

HALAMAN JUDUL

**UJI *IN SILICO* KATEKIN TERSUBSTITUSIKANKAN GUGUS Br
SEBAGAI INHIBITOR ENZIM TIROSINASE UNTUK AGEN
PENCERAH KULIT**

Skripsi
Untuk memenuhi sebagian Persyaratan
mencapai derajat Sarjana Kimia



Oleh:
Desi Rekhatul Janah
19106030002

Dosen Pembimbing:
Sudarlin, M.Si.

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

Nomor : B-882/Un.02/DST/PP.00.9/06/2024
Tugas akhir dengan judul : Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikan Gugus Br Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : Desi Rekhatul Janah
NIM : 19106030002
Telah dimunaqasyahkan pada : Jumat, 15 Maret 2024
Nilai munaqasyah : A-

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga

TIM UJIAN TUGAS AKHIR


Ketua Sidang
Sudarlin, M.Si.
SIGNED
Valid ID: 66600c2b182a


Penguji I
Dr. Esti Wahyu Widowati, M.Si.
SIGNED
Valid ID: 6660d95c7c0e


Penguji II
Priyagung Dhemi Widiakongko, M.Sc.
SIGNED
Valid ID: 6660d9c24908




Yogyakarta, 15 Maret 2024
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED
Valid ID: 6660d9e992c2

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Desi Rekhatul Janah
NIM : 1910030002
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "**Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikankan Gugus Br Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit**" 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.

Yogyakarta, 5 Juni 2024



Desi Rekhatul Janah
NIM .19106030002

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN NOTA DINAS KONSULTASI

Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga



FM-UINSK-BM-05-03/R0

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 : Desi Rekhatul Janah
NIM : 19106030002
Judul Skripsi : Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikan Gugus Br
Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit

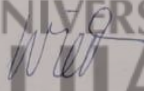
sudah benar dan sesuai ketentuan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam bidang Kimia.

Demikian kami sampaikan. Atas perhatiannya, kami ucapkan terimakasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 4 Juni 2024
Konsultan

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA


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

HALAMAN NOTA DINAS KONSULTASI

Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga



FM-UINSK-BM-05-03/R0

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 : Desi Rekhatul Janah
NIM : 19106030002
Judul Skripsi : Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikan Gugus Br
Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit

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, 5 Juni 2024
Konsultan

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Privagung Dheni Widiakongko, M.Sc.
NIP. 19900330 201903 1 008

HALAMAN MOTTO

Tidak ada sesuatu yang mustahil dikerjakan,
hanya tidak ada sesuatu yang mudah dikerjakan

(Napoleon Bonaparte)

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah
selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh

(urusan yang lain)

(QS. Al-Insyirah : 67)



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan Mengucap Syukur Atas Karunia Allah SWT Skripsi Ini Penulis
Persembahkan Untuk Kedua Orang Tua Tercinta

Dan Almamater Tercinta

Program Studi Kimia

Fakultas Sains Dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikan Gugus Br Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit” sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Sains di bidang Kimia.

Penyusun 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. Khurul Wardati, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Dr. Imelda Fajriati, M.Si selaku Ketua Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
3. Bapak Sudarlin, M.Si., selaku dosen pembimbing skripsi Saya yang telah memberikan nasehat, bimbingan serta dukungan kepada penyusun baik sebelum hingga selesainya penyusunan skripsi ini
4. Segenap dosen kimia UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
5. Kedua orang tua Saya, Ibu Toipah dan Bapak Fakhrurozi, adik Saya M Iqbal Purnama serta Kakek dan keluarga besar yang tiada hentinya memberikan dukungan, baik moral maupun material sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Arif Rizqillah, S.Si dan Hilda Robihatin Husen, S.Si yang sudah membantu penelitian skripsi ini.
7. Sahabat-sahabati korp sirius terkhusus Aas, Alya, Upa, Sopi, Pram, Yuni, Emi, Rifki, Lucky yang telah kebersamai penyusun selama masa studi.
8. Khoirunnisa Hayu Sugita, dan Zahra Amalia Sabari yang telah kebersamai penyusun dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-teman kimia angkatan 2019 UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Penyusun menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Maka dari itu, penyusun mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Penyusun juga berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Yogyakarta, November 2022

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
HALAMAN NOTA DINAS KONSULTASI.....	iv
HALAMAN NOTA DINAS KONSULTASI.....	v
HALAMAN MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Batasan Masalah.....	3
C. Rumusan Masalah	4
D. Tujuan Penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	5
A. Tinjauan Pustaka	5
B. Landasan Teori.....	6
1. Melanin.....	6
2. Enzim Tirosinase	7
3. Katekin	9
4. Studi <i>In Silico</i> dan <i>Molecular Docking</i>	10
C. Hipotesis.....	13
BAB III METODE PENELITIAN.....	15
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
B. Alat-alat Penelitian.....	15
C. Bahan-Bahan Penelitian.....	15
D. Cara Kerja	15
1. Preparasi Reseptor	15
2. Preparasi Ligan	16
3. Validasi metode <i>Docking</i>	17
4. <i>Docking</i> Ligan dengan Reseptor.....	17
BAB IV PEMBAHASAN.....	18
A. Preparasi Reseptor.....	18
B. Preparasi Ligan.....	19
C. Validasi metode <i>docking</i>	22
D. <i>Docking</i> Ligan dengan Reseptor.....	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	29
A. Kesimpulan	29
B. Saran.....	29

DAFTAR PUSTAKA	30
Lampiran I. Data gridbox.....	36
Lampiran 2. Data Hasil Docking	40
Lampiran 3 Data perhitungan RMSD	44



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Melanin	7
Gambar 2.2 Struktur Enzim Tirosinase.....	8
Gambar 2.3 Reaksi Okidasi dengan katalis enzim irosinase.....	9
Gambar 2.4 Senyawa Katekin.....	10
Gambar 3.1 Katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-8 (Katekin + Br C-8....	16
Gambar 3.2 Katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-10 (Katekin + Br C-10)	16
Gambar 4.1 Struktur Enzim tirosinase (a) Sebelum dipreparasi (b) Sesudah dipreparasi (rantai A) (c) struktur 3D native ligand Tirosinase	19
Gambar 4.2 (a) Struktur 3D katekin sebelum substitusi; (b) Struktur 3D Katekin + Br C-8;.....	20
Gambar 4.3 Reaksi substitusi elektrofilik cincin benzena pada katekin.....	21
Gambar 4.4 Interaksi ikatan native ligand dengan enzim tirosinase.....	24
Gambar 4.5 Gambar 2D dan 3D interaksi ikatan antara ligan katekin dengan reseptor enzim tirosinase.....	27
Gambar 4.6 Gambar 2D dan 3D interaksi ikatan antar ligan Katekin + Br C- 8 dengan reseptor enzim tirosinase	28
Gambar 4.7 Gambar 2D dan 3D interaksi ikatan antar ligan katekin + Br C- 10 dengan reseptor enzim tirosinase	28



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Energi senyawa ligan setelah optimasi	20
Tabel 4.2 Hasil Validasi docking	23
Tabel 4.3 Hasil docking ligan uji katekin tersubstitusi gugus Br terhadap reseptor enzim tirosinase	25



ABSTRAK**Uji *In Silico* Katekin Tersubstitusikan Gugus Br
Sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase Untuk Agen Pencerah Kulit**

Oleh :

Desi Rekhatul Janah**19106030002**

Pembimbing :

Sudarlin, M. Si.

Fenomena penggelapan warna kulit secara berlebihan atau hiperpigmentasi dapat diatasi dengan menghambat kerja enzim tirosinase. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas senyawa katekin tersubstitusikan gugus Br sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking* berdasarkan kekuatan energi ikatan dan jenis ikatan. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Metode ini memprediksi kekuatan atau energi ikatan yang terjadi sehingga dapat menggambarkan afinitas ligan dan reseptor dimana semakin negatif nilai energi ikat maka afinitas berikatan antara ligan uji dan protein enzim semakin besar. Pengujian dilakukan dengan beberapa tahapan yakni, preparasi enzim tirosinase, preparasi ligan katekin, validasi metode *docking*, serta *docking* ligan dengan enzim tirosinase. Berdasarkan hasil *docking*, energi ikatan Katekin + Br C-8 sebesar -8,5 kkal/mol, sedangkan Katekin + Br C-10 sebesar -8,7 kkal/mol. Hasil visualisasi menunjukkan kemiripan interaksi molekul antara senyawa Katekin + Br C-10 dengan *native ligand* OTR (Trophoone) yang sama-sama berikatan hidrogen pada asam amino Arginine₂₃₀, Leusine₂₂₉, Tirosin₂₂₆. Dengan demikian, senyawa katekin tersubstitusikan gugus Br lebih berpotensi menjadi inhibitor kerja enzim tirosinase, dan senyawa yang paling baik untuk dijadikan sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase adalah senyawa Katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-10 cincin benzena.

Kata kunci: Hiperpigmentasi; enzim tirosinase; katekin; *In Silico*; *molecular docking*; energi ikatan; dan interaksi molekul

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperpigmentasi merupakan fenomena penggelapan warna kulit yang disebabkan oleh produksi pigmen atau melanin kulit yang berlebihan (Nieuweboer-Krobotova, 2013). Penanganan paling umum yang dilakukan untuk mengatasi kondisi hiperpigmentasi adalah dengan penggunaan senyawa aktif yang memiliki kemampuan menghambat kerja enzim tirosinase. Salah satu senyawa yang bisa digunakan untuk menghambat kerja enzim tirosinase ialah senyawa katekin (Giantari dkk., 2019). Senyawa katekin mampu berikatan dengan sisi aktif enzim sehingga berkompetisi dengan substrat alaminya yakni tirosin. Enzim tirosinase adalah metaloenzim yang mengandung ion tembaga (Cu) dan senyawa katekin juga diketahui dapat mengikat ion logam seperti tembaga yang diperlukan untuk aktivitas tirosinase, dengan mengikat ion logam ini, katekin mencegah tirosinase berfungsi dengan baik (Gao dkk., 2007; Kim dkk., 2006). Katekin memiliki gugus hidroksil yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino di sisi aktif tirosinase. Pembentukan ikatan hidrogen ini dapat mengganggu penataan enzim yang diperlukan untuk proses katalitik, sehingga mengurangi efisiensi enzim dalam mengkatalisis reaksi (Taehyeok Hwang et al., 2023). Pengujian terhadap potensi katekin sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase dapat dilakukan dengan mengetahui afinitas dan mekanisme molekuler dari katekin terhadap enzim tirosinase secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking* (Giantari dkk., 2019). Metode ini dapat digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan suatu ligan

dengan reseptor dalam suatu kompleks molekul yang stabil dan juga bisa mengkalkulasi besarnya energi ikatan yang terjadi (Asadzadeh dkk., 2015). Semakin kecil nilai energi ikatan, maka tingkat kestabilan senyawa uji dengan protein target semakin besar yang menyebabkan afinitas untuk berikatannya lebih besar (Adnyani dkk., 2019).

Beberapa penelitian terkait efektivitas katekin sebagai inhibitor enzim tirosinase secara *in silico* pernah dilakukan. Giantari dkk. (2019) menguji senyawa katekin sebagai penghambat protein *tyrosinase related protein 1* secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Hasilnya senyawa katekin memiliki nilai energi bebas ikatan sebesar -6,35 kkal/mol. Priani dkk. (2021) menguji aktivitas turunan senyawa flavonoid dari kulit buah cokelat yakni apigenin, epikatekin, katekin, kaemferol, kuersetin, dan kuersitrin sebagai inhibitor enzim tirosinase secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking*. Hasilnya, senyawa turunan flavonoid yang terkandung dalam kulit buah cokelat berpotensi menjadi inhibitor kompetitif dari enzim tirosinase dengan energi ikatan berturut turut -6,14; -6,17; -6,01; - 5,89; -6,13; -6,81 kkal/mol. Utami dkk. (2022) juga melakukan penelitian tentang penggunaan senyawa katekin yang terdapat dalam umbi jalar sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Hasilnya, katekin memiliki nilai energi bebas ikatan sebesar -6,05 kkal/mol. Akan tetapi nilai energi bebas ikatan tersebut masih terbilang cukup rendah, oleh karena itu perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan nilai energi ikatan. Salah satunya yaitu dengan dilakukan substitusi pada senyawa katekin. Substitusi bertujuan meningkatkan aktivitas katekin

sebagai inhibitor enzim tirosinase dengan meningkatkan nilai energi ikatannya. Hal ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan Suharnas (2012) yang menggunakan 25 senyawa turunan flavonoid sebagai inhibitor enzim tirosinase, dan diantara senyawa-senyawa tersebut, salah satu senyawa turunan flavonoid pertama yaitu flavanol ditambahkan dengan gugus Br pada atom C nomor 4 dan Cl pada atom C nomor 5, 6, 7 cincin A. Hasilnya, senyawa flavonoid yang ditambahkan gugus Br memiliki nilai energi bebas ikatan paling baik yakni sebesar $-7,4$ kkal/mol.

Penelitian ini berusaha untuk mengkaji aktivitas katekin tersubstitusikan gugus Br sebagai inhibitor enzim tirosinase yang diprediksikan memiliki aktifitas penghambatan lebih baik dari pada senyawa katekin tanpa substitusi. Penambahan gugus Br dilakukan untuk me berdasarkan mekanisme halogenasi fenol melalui reaksi substitusi elektrofilik dengan posisi substitusi yaitu pada atom C-8 (di simbol Katekin + Br C-8) dan C-10 (di simbol Katekin + Br C-10) cincin benzen senyawa katekin.

B. Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Posisi gugus Br pada katekin hanya berada di atom C-8 (di simbol Katekin + Br C-8 dan C-10 (di simbol Katekin + Br C-10) cincin benzen senyawa katekin.
2. Parameter yang digunakan pada penelitian ini ialah nilai energi ikatan.

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Katekin tersubstitusikan gugus Br pada posisi berapakah yang mempunyai nilai energi ikatan paling kuat dengan enzim tirosinase?
2. Bagaimana interaksi molekul yang terjadi antara ligan katekin tersubstitusikan gugus Br dengan enzim tirosinase?

D. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Menentukan posisi atom Br pada katekin sebagai ligan yang memiliki energi paling kuat dengan enzim tirosinase berdasarkan energi bebas ikatan (ΔG)?
2. Menentukan jenis interaksi molekul yang terjadi antara ligan katekin tersubstitusikan gugus Br dengan enzim tirosinase.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Menghasilkan referensi teoritik mengenai interaksi molekul yang terjadi antara ligan katekin tersubstitusikan gugus Br
2. Mengetahui energi bebas ikatan (ΔG) dan interaksi molekul yang dihasilkan oleh katekin tersubstitusikan gugus Br.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian *docking* antara enzim tirosinase dengan katekin tersubstitusi gugus Br, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan hasil *docking* dapat disimpulkan bahwa senyawa katekin yang memiliki nilai energi ikatan paling negatif (kuat) yaitu Katekin + Br C-10 (-8,7 kkal/mol). Hal ini menunjukkan senyawa tersebut lebih stabil untuk dijadikan sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase dibandingkan Katekin + Br C-8 .
2. Berdasarkan hasil *docking* Katekin + Br C-10 memiliki kemiripan interaksi molekul dengan *native ligand* OTR (Tropolone) yaitu sama-sama berikatan hidrogen pada asam amino *Arginine*₂₃₀, *Leusine*₂₂₉, *Tirosin*₂₂₆. Hal ini menunjukkan bahwa Katekin + Br C-10 lebih stabil untuk dijadikan sebagai inhibitor kerja enzim tirosinase dibandingkan Katekin + Br C-8

B. Saran

Disarankan untuk peneliti selanjutnya melakukan studi lebih lanjut dengan melakukan simulasi *docking* sebelum disintesis secara *in vitro* dan *in vivo* menggunakan program lain yang dapat menghasilkan parameter lain selain energi bebas ikatan dan ikatan hidrogen, agar dapat memprediksi aktivitas senyawa-senyawa hipotetik dan mengeliminasi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas rendah, sebelum diusulkan untuk disintesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adityatama, A. P., & Krismariono, A. (2015). Penatalaksanaan Diskolorasi Gingivis Akibat Melanin.
- Adnyani, K. D., Lestari, L. W. E., Prabowo, H., Siaka, P. A. I. A., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Aktivitas dari kuersetin sebagai agen pencerah kulit secara in silico. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*, 13(2).
- Al Huda, B. H., Sugihartini, N., Susanti, H., & Utami, D. (2020). Docking Molekuler Senyawa B-Karoten Dalam Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera L.*) Sebagai Penghambat Enzim Tirosinase Dengan Autodock Vina. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(2), 230-240.140-150.
- Anggraini, D. I., & Nanda, S. V. (2016). Efek Pemberian Ekstrak Teh Putih terhadap Obesitas. *Jurnal Majority*, 5(3), 156-161.
- Aziz, A., Andrianto, D., & Safithri, M. (2022). Molecular Docking of Bioactive Compounds Wungu Leaves (*Graptophyllum pictum (L) Griff*) as Tirosinase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), 94-105.
- Chang, T. S. (2009). An updated review of tirosinase inhibitors. *International journal of molecular sciences*, 10(6), 2440-2475.
- Damanik, D. D. P., Surbakti, N., & Hasibuan, R. (2014). Ekstraksi katekin dari daun gambir (*Uncaria gambir roxb*) dengan metode maserasi. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 3(2), 10-14.

- Deswati, D. A., Rohdiana, D., Maryam, S., & Agustin, S. (2019). Pengaruh Pemberian Seduhan Teh Putih (*Camellia Sinensis L.*) Terhadap Aktivitas Diuretik Mencit Jantan Galur Swiss Webster (Effects of White Tea (*Camellia sinensis L.*) Steeping on Diuretic Activities of Mice Male Webster Swiss strain). In *Seminar Nasional Perhipba 2019* (p. 56).
- Di Petrillo, A., González-Paramás, A. M., Era, B., Medda, R., Pintus, F., Santos-Buelga, C., & Fais, A. (2016). Tirosinase inhibition and antioxidant properties of *Asphodelus microcarpus* extracts. *BMC complementary and alternative medicine*, *16*(1), 1-9.
- Dinda Nurlarasati, E. (2021). Formulasi Krim Nanopartikel Sediaan Kosmetik Pemutih Kulit yang Mengandung Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*) dan Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra*).
- Gao, H., Nishida, J., Saito, S., and Kawabata, J., (2007). Inhibitory Effects Of 5,6,7-Trihydroxyflavones on Tyrosinase. *Molecules* *12*(1), 86-97. doi: 10.3390/12010086.
- Giantari, N. K. M., Prayoga, I. W. I., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Aktivitas Agen Pencerah Kulit Dari Katekin Secara In Silico. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*, *13*(2).
- Hevener, K. E., Zhao, W., Ball, D. M., Babaoglu, K., Qi, J., White, S. W., & Lee, R. E. (2009). Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *Journal of chemical information and modeling*, *49*(2), 444-460.

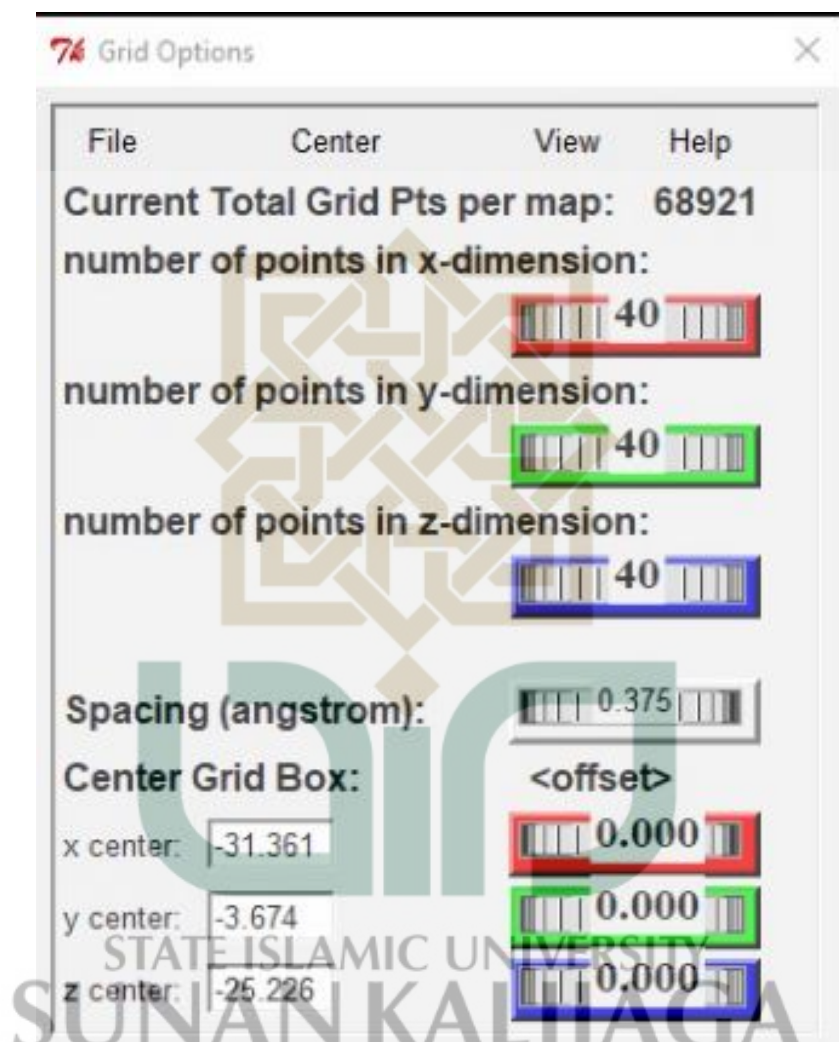
- Hwang, T., Lee, H., Kang D, M., Moon, K., Yoo, J., Ahn, M,J. and Woo, D., (2023). Inhibitory effect of melanin production by catechin derivative compounds extracted from elm trees. *Journal of Life Science*, 33(2), 169-175
- Jain, A. N., & Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of computer-aided molecular design*, 22, 133-139.
- Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John wiley & sons
- Krieger, E., & Vriend, G. (2015). New ways to boost molecular dynamics simulations. *Journal of computational chemistry*, 36(13), 996-1007.
- Kurniasari, A., Anwar, E., & Djajadisastra, J. (2018). Potensi ekstrak biji coklat (Theobroma cacao Linn) sebagai inhibitor tirosinase untuk produk pencerah kulit. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 34-43.
- Leach, Andrew R., (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd edition. Pearson Education Limited.
- Lynde, C. B., Kraft, J. N., & Lynde, C. W. (2006). Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*, 11(9), 1-6.
- Nesterov, A., Zhao, J., & Jia, Q. (2008). Natural tirosinase inhibitors for skin hyperpigmentation. *Drugs of the Future*, 33(11), 945-954.

- Nieuweboer-Krobotova, L. (2013). Hyperpigmentation: types, diagnostics and targeted treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27, 2-4.
- Nurhayati, A. P. D., Rihandoko, A., Fadlan, A., Ghaissani, S. S., Jadid, N., & Setiawan, E. (2022). Anti-cancer potency by induced apoptosis by molecular docking P53, caspase, cyclin D1, cytotoxicity analysis and phagocytosis activity of trisindoline 1, 3 and 4. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(9), 1345-1359.
- Pramisti, O. (2021). *Prediksi aktivitas anti sars-cov-2 senyawa flavonoid dari tanaman sage (salvia officinalis l.) terhadap reseptor main protease (6m2n) secara in silico* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Pranowo, H. D., & Hetadi, A. K. R. (2011). Pengantar Kimia Komputasi. *Lubuk Agung, Bandung*.
- Pratiwi, N. M. G., Saraswati, N. M. A., Dewi, N. M. I. F. P., & Tirta, L. P. P. (2021). Potensi Sinamaldehyd sebagai Anti Hiperpigmentasi secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(2), 95-101.
- 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 Jurnal Penelitian Kimia*, 17(2), 168-176.
- Prianto, B. (2010). Pemodelan kimia komputasi. *Berita Dirgantara*, 8(1).

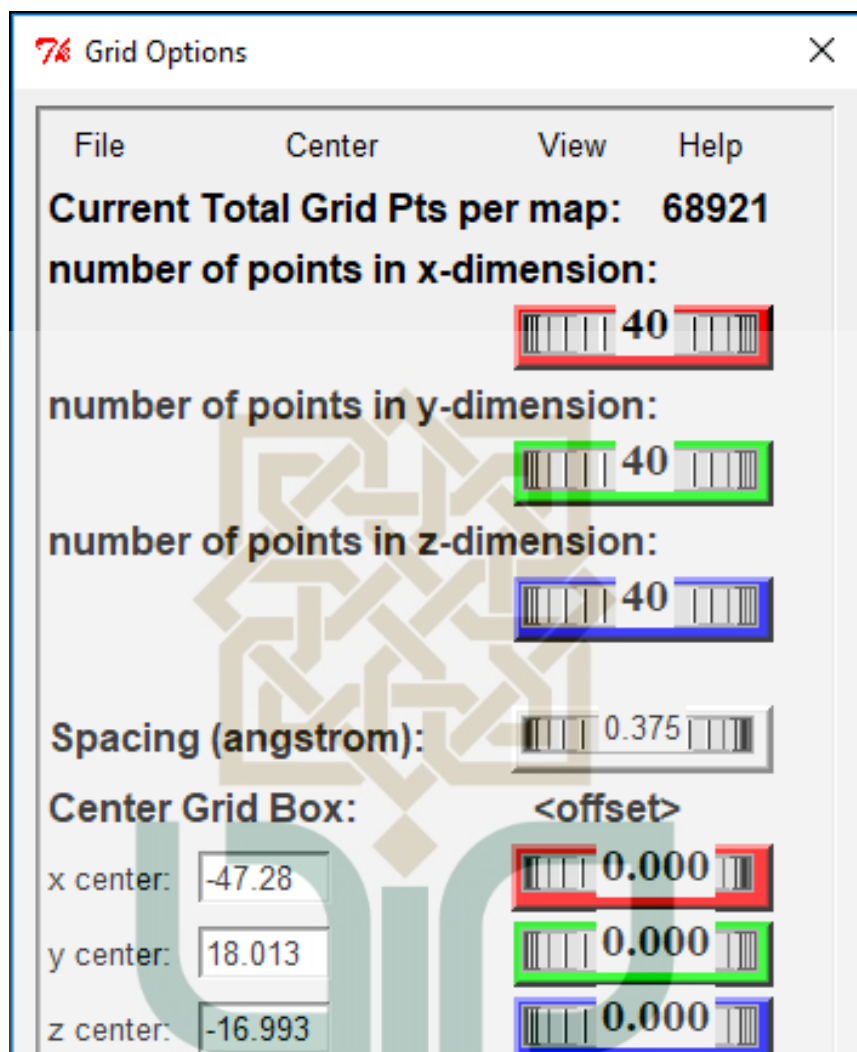
- Purba, R. A. (2019). Gambaran Faktor-Faktor Risiko Timbulnya Melasma di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Royal Prima dan Murni Teguh Memorial Hospital Kota Medan Pada Bulan Desember 2018-Januari 2019.
- Puspita, P. J., Liliyani, N. P. P., & Ambarsari, L. (2022). In Silico Analysis of Active Compounds of Avocado Fruit (*Persea americana* Mill.) as Tyrosinase Enzyme Inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 73-87.
- Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*. Springer Science & Business Media.
- Riandari, F. (2017). Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Kulit Wajah Menggunakan Metode Certainty Factor. *Jurnal Mantik Penusa*, 1(2).
- Rochmat, A., Kardono, L. B. S., & Lotulung, D. P. (2019). Isolasi dan Bioinhibitor Aktivitas Enzim Tyrosinase Dari Ekstrak Etil Asetat Padi Hitam (*Oryza Sativa L Indica*). *Borneo Journal of Pharmascientech*, 3(2), 153-159.
- Rosalinda, L. (2021). Manfaat Gambir untuk Kecantikan Kulit Wajah.
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.

- Suharnas, S. (2012). Studi in silico senyawa turunan flavonoid terhadap penghambatan enzim tirosinase. *Skripsi. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin. Makassar.*
- Sun, C., Li, H., Yin, H., Li, Y., & Shi, Y. (2018). Effects of the cyano substitution at different positions on the ESIPT properties of alizarin: A DFT/TD-DFT investigation. *Journal of Molecular Liquids, 269*, 650-656.
- Utami, D., Syahputra, R., & Widyaningsih, W. (2022). Studi Docking Molekular Aktivitas Panghambatan Enzim Tirosinase Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L. Lam). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia, 19*(1), 21-34.
- Wang, T. Y., Li, Q., & Bi, K. S. (2018). Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian journal of pharmaceutical sciences, 13*(1), 12-23.

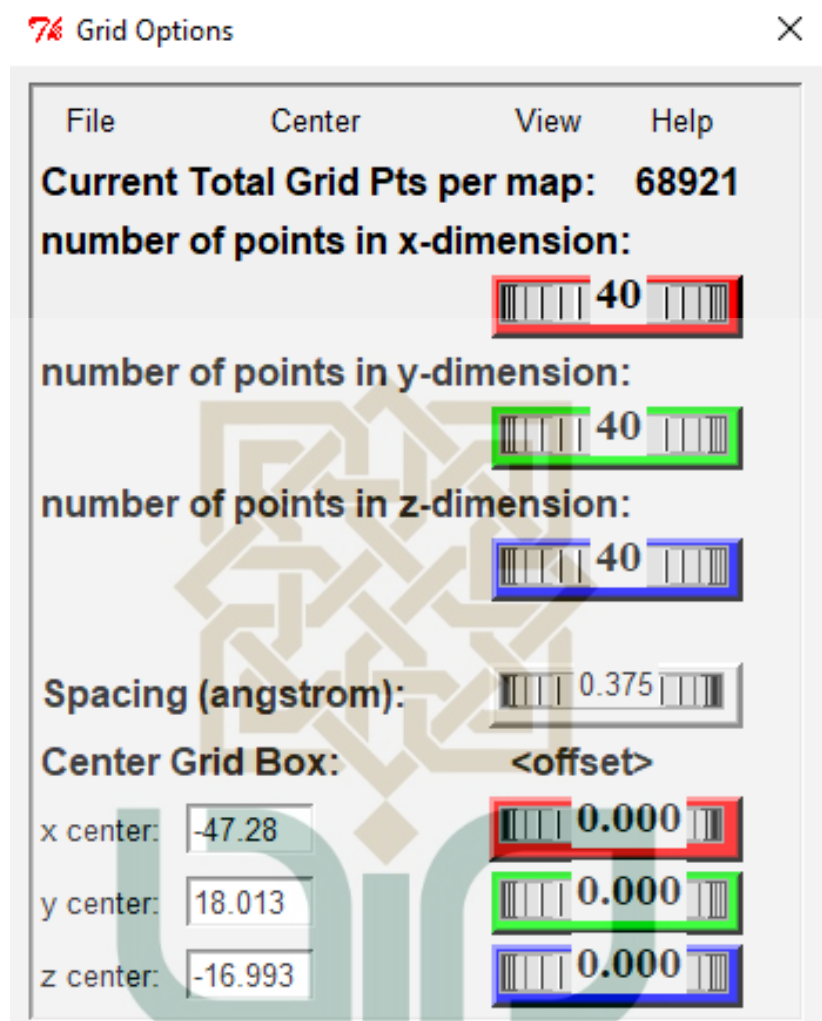


Lampiran I. Data gridbox

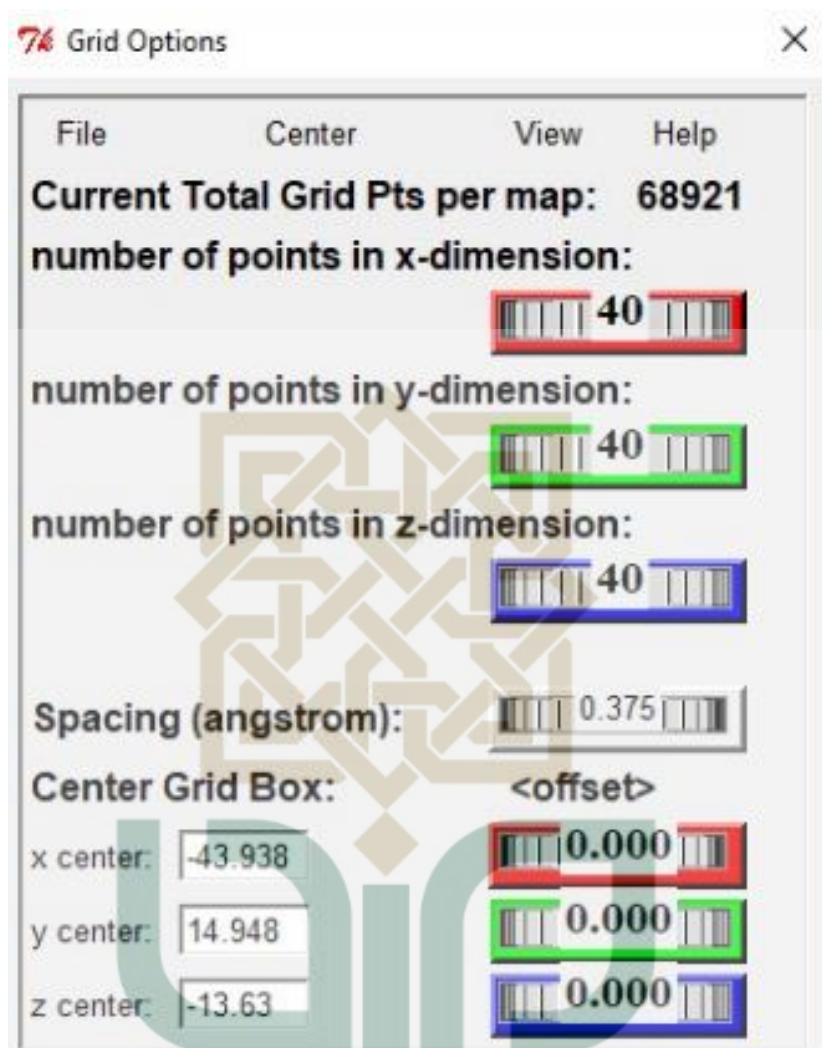
Gridbox *native ligand* dan protein enzim tirosinase



Gridbox ligan katekin dan resptor enzim tirosinase



Gridbox ligan katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-8 dan resptor enzim tirosinase



Gridbox ligan katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-10 dan resptor enzim tirosinase

SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Lampiran 2. Data Hasil Docking

```
Command Prompt
Using random seed: 299977960
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|*****|*****|*****|*****|*****|*****|*****|*****|*****|
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |   -5.6   |   0.000   |   0.000
  2   |   -5.6   |   1.082   |   1.959
  3   |   -5.5   |   1.439   |   4.092
  4   |   -5.4   |   1.448   |   4.180
  5   |   -5.4   |   1.558   |   2.551
  6   |   -5.4   |   1.712   |   4.371
  7   |   -5.1   |   1.728   |   4.687
  8   |   -5.1   |   1.784   |   2.133
  9   |   -5.0   |   2.009   |   4.816
 10   |   -4.9   |  21.906   |  23.395
 11   |   -4.8   |  19.912   |  21.471
 12   |   -4.7   |   2.766   |   5.279
 13   |   -4.6   |   3.270   |   4.896
 14   |   -4.6   |   1.974   |   2.964
 15   |   -4.5   |   2.679   |   4.333
 16   |   -4.4   |   3.869   |   4.747
Writing output ... done.
C:\Users\UIN_SuKa\Documents\DESI\native_ligan>dir
```

Hasil docking *native ligand* uji katekin dengan reseptor enzim tirosinase

```
C:\> Command Prompt

Detected 12 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 676822696
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1     | -8.3      | 0.000     | 0.000
2     | -8.3      | 4.055     | 7.378
3     | -8.1      | 8.172     | 11.723
4     | -8.1      | 7.066     | 11.824
5     | -7.9      | 6.492     | 9.842
6     | -7.9      | 8.321     | 12.558
7     | -7.7      | 3.056     | 8.037
8     | -7.7      | 2.246     | 7.168
9     | -7.4      | 9.128     | 12.336
10    | -7.4      | 10.291    | 12.551

Writing output ... done.

C:\Users\UIN_SuKa\Documents\DESI\redocking>dir
Volume in drive C is Windows
Volume Serial Number is A942-4480
```

Hasil docking ligan uji katekin dengan reseptor enzim tirosinase

```

C:\> Command Prompt

WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Output will be ligand2_out_ligand_01_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 878497064
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -8.5   |    0.000   |    0.000
  2   |    -8.2   |   14.372   |   16.300
  3   |    -7.8   |   13.771   |   16.311
  4   |    -7.6   |    8.679   |   11.260
  5   |    -7.5   |   14.106   |   16.188
  6   |    -7.4   |   12.658   |   14.972
  7   |    -7.3   |   15.005   |   17.130
  8   |    -7.3   |   17.804   |   19.172
  9   |    -7.2   |   15.262   |   17.375
 10   |    -7.1   |   14.707   |   16.982

writing output ... done.

C:\Users\UIN SuKa\Documents\DESI\redocking2>vina_split.exe --input ligand2_out
Prefix for ligands will be ligand2_out_ligand_01_out_ligand

```

Hasil docking ligan uji katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-8 dengan reseptor enzim tirosinase

```
Command Prompt
Output will be ligand1_out_ligand_01_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 542816168
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |   -8.7   |    0.000   |    0.000
  2   |   -8.6   |    6.430   |    9.710
  3   |   -8.5   |    2.607   |    6.298
  4   |   -8.3   |    3.756   |    7.803
  5   |   -8.3   |    6.853   |   11.311
  6   |   -7.7   |    3.666   |    5.943
  7   |   -7.6   |    3.661   |    6.336
  8   |   -7.6   |    8.132   |   11.369
  9   |   -7.5   |    6.109   |    9.346
 10   |   -7.4   |    9.188   |   11.827

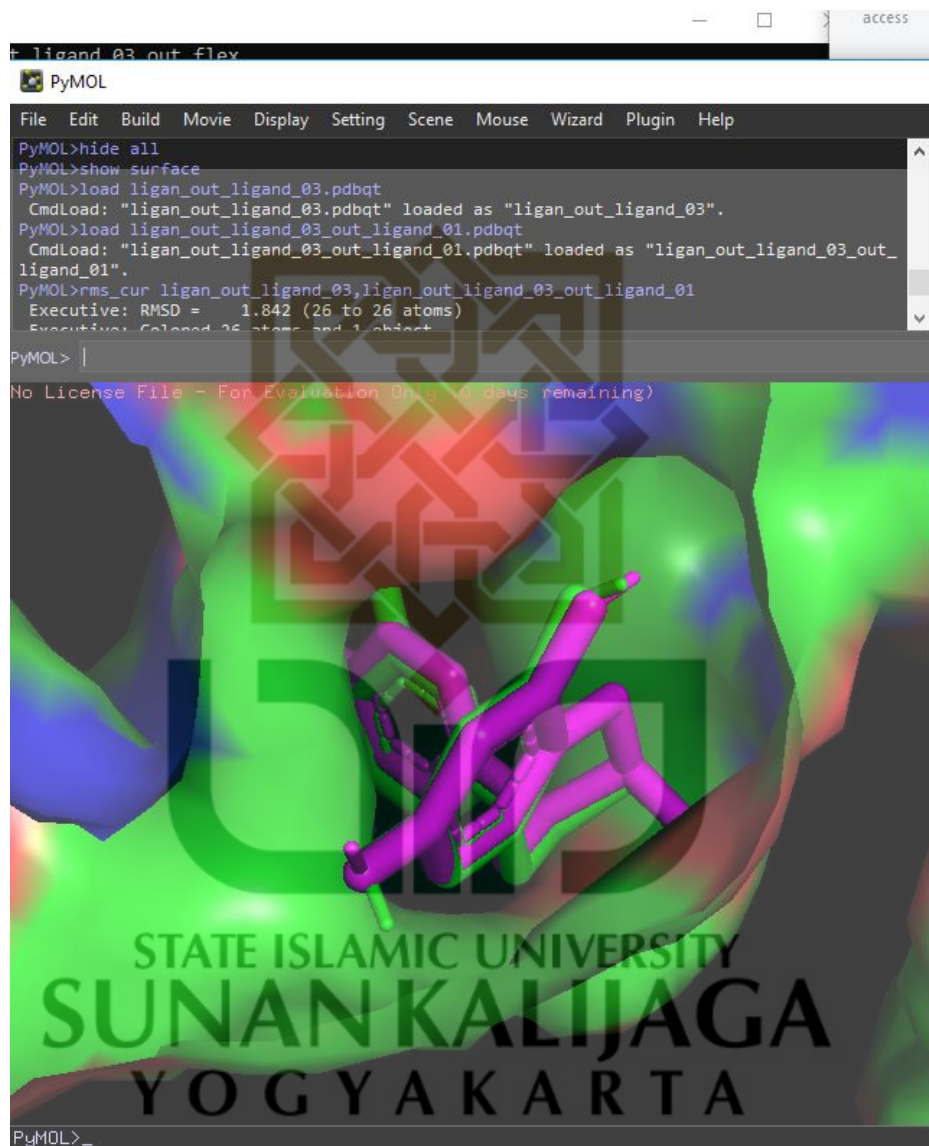
Writing output ... done.

C:\Users\UIN SuKa\Documents\DESI\redocking1>dir
Volume in drive C is Windows
Volume Serial Number is A942-4480
```

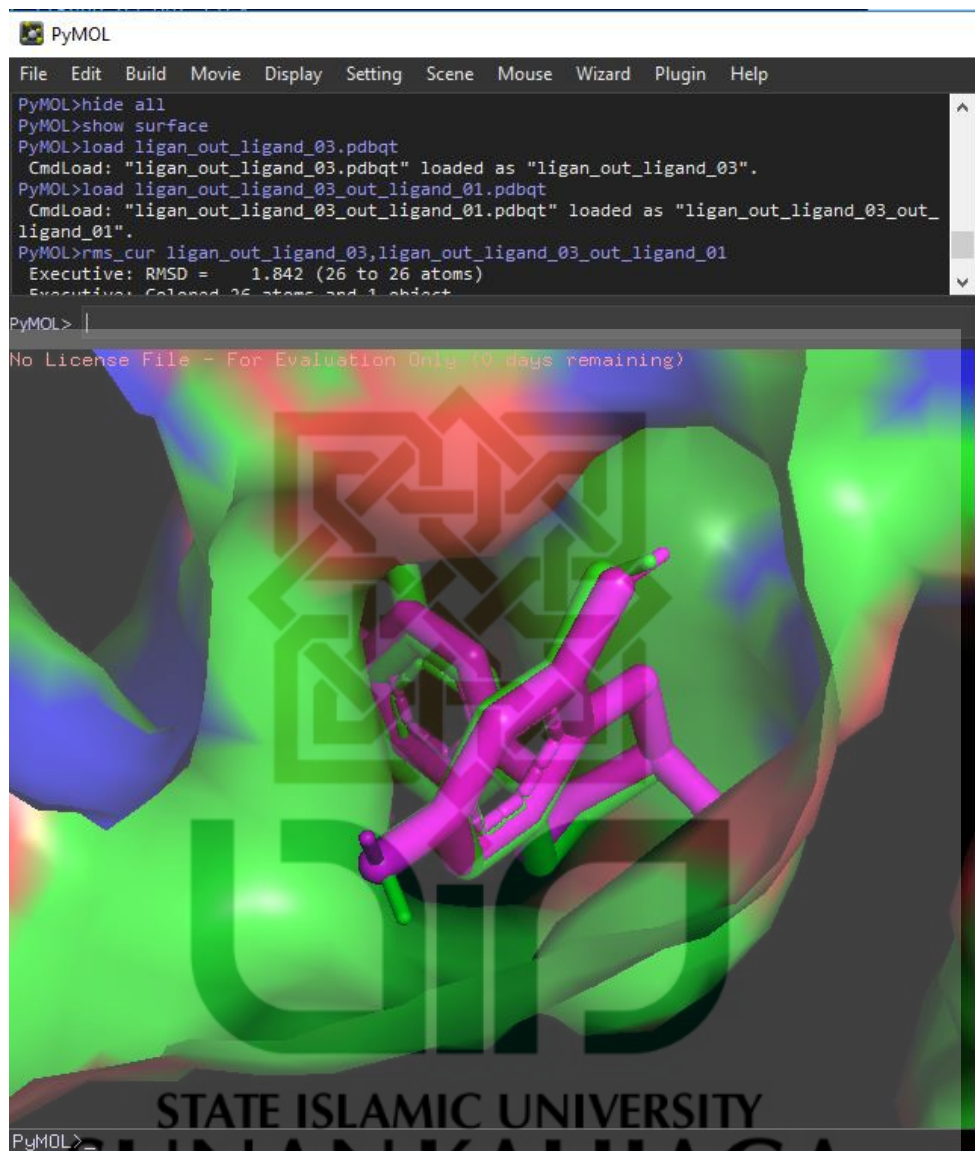
Hasil docking ligan uji katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-10
dengan reseptor enzim tirosinase

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Lampiran 3 Data perhitungan RMSD



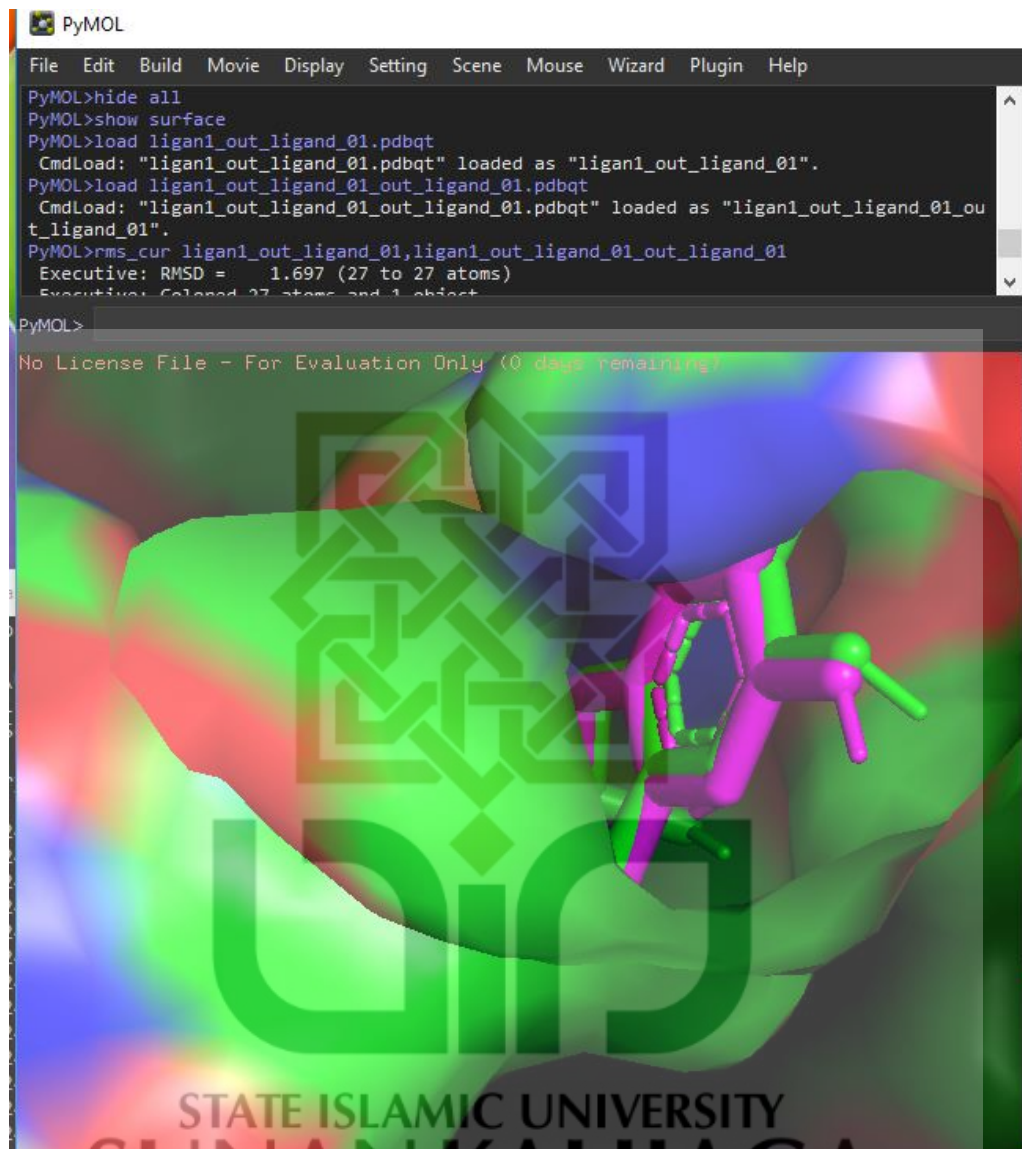
Hasil perhitungan RMSD *native ligand* uji katekin dengan resptor enzim tirosinase



Hasil perhitungan RMSD ligan uji katekin dengan resptor enzim tirosinase



Hasil perhitungan RMSD ligan uji katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-8 dengan resptor enzim tirosinase



Hasil perhitungan RMSD ligan uji katekin tersubstitusikan gugus Br posisi C-10 dengan resptor enzim tirosinase