

Potensi Antihyperpigmentasi Daun *Michelia Alba*: Studi *In Silico* Antihyperpigmentation Potential of *Michelia Alba* Leaves: In Silico Study

Felysia Isman¹, Paundra Rizky Pratama¹, Wahida Annisa Ermadayanti², Cici Muarifah², Arif Fadlan^{2*}

¹ Departemen Teknik Material dan Metalurgi, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya

² Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya

email: afadlan@chem.its.ac.id

(tanggal diterima: 8-3-2022 , tanggal disetujui: 27-9-2022)

INTISARI

Michelia alba secara empiris memberikan efek awet muda yang berhubungan dengan pembentukan melanin atau pigmen warna kulit oleh enzim tirosinase. Namun, hyperpigmentasi atau penggelapan kulit dan kelainan pigmen kulit lainnya seperti melasma dan bintik hitam dapat terjadi akibat pembentukan melanin yang berlebihan. Antihyperpigmentasi sintetik yang mampu menekan produksi melanin telah banyak digunakan, tetapi menunjukkan efek samping yang merugikan. Penelitian ini bertujuan mengkaji potensi *M. alba* sebagai agen antihyperpigmentasi alami.

Penelitian dilakukan secara *in silico* pada senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun *M. alba* melalui *molecular docking* terhadap enzim tirosinase (identitas PDB: 1BUG) yang dilanjutkan dengan analisis sifat fisikokimia dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET).

Hasil simulasi *molecular docking* senyawa *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β -elemena, α -humulena, dan nerolidol dalam daun *M. alba* terhadap 1BUG menunjukkan bahwa nerolidol, α -humulena, dan β -elemena memiliki skor penambatan yang lebih baik dari kontrol asam kojat dan hidrokuinon. Nerolidol, α -humulena, dan β -elemena berinteraksi dengan 1BUG melalui ikatan hidrogen, interaksi Van der Waals, dan interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Seluruh senyawa tidak melanggar aturan Lipinski dan Veber berdasarkan analisis sifat fisikokimia. Seluruh senyawa juga memiliki profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang baik berdasarkan parameter dalam masing-masing evaluasi tersebut dalam analisis ADMET.

Kata kunci : *Michelia alba*; antihyperpigmentasi; *molecular docking*; fisikokimia dan ADMET

ABSTRACT

Michelia alba empirically provides a youthful effect associated with the formation of melanin or skin pigment by tyrosinase enzyme. However, the excessive formation of melanin results in hyperpigmentation and various dermatological disorders such as freckles, melasma, and age spots. Synthetic antihyperpigmentation, which suppress melanin production, have been widely used, but have shown adverse side effects. This study aims to examine the potential of *M. alba* as a natural antihyperpigmentation agent.

The *in-silico* research was conducted on the compounds contained in *M. alba* leaves through molecular docking against tyrosinase enzyme (PDB ID: 1BUG) followed by analysis of physicochemical properties and absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles (ADMET).

The molecular docking results of *cis*-linalool oxide, *trans*-linalool oxide, linalool, β -elemene, α -humulene, and nerolidol in *M. alba* leaves against 1BUG indicated that nerolidol, α -humulene, and β -elemene showed lower docking scores than kojic acid and hydroquinone as controls. Nerolidol, α -humulene, and β -elemene interacted with 1BUG via hydrogen bonding, Van der Waals, and alkyl/ π -alkyl and π - π *stacking* interactions. All compounds did not violate Lipinski and Veber rules based on the analysis of physicochemical properties. All compounds also had good absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles based on the parameters in each of these evaluations in the ADMET analysis.

Keyword : *Michelia alba*; antihyperpigmentation; *molecular docking*; physicochemical and ADMET



1. PENDAHULUAN

Michelia alba, tanaman berbunga keluarga Magnoliaceae yang dikenal dengan nama cempaka putih atau bunga kantil, diketahui mengandung berbagai senyawa aktif seperti alkaloida, benzil, dan asam benzoik [1]. *M. alba* secara empiris telah digunakan untuk merawat kulit karena memberikan efek awet muda [2]. Penelitian mengungkap bahwa ekstrak *M. alba* dapat mengembalikan jumlah kolagen total dalam sel *human foreskin fibroblasts* (Hs68) dan menghambat ekspresi enzim tirosinase yang berhubungan erat dengan melanin atau pigmen warna kulit [2-5].

Melanin adalah pigmen utama pewarna kulit yang dihasilkan melalui melanogenesis oleh enzim tirosinase. Melanin terbentuk dari L-tirosina yang mengalami hidrosilasi menjadi 3,4-dihidroksifenilalanina dan kemudian teroksidasi lebih lanjut menjadi dopaquinona. Polarisasi spontan dopaquinona selanjutnya menghasilkan melanin [6,7]. Pembentukan melanin yang berlebihan menyebabkan terjadinya penggelapan kulit atau hiperpigmentasi, kelainan pigmen kulit (melasma) dan bintik hitam [8]. Hal ini selanjutnya dapat diatasi dengan penggunaan antihiperpigmentasi alami dari bahan alam atau sintetis.

Arbutin, asam kojat, dan hidroquinon adalah antihiperpigmentasi sintetis yang umum digunakan karena mampu menekan produksi melanin. Akan tetapi, agen antihiperpigmentasi ini menunjukkan efek samping yang beragam seperti bersifat sitotoksik dan menimbulkan dermatitis pada konsentrasi tinggi sehingga tidak memuaskan [9]. Antihiperpigmentasi alami selanjutnya menjadi target potensial untuk mengatasi kelemahan ini. Antihiperpigmentasi alami dilaporkan dapat mengatasi produksi melanin yang berlebihan secara efektif dan aman [10].

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan studi untuk mengungkap potensi *M. alba* sebagai agen antihiperpigmentasi alami. Dalam penelitian ini, potensi senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun *M. alba* dikaji secara *in silico*. Penelitian meliputi *molecular docking* senyawa-senyawa dalam daun *M. alba* terhadap enzim tirosinase dan analisis sifat fisikokimia dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) senyawa-senyawa tersebut.

2. METODE PENELITIAN

2. 1. ALAT DAN BAHAN

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 berlisensi resmi, perangkat online bebas akses MCULE dengan program *default* berupa Indigo, OpenBabel, ChemAxon, dan AutoDockTools [11], SwissADME [12], dan pkCSM [13]. Struktur senyawa kimia dalam daun *M. alba* berupa *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β -elemena, α -humulena, dan nerolidol [14], struktur protein *human tyrosinase* (PDB: 1BUG, resolusi 2,70 Å) (<https://www.rcsb.org>).



2. 2. CARA KERJA

Molecular docking

Molecular docking senyawa dalam daun *M. alba* dilakukan terhadap protein *human tyrosinase* (1BUG) dengan MCULE. Asam kojat dan hidrokuinon digunakan sebagai kontrol [9]. Struktur dua dimensi senyawa (2D mol) disiapkan dengan perangkat Indigo dalam MCULE melalui konversi struktur format SMILES atau InChI (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Struktur 2D mol selanjutnya dikonversi menjadi struktur tiga dimensi (3D mol) dengan OpenBabel atau ChemAxon dalam MCULE dan disimpan dalam bentuk PDBQT menggunakan AutoDockTools (parameter *default*) dalam MCULE. Protein 1BUG disiapkan dengan PyMOL melalui penghapusan molekul pelarut (air) dan *N*-feniltiourea (URS) (*native ligand*) yang kemudian diunggah dalam MCULE. Muatan Gasteiger dan atom-atom hidrogen polar selanjutnya ditambahkan kedalam struktur protein [15]. *Molecular docking* dilakukan pada koordinat X 23,129 Å, Y 101,558 Å, Z 2,507 Å. Hasil *molecular docking* dievaluasi dengan AutoDock Vina dalam MCULE (parameter *default*) untuk empat *pose* terbaik.

Analisis sifat fisikokimia dan ADMET

Analisis sifat fisikokimia dan ADMET senyawa dalam daun *M. alba* dilakukan dengan SwissADME [9] dan pkCSM [10].

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking

Studi *in silico* adalah penapisan maya melalui komputasi yang banyak digunakan dalam bidang penemuan obat (*drug discovery*) [16]. Studi *in vitro* dan *in vivo* selanjutnya digunakan untuk mengevaluasi hasil *in silico* [17]. Penapisan maya melalui *molecular docking* secara umum digunakan untuk menganalisis interaksi senyawa aktif dengan protein target [16,18,19,].

Molecular docking dalam penelitian dilakukan pada senyawa *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β -elemena, α -humulena, dan nerolidol yang terkandung dalam daun *M. alba* terhadap protein target *human tyrosinase* (1BUG) menggunakan perangkat *molecular docking* online MCULE. Penelitian dilakukan dengan kontrol berupa asam kojat dan hidrokuinon dan memberikan hasil empat *pose* terbaik untuk masing-masing senyawa dengan energi ikatan minimum. Skor penambatan yang menyatakan energi ikatan bernilai sebesar -4,4; -4,6; -4,1; -5,1; -5,2; -5,4 kkal/mol untuk *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β -elemena, α -humulena, dan nerolidol (Tabel 1). Skor penambatan asam kojat dan hidroquinon sebesar -4,1 kkal/mol dan -4,6 kkal/mol.

Skor penambatan nerolidol (-5,4 kkal/mol), α -humulena (-5,2 kkal/mol), dan β -elemena (-5,1 kkal/mol) lebih baik dari asam kojat (-4,1 kkal/mol) dan hidrokuinon (-4,6 kkal/mol). *cis*-Linalool oksida dengan skor penambatan -4,4 kkal/mol, lebih baik dari asam kojat, dan *trans*-linalool oksida dan linalool masing-masing dengan skor penambatan -4,6 kkal/mol dan -4,1 kkal/mol berturut-turut lebih baik dari hidroquinon dan asam kojat. Elfiky et al. (2017) menyatakan bahwa skor penambatan yang semakin negatif menggambarkan kekuatan ikatan dan interaksi yang lebih baik [20].



Tabel 1. Hasil *molecular docking* dan interaksi senyawa daun *M. alba* terhadap 1BUG

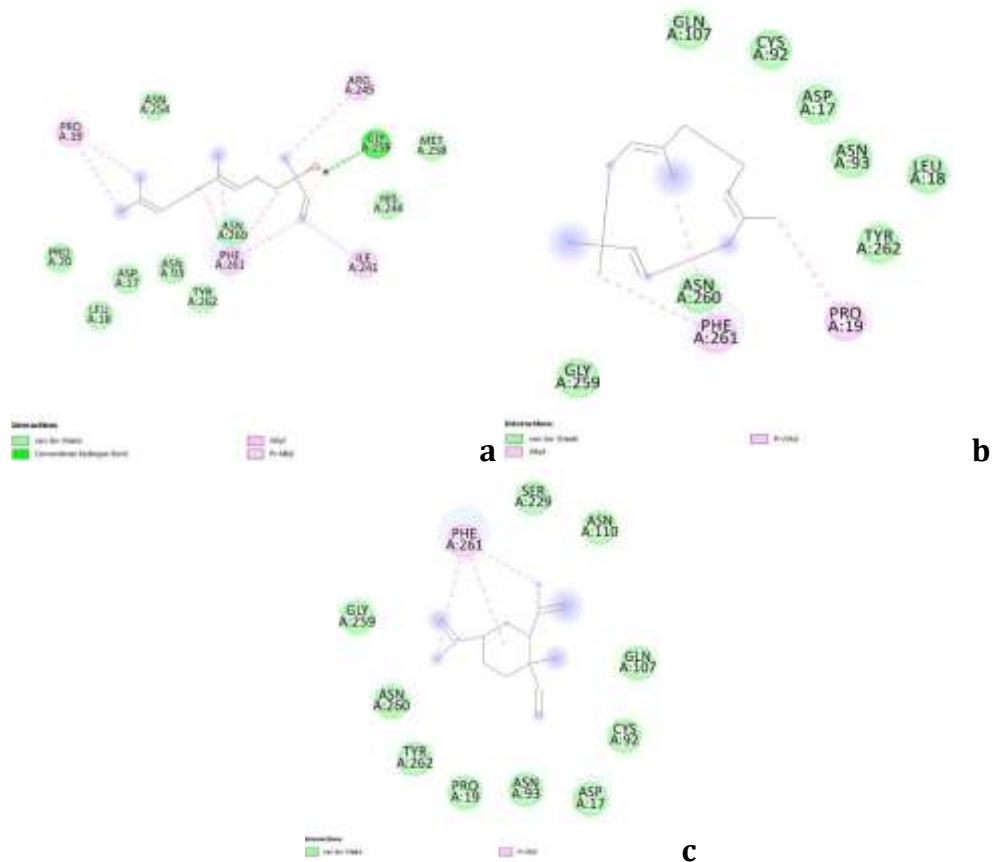
Senyawa	Skor <i>docking</i> (kcal/mol)	Ikatan hidrogen	Interaksi	
			Van der Walls	Alkil/ π -alkil (π - π stacking)
<i>cis</i> -Linalool oksida	-4,4	Asn-93	Pro-20, Asn-260, Leu-18, Asp-17, Tyr-262, Cys-92, Gln-107	Arg-245, His-244, Ile-241, Phe-261
<i>trans</i> -Linalool oksida	-4,6	Cys-92, Asn-93	Tyr-262, Gly-259, Asn-260, Leu-18	Phe-261, Pro-19
Linalool	-4,1	Asn-93	Gly-259, Asn-260, Tyr-262, Cys-92, Gln-107	Pro-19
β -Elemena	-5,1	-	Ser-229, Asn-110, Gln-107, Cys-92, Asp-17, Asn-93, Pro-19, Tyr-262, Asn-260, Gly-259	Phe-261
α -Humulena	-5,2	-	Gly-259, Asp-260, Tyr-262, Leu-18, Asn-93, Asp-17, Cys-92, Gln-107	Pro-19, Phe-261
Nerolidol	-5,4	Gly-259	Met-258, His-244, Asn-260, Asn-254, Asn-93, Tyr-262, Asp-17, Leu-18, Pro-20	Arg-245, Ile-241, Phe-261, Pro-19
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)

Skor penambatan nerolidol, α -humulena, dan β -elemena yang lebih rendah dari kontrol asam kojat dan hidroquinon mengindikasikan bahwa ketiga senyawa merupakan kandidat antihiperpigmentasi yang potensial.

Molecular docking dengan perangkat *Molegro Virtual Docker* terhadap protein tirosinase jamur dengan ligan alami tropolone (PDB ID: 2Y9X) mengungkap nerolidol memiliki energi MolDock sebesar -79,8 kkal/mol yang sebanding dengan kontrol asam kojat (-78,4 kkal/mol) dan tropolone (-79,7 kkal/mol) [21]. Studi *molecular docking* terbaru melaporkan bahwa senyawa puerarin dan daidzin dalam ekstrak *Pueraria lobata* memiliki afinitas ikatan terbaik terhadap *human tyrosinase* 1BUG (-3,18 kkal/mol dan -3,43 kkal/mol) [22]. Sementara itu *Cinnamomum camphora*, *Petroselinum crispum*, *Syzygium samarangense*, *Pittosporum senacia* subsp. *Senacia*, dan *S. coriaceum* dengan kandungan nerolidol dan α -humulena juga dilaporkan mampu menghambat enzim tirosinase dengan konsentrasi penghambatan sebesar 109,35-158,23 mg ekuivalen asam kojat/gram minyak atsiri [8]. Nerolidol dan β -elemena dalam *Lippia origanoides* dilaporkan pula dapat membentuk kompleks ion tembaga dan menghambat enzim tirosinase [21].

Interaksi dan mode ikatan senyawa pada 1BUG dapat diketahui melalui visualisasi hasil *molecular docking*. Senyawa daun *M. alba* berinteraksi dengan 1BUG melalui ikatan hidrogen, interaksi Van der Walls, dan interaksi alkil/ π -alkil dan π - π stacking sebagaimana dapat dilihat dalam Tabel 1. Nerolidol dengan skor penambatan paling rendah (-5,4 kkal/mol) berinteraksi dengan 1BUG melalui ikatan hidrogen dengan residu glisina-259.





Gambar 1. Visualisasi 2D hasil *molecular docking*. Nerolidol (a), α -humulena (b), dan β -elemena (c).

Nerolidol, α -humulena, dan β -elemena yang berpotensi sebagai antihiperpigmentasi selanjutnya juga berinteraksi secara Van der Waals melalui residu asparagina-260, glisina-259, tirosina-262, glutamina-107, dan sisteina-92 dalam 1BUG (Gambar 1). Residu fenilalanina-261 dalam 1BUG diketahui berikatan dengan nerolidol, α -humulena, dan β -elemena melalui interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Residu asparagina-260, glisina-259, dan fenilalanina-261 diduga berperan penting dalam interaksi senyawa dengan 1BUG. Analisis interaksi dan mode ikatan antara nerolidol, α -humulena, dan β -elemena dengan residu asam amino dalam 1BUG menunjukkan adanya hubungan dengan nilai skor penambatan yang lebih baik dari asam kojat. Nerolidol, α -humulena, dan β -elemena dalam daun *M. alba* merupakan kandidat agen antihiperpigmentasi potensial [21].

Analisis sifat fisikokimia dan ADMET

Hasil analisis sifat fisikokimia dengan SwissADME menunjukkan *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β -elemena, α -humulena, dan nerolidol berpotensi sebagai kandidat obat (Tabel 2). Semua senyawa memenuhi aturan Lipinski dengan berat molekul (BM) 154,25-222,37 Dalton (< 500 Dalton), akseptor ikatan hidrogen (HBA) 0-2 (< 10), donor ikatan hidrogen (HBD) 0-1 (< 5), dan

koefisien partisi oktanol/air (LogP) 1,38-4,53 (< 5) [23]. Semua senyawa memiliki penyerapan atau permeabilitas yang baik karena memenuhi seluruh kriteria aturan Lipinski [24]. Tabel 2 juga menunjukkan semua senyawa memiliki *rotatable bonds* 0-7 (<10) dan *topological surface area* 20,23 dan 29,46 Å² (<140 Å²) sehingga tidak melanggar aturan Veber [25]. Studi lanjut oleh Chander dkk. da tahun 2017 melaporkan 95% obat klinis memiliki BM 130–725, HBA 2–20, HBD 0–6, dan Log P -2 sampai 6,5. Berdasarkan hal tersebut, seluruh senyawa memenuhi kriteria sebagai kandidat obat.

Tabel 2. Sifat fisikokimia senyawa daun *M. alba*

Senyawa	BM	HBA	HBD	LogP	RB	TPSA
<i>cis</i> -Linalool oksida	170,25	2	1	1,88	2	29,46
<i>trans</i> -Linalool oksida	170,25	2	1	1,38	2	29,46
Linalool	154,25	1	1	2,59	4	20,23
β-Elemena	204,35	0	0	4,53	0	0,00
α-Humulena	204,35	0	0	4,53	0	0,00
Nerolidol	222,37	1	1	3,86	7	20,23

BM = berat molekul, HBA = akseptor ikatan hidrogen, HBD = donor ikatan hidrogen, MLogP = koefisien partisi oktanol/air, RB = ikatan yang dapat diputar, TPSA = *topological polar surface area*.

Hasil analisis ADMET untuk *cis*-linalool oksida, *trans*-linalool oksida, linalool, β-elemena, α-humulena, dan nerolidol menggunakan pkCSM (Tabel 3) menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki penyerapan yang baik dengan persentase 91,887-94,87% dan memenuhi kriteria (baik = >80%, jelek = <30%) [26]. *cis*-Linalool oksida dan *trans*-linalool oksida selanjutnya menunjukkan permeabilitas kulit yang baik dengan nilai log Kp -2,68 (<-2,5), sedangkan linalool, β-elemena, α-humulena, dan nerolidol memiliki permeabilitas kulit yang rendah dengan nilai log Kp >-2,5 [13]. Lebih lanjut, seluruh senyawa dapat terdistribusi secara merata dengan konsentrasi yang sama dalam plasma darah sebagaimana ditunjukkan oleh nilai VDss antara 0,084 hingga 0,601. Kriteria volume distribusi rendah apabila nilai VDss <-0,15 dan tinggi apabila >0,45 [13]. β-Elemena dan α-humulena memiliki volume distribusi yang tinggi dengan nilai log VDss 0,601 dan 0,505. Tabel 3 menginformasikan bahwa *cis*-linalool oksida dan *trans*-linalool oksida dapat terdistribusi dan menembus sawar darah otak dengan moderat yang ditandai dengan nilai log BB sebesar 0,217. Di sisi lain, linalool, β-elemena, α-humulena, dan nerolidol memiliki nilai log BB >0,3 sehingga mampu terdistribusi dan menembus sawar darah otak dengan baik. Parameter ini cukup penting dalam mengurangi efek samping dan toksisitas serta meningkatkan efikasi obat dengan aktivitas farmakologi dalam otak. Parameter logaritmik konsentrasi pada otak terhadap plasma ini dievaluasi secara *in vivo* dan dinyatakan sebagai log BB yang menyatakan distribusi baik apabila bernilai >0,3 dan jelek apabila bernilai <-1 [13].

Evaluasi metabolisme senyawa terhadap sitokrom P450 dalam hati penting dilakukan karena enzim ini berperan dalam detoksifikasi melalui oksidasi senyawa organik asing termasuk obat. Enzim ini juga diketahui berperan dalam ekskresi senyawa tersebut. Evaluasi metabolisme terhadap isoform sitokrom P2D6 (CYP2D6) mengindikasikan bahwa seluruh senyawa dapat dimetabolisme dan tidak mengalami kontra indikasi terhadap sitokrom P450 (Tabel 3).



Tabel 3. Sifat farmakokinetika (ADMET) senyawa daun *M. Alba*

Parameter	<i>cis</i> - Linalool oksida	<i>trans</i> - Linalool oksida	Linalool	β - Elemena	α - Humulena	Nerolidol
IA (human, %)	94,87	94,87	93,163	94,359	94,682	91,887
SP (log Kp)	-2,68	-2,68	-1,737	-1,279	-1,739	-1,477
VD _{ss} (log L/kg)	0,084	0,084	0,152	0,601	0,505	0,37
BBB (logBB)	0,217	0,217	0,598	0,809	0,663	0,652
CYP2D6 substrat	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP2D6 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
TC (log ml/min/kg)	1,297	1,297	0,446	0,251	1,282	1,739
OCT2 substrat	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
Toksistas Ames	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
LD ₅₀ (mg/kg)	1,917	1,917	1,704	1,535	1,766	1,58

IA = penyerapan intestinal, SP = permeabilitas kulit, VD_{ss} = volume distribusi *steady state*, BBB = sawar darah otak, CY = sitokrom, TC = *total clearance*, OCT2 = *renal organic cation transporter 2*; LD₅₀ = *oral rat acute toxicity*

Parameter ekskresi dievaluasi dengan melihat total clearance yang merupakan kombinasi ekskresi di hati dan empedu (*hepatic clearance*) serta ekskresi melalui ginjal (*renal clearance*). Nilai *total clearance* seluruh senyawa antara 0,251 hingga 1,739 dengan nerolidol lebih cepat diekskresikan dan β -elemena paling lambat diekskresikan dibandingkan senyawa yang lain. Selanjutnya, seluruh senyawa tidak berperan sebagai substrat OCT2 yang berperan penting dalam ekskresi obat dan senyawa endogen. Hal tersebut juga mengindikasikan bahwa seluruh senyawa tidak menimbulkan interaksi samping apabila bertemu dengan inhibitor OCT2.

Seluruh senyawa selanjutnya tidak bersifat mutagenik dan tidak bertindak sebagai karsinogen berdasarkan uji toksistas Ames yang dilakukan dengan bakteri. Uji toksistas akut per oral pada rodensia (LD₅₀) yang menyatakan konsentrasi senyawa yang menyebabkan kematian 50% hewan coba juga digunakan untuk mengevaluasi toksistas seluruh senyawa. LD₅₀ seluruh senyawa bernilai antara 1,535 hingga 1,917 mg/kg dan termasuk dalam kelompok cukup aman berdasarkan Badan Perlindungan Lingkungan Amerika Serikat [27].

Studi *molecular docking*, analisis interaksi dan mode ikatan, dan analisis sifat fisikokimia dan ADMET terhadap senyawa dalam daun *M. alba* menyatakan bahwa nerolidol, α -humulena, dan β -elemena merupakan senyawa aktif yang berpotensi sebagai agen antihiperpigmentasi. Seluruh senyawa dalam daun *M. alba* tidak melanggar aturan Lipinski dan Veber serta menunjukkan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksistas yang baik.

4. KESIMPULAN

Studi *in silico* melalui *molecular docking* terhadap senyawa aktif dalam daun *M. alba* terhadap protein target 1BUG telah dilakukan. Nerolidol, α -humulena, dan β -elemena memiliki skor penambatan yang lebih baik dari kontrol asam kojat dan hidrokuinon dengan interaksi melalui ikatan hidrogen, interaksi Van der Waals, dan interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Analisis fisikokimia dan ADMET



menyatakan bahwa seluruh senyawa memenuhi kriteria sebagai kandidat obat dengan profil ADMET yang baik.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia melalui skema Program Kreativitas Mahasiswa 2021.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Swantara, I. M. D., Bawa, I. G. A. G., Suparta, D. N., Agustina, K. K., Temaja, I. R. M. 2020. Identification Michelia alba barks extract using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and its antifungal properties to inhibit microbial growth. *Biodiversitas*. 21: 1541-1550.
- [2]. 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 inhbitor and antioxidant. *Bioorg. Med. Chem*. 18: 5241-5247.
- [3]. 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 metalloproteinased via MAP kinase pathway in human dermal fibroblast. *Food Chem. Toxicol*. 50: 4260-4269.
- [4]. Sari, W. Y., Yuliasuti, D., Ulfa, M. 2022. Kandungan fitokimia dan aktivitas antioksidan krim fraksi etanol kulit buah jeruk manis (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck). *J. Farmasi Indonesia*. 19: 69-79.
- [5]. Ansory, H. M., Fitriani, I. N. 2021. Efek reaksi isomerisasi pada miristisin terhadap potensinya sebagai tabir surya secara in-vitro. *J. Farmasi Indonesia*. 18: 48-54.
- [6]. Chávez-Béjar, M. I., Balderas-Hernandez, V. E., Gutiérrez-Alejandre, A., Martinez, A., Bolívar, F., Gosset, G. 2013. Metabolic engineering of Escherichia coli to optimize melanin synthesis from glucose. *Microb. Cell Factories*. 12: 108.
- [7]. Suryani, N., Indriatmoko, D. D., Mahmudah, A., Efendi, D. 2022. Penetapan kadar asam galat dan kuersetin serta aktivitas inhibisi enzim tyrosinase freeze dry jus buah jamblang (*Syzygium cumini* (L.) Skeels. *J. Farmasi Indonesia*. 19: 124-132.
- [8]. Jugreet, B. L., Ibrahime, S. K., Zengin, G., Abdallah, H. H., Mahomoodally, M. F. 2021. GC/MS Profiling, in vitro and in silico pharmacological screening and principal component analysis of essential oils from three exotic and two endemic plants from Mauritius. *Chem. Biodivers*. 18: e2000921.
- [9]. Owolabi, J. O., Fabiyi, O. S., Adelakin, L.A., Ekwerike, M. C. 2020. Effects of skin lightening cream agents – hydroquinone and kojic Acid, on the skin of adult female experimental rats. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 13: 283–289.
- [10]. Zhao, N., Su, X., Wang, Y., Chen, J., Zhuang, W. 2020. Traditional chinese herbal medicine for whitening. *Nat. Prod. Commun*. 15: 1-12.
- [11]. Kiss, R., Sandor, M., Szalal, F. A. 2012. <http://Mcule.com>: A public web service for drug discovery. *J. Cheminformatics*. 4: P17.



- [12]. Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2016. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 7: 42717.
- [13]. Pires, D. E. V., Blundell, T. L., Ascher, D. B. 2015. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J. Med. Chem.* 58: 4066–4072.
- [14]. 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. *J. Essent. Oil Res.* 4: 15-23.
- [15]. 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. *J. Comput. Chem.* 30: 2785–2791.
- [16]. Rudarapal, M., Chetia, D. 2020. Virtual screening, molecular docking and QSAR studies in drug discovery and development programme. *J. Drug Deliv. Ther.* 10:225-233.
- [17]. 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. *Front. Chem.* 8: 343.
- [18]. Listyani, T. A., Herowati, R., Djalil, A. D. 2019. Analisis *docking* molekuler senyawa derivate *phtalimide* sebagai inhibitor non-nukleosida HIV-1 *reverse transcriptions*. *J. Farmasi Indonesia.* 15: 123-134.
- [19]. Pratama, M. R. F., Pratomo, G. S. 2017. Pharmacophore optimization of berberine as HER2 inhibitor. *J. Farmasi Indonesia.* 14: 109-117.
- [20]. Elfiky, A. A., Mahdy, S. M., Elshemey, W. M. 2017. Quantitative structure-activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses. *J. Med. Virol.* 89: 1040-1047.
- [21]. da Silva, A. P., Silva, N. F., Andrade, E. H. A., Gratieri, T., Setzer, W. N., Maia, J. G. S., da Silva, J. K. R. 2017. Tyrosinase inhibitory activity, molecular docking studies and antioxidant potential of chemotypes of *Lippia organoides* (Verbenaceae) essential oils. *Plos ONE.* 12: e0175598.
- [22]. Gao, D., Kim, J. H., Kim, C. T., Jeong, W. S., Kim, H. M., Sim, J., Kang, J. S. 2021. Evaluation of anti-melanogenesis activity of enriched *Pueraria lobata* stem extracts and characterization of its phytochemical components using HPLC–PDA–ESI–MS/MS. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 8105.
- [23]. Lipinski, C. A. 2000, Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 44: 235–249.
- [24]. 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. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23 (SUPPL.): 3–25.
- [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. *J. Med. Chem.* 45: 2615–2623.
- [26]. Chander, S., Tang, C. R., Al-Maqtari, H. M., Jamalis, J., Penta, A., Ben Hadda, T., Sirat, H. M., Zheng, Y-T., Sankaranarayanan, M. 2017. Synthesis and study of



- anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorg. Chem.* 72: 74-79.
- [27]. Label Review Manual - Chapter 7: Precautionary Statements, EPA Washington DC, 2018. OPP Label Review Manual - Chapter 7 (epa.gov). diakses tanggal 06 Maret 2022.

