

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER  
SENYAWA TURUNAN NARINGENIN SEBAGAI  
INHIBITOR ENZIM TIROSINASE**

**Skripsi  
Untuk memenuhi sebagian  
Persyaratan mencapai derajat Sarjana Kimia**



**HILDA ROBIHATIN HUSEN**

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
**19106030007**  
**SUNAN KALIJAGA**  
**YOGYAKARTA**

**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA  
2023**



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

**PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

Nomor : B-2212/Un.02/DST/PP.00.9/08/2023

Tugas Akhir dengan judul : Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin Sebagai Inhibitor Enzim  
Tirosinase

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : HILDA ROBIHATIN HUSEN  
Nomor Induk Mahasiswa : 19106030007  
Telah diujikan pada : Selasa, 25 Juli 2023  
Nilai ujian Tugas Akhir : A

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

**TIM UJIAN TUGAS AKHIR**



Ketua Sidang

Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.  
SIGNED

Valid ID: 64e41378a9d4b



Penguji I

Dr. Esti Wahyu Widowati, M.Si  
SIGNED

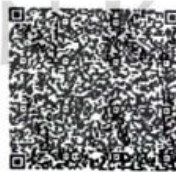
Valid ID: 64deca1fa2f8e



Penguji II

Sudarlin, M.Si.  
SIGNED

Valid ID: 64d9bb52d645c



Yogyakarta, 25 Juli 2023  
UIN Sunan Kalijaga  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.  
SIGNED

Valid ID: 64e42fc7c1f81



## **SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR**

Hal : Persetujuan Skripsi / Tugas Akhir

Lamp :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

*Assalamu'alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Hilda Robihatin Husen

NIM : 19106030007

Judul Skripsi : Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Kimia.

Dengan ini kami berharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqasyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

*Wassalamu'alaikum wr. wb.*

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

Yogyakarta, 18 Juli 2023  
Pembimbing

Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.  
NIP: 19900330 201903 1 008



## NOTA DINAS KONSULTASI

Hal : Persetujuan Skripsi/Tugas Akhir  
Lamp : -

Kepada  
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta  
di Yogyakarta

*Assalamu 'alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Hilda Robihatin Husen  
NIM : 19106030007  
Judul Skripsi : SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TURUNAN  
NARINGENIN SEBAGAI INHIBITOR ENZIM TIROSINASE

sudah benar dan sesuai ketentuan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam bidang Kimia.


Demikian kami sampaikan. Atas perhatiannya, kami ucapkan terimakasih.

*Wassalamu 'alaikum wr. wb.*

Yogyakarta, 27 Juli 2023

Konsultan

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

  
Dr. rer. medic. Esti Wahyu Widowati, M.Si.  
NIP. 19760830 200312 2 001





## NOTA DINAS KONSULTASI

Hal : Persetujuan Skripsi/Tugas Akhir

Lamp : -

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta  
di Yogyakarta

*Assalamu'alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Hilda Robihatun Husen

NIM : 19106030007

Judul Skripsi : SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TURUNAN  
NARINGENIN SEBAGAI INHIBITOR ENZIM TIROSINASE

sudah benar dan sesuai ketentuan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam bidang Kimia.

Demikian kami sampaikan. Atas perhatiannya, kami ucapkan terimakasih.

*Wassalamu'alaikum wr. wb.*

Yogyakarta, 27 Juli 2023

Konsultan

Sudarlin, M.Si.

NIP. 19850611 201503 1 002

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Hilda Robihatn Husen  
NIM : 19106030007  
Jurusan : Kimia  
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase" merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.



STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## HALAMAN MOTTO

”Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri” (QS. Ar-Ra’d: 11)

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

“Sebaik-baik manusia adalah orang paling bermanfaat bagi orang lain”  
(HR Ibn Hibban).

“Jangan menjadi lilin yang hanya menerangi orang lain tapi malah menghancurkan diri sendiri, tetapi jadilah lentera yang dapat menerangi orang lain dan dirinya sendiri” (Bapak Mohamad Hamdan Asyrofi)



STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## HALAMAN PERSEMBAHAN

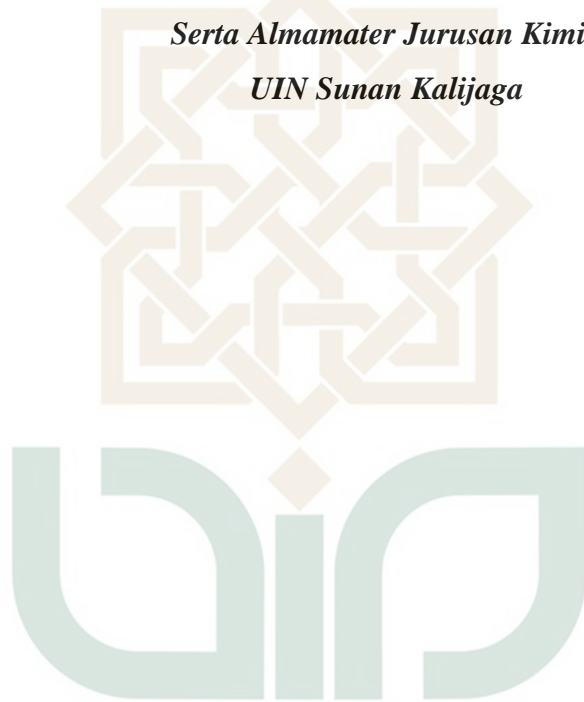
*Ucapan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala Rahmat dan karunia-Nya sehingga Skripsi ini dapat saya persembahkan untuk*

*Diri pribadi, Bapak, Ibu, Kakak serta Adik penulis*

*Semua Guru dan Dosen penulis*

*Serta Almamater Jurusan Kimia*

*UIN Sunan Kalijaga*



STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA



## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, serta inayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase*” sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Sains di bidang Kimia.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam memberikan dorongan, motivasi, semangat dan masukan sehingga skripsi ini selesai. Ucapan terimakasih tersebut secara khusus disampaikan kepada:

1. Ibu Dr. Hj. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
2. Ibu Dr. Imelda Fajriati, M.Si., selaku Ketua Program Studi Kimia UIN Sunan Kalijaga.
3. Bapak Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang secara ikhlas telah memberikan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing, mengajari, mengarahkan, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak dan Ibu dosen Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
5. Kedua orang tua serta adik penulis, Ibu Aroh Rohmatillah, Anita Firdausul Husen dan bapak Gaosul Husen, yang selalu memberikan do'a, semangat, nasihat dan dukungan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

6. Mas Karisma Triatmaja S.Si, mas Darmawan Alisaputra S.Si dan Pak Didik Huswo Utomo, Ph.D selaku Mentor yang telah banyak membantu penelitian ini.
7. Teman-teman kelompok bimbingan, Asyifa, Novelita dan Ayu yang selalu kebersamai selama bimbingan skripsi.
8. Keluarga besar Kimia Angkatan 2019 yang telah mendukung dan membantu selama masa studi dan penyusunan skripsi.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.
10. Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for never quitting, for just being me at all times.

Demi kesempurnaan skripsi ini, kritik dan saran sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan secara umum dan secara khusus di bidang kimia.

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

Yogyakarta, 20 Mei 2023



Penulis

## DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR .....	i
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI .....	ii
NOTA DINAS KONSULTASI .....	iii
NOTA DINAS KONSULTASI .....	iv
SURAT PERNYATAAN.....	v
HALAMAN MOTTO .....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK .....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Batasan Masalah.....	5
C. Rumusan Masalah.....	5
D. Tujuan Penelitian.....	5
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI .....	7
A. Tinjauan Pustaka.....	7
B. Landasan Teori .....	12
1. Naringenin .....	12
2. Flavonoid.....	13
2. Enzim tirosinase.....	14
3. Simulasi Dinamika Molekuler .....	15
C. Hipotesis .....	17
BAB III METODE PENELITIAN.....	18
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	18
B. Alat-Alat Penelitian .....	18

1. Perangkat Keras .....	18
2. Perangkat Lunak .....	18
C. Bahan-Bahan Penelitian .....	18
D. Cara Kerja Penelitian.....	18
1. Preparasi Makromolekul Enzim .....	18
2. Preparasi Ligan Uji .....	19
3. Validasi Metode <i>docking</i> .....	19
4. Docking <i>Ligan-Protein</i> .....	20
5. Simulasi Dinamika Molekuler .....	20
BAB IV PEMBAHASAN.....	21
A. Preparasi Reseptor .....	21
B. Preparasi Ligan Uji.....	22
C. Analisis Hasil Validasi Molekuler <i>Docking</i> .....	22
D. <i>Docking</i> Senyawa Uji terhadap Enzim Tirosinase .....	24
E. Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler .....	30
BAB IIV KESIMPULAN .....	37
A. Kesimpulan.....	37
B. Saran .....	38
DAFTAR PUSTAKA .....	39
CURRICULUM VITAE .....	52

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2. 1</b> Lima Senyawa Turunan Naringenin.....	10
<b>Tabel 4. 1</b> Hasil Validasi metode re-docking protein dengan native ligan (Tirosin) .....	23
<b>Tabel 4. 2</b> Hasil docking senyawa turunan Naringenin terhadap reseptor enzim tirosinase .....	25





## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1</b> Sisi aktif tirosinase dan interaksi molekuler yang terbentuk dengan tirosin.....	9
<b>Gambar 2. 2</b> Struktur Senyawa Naringenin.....	12
<b>Gambar 2. 3</b> Struktur Senyawa Flavonoid.....	13
<b>Gambar 2. 4</b> Makromolekul Enzim Tirosinase .....	14
<b>Gambar 4. 1</b> Struktur 3D Tirosinase tanpa ligan (a) dan native ligand (Tirosin) (b) .....	21
<b>Gambar 4. 2</b> Visualisasi 2D dan 3D interaksi antara enzim Tirosinase dengan ligan alami (Tirosin).....	23
<b>Gambar 4. 3</b> Visualisasi 2D interaksi ikatan antara enzim tirosinase dengan lima senyawa uji turunan naringenin .....	29
<b>Gambar 4. 4</b> Simulasi Dinamika Molekuler dalam Grid Box Air.....	31
<b>Gambar 4. 5</b> Superposisi kompleks_last.sce dengan kompleks.pdb .....	31
<b>Gambar 4. 6</b> Superpose struktur (E)-5,7-dihidroksi-3-(3-hidroksi-4-metoksibenzilidin)-2-(4-hidroksifenil) kroman-4-one .....	32
<b>Gambar 4. 7</b> Grafik Energi Potensial Simulasi Selama 15 Nanodetik .....	33
<b>Gambar 4. 8</b> Jumlah Ikatan Hidrogen dalam Zat Terlarut.....	33
<b>Gambar 4. 9</b> Pergerakan Ligan RMSD setelah Superposing pada Reseptor.....	34
<b>Gambar 4. 10</b> Larutan RMSD dari Struktur awal.....	35

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 .....	42
Lampiran 2 .....	46



## ABSTRAK

### Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase

Oleh:

**Hilda Robihatin Husen**

**19106030007**

**Pembimbing:**

**Priyagung Dhemi Widiakongko, M.S.**

Kajian Metode Molekuler Dinamika (MD) terhadap 5 senyawa turunan naringenin telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis ikatan hidrogen yang terlibat dan dinamika kekuatan tiap satuan waktu antara senyawa turunan naringenin dan makromolekul enzim tirosinase supaya membentuk ikatan hidrogen yang stabil. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data aktivitas antioksidan senyawa Naringenin dan turunannya dari hasil eksperimen (in vitro). Konformasi terbaik hasil penambatan molekuler kemudian dikonfirmasi stabilitasnya dengan simulasi dinamika molekuler menggunakan perangkat lunak Yasara 22.9.24. Berdasarkan hasil penambatan molekuler, senyawa (E)-5,7-dihidroksi-3-(3-hidroksi-4-metoksibenzilidin)-2-(4-hidroksifenil) kroman-4-on memiliki afinitas yang paling baik, yaitu dengan nilai energi bebas ikatan -6.16 kJ/mol dan memiliki interaksi ikatan hidrogen paling banyak. Kemudian senyawa tersebut memiliki stabilitas interaksi yang baik berdasarkan grafik RMSD dan Ikatan hidrogen. Dengan demikian, senyawa (E)-5,7-dihidroksi-3-(3-hidroksi-4-metoksibenzilidin)-2-(4-hidroksifenil) kroman-4-on diprediksi dapat digunakan sebagai kandidat inhibitor kompetitif dan non-kompetitif enzim tirosinase.

**Kata Kunci :** *Naringenin, Enzim Tirosinase, Simulasi Dinamika Molekuler, Aktivitas Inhibitor*

SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

## ABSTRACT

### SIMULATION OF MOLECULAR DYNAMICS OF NARINGENIN DERIVED COMPOUNDS AS TYROSINASE ENZYME INHIBITORS

By:

**Hilda Robihatin Husen**

**19106030007**

The study of the Molecular Method of Dynamics (MD) on 5 Naringenin derivative compounds and their derivatives has been carried out. This research aims to determine the types of hydrogen bonds involved and the strength dynamics of each unit time between the naringenin-derived compound and the macromolecule of the enzyme tyrosinase in order to form a stable hydrogen bond. This research was conducted using data on the antioxidant activity of the Naringenin compound and its derivatives from experimental results (in vitro). Test ligand tethering results and receptors. The best conformation of the results of molecular tethering results is then confirmed its stability by simulating molecular dynamics using Yasara software 22.9.24. Based on the results of molecular tethering, the compound (E)-5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzilidene)-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one has the best affinity, which is with a bond-free energy value of -6.16. Then the compound has good interaction stability based on RMSD and H-Bond graphs. Thus, the compound (E)-5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxybenzilidene)-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one is predicted to be used as a candidate competitive inhibitor and non-competitive tyrosinase enzyme.

**Kata Kunci** : *Naringenin, Enzim Tirosinase, Simulasi Dinamika Molekuler, Aktivitas Inhibitor*

STATE ISLAMIC UNIVERSITY  
SUNAN KALIJAGA  
YOGYAKARTA

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Salah satu pigmen yang menentukan warna kulit pada manusia yaitu pigmen melanin (Hindun dkk., 2017). Melanin dibentuk dalam melanosom yakni salah satu bagian dari sel melanosit yang memuat enzim tirosinase dan asam amino tirosin (Kalangi, 2013). Pigmen melanin berfungsi sebagai fotoprotektif terhadap efek berbahaya dari sinar ultraviolet (Hindun dkk., 2017). Akumulasi melanin yang diproduksi secara berlebihan akan berdampak negatif yaitu warna kulit berubah menjadi lebih gelap (Hsiou-Yu Ding dkk. 2008). Maka suatu upaya perlu dilakukan untuk menanggulangi dampak negatif dari produksi melanin secara berlebihan.

Proses pembentukan melanin berlebih pada tubuh manusia dapat dihambat dengan beberapa mekanisme seperti antioksidan, inhibitor tirosinase dan aktivitas hormonal (Rochmat dkk., 2019). Saat ini, inhibitor tirosinase memiliki peranan penting baik dalam medikasi (Seo dkk., 2003) maupun kosmetik (Maeda&Fakuda, 1991), karena dapat mencegah hiperpigmentasi pada kulit melalui oksidasi enzimatis (Gazali dkk., 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pencegahan hiperpigmentasi perlu dilakukan, salah satunya dengan inhibitor enzim tirosinase.

Enzim tirosinase merupakan enzim yang mengandung tembaga, yang mengkatalisis hidroksilasi L-tirosin menjadi L-DOPA dan oksidasi L-DOPA menjadi dopakuinon. Selanjutnya, dopakuinon yang menjalani polimerisasi nonenzimatis untuk menghasilkan pigmen gelap (Junaidin, 2019). Enzim tirosinase memiliki peran utama dalam pembentukan pigmen melanin atau proses melanogenesis (Sagala, 2019). Berbagai upaya telah dilakukan untuk



menghambat tirosinase yang berasal dari senyawa alami dan sintetis seperti asam ferulat (Fakih dkk., 2021), asam kojat (Priani dkk., 2020), ekstrak n-heksana dan kloroform (Gazali dkk., 2014), ekstrak etanol (Sagala dkk., 2019), herperitin (Fakhruri dkk., 2021) dan naringenin (Natalia, 2021). Namun senyawa tersebut kurang berpotensi sebagai aktivitas inhibitor tirosinase. Hal tersebut dikarenakan masih memiliki keterbatasan mengenai sitotoksitas, selektivitas dan stabilitas interaksinya (Gazali dkk., 2014). Oleh karena itu, perlu adanya alternatif senyawa untuk inhibisi enzim tirosinase. Salah satu senyawa yang digunakan untuk penghambatan adalah Naringenin.

Naringenin memiliki aktivitas penghambatan enzim karena memiliki nilai  $IC_{50}$   $0.24 \pm 0.03 \mu M$ , semakin rendah nilai  $IC_{50}$  maka semakin tinggi aktivitas inhibitorynya dan menghasilkan RMSD sebesar  $<2.00 \text{ \AA}$  (Natalia, 2021). Selain itu interaksi antara enzim tirosinase dengan inhibitor xantin oksidase dilaporkan mampu mengamati stabilitas interaksi enzim, akibat penambahan ligan uji dengan reseptornya (Fan dkk., 2013).

Aktivitas inhibitor enzim senyawa naringenin telah dikaji oleh beberapa peneliti. Fakhruri dkk., (2021) telah mengkaji aktivitas inhibisi terhadap enzim xantin oksidase. Penelitian tersebut menggunakan ligan uji senyawa naringenin secara *in silico* melalui metode penambatan molekular (*docking*). Hasilnya adalah penambatan reseptor xantin oksidase menunjukkan semua ligan menghasilkan nilai RMSD sebesar  $<2.00 \text{ \AA}$  yang menunjukkan ligan yang digunakan efektif dalam menginhibisi enzim xantin oksidase. Kajian serupa juga telah dilakukan oleh Natalia (2021) terhadap enzim peptidase-IV (DPP-IV). Hasil pengamatan

meunjukkan bahwa naringenin memiliki nilai RMSD sebesar  $<2.00 \text{ \AA}$  dengan tidak menstabilkan struktur enzim tersebut. Kedua hasil penelitian ini dapat membuktikan bahwa senyawa turunan naringenin memiliki potensi sebagai inhibitor.

Naringenin umumnya ditemukan pada kulit buah jeruk dan tomat (Fadholly dkk., 2020). Naringenin juga termasuk golongan senyawa turunan flavon golongan flavonoid (Widiasari, 2018). Naringenin memiliki nama senyawa 5,7-dihidroksil-2-(4-hidroksipenil) kroman-4-on) (Salehi, dkk., 2019). Selain itu, naringenin menghasilkan residu asam amino Arg880 yang membentuk ikatan hidrogen ketika dikombinasikan dengan enzim xantin oksidase. Naringenin juga menghasilkan residu asam amino sebanyak 12 interaksi hidrofobik. Naringenin menunjukkan kemiripan molekuler sebesar 94% dengan ligannya. Ligan membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif enzim dan dapat mengikat secara lebih stabil (Fakhruri, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Fakhruri dkk., (2021) dan Natalia (2021) menunjukkan bahwa aktivitas inhibitor enzim senyawa naringenin yang dilakukan menghasilkan aktivitas inhibitor enzim yang lebih rendah dari pada ligan alaminya secara *in silico* menggunakan metode penambatan molekuler. Kekurangan dari metode penambatan molekuler yaitu metode tersebut tidak bisa melihat stabilitas interaksi serta dinamika kekuatan ikatan tiap satuan waktu antara gugus senyawa turunan naringenin dengan reseptor, maka perlu penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi hasil penambatan molekul (*docking*). Penggunaan metode lain untuk

aktivitas inhibitor tirosinase diperlukan agar mendapatkan stabilitas interaksi yang lebih baik (Triatmaja K., 2021).

Salah satu metode *in silico* yang lain yang dapat digunakan sebagai aktivitas inhibitor enzim tirosinase yaitu simulasi dinamika molekuler. Simulasi dinamika molekuler merupakan metode untuk melakukan perhitungan ligan dengan reseptor, serta menampilkan hasil analisis statistik dalam setiap konfigurasi atomik terhadap satuan waktu (Astri & Mutiara, 2014). Dinamika Molekuler (MD) mempunyai peranan penting dalam mempelajari sistem makromolekul (Karplus dan McCammon, 2002). Metode ini biasanya banyak digunakan dalam simulasi reaksi katalitik enzimatik, proses kimia dalam larutan dan *docking* suatu protein dalam reseptor (Krieger and Vriend, 2015).

Aktivitas inhibitor tirosinase dimungkinkan dapat terjadi dengan menggunakan senyawa turunan naringenin melalui metode simulasi dinamika molekuler. Senyawa turunan naringenin sebagai ligan uji sudah dilakukan penelitian terhadap keberadaan aktivitas antioksidan untuk mengetahui nilai  $IC_{50}$ nya (Murti and Mishra, 2018). Menurut Kim dkk., (2004) bahwa nilai  $IC_{50}$  penting untuk mengetahui seberapa besar potensi inhibitor dalam menghambat reaksi enzimatik. Sehingga akan diketahui gugus-gugus yang terlibat dalam interaksi antara senyawa turunan naringenin dengan enzim tirosinase. Selain itu, akan diamati jenis-jenis dan kekuatan ikatan antara senyawa turunan naringenin dengan reseptor ketika mampu berikatan dengan sisi aktif enzim. Dari latar belakang tersebut, penelitian dengan judul "Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Naringenin sebagai Inhibitor Tirosinase" dirumuskan.

## **B. Batasan Masalah**

Batasan masalah pada penelitian ini meliputi:

1. 5 senyawa turunan naringenin sebagai senyawa uji yang memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai  $IC_{50}$  terendah diantara 12 senyawa yang sudah diuji
2. Naringenin sebagai salah satu turunan flavonoid
3. Enzim tirosinase sebagai ligan
4. Metode simulasi dinamika molekuler untuk melakukan interaksi antara 5 senyawa turunan naringenin dengan sisi aktif makromolekul enzim tirosinase

## **C. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, maka dapat dirumuskan permasalahan yang akan diteliti adalah:

1. Apa saja gugus aktif dan jenis ikatan yang terlibat antara senyawa turunan naringenin dengan sisi aktif enzim tirosinase?
2. Bagaimana dinamika kekuatan ikatan tiap satuan waktu antara gugus senyawa turunan naringenin dengan reseptor?

## **D. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan Rumusan masalah, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui gugus dan jenis ikatan yang terlibat dari senyawa turunan naringenin dengan sisi aktif enzim tirosinase
2. Untuk mengetahui dinamika kekuatan ikatan tiap satuan waktu antara gugus senyawa turunan naringenin dengan reseptor

### **E. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai senyawa potensi alami yang memiliki aktivitas inhibitor enzim tirosinase dari beberapa senyawa turunan naringenin sebagai agen inhibitor tirosinase baik kompetitif maupun non-kompetitif. Struktur molekul yang didapatkan serta interaksi antara keduanya bisa menjadi acuan sebagai agen depigmentasi kulit.





sama lebih stabil, namun terlihat bahwa kedua sistem mempunyai fluktuasi yang berbeda. Deviasi sistem yang sangat fluktuatif kemungkinan disebabkan oleh fluktuasi atom-atom penyusun residu-residu protein.



## BAB IIV

### KESIMPULAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penambatan molekul dan simulasi dinamika molekuler maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Hasil penambatan molekul 5 senyawa turunan naringenin membentuk ikatan hidrogen diantaranya PHE419, VAL417, ASP75, ASP 403, VAL417, PRO2, ARG415, VAL416 dan SER1 dimana ikatan-ikatan hidrogen tersebut mampu membentuk ikatan yang stabil dan aktivitas inhibitor yang paling potensial sebagai antiradiasi dengan nilai *binding energy* sebesar -6.16 kkal/mol dengan konstanta inhibisi 30.40 $\mu$ M.
2. Hasil simulasi dinamika molekuler selama 15 ns terhadap senyawa (E)-5,7-dihidroksi-3-(3-hidroksi-4-metoksibenzilidin)-2-(4-hidroksifenil) kroman-4-on senyawa tersebut memiliki potensi sebagai inhibitor tirosinase dengan interaksi ikatan hidrogen kuat selama waktu simulasi karena proses simulasi ligan reseptor tidak keluar dari grid box meskipun ada beberapa ligan yang tidak menempel pada protein. Selama 8 ns pertama menghasilkan nilai RMSD sebesar 3 Å. Sedangkan pada waktu 9-12 ns terjadi perubahan yang signifikan, dimana RMSD tertinggi sebesar 10 Å dan pada saat simulasi berjalan 14 ns terjadi lonjakan fluktuasi dan kembali stabil pada 15 ns terakhir.

## **B. Saran**

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran untuk penelitian selanjutnya yaitu Perlu dilakukan studi komputasi lebih lanjut terhadap senyawa turunan naringenin yang lain yang ditambahkan pada enzim tirosinase dengan durasi simulasi MD yang lebih Panjang, untuk melihat dan memastikan kemampuan Naringenin untuk menghasilkan nilai RMSD yang lebih baik dan lebih stabil.



## DAFTAR PUSTAKA

- Bissantz, C., Folkers, G., and Rognan, D. 2000. Protein-Based Virtual Screening of Chemical Database. 1. Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol.43:4759-4767.
- Chang, T.-S., Ding, H.-Y., Lin, H.-C., 2005. Identifying 6,7,4'-Trihydroxyisoflavone as a Potent Tyrosinase Inhibitor. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69, 1999–2001. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.1999>
- Clark, A. J., Tiwary, P., Borrelli, K., Feng, S., Miller, E. B., Abel, R., Friesner, R. A., dan Berne, B. J., 2016. Prediction of protein-ligand binding proses via a combination of induced fit docking and metadynamics simulation. *J. Chem. Theory Comput.*, 12, 2990-2998.
- Fadholly, A., Ansori, A. N. M., dan Sucipto, T. H. 2020. An overview of naringin: Potential anticancer compound of citrus fruits. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(11), 5613–5619. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00979.8>
- Fakih, T.M., Wisnuwardhani, H.A., Dewi, M.L., Ramadhan, D.S.F., Hidayat, A.F., Prayitno, R., 2021. Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Asam Ferulat dan Turunannya dari Kulit Buah Nanas (*Ananas comosus*) sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase 08, 13
- Fakhruri, M., Rahmayanti, Y., Isfanda, 2021. Potensi Fitokimia Citrus Aurantium (Hesperetin, Naringenin) Dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara In Silico. *J. Health Sains* 2, 79–89. <https://doi.org/10.46799/jhs.v2i1.80>
- Gazali, M., P. Zamani, N., Batubara, I., 2014. Potensi limbah kulit buah Nyirih *Xylocarpus granatum* sebagai inhibitor tirosinase. *DEPIK* 3. <https://doi.org/10.13170/depik.3.3.2153>
- Hindun, S., Rusdiana, T., Abdasah, M., Hindritiani, R., 2017. POTENSI LIMBAH KULIT JERUK NIPIS (*Citrus auronfolia*) SEBAGAI INHIBITOR TIROSINASE. *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.* 4, 64. <https://doi.org/10.15416/ijpst.v4i2.12642>
- Kalangi,S.J.R., 2014. HISTOFISIOLOGI KULIT. *J. BIOMEDIK JBM* 5. <https://doi.org/10.35790/jbm.5.3.2013.4344>
- Kastner, J., Loeffler, H.H., Roberts, S.K., Fernandez, M.L.M., & Winn, M.D. (2009). Ectodomain orientation, conformational plasticity and oligomerization of ErbB1 receptors investigated by molecular dynamics. *J StructBiol*, 167 (2), 117-128.

- Kim, Y.J., K.J. Kyung, J.H. Lee, H.Y. Chung. 2004. 4-4'-Dihydroxybiphenyl as a New Potent Tyrosinase Inhibitor. *Journal of Biology Phatmology Bulletin*, 28 (2): 323-327.
- Krieger, E., Vriend, G., 2015. New ways to boost molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.* 36, 996–1007. <https://doi.org/10.1002/jcc.23899>
- Maeda, F., K. Fakuda. 1991. In vitro effectiveness of several whitening cosmetic component in human melanocytes. *Journal of the Society of Cosmetic Chemist*, 42: 361-368.
- Kufareva, I., & Abagyan, R. (2012). Methods of protein structure comparison. *Methods Mol Biol*, 857, 231–257. <https://doi.org/10.1007/978-1-61779-588-6>
- Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudiyanti, D., & Siahaan, P (2017). Molecular Docking of Interaction between E-Chaderin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH<sub>2</sub>) Simulated on 20 ns. *Jurnal kimia Sains dan Aplikasi*, 20(1), 30-36.
- Murti, Y., Mishra, P., 2020. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Novel Naringenin Derivatives as Anticancer Agents. *Curr. Bioact. Compd.* 16,442448. <https://doi.org/10.2174/1573407215666181214114927>
- Mustika, R., Hindun, S., Auliasari, N., 2020. Potensi Tanaman Sebagai Pencerah Wajah Alami. *J. Sains Dan Kesehat.* 2, 558–562. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.233>
- Natalia, P.A., 2021. Studi Komputasi Aktivitas Naringenin sebagai Inhibitor Dipeptidil Peptidase IV. *Skripsi*. Universitas Sanata Dharma
- Nesterov, V. V., dkk., 2017. 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one(naringenin): X-ray diffraction Structures of the naringenin enantiomers and DFT evaluation of the preferred ground-state structure and thermodynamics for racemization. *Journal of Molecular Structure*, 1130, 994-1000
- Noor, S.U., Faridah, F., Magdalena, P., 2018. In Vitro Enzyme Tyrosinase Inhibitory Activity Test on Liquorice Root Extract Cream (*Glycyrrhiza glabra* L.). *J. ILMU KEFARMASIAN Indones.* 16, 150. <https://doi.org/10.35814/jifi.v16i2.566>
- Priani, S.E., Fakhri, T.M., 2021. Identifikasi Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Senyawa Turunan Flavonoid pada Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao* L) secara In Silico. *ALCHEMY J. Penelit. Kim.* 17, 168. <https://doi.org/10.20961/alchemy.17.2.45317.168-176>