

Adapun senyawa pada Bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) termasuk senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan termasuk golongan flavanoid. Antosianin merupakan golongan flavanoid yang memiliki senyawa turunan yaitu ternatin. Antosianin merupakan pigmen senyawa berupa pewarna alami yang memiliki sifat mudah larut dalam pelarut air. Antosianin yang terdapat dalam Bunga kembang telang merupakan antosianin khas yaitu ternatin merupakan antosianin yang memiliki pigmen berwarna biru yang ditemukan dalam kelopak bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) (Mukherjee et al ., 2008).

Berdasarkan latar belakang diatas dapat ditarik rumusan masalah pada penelitian ini, Apakah bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) memiliki aktivitas melanogenesis secara *in silico*. Penelitian ini memiliki tujuan untuk menguji aktivitas senyawa ternatin pada bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) sebagai aktivitas melanogenesis secara *in silico*.

Adapun manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu memberikan informasi kepada masyarakat mengenai khasiat bunga kembang telang (*Clitoria ternatea*) berpotensi sebagai antimelanogenesis.

2 METODE PENELITIAN

Struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dari senyawa Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1 dan Ternatin D1 digambar menggunakan *Software ChemBioDraw* versi 16.0 dan *Software ChemBio Ultra 3D* versi 16.0.

Dilakukan optimasi geometri pada senyawa Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1 dan Ternatin D1 dengan menggunakan *software Gauss View* versi 5.0.8 dan *Gaussian* versi 09. Dimana optimasi ini bertujuan untuk memperoleh konfirmasi struktur yang sebenarnya dengan metode *DFT basis set 3-21G*.

Pengunduhan makromolekul reseptor Tirosinase dari (*Protein Data Bank*) dengan kode PDB 4P6R yang akan digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu pada tahap validasi metode *docking*. Dilakukan penghapusan molekul air, kemudian dipisahkan preparasi pada ligan alami dan protein. Dengan *software Biovia Discovery Visualizer 2019*.

Validasi metode *docking* dilakukan menggunakan *Patchdock* kemudian hasil dari *Patchdock* masukan ke *Pymol* lalu dimasukan dalam *software Biovia discovery visualizer 2019* untuk melihat sisi binding site terhadap reseptor dan ligan alami.

Simulasi *docking* dilakukan antara senyawa Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1 dan Ternatin D1 dan reseptor tirosinase menggunakan *software PatchDock* dilakukan untuk melihat afinitas dan interaksi molekuler yang terbentuk antara kompleks ligan senyawa uji dengan makromolekul protein tirosinase.

Analisis hasil *docking* senyawa uji Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1, dan Ternatin D1. Dengan reseptor tirosinase dengan diidentifikasi afinitas yang berdasarkan nilai energi bebas ikatan dan Atomic Contact Energy (ACE) pada bagian sisi aktif dengan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*.

Hasil prediksi toksisitas dilakukan menggunakan *software Toxtree versi 3.1.0*, dengan menggunakan 3 parameter *Cramer Rules*, *Kroes TTC decision tree* dan *Benigni/Bossa rulebase*.

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penentuan Parameter Sifat Fisikokimia

1. Parameter Lipofilisitas (Clog P)

Koefisien partisi merupakan tetapan keseimbangan dalam nilai lipofilisitas senyawa dengan membandingkan kelarutan senyawa dalam pelarut polar atau non polar (Siswandono., 1998).

Tabel 1. Nilai ClogP

Nama Senyawa	C Log P
Ternatin A1	2,33
Ternatin B1	-2,14
Ternatin C1	-2,10
Ternatin D1	0,11

Maka berdasarkan tabel 4.1. dari penelitian ini senyawa yang paling baik berdasarkan nilai ClogP yaitu Ternatin D1 karena memiliki sifat hidrofob dengan nilai koefisien partisi paling kecil dan memenuhi syarat dari nilai koefisien partisi.

2. Bobot Molekul

Bobot molekul merupakan jumlah bobot atom yang Menyusun suatu senyawa. Bobot molekul berhubungan dengan kerapatan dan jari-jari atom pada suatu senyawa sehingga dapat berpengaruh terhadap reaktivitas suatu senyawa.

Tabel 2. Nilai Bobot Molekul

Nama Senyawa	Bobot Molekul
Ternatin A1	2108,8
Ternatin B1	1946,7
Ternatin C1	1330,1
Ternatin D1	1784,6

Berdasarkan hasil data pada table 4.2. bobot molekul pada senyawa Ternatin A1, B1, C1 dan D1 yang ditunjukkan tidak memenuhi aturan Lipinski yang harus dibawah 500 g/mol sehingga tidak dapat digunakan secara oral namun digunakan secara topical untuk dapat menembus ke dalam membran secara baik (Lipinski et al., 1997).

3. Kemampuan senyawa berikatan

(CMR)

Refraksi molar merupakan ukuran volume molar pada molekul senyawa. CMR yaitu

(*Calculated Molar refractivity*) merupakan kalkulasi dari refraksi molar yang mempersentasikan sifat sterik.

Tabel 3. Nilai CMR

Nama Senyawa	Nilai CMR
Ternatin A1	484,86
Ternatin B1	452,31
Ternatin C1	305,74
Ternatin D1	420,69

Maka berdasarkan hasil data tabel 4.3. didapatkan hasil bahwa senyawa Ternatin C1 memiliki nilai CMR yang lebih kecil dibandingkan ketiga senyawa lainnya. Maka dapat menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki efek hidrofobik yaitu efek yang mempermudah senyawa berikatan dengan reseptor.

Optimasi Geometri

Dilakukan optimasi untuk memberikan hasil konformasi yang paling stabil (Uchimaru & Chandra, 2002).

1. Penentuan nilai energi total

Energi total merupakan energi dari hasil perhitungan dari senyawa yang telah dioptimasi. Pada energi total nilai yang paling rendah menunjukkan konformasi stuktur yang stabil.

Tabel 4. Energi Total

Nama Senyawa	Energi Total
Ternatin A1	-7666,28682343
Ternatin B1	-7058,008091
Ternatin C1	-4855,728962
Ternatin D1	-6451,501203

Berdasarkan hasil dari data diatas maka energi total yang didapat pada senyawa ternatin yaitu senyawa Ternatin A1 yang menunjukkan energi total terendah dengan hasil nilai yang paling terkecil maka senyawa Ternatin A1 memiliki nilai konformasi yang paling stabil, maka dari ketiga senyawa yaitu Ternatin C1, Ternatin B1 dan Ternatin D1 yang memiliki nilai energi total yang besar maka konformasi yang didapat kurang stabil dari ketiga senyawa tersebut.

2. Nilai selisih Homo Lumo

HOMO merupakan energi tertinggi orbital molekul yang ditempati elektron sedangkan LUMO energi terendah orbital yang tidak ditempati elektron. Dari selisih HOMO- LUMO dapat menggambarkan stabilitas pada molekul. Semakin tinggi selisih HOMO-LUMO, semakin tinggi stabilitas senyawa obat. Semakin stabil suatu senyawa obat maka akan semakin baik terhadap aktivitas suatu obat sehingga memiliki reaktivitas yang rendah pada reaksi kimia (Itte et al, 2017).

Tabel 5. Nilai Selisih Homo Lumo

Nama Senyawa	Nilai Selisih Homo Lumo
Ternatin A1	0,1563
Ternatin B1	0,11097
Ternatin C1	0,18611
Ternatin D1	0,08375

Berdasarkan selisih nilai homo-lumo sesuai tabel 5 diatas, menunjukkan bahwa senyawa ternatin D1 memiliki nilai selisih homo- lumo yang paling terkecil dibandingkan ketiga senyawa ternatin A1, ternatin B1 dan ternatin C1. Maka senyawa ternatin D1 ikatan yang lebih stabil kemungkinan interaksi antara ligan dan reseptor menjadi lebih besar maka dapat menghasilkan aktivitas biologis yang lebih baik.

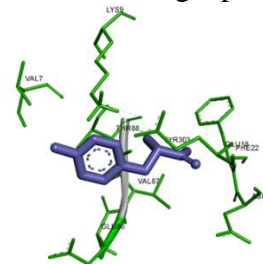
Preparasi Struktur Makromolekul

Kemudian dilakukan preparasi stuktur molekul yaitu reseptor tyrosinase yang didapat dari protein data bank dengan kode 4P6R untuk dilakukan tahap selanjutnya yaitu proses *docking*. Dilakukan penghapusan molekul air supaya tidak mengganggu saat terjadinya *docking*. Selanjutnya ligan dan reseptor dipisahkan supaya lebih mudah saat proses *docking* dengan senyawa uji. Alasan menggunakan reseptor tirosinase karena reseptor ini merupakan yang spesifik untuk aktivitas melanogenesis maka supaya senyawa uji dapat berikatan dengan reseptor dan dapat mengobati penyakit hiperpigmentasi atau penuaan. Kemudian dilakukan preparasi dengan *software Biovia Discovery Visualizer 2019*.

Validasi Metode Docking

Setelah dilakukan preparasi, kemudian dilakukan validasi metode *docking* menggunakan *software PatchDock* antara reseptor dengan ligan

alami. Selanjutnya dimasukan ke *Pymol* supaya dapat terbaca saat dilakukan *docking* pada *Biovia Discovery Visualizer 2019*. Kemudian dilakukan identifikasi mengenai situs pengikatan atau *binding site* yang memiliki aktivitas biologis dengan *software BIOVIA Discovery Studio 2019* (Kemish et al., 2017). *Binding site* merupakan area pengikatan protein terhadap ligan yang dapat mempengaruhi konformasi atau fungsi protein.



Gambar 1. Sisi Aktif ligan alami dengan

Reseptor (3Dimensi).

Dari hasil interaksi ligan alami dengan reseptor terdapat pengikatan sisi aktif atau *binding site* asam amino yang diperoleh yaitu ikatan yaitu berupa ikatan Hidrogen terdiri dari (Lys9, Phe22, Glu18, Thr88, Tyr303, Glu86, Val87, Val7, Asp21). Berdasarkan hasil diatas maka asam amino berperan sebagai penyusun sisi aktif reseptor terhadap ligan alami (Faqih & Dewi., 2020).

Simulasi Hasil Docking

Dilakukan simulasi *docking* antara reseptor tirosinase dengan senyawa ternatin dengan menggunakan *patchdock*. Memakai *patchdock* karena memiliki makromolekul yang besar dimana *patchdock* merupakan peningkatan akurasi dari *autodock*. Dengan cara menginput file berupa senyawa dan reseptor yang kemudian dilakukan proses penambatan molekul dengan sendiri maka hasil yang diperoleh berupa nilai scoring antara senyawa uji dengan reseptor. Parameter yang dipakai yaitu representasi bentuk molekul dan bagian sisi aktif reseptor dipakai secara rigid (Kurniati et al., 2017).

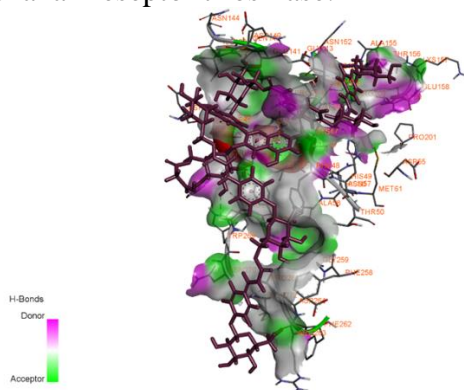
Tabel 6. Hasil simulasi docking

Nama Senyawa	Score	ACE Score (kj/mol)
Ternatin A1	9648	-567,79
Ternatin B1	6536	-180,15
Ternatin C1	7044	-142,98
Ternatin D1	9096	-98,64
Ligan Alami (tirosin)	2714	-48,42

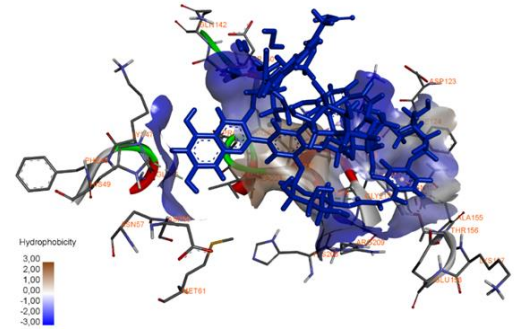
Berdasarkan hasil simulasi docking pada tabel 6. hasil yang menunjukkan penambatan molekuler senyawa dengan reseptor ternatin A1 memiliki afinitas yang baik yaitu -567,79 kj/mol. Karena semakin kecil nilai ACE score yang diperoleh maka memiliki afinitas pengikatan antara senyawa dengan reseptor yang semakin stabil. Semakin besar nilai ACE score yang diperoleh maka memiliki afinitas pengikatan senyawa dengan reseptor yang kurang stabil (Ruswanto., dkk., 2019).

Analisis Hasil Docking

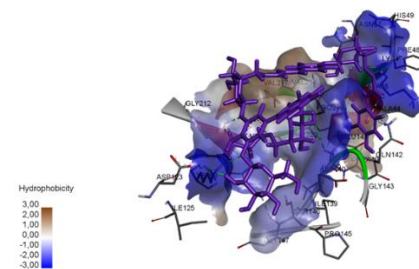
Kemudian dilakukan analisis antara senyawa ternatin dengan reseptor tirosinase. Yang dapat dilihat dari interaksi Hidrogen, Hidrofobik dan elektrostatik dan pengikatan residu asam amino pada sisi aktif reseptor dan jarak interaksi.. Berdasarkan hasil visualisasi gambar 3 dimensi hasil *docking* pada senyawa Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1, ternatin D1 dan ligan alami menggunakan reseptor tirosinase.



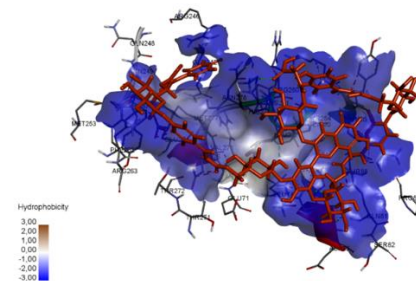
Gambar 2. Hasil Visualisasi sisi aktif Ternatin A1 dengan Reseptor (3Dimensi).



Gambar 3. Hasil Visualisasi sisi aktif Ternatin B1 dengan Reseptor (3Dimensi).



Gamabr 4. Hasil Visualisasi sisi aktif Ternatin C1 dengan Reseptor (3Dimensi).



Gambar 5. Hasil Visualisasi sisi aktif Ternatin D1 dengan Reseptor (3Dimensi).

Tabel 7. Interaksi senyawa ternatin A1 terhadap reseptor

Nama residu	Jarak	Interaksi
PRO219	3,73755	Hidrogen
ASP140	2,40071	Hidrogen
PRO268	2,60642	Hidrogen
HIS49	2,83897	Hidrogen
THR156	2,28077	Hidrogen
ASP140	3,09062	Hidrogen
TYR267	1,98064	Hidrogen
GLU141	2,07898	Hidrogen
GLY46	3,06686	Hidrogen
GLY216	2,37241	Hidrogen
LYS47	4,1277	Elektrostatik
ASP140	4,39613	Elektrostatik
ALA44	3,00446	Hidrofobik
TYR267	3,58019	Hidrofobik
LYS47	4,90589	Hidrofobik
ALA40	4,712	Hidrofobik
ALA44	4,02101	Hidrofobik
ALA44	4,23396	Hidrofobik
VAL217	3,65654	Hidrofobik
PRO265	4,0521	Hidrofobik

Tabel 8. Interaksi senyawa ternatin B1 terhadap reseptor

Nama Residu	Jarak	Interaksi
GLY216	1,64541	Hidrogen
HIS49	3,50214	Hidrogen
GLY216	3,69925	Hidrogen
VAL217	3,76345	Hidrogen
ALA155	5,2915	Hidrofobik
VAL217	4,51566	Hidrofobik

Tabel 9. Interaksi senyawa ternatin C1 terhadap reseptor

Nama Residu	Jarak	Interaksi
GLU141	2,1164	Hidrogen
GLY213	2,92371	Hidrogen
SER146	2,21863	Hidrogen
ASP123	2,85081	Hidrogen
GLU141	2,82755	Hidrogen
LYS150	2,41049	Hidrogen
THR220	2,43821	Hidrogen
SER146	2,44084	Hidrogen
VAL217	5,19436	Hidrofobik
PRO219	3,95889	Hidrofobik
LYS47	4,41528	Hidrofobik

Tabel 10. Interaksi senyawa ternatin D1 terhadap reseptor

Nama Residu	Jarak	Interaksi
GLU274	2,95167	Hidrogen
ASP275	1,80514	Hidrogen
ARG78	2,17272	Hidrogen
LYS281	2,41095	Hidrogen
LEU282	3,67312	Hidrogen
LYS4	5,10763	Hidrofobik

Berdasarkan interaksi yang terbentuk terhadap masing-masing senyawa ternatin Sebagian besar mampu berikatan dengan bagian sisi aktif masing-masing makromolekul target. Maka ini menunjukkan bahwa afinitas yang kuat dan stabil dari senyawa tersebut terdapat dari banyaknya ikatan hydrogen, elektrostatik dan hidrofobik.

Parameter Toksisitas

Parameter toksisitas merupakan suatu proses yang digunakan untuk memprediksi sifat toksik dari suatu senyawa yang akan digunakan sebagai kandidat obat. Prediksi toksisitas ini dilakukan menggunakan software Toxtree versi 2.6.0 dengan menggunakan 3 parameter yaitu *Cramer Rules* untuk melihat tingkatan toksisitas yang dilihat dari gugus fungsinya. *Benigni atau Bossa rulebase* untuk mengetahui apakah senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenisitas dan mutagenisitas serta *Kroes TTC decision tree* untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia.

Tabel 11. Parameter toksisitas

Parameter	Ternatin A1	Ternatin B1	Ternatin C1	Ternatin D1
Cramer Rules	High Class III	High Class III	High Class III	High Class III
Kroes TTC/decision Tree	substance would not be expected to be a safety concern	Negligible Risk	substance would not be expected to be a safety concern	Negligible Risk
Begini/Bossa Rulerbase	Negative for genotoxic carcinogenicity and negative for nongenotoxic	Negative for genotoxic carcinogenicity and negative for	Negative for genotoxic carcinogenicity and negative for	Negative for genotoxic carcinogenicity and negative for

Berdasarkan hasil parameter toksisitas dari ke empat senyawa yang digunakan yaitu Ternatin A1, Ternatin B1, Ternatin C1 dan Ternatin D1 berdasarkan parameter toksisitas *cramer rules* yang didapat dari keempat senyawa memiliki klasifikasi toksisitas pada kelas III yang berarti bahwa keempat senyawa tersebut memiliki toksisitas tingkat tinggi. Kemudian *Kroes TTC* yang didapat pada senyawa uji Ternatin A1 dan Ternatin C1 berada pada ambang batas paparan dengan resiko rendah. Sedangkan *Kroes TTC* pada senyawa Ternatin B1 dan Ternatin D1 berada pada ambang batas yang tinggi. Dan *Bossa rulerbase* yang didapat pada keempat senyawa menghasilkan hasil negatif yang berarti tidak terpapar senyawa karsinogenitas dan mutagenitas.

4 KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ternatin A1 baik sebagai kandidat antimelanogenesis karena nilai afinitas ikatan sebesar -567,79 kJ/mol sementara ternatin D1, ternatin B1 dan ternatin C1 tidak disarankan menjadi kandidat antimelanogenesis karena masing-masing memiliki nilai afinitas ikatan sebesar -98,64/mol pada ternatin D1, -180,15 kJ/mol ternatin B1 dan -142,98 ternatin C1.

DAFTAR PUSTAKA

- A. K. Chandra and T. Uchimar, The O-H bond dissociation energies of substituted phenols and proton affinities of substituted phenoxide ions: A DFT Study, *Int. J. Mol. Sci.*, 3, 407-422, (2002)
- Arbab AH, Eltahir MM. Review On Skin Whitening Agents. *Khartoum Pharm J.* 2010.13(1):5-9.
- Baumann, Leslie. *The Second Edition of Cosmetic Dermatology: Principles and Practice.* United States, 2009
- Beissert S. 2002. Use of mutant mice in photoimmunological and photocarcinogenetic investigation. *Methods* 28 : 130-137.

- Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Skin melanocytes: Biology and development. *Postep Dermatologii i Alergol. Gdansk, Ploand.* 2013;30(1):30-41. doi:10.5114/pdia.2013.33376.
- Dias, R., & de Azevedo Jr., W. (2008). Molecular Docking Algorithms. *Current Drug Targets*, 9(12), 1040-1047. <https://doi.org/10.2174/138945008786949432>
- Ebanks JP, Koshoffer A, Wickett RR, Schwemberger S, Babcock G, Hakozaki T, et al. Epidermal keratinocytes from light vs. dark skin exhibit differential degradation of melanosomes. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011; Vol.131: 1226-33
- Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut sebagai Kandidat Inhibitor Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 76. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.76-82.2020>
- Huang, S.-Y., & Zou, X. (2007). Efficient molecular docking of NMR structures: Application to HIV-1 protease. *Protein Science*, 16(1), 43-51. <https://doi.org/10.1110/ps.062501507>
- Itte, P., Amshumali, M. K., & Pasha, M. 2017. Molecular modeling, geometry optimization and characterization of bimetallic complexes derived from s-indacene. *Universal Journal of Chemistry*, vol.5, no. 3, pp. 48-57
- Kemmish, H., Fasnacht, M., & Yan, L. (2017). Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools: Validation study. *PLoS ONE*, 12(5), 1-26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177923>
- Kurniati, R., Utomo, D., Rahayu, S., Widodo, N., & Sumitro, S. (2017). Molecular interaction of zp3 to zp3r reveals a cross-species fertilization mechanism. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 6(3), 116-120. <https://doi.org/10.12980/apjr.6.20170304>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate

- solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Ma, X., Chang, P. R., Yang, J., & Yu, J. (2009). Preparation and properties of glycerol plasticized-pea starch zinc oxide bionanocomposite. *Carbonhidrate Polymers*, 75, 472-478
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., Kumar, N. S., & Heinrich, M. (2008). The Ayurvedic medicine *Clitoria ternatea*-From traditional use to scientific assessment. In *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.009>
- Nerya O, Musa R dkk. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers. *Phytochemistry: Elsevier*. 2004
- Nguyen, H. X., Nguyen, N. T., Nguyen, M. H. K., Le, T. H., Do, T. N., Hung, T. M., & Nguyen, M. T. T. (2016). Tyrosinase inhibitory activity of flavonoids from *Artocarpus heterophyllous*. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 4–10. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0150-7>
- Park HY, Yaar M. Biology of melanocytes. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill; 2012. hlm. 795–81.
- Ruswanto, Aimi R., dan Lilis T. 2015. Sintesis Senyawa N⁷-(3,5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohidrazide Dan Studi Interaksinya Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. Vol 14.1.
- Swamy, V.R., Neethu Varghese dan AncySimon. (2011). An investigation on cytotoxic and antioxidant properties of *Clitoria ternatea* L. *International Journal of Drug Discovery*, 3(1), 74-77.
- Nurmilla Ani, Kurniaty Nety, W Hilda Aprillia. (2021). *Karakteristik Edible Film Berbahan Dasar Ekstrak Karagenan dari Alga Merah (Eucheuma Spinosum)*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 24-32.