

NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING
DALAM MEMPREDIKSI AGEN *SKIN WHITENING* DARI
EKSTRAK DAUN KEMANG (*Mangifera caesia* Jack.)

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

LUTHFIYYAH MUTMA'INNAH

08061282126045

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking* Dalam Memprediksi Agen *Skin Whitening* Dari Ekstrak Daun Kemang (*Mangifera caesia* Jack.)

Nama Mahasiswa : Luthfiyyah Mutma'innah

NIM : 08061282126045

Jurusan : Farmasi

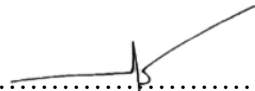
Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **16 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 Januari 2025

Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc.

NIP. 198605282012121005

(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.

NIP. 197010011999031003

(.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

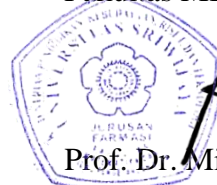
(.....)

2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.

NIP. 198803252015042002

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : *Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Skin Whitening Dari Ekstrak Daun Kemang (Mangifera caesia Jack.)*

Nama Mahasiswa : Luthfiyyah Mutma'innah

NIM : 08061282126045

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **10 Maret 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 10 Maret 2025

Ketua:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc.
NIP. 198605282012121005

(.....)

Pembahas:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(.....)

2. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

(.....)

3. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.
NIP. 198803252015042002

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Luthfiyyah Mutma'innah
NIM : 08061282126045
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 11 Februari 2025
Penulis,

A 10,000 Indonesian Rupiah postage stamp is shown, partially obscured by a large, stylized black ink signature. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA' and '10000'. The signature is written in a cursive, flowing style.

Luthfiyyah Mutma'innah
NIM. 08061182126015

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Luthfiyyah Mutma'innah
NIM : 08061282126045
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“*Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Skin Whitening Dari Ekstrak Daun Kemang (Mangifera caesia Jack.)*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 10 Maret 2025
Penulis,



Luthfiyyah Mutma'innah
NIM. 08061282126045

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

اللَّهُمَّ صَلِّ عَلَى سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ وَسَلِّمْ

“Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diriku sendiri, ayah, umi, saudari-saudariku, sahabat-sahabatku, almamater dan semua orang baik disekelilingku yang telah kebersamai, mendoakan, dan memberikan semangat di setiap langkah perjalanan ini.

Terima kasih atas segala cinta, doa, dan dukungan yang tiada henti”

“I only intend reform to the best of my ability. My success comes only through Allah. In Him I trust and to Him I turn.” (Q.S. Hud:88)

“and he who treads the path in search of knowledge, Allah would make that path easy, leading to Paradise for him” (H.R Muslim no.2699)

Motto:

“A rejection, a loss, a delay isn’t always a deprivation, it is indeed Allah’s divine help to protect you, give you better and reward you.”

من جدّ وجد ومن صبر ظفر ومن سار على الدرب وصل

“Those who work hard will succeed, those who endure will prevail, and those who stay on the path will arrive.”

Song by Hong Dae Kwang – Take My Hand

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur dipanjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala, Tuhan Semesta Alam yang melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi berjudul "***Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Skin Whitening Dari Ekstrak Daun Kemang (Mangifera caesia Jack.)***". Shalawat serta salam selalu dilimpahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu'Alaihi Wassalam, Allahumma solli 'alaa Muhammad, wa 'alaa aali Muhammad.

Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, yang dengan berkat ridho, rahmat, dan kehendak-Nya yang tiada batas, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar. Hanya dengan izin-Nya, penulis mampu memperoleh ilmu yang berharga, serta diberikan kemudahan dan kelancaran dalam setiap langkah yang diambil.
2. Baginda Nabi Muhammad Shalallahu 'Alayhi Wassala, yang telah memberikan suri tauladan yang sempurna bagi umatnya dengan akhlak mulia, keteladanan hidup, dan perjuangan yang tak kenal lelah telah menjadi sumber inspirasi dan motivasi dalam menjalani hidup yang penuh tantangan ini.
3. Kedua orang tua penulis, Ayah Saparudin dan Umi Ida Laila yang sangat penulis cintai dan selalu tanpa henti memberikan doa, nasihat, motivasi, cinta, kasih sayang, semangat, serta perhatian moril dan materil yang luar biasa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
4. Kedua saudaraku, Ayuk Ifah (Aliifah Khoirunnisa') dan Tia (Muthii'ah Kamiilah) yang tak henti memberi semangat dan dukungan, sehingga penulis

bisa menyelesaikan skripsi dengan hati yang damai. Semoga kita selalu saling mendukung dan diberkahi dalam setiap langkah.

5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing I dalam segala hal selama masa perkuliahan beserta Ibu Galih Pratiwi (Istri) yang selalu mendoakan dan memberikan ilmu dan meluangkan waktunya untuk memberikan motivasi, dukungan, nasihat, bimbingan serta berbagai saran dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si dan Ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembahas dan penguji, atas saran dan nasihat dengan penuh pengertian yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
9. Ibu Apt. Annisa Amriani S., M.Farm. selaku Dosen Wali penulis yang telah memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasi selama perkuliahan ini.
10. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
11. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan dan telah mempermudah urusan penulis dari awal perkuliahan hingga penulis mendapatkan gelar S.Farm.
12. Sahabat-sahabat penulis (AAIB) yaitu Anggun Wafiq Nurhaliza, Anggi Dwi Cahyani, dan Berliana Bornhard yang telah bersama penulis dari jauh sebelum memasuki dunia perkuliahan hingga saat ini selalu berusaha ada, memberikan

semangat, melewati suka duka kehidupan, dan menghibur dengan canda tawa yang tidak akan pernah dilupakan. Semoga hubungan kita selalu terjaga dengan baik, dan kita terus meraih pencapaian-pencapaian masing-masing di masa depan.

13. Sahabat SMA penulis, Wanda Eka Syafrilla, meskipun kita tidak selalu bertemu dan berhubungan setiap saat, tetapi silaturahmi yang terjalin tetap erat dan penuh makna. Terima kasih atas kehadiran dalam setiap kenangan dan dukungan yang tidak pernah pudar. Terima kasih telah menjaga persahabatan ini meski jarak dan waktu memisahkan. Semoga kita selalu diberikan kesempatan untuk terus bersilaturahmi dan meraih kesuksesan bersama di masa depan.
14. Sahabat-sahabat penulis (SALAMOMO) yaitu Rissa, Rahmah, Nathasya, Melinda, Cahya, dan Kinanti yang selalu berjuang bersama sejak awal perkuliahan hingga penulis berhasil melewati suka duka di farmasi, selalu berbagi cerita, memberikan motivasi dan semangat serta menghibur dengan canda tawa yang tidak akan pernah dilupakan. Semoga kita selalu berhubungan baik sampai kapanpun dengan pencapaian masing-masing.
15. Pihak yang selalu mendukung dan memberi semangat, meskipun tidak selalu hadir secara fisik. Peran dalam bentuk doa dan motivasi menjadi bagian penting dalam perjalanan ini. Semoga hubungan baik dapat terus terjalin dan kita dapat mencapai impian masing-masing di masa depan.
16. Terima kasih kepada saudara seper-asuhanku yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan ini. Kepada Kak Wulan, Nai, dan Aya, yang selalu ada dan memberikan banyak dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Semoga perjalanan hidup kita, baik di dunia perkuliahan maupun kehidupan setelahnya, senantiasa berjalan lancar dan diberkahi.
17. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
18. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

19. Terakhir, terima kasih kepada diriku sendiri yang telah mampu melewati segala rintangan dan tantangan dalam perjalanan ini. Terima kasih telah tetap berjuang, tidak menyerah, dan terus berusaha menyelesaikan skripsi dengan penuh semangat. Terima kasih juga atas ketekunan dan kerja keras yang telah dilakukan, meski banyak halangan rintangan yang dihadapi, rasa ragu dan hampir menyerah yang muncul atas kejadian menyangkut penelitian tugas akhir. Terima kasih "Innah" telah menunjukkan tekad yang kuat untuk tetap tegak berdiri pada setiap kegagalan dan selalu berusaha menjadi lebih baik. Semoga setiap usaha yang telah dilakukan membawa hasil yang bermanfaat dan menjadi langkah awal untuk meraih tujuan yang lebih besar.

Penulis sangat berterima kasih dan bersyukur atas segala hal bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang.

Inderalaya, 10 Maret 2025
Penulis,

Luthfiyyah Mutma'innah
NIM. 08061282126045

Network Pharmacology dan Molecular Docking Dalam Memprediksi Agen Skin Whitening Dari Ekstrak Daun Kemang (Mangifera caesia Jack.)

**Luthfiyyah Mutma'innah
08061282126045**

ABSTRAK

Skin whitening telah menjadi tren global dan banyak digunakan dalam standar kecantikan di berbagai budaya, tetapi produk ini sering menimbulkan efek samping seperti masalah dermatologis dan toksisitas. Upaya dalam mengurangi risiko ini digunakan alternatif bahan alam daun kemang (*Mangifera caesia* Jack.) yang lebih aman. Senyawa bioaktifnya dapat menghambat aktivitas tirosinase dan mengatur pembentukan melanin menjadikannya potensial sebagai *skin whitening*. Penelitian ini mengeksplorasi kandungan senyawa daun kemang sebagai *skin whitening* dengan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*. Pendekatan ini dapat mengetahui potensi interaksi senyawa bioaktif dengan protein potensial. Analisis senyawa fitokimia dilakukan menggunakan LC-HRMS. Protein target diprediksi melalui SwissTargetPrediction dan GeneCards. PPI dan CPI dianalisis menggunakan Cytoscape, STRING, dan STITCH. Analisis *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina. Hasil *network pharmacology* mengidentifikasi 10 target protein utama yaitu MAPK1, KIT, dan TNF dengan 9 senyawa potensial. Hasil *molecular docking* menunjukkan berpotensi dengan nilai *binding affinity* berturut turut antara myricitrin-MAPK1 sebesar -9,479, naringenin-KIT sebesar -9,275, serta afzelin-TNF sebesar -6,567. Ketiga senyawa membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang mirip dengan resveratrol dan senyawa ligan alami serta menghasilkan nilai *binding affinity* yang lebih kecil dari resveratrol dan senyawa ligan alami. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kemang berpotensi sebagai agen *skin whitening* alami.

Kata kunci: *Mangifera caesia* Jack., *molecular docking*, *network pharmacology*, pemutih kulit, *skin whitening*

Network Pharmacology and Molecular Docking In Predicting Skin Whitening Agents From Kemang Leaf Extract (*Mangifera caesia* Jack.)

Luthfiyyah Mutma'innah
08061282126045

ABSTRACT

Skin whitening has become a global trend and is widely used as a standard of beauty in various cultures, but these products often lead to side effects such as dermatological issues and toxicity. Efforts to reduce these risks involve the use of alternative natural ingredients, such as kemang leaf (*Mangifera caesia* Jack.) which is considered safer. The bioactive compounds in kemang leaf can inhibit tyrosinase activity and regulate melanin formation, making it a potential skin whitening agent. This study explores the bioactive compounds in kemang leaf for skin whitening using network pharmacology and molecular docking approaches. These approaches can reveal potential interactions between bioactive compounds and target proteins. Phytochemical analysis was conducted using LC-HRMS. Target proteins were predicted through SwissTargetPrediction and GeneCards. PPI and CPI were analyzed using Cytoscape, STRING, and STITCH. Molecular docking analysis was performed using AutoDock Vina. The network pharmacology identified 10 major target proteins, including MAPK1, KIT, and TNF, with 9 potential compounds. The molecular docking results showed strong potential with binding affinity values of -9.479 for myricitrin-MAPK1, -9.275 for naringenin-KIT, and -6.567 for afzelin-TNF. These three compounds formed hydrogen bonds and hydrophobic interactions similar to resveratrol and its natural ligand compounds, with binding affinities lower than resveratrol and natural ligands. The results of this study suggest that kemang leaf extract holds potential as a natural skin whitening agent.

Keywords: *Mangifera caesia*, molecular docking, network pharmacology, skin whitening

DAFTAR ISI

Halaman

| | |
|--|---|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI..... | iii |
| HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH..... | iv |
| HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS | v |
| HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| ABSTRAK | xi |
| <i>ABSTRACT</i> | xii |
| DAFTAR ISI..... | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xvi |
| DAFTAR TABEL..... | xvii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xix |
| DAFTAR SINGKATAN | xx |
| DAFTAR ISTILAH | xxiii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| BAB II TINJUAN PUSTAKA..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1 Tanaman Kemang..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.2 Kandungan Senyawa Fitokimia Daun Kemang | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.3 Pemanfaatan Daun Kemang.. | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2 <i>Skin Whitening</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.1 Definisi <i>Skin Whitening</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.2 Melanogenesis..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.3 Mekanisme <i>Skin Whitening Agent</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3 Senyawa Pembanding..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4 Protein Target | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.1 Enzim MAPK1..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.2 Reseptor KIT | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.3 Protein TNF..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5 Reseptor | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5.1 Macam-macam Reseptor..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5.2 Interaksi Obat dengan Reseptor | Error! Bookmark not defined. |
| 2.6 <i>Network Pharmacology</i> | Error! Bookmark not defined. |

| | | |
|---------|---|---|
| 2.7 | <i>Molecular Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.8 | Sumber Informasi <i>Database</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.8.1 | <i>Database</i> Protein dan Ligan.. | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9 | Aplikasi Perangkat Lunak | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.1 | PASS <i>Online</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.2 | SwissTargetPrediction | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.3 | STITCH..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.4 | STRING | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.5 | SwissADME..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.6 | Cytoscape | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.7 | PyMOL..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.8 | AutoDock Vina | Error! Bookmark not defined. |
| 2.9.9 | BIOVIA..... | Error! Bookmark not defined. |
| BAB III | METODE PENELITIAN | Error! Bookmark not defined. |
| 3.1 | Waktu dan Tempat Penelitian | Error! Bookmark not defined. |
| 3.2 | Alat dan Bahan | Error! Bookmark not defined. |
| 3.2.1 | Alat..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.2.2 | Bahan | Error! Bookmark not defined. |
| 3.3 | Eksplorasi Komponen Senyawa Daun Kemang dan Target Potensial yang Berkaitan dengan Aktivitas <i>Skin Whitening</i> ... Error! | Bookmark not defined. |
| 3.3.1 | Determinasi Sampel | Error! Bookmark not defined. |
| 3.3.2 | Ekstraksi Sampel..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.3.3 | Analisis Profil Senyawa Menggunakan LC-HRMS | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4 | Analisis Interaksi Senyawa dengan Pendekatan <i>Network Pharmacology</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.1 | Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit pada Daun Kemang | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.2 | Prediksi Protein Target pada Daun Kemang..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.3 | Pengumpulan Target Daun Kemang pada Penyakit | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.4 | Analisis Interaksi Protein-Protein | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.5 | Analisis Interaksi Protein-Senyawa | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4.6 | Visualisasi dan Analisis Data Menggunakan Cytoscape | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5 | <i>Molecular Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5.1 | Preparasi Struktur Ligan | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5.2 | Preparasi Protein | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5.3 | Validasi Metode (<i>Redocking</i>) | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5.4 | Simulasi <i>Cross Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5.5 | Analisis Hasil Simulasi <i>Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 3.5.6 Analisis Farmakofor dan Kompleks Ikatan Ligan-Reseptor..... | Error! Bookmark not defined. |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1 Eksplorasi Komponen Senyawa dari Daun Kemang dan Target Potensial dalam Aktivitas <i>Skin Whitening</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.1 Determinasi Tanaman Daun Kemang . | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.2 Karakterisasi Ekstrak Daun Kemang .. | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.3 Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit Menggunakan <i>PASS Online</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.4 Hasil Prediksi Target Senyawa Melalui <i>SwissTargetPrediction</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.5 Hasil Pengumpulan Protein Target <i>Skin Whitening</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.2 Analisis Interaksi Molekuler Senyawa Dengan Target Potensial Dalam Aktivitas <i>Skin Whitening</i> Berbasis <i>Network Pharmacology</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.2.1 Hasil <i>Protein Protein Interaction</i> (PPI) Menggunakan <i>STRING</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.2.2 Hasil <i>Compound Protein Interaction</i> (CPI) Menggunakan <i>STITCH</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.2.3 Hasil Analisis <i>GO/KEGG Enrichment</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.2.4 Visualisasi Hasil Analisis <i>Network Pharmacology</i> Menggunakan <i>Cytoscape</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.3 Interaksi Kimia Daun Kemang Sebagai Agen <i>Skin Whitening</i> Melalui Pendekatan Analisis <i>In Silico</i> Studi Komputasi..... | Error! Bookmark not defined. |
| 4.3.1 <i>Molecular Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.3.2 Analisis Hasil <i>Docking</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 4.3.3 Analisis Farmakofor dan Kompleks Ikatan Ligan-Reseptor..... | Error! Bookmark not defined. |
| BAB V PENUTUP..... | Error! Bookmark not defined. |
| 5.1 Kesimpulan..... | Error! Bookmark not defined. |
| 5.2 Saran | Error! Bookmark not defined. |
| DAFTAR PUSTAKA | 5 |
| LAMPIRAN..... | Error! Bookmark not defined. |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP..... | Error! Bookmark not defined. |

DAFTAR GAMBAR

Halaman

- Gambar 1. Tanaman kemang (a) Pohon kemang (b) Daun kemang (c) Daun kemang dalam jarak dekat (d) Buah kemang... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 2. Morfologi daun kemang**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 3. Hasil pigmentasi yang terlihat dari sintesis dan distribusi melanin dalam melanosit di lapisan dermis kulit..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 4. Jalur pensinyalan pembentukan melanosit..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 5. Struktur resveratrol.....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 6. Jenis-jenis reseptor dalam mekanisme transduksi sinyal **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 7. Visualisasi struktur *family* A, B dan C **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 8. Visualisasi masing-masing klasifikasi LGICs . **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 9. (A) Struktur NRs (B) Mekanisme regulasi *nuclear receptors* oleh ligan (C) Diagram skematik yang menggambarkan prinsip modulasi reseptor selektif**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 10. Interseksi protein target pada *skin whitening* (TSW) dan daun kemang (STDK)**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 11. Visualisasi PPI melalui situs STRING..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 12. Visualisasi CPI melalui situs STITCH..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 13. Visualisasi KEGG *enrichment* terhadap PPI.... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 14. Alur KEGG *pathway enrichment* dengan tingkat signifikansi tertinggi dari TNF *signaling pathway*, MAPK *signaling pathway*, dan melanogenesis *signaling pathway* **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 15. Plot KEGG *pathway enrichment* (a) TNF *signaling pathway* (b) melanogenesis *signaling pathway* (c) MAPK *signaling pathway***Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 16. Plot GO BP *enrichment* (a) TNF *signaling pathway* (b) melanogenesis *signaling pathway* (c) MAPK *signaling pathway***Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 17. Visualisasi PPI *network pharmacology* dengan Cytoscape **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 18. Visualisasi CPI *network pharmacology* dengan Cytoscape..... **Error! Bookmark not defined.**

- Gambar 19. Visualisasi *network pharmacology* daun kemang terhadap aktivitas *skin whitening***Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 20. Visualisasi hasil *cross docking* senyawa uji dengan nilai *binding affinity* terendah, (A) MAPK1 (enzim)-myricitrin, (B) KIT (reseptor)-naringenin, (C) TNF (protein)-afzelin....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 21. Perbandingan struktur ligan alami, resveratrol, dan naringenin. **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 22. Visualisasi pengikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik pada (a) MAPK-myricitrin (b) KIT-naringenin (c) TNF-afzelin..... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 23. Analisis farmakofor dan kompleks ikatan, (a) MAPK1 (enzim) - myricitrin, (B) KIT (reseptor)-naringenin, (C) TNF (protein)-afzelin.....**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR TABEL

Halaman

- Tabel 1. Aktivitas senyawa fitokimia daun kemang **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 2. Perbedaan *family* A, B, dan C dalam GPCRs **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 3. Klasifikasi LGICs**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 4. Kategori modulator NRs**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 5. Hasil persen rendemen ekstrak daun kemang **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 6. Lima belas senyawa hasil LC-HRMS dengan area maksimal tertinggi**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 7. Data interseksi protein target TSW dalam STDK **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 8. Hasil analisis PPI menggunakan STRING..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 9. Pemetaan protein target berdasarkan *pathway* aktivitas *skin whitening***Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 10. Hasil analisis PPI *network pharmacology* dengan Cytoscape **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 11. Hasil analisis CPI *network pharmacology* dengan Cytoscape..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 12. Daftar struktur 3D ligan**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 13. Hasil prediksi senyawa terhadap permeabilitas kulit..**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 14. Hasil prediksi toksisitas**Error! Bookmark not defined.**

- Tabel 15. Data protein yang digunakan dalam *docking*..... **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 16. Hasil *redocking***Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 17. Hasil *cross docking* senyawa uji**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 18. Visualisasi 2D dan 3D interaksi residu asam amino dengan nilai *binding affinity* dan RMSD terendah**Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 19. Hasil perbandingan interaksi protein-ligan uji dengan nilai *binding affinity* dan RMSD terendah.....**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

- Lampiran 1. Skema Kerja Umum**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 2. Skema *Network Pharmacology***Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 3. Skema *Molecular Docking***Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 4. Hasil Determinasi Tanaman Daun Kemang **Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 5. Persentase Bobot Rendemen Ekstrak Kental Daun Kemang **Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 6. Daftar Senyawa Fitokimia Daun Kemang Hasil Analisis dengan LC-HRMS**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 7. Hasil Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Daun Kemang Melalui *PASS Online***Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 8. Hasil Prediksi Protein Target Senyawa Daun Kemang dengan *SwissTargetPrediction*.....**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 9. Hasil Prediksi Protein Target *Skin Whitening* dengan *GENECARDS*.....**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 10. Struktur 3D Protein.....**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 11. Hasil Visualisasi *Cross Docking* Senyawa Uji dengan Tiap Protein**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 12. Nilai *Binding Affinity Cross Docking* Menggunakan *AutoDock Vina***Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 13. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Residu Asam Amino Menggunakan *BIOVIA*.....**Error! Bookmark not defined.**
- Lampiran 14. Hasil Residu Asam Amino**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------------------|---|
| ADMET | : Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas |
| AF-1 | : <i>Activation Function-1</i> |
| AF-2 | : <i>Activation Function-2</i> |
| AM1 | : Austin Model 1 |
| AMPA | : <i>α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid Receptor</i> |
| AR | : <i>Androgen Receptor</i> |
| ATP | : <i>Adenosine triphosphate</i> |
| Ca ²⁺ | : Ion kalsium |
| CADD | : <i>Computer-Aided Drug Design</i> |
| cAMP | : <i>Cyclic adenosine monophosphate</i> |
| CPI | : <i>Compound Protein Interaction</i> |
| CYP1A1 | : <i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1</i> |
| DBD | : <i>DNA Binding Domain</i> |
| DCT | : <i>Dopachrome Tautomerase</i> |
| DHI | : <i>dihydroxyindole</i> |
| DHICA | : <i>5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| DPPH | : <i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i> |
| ED ₅₀ | : <i>Effective dose for 50% of the population</i> |
| ER | : <i>Estrogen Receptor</i> |
| FDR | : <i>False Discovery Rate</i> |
| FGF | : <i>Fibroblast Growth Factor</i> |
| FWHM | : <i>Full Width Half Maximum</i> |
| GABA | : <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> |
| GDP | : Guanosin difosfat |
| GO | : <i>Gene Ontology</i> |
| GPCRs | : <i>G-Protein-Coupled Receptors</i> |
| gPOD | : <i>Guaiacol Peroxidase</i> |
| GPX | : Glutation Peroksidase |
| GR | : <i>Glucocorticoid Receptor</i> |
| GSH | : <i>Growth Stimulating Hormone</i> |
| GTP | : Guanosin trifosfat |
| H ₂ O ₂ | : Hidrogen Peroksida |
| IC ₅₀ | : <i>Inhibition Concentration 50%</i> |
| kcal/mol | : <i>kilocalorie per mol</i> |
| KD | : Konstanta Disosiasi |
| KEGG | : <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i> |
| kHz | : KiloHertz |
| KIT | : <i>Receptor Tyrosine Kinase</i> |
| kJ/mol | : Kilojoule per mol |
| LBD | : <i>Ligand Binding Domain</i> |

| | |
|---------------------|--|
| LC-HRMS | : <i>Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| L-DOPA | : <i>L-3,4-dihidroksifenilalanin</i> |
| LGICs | : <i>Ligand-Gated Ion Channels</i> |
| Log K _{ow} | : <i>Octanol/water partition coefficient logarithm</i> |
| Log K _p | : <i>Permeability coefficient logarithm</i> |
| LXR | : <i>Liver X Receptor</i> |
| LXRMs | : <i>Selective Liver X Receptor Modulators</i> |
| MAPK1 | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase 1</i> |
| mg QE/g | : <i>milligram Quercetin Equivalent per gram</i> |
| mg/mL | : <i>milligram per mililiter</i> |
| MITF | : <i>Microphthalmia-Associated Transcription Factor</i> |
| MLPH | : <i>Melanophilin</i> |
| MMP1 | : <i>Matrix Metallopeptidase 1</i> |
| MOE | : <i>Molecular Operating Environment</i> |
| m-RNA | : <i>messenger-Ribonucleic Acid</i> |
| MSH | : <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i> |
| MW | : <i>Molecular Weight</i> |
| MYO5A | : <i>Myosin 5A</i> |
| nAChR | : <i>Nicotinic Acetylcholine Receptor</i> |
| nAChR | : <i>Neuronal nicotinic acetylcholine receptors</i> |
| ng GAE/g | : <i>nanogram gallic acid equivalent per gram</i> |
| NMDA | : <i>N-metil-D-aspartat</i> |
| NMR | : <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> |
| NRs | : <i>Nuclear Reseptors</i> |
| Pa | : <i>Potential activity</i> |
| PAL RSI | : <i>Prep and Load Robotic Sample Injector</i> |
| PASS | : <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> |
| PDB | : <i>Protein Data Bank</i> |
| PDBID | : <i>Protein Data Bank Identifier</i> |
| PMEL | : <i>Premelanosome protein</i> |
| PPAR | : <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i> |
| PPARMs | : <i>Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulators</i> |
| PPI | : <i>Protein Protein Interaction</i> |
| ppm | : <i>part per million</i> |
| PR | : <i>Progesterone Receptor</i> |
| <i>p-value</i> | : <i>probability-value</i> |
| RAMPs | : <i>Receptor Activity Modifying Proteins</i> |
| Rg | : <i>Radius of Gyration</i> |
| RMSD | : <i>Root Mean Square Deviation</i> |
| RMSF | : <i>Root Mean Square Fluctuation</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SAR | : <i>Structure Activity Relationship</i> |
| SARMs | : <i>Selective Androgen Receptor Modulators</i> |
| SERMs | : <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> |

| | |
|---------------|--|
| SGRMs | : <i>Selective Glucocorticoid Receptor Modulators</i> |
| SMILES | : <i>Simplified Molecular Input Line Entry Specification</i> |
| SPRMs | : <i>Selective Progesterone Receptor Modulators</i> |
| STDK | : <i>Senyawa Target Daun Kemang</i> |
| STITCH | : <i>Search Tool for Interactions of Chemicals</i> |
| STRING | : <i>Search Tool for Retrieval Interaction of Genes/Proteins</i> |
| STRMs | : <i>Selective Thyroid Hormone Receptor Modulators</i> |
| TM | : <i>Transmembran</i> |
| TNF | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> |
| TR | : <i>Thyroid Hormone Receptor</i> |
| TSW | : <i>Target Skin Whitening</i> |
| TYR | : <i>Tyrosine</i> |
| TYRP-1 | : <i>Tyrosinase-Related Protein 1</i> |
| UAE | : <i>Ultrasonic Assisted Extraction</i> |
| UHPLC | : <i>Ultra-High Performance Liquid Chromatography</i> |
| UV | : <i>Ultraviolet</i> |
| VDR | : <i>Vitamin D Receptor</i> |
| VDRMs | : <i>Selective Vitamin D Receptor Modulators</i> |
| VEGF | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> |
| VIP | : <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i> |

DAFTAR ISTILAH

- Blind Docking* : Metode *docking* molekuler tanpa informasi awal tentang lokasi pengikatan ligan pada target
- Clustering Coefficient* : Ukuran yang menunjukkan banyaknya simpul dalam suatu graf cenderung membentuk kelompok atau klaster yang menggambarkan tingkat keterhubungan antar *node* dalam suatu jaringan
- Co-expression* : Hubungan antara ekspresi dua atau lebih gen yang menunjukkan bahwa mereka diaktifkan atau dinonaktifkan secara bersamaan yang mungkin menunjukkan interaksi atau keterkaitan fungsional
- Continous* : Jenis pemetaan dalam Cytoscape yang digunakan untuk data numerik yang memiliki rentang nilai tertentu dengan perubahan nilai mempengaruhi visualisasi secara bertahap, seperti gradasi warna atau ukuran elemen
- Conventional Hydrogen Bond* : Interaksi non-kovalen antara donor hidrogen (seperti -OH atau -NH) dengan akseptor elektronegatif (seperti O atau N)
- Dimer : Struktur yang terbentuk dari dua molekul identik atau berbeda yang berikatan secara kovalen atau non-kovalen
- Discrete* : Jenis pemetaan dalam Cytoscape yang digunakan untuk data kategori dengan setiap kategori diberikan tampilan yang berbeda, seperti warna atau bentuk yang unik, seperti *node* dengan jenis "protein" berwarna hijau, sedangkan *node* "gen" berwarna kuning
- Docking Spesifik* : Metode *docking* molekuler yang mempertimbangkan lokasi dan interaksi spesifik antara ligan dan target
- Edges* : Garis/sisi yang menghubungkan dua *nodes* dalam graf dan mewakili hubungan atau interaksi
- Eksitasi : Kondisi saat reseptor mengalami aktivasi akibat interaksi dengan obat, memicu respons biologis
- Flex-rigid Docking* : Metode *docking* dengan satu molekul tetap kaku (*rigid*) sementara molekul lainnya fleksibel
- Fusi Gen : Penggabungan dua gen untuk menghasilkan protein gabungan dengan fungsi baru

| | |
|----------------------------------|--|
| <i>Gene Co-occurrence</i> | : Kecenderungan dua gen untuk hadir bersama-sama dalam berbagai organisme atau kondisi, yang bisa mengindikasikan adanya hubungan fungsional |
| Graf | : Graf adalah sebuah kumpulan <i>nodes</i> (simpul) dalam bidang dua dimensi yang terhubung oleh sejumlah garis (sisi) |
| Hidrolisis | : Reaksi kimia yang memecah molekul menggunakan air, sering terjadi dalam metabolisme dan pemecahan senyawa kompleks |
| Hipergraf | : Graf yang satu sisinya (<i>hyperedge</i>) dapat menghubungkan lebih dari dua simpul (<i>nodes</i>) sekaligus |
| Inhibisi | : Proses penghambatan aktivitas enzim atau reseptor, mengurangi atau menghentikan suatu respons biologis |
| Interferensi Isobarik | : Gangguan dalam analisis massa yang terjadi ketika dua atau lebih ion dengan rasio massa terhadap muatan (m/z) yang sama saling bercampur |
| Lingkungan gen | : Kedekatan fisik atau fungsional dari gen-gen dalam genom |
| m/z | : Rasio massa suatu ion terhadap muatannya |
| Multigraf | : Graf yang dapat memiliki lebih dari satu sisi (<i>edges</i>) antara dua simpul (<i>nodes</i>) yang sama. |
| <i>Nodes</i> | : Titik/simpul dalam graf yang mewakili objek |
| <i>Passthrough</i> | : Jenis pemetaan dalam Cytoscape yang meneruskan nilai asli dari data tanpa perubahan yang digunakan untuk menampilkan label atau identitas elemen secara langsung |
| <i>Pi-Alkyl Interaction</i> | : Interaksi antara sistem pi dari cincin aromatik dengan gugus alkil non-aromatik |
| <i>Pi-Donor Hydrogen Bond</i> | : Jenis ikatan hidrogen dengan sistem elektron pi bertindak sebagai donor elektron terhadap atom hidrogen yang terikat pada gugus elektrofilik |
| <i>Pi-Pi Stacked Interaction</i> | : Interaksi antara dua cincin aromatik yang tersusun sejajar atau hampir sejajar yang terjadi akibat gaya tarik menarik antara elektron pi dalam sistem aromatik |
| <i>Pi-Sigma Interaction</i> | : Interaksi antara orbital pi dari suatu cincin aromatik atau ikatan rangkap dengan orbital sigma dari gugus non-aromatik |

- Second messenger* : Molekul kecil dalam sel yang menyampaikan sinyal dari reseptor ke target intraseluler untuk memicu respons biologis
- Sinaps : Struktur tempat komunikasi antar neuron yang memungkinkan transmisi sinyal melalui zat kimia (neurotransmitter) atau listrik.
- Sinaptik : Berhubungan dengan sinaps, yaitu proses atau mekanisme yang terjadi di dalam atau melibatkan sinaps untuk transmisi sinyal antar neuron.
- Textminning* : Proses ekstraksi informasi penting, seperti kelompok interaksi protein, dari teks ilmiah dengan menggunakan teknik analisis data dan pemrosesan bahasa alami yang memungkinkan penemuan pola dan hubungan antargen
- Transmisi : Proses penyampaian sinyal atau informasi, biasanya dalam konteks sistem saraf atau seluler

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fenomena *skin whitening* telah menjadi tren global dalam industri kecantikan. Banyak orang menggunakan produk pemutih kulit untuk mencerahkan kulit yang sering dikaitkan dengan standar kecantikan pada budaya tertentu (Pollock *et al.* 2021). Penggunaan produk pemutih kulit di kalangan wanita, terutama di Afrika, Asia, dan negara lainnya cukup tinggi dengan prevalensi 25% hingga 96%. Banyak yang percaya kulit putih dapat meningkatkan harga diri, kecantikan, dan peluang dalam pernikahan serta pekerjaan (Alatawi dan ALShahrani, 2020).

Agen pemutih kulit bekerja dengan menargetkan melanosit aktif dan menghambat melanogenesis melalui berbagai mekanisme seperti penghambatan tirosinase, transfer melanosit, percepatan turnover epidermal, dan antioksidan. Namun, penggunaan produk pemutih kulit yang tersedia di pasaran memiliki beberapa masalah kontroversial dan keraguan mengenai keamanan bagi penggunanya. Hal ini disebabkan oleh penambahan bahan kimia pemutih yang berbahaya dalam produk kosmetik (Comstock dan Gold, 2021; Hanif *et al.* 2020; Naidoo *et al.* 2016).

Sekitar 60% dari mereka yang menggunakan produk pemutih melaporkan berbagai dampak negatif yang dialami seperti masalah dermatologis, neurotoksisitas, kerusakan ginjal akibat merkuri, dan dampak imunotoksik lainnya

(Alatawi dan ALShahrani, 2020). Hal ini perlu adanya pemanfaatan bahan alam yang memiliki kemampuan memutihkan kulit sebagai alternatif dalam mengurangi efek negatif tersebut yakni daun kemang (*Mangifera caesia* Jack.).

Daun kemang (*Mangifera caesia* Jack.) diketahui memiliki kandungan senyawa aktif beragam yang memiliki kemampuan memutihkan kulit diantaranya flavonoid dan asam galat (Fitmawati *et al.* 2020; Resida *et al.* 2021). Flavonoid dapat mengatur pembentukan melanin, pigmen warna pada kulit, melalui pengaruhnya terhadap faktor transkripsi MITF dan enzim melanositik seperti tirosinase, DCT2, dan TYRP-1 (Liu-Smith dan Meyskens, 2016). Asam galat terbukti memiliki potensi yang sangat baik dalam menghambat aktivitas tirosinase dengan nilai IC₅₀ untuk asam galat adalah 0,130 mg/mL. Melalui penghambatan tirosinase, asam galat dapat mengurangi produksi melanin, yang berkontribusi pada pemutihan kulit (Zarei dan Shahzir, 2024).

Network pharmacology mengacu pada integrasi jaringan aksi obat dan jaringan biologis, yang menganalisis interaksi obat dengan titik atau modul tertentu dari jaringan ini dan dapat digunakan untuk membangun jaringan obat, penyakit, dan obat-obatan (Chu dan Miao, 2019). Konsep kunci dalam farmakologi jaringan adalah "target jaringan". Target jaringan mengacu pada kumpulan gen dan protein yang saling terkait dan terlibat dalam suatu penyakit tertentu. Pemahaman target jaringan dapat membantu manusia dalam merancang obat yang secara spesifik menargetkan jaringan, sehingga efek samping obat dapat diminimalkan (Li, 2021).

Pendekatan *network pharmacology* melibatkan analisis jaringan untuk menentukan protein-protein signifikan dalam pengobatan penyakit, lalu

mengidentifikasi senyawa yang dapat menargetkan protein tersebut. Metode ini melibatkan senyawa yang bekerja pada beberapa target (*multicomponent-network target*) (He *et al.* 2021). Sementara itu, *molecular docking* adalah metode komputasi untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dan biomolekul target (protein) dengan tujuan mensimulasikan pengikatan dan memprediksi orientasi terbaik ligan di situs pengikatan protein (Coumar, 2021). Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, daun kemang berpotensi sebagai agen *skin whitening* tetapi belum pernah adanya pelaporan terkait analisis protein molekuler yang diprediksi memiliki interaksi dengan senyawa daun kemang. Penelitian ini meliputi analisis dengan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*. Kombinasi metode dengan pendekatan ini dilakukan untuk memprediksi interaksi molekuler ekstrak daun kemang serta mengevaluasi potensi interaksi senyawanya terhadap protein target yang memiliki keterkaitan dengan aktivitas *skin whitening*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil eksplorasi senyawa fitokimia dari ekstrak etanol daun kemang menggunakan LC-HRMS serta target potensial yang berkaitan dengan aktivitas *skin whitening*?
2. Bagaimana potensi interaksi senyawa bioaktif dengan protein reseptor dan protein enzim dari ekstrak etanol daun kemang yang berkaitan dengan aktivitas *skin whitening* melalui pendekatan *network pharmacology*?
3. Bagaimana potensi interaksi senyawa bioaktif dari ekstrak etanol daun kemang terhadap residu asam amino reseptor dan enzim potensial yang

berperan dalam aktivitas agen *skin whitening* melalui pendekatan *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil eksplorasi senyawa fitokimia dari ekstrak etanol daun kemang menggunakan LC-HRMS serta target potensial yang berkaitan dengan aktivitas *skin whitening*.
2. Mengetahui potensi interaksi senyawa bioaktif dengan protein reseptor dan protein enzim dari ekstrak etanol daun kemang yang berkaitan dengan aktivitas *skin whitening* melalui pendekatan *network pharmacology*.
3. Mengetahui potensi interaksi senyawa bioaktif dari ekstrak etanol daun kemang terhadap residu asam amino reseptor dan enzim potensial yang berperan dalam aktivitas agen *skin whitening* melalui pendekatan *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini di bidang akademik khususnya kefarmasian yakni sebagai referensi untuk pengembangan obat baru dari bahan alam. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan terkait inovasi baru dalam terapi alternatif sebagai agen *skin whitening*, sehingga berpotensi menjadi terobosan dalam industri kecantikan dan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adini, I., Adini, A., Bazinet, L., Watnick, R.S., Bielenberg, D.R. & D'Amato, R. J. (2015). Melanocyte pigmentation inversely correlates with MCP-1 production and angiogenesis-inducing potential. *FASEB*, **29(2)**: 662–670. <https://doi.org/10.1096/fj.14-255398>.
- Alatawi, Z. & ALShahrani, M. (2020). Self-use of skin-bleaching products among women attending a family medicine clinic: A cross-sectional study. *JDDS*, **24(2)**: 125-129. <https://doi.org/10.4103/jdds.jdds.13.18>.
- Alonso, C., Carrer, V., Espinosa, S., Zanuy, M., Córdoba, M., Vidal, B., *et al.* (2019). Prediction of the skin permeability of topical drugs using in silico and in vitro models. *EUFEPS*, **136(104945)**: 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.023>.
- Ardiansyah, D., Setiani, L.A. & Hakim, A.R. (21-22 Oktober 2021). *Utilization of graph theory modelling in searching potential Indonesian medicine plants as antihypertension*. The International Conference on Natural Sciences, Mathematics, Application, and Technology Proceedings, Manado, Indonesia.
- Arung, E.T., Kusuma, I.W., Fatriasari, W., Kuspradini, H., Shimizu, K., Kim, Y., *et al.* (Eds.). (2024). *Biomass-based cosmetics: research trends and future outlook*. Springer Nature Singapore, Singapura, Singapura.
- Arwansyah, A., Ambarsari, L. & Sumaryada, T.I. (2014). Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *CB*, **1(1)**: 11–19. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>.
- Astuti, R.T., Perdana, A.W., Kusuma, B., Yufidasari, H.S., Bhawiyuga, A. & Hermosaningtyas, A.A. (2022). Potential inhibition of twenty natural compound from marine algae against main protease (Mpro) Sars-CoV-2 and human maltase-glucoamylase: A preliminary in silico study. *IJOB*, **6(1)**: 1–9. <https://doi.org/10.47007/ijobb.v6i1.122>.
- Aziz, A., Andrianto, D. & Safithri, M. (2022). Molecular docking of bioactive compounds from wungu leaves. *IJPST*, **9(2)**: 96–107. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v9i2.36219>.
- Balamurugan, S., Krishnan, A.T., Goyal, D., Chandrasekaran, B. & Pandi, B. (Eds.). (2021). *Computation in bioinformatics: Multidisciplinary applications*. John Wiley & Sons, Hoboken, Amerika Serikat.
- Basha, S.A.A., Yunoos, M. & Ahmed, J. (2018). PASS: A computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. *IAJPR*, **8(6)**: 1441-1445. [10.5281/zenodo.2531163](https://doi.org/10.5281/zenodo.2531163).

- Basuki, S.A. & Melinda, N. (Februari 2017). *Prediksi mekanisme kerja obat terhadap reseptornya secara in silico (studi pada antibiotika sefotaksim)*. Prosiding Rapat Kerja Fakultas Ilmu Kesehatan 2017, Malang, Indonesia.
- Buanasari, F.Y. & Chakim, A. (2019). Potensi metode ultrasonic-assisted extraction (UAE) dalam mengekstrak senyawa aktif dari bahan alam. *JFSI*, **2(1)**: 106–112. <https://journal.stifera.ac.id/index.php/jfsi/article/view/15>.
- Burger, P., Landreau, A., Azoulay, S., Michel, T. & Fernandez, X. (2016). Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. *Cosmetics*, **3(36)**: 1-24. <https://doi.org/10.3390/cosmetics3040036>.
- Burris, T.P., Solt, L.A., Wang, Y., Crumbley, C., Banerjee, S., Griffett, K., *et al.* (2013). Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. *Pharmacol Rev.*, **65(2)**: 710–778. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006833>.
- Chang, T.S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *IJMS*, **10(6)**: 2440–2475. <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>.
- Chu, K. & Miao, M. (12-14 April 2019). *Mechanism and target spot of burn and burn treatment based on network pharmacology*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Comstock, J. & Gold, M.H. (Eds.). (2021). *Cosmeceuticals*. Karger Medical and Scientific Publishers, Basel, Swiss.
- Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A.L., Harris, R., Goodsell, D.S. & Olson, A.J. (2010). Virtual screening with autodock: Theory and practice. *Expert Opin. Drug Discov.*, **5(6)**: 597–607. <https://doi.org/10.1517/17460441.2010.484460>.
- Coumar, M.S. (Ed.). (2021). *Molecular docking for computer-aided drug design: fundamentals, techniques, resources and applications*. Elsevier, London, Inggris.
- Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.*, **47(1)**: 357–364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
- Daina, A., Przewosny, M.T. & Zoete, V. (Eds.). (2024). *Open access databases and datasets for drug discovery*. Wiley-VCH, Weinheim, Jerman.
- Darsono, B.S., Hikmat, A. & Soekmadi, R. (2022). Ethnobotany of kemang (*Mangifera kemanga* Blume.) as identity flora of Bogor regency. *Media Konservasi*, **27(2)**: 34–41. <https://doi.org/10.29244/medkon.27.2.34-41>.

- Delinasios, G.J., Karbaschi, M., Cooke, M.S. & Young, A.R. (2018). Vitamin E inhibits the UVAI induction of “light” and “dark” cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. *Sci. Rep.*, **8(1)**: 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18924-4>.
- D’Mello, S., Finlay, G., Baguley, B. & Askarian-Amiri, M. (2016). Signaling pathways in melanogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, **17(7)**: 1-18. <https://doi.org/10.3390/ijms17071144>.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F. & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and python bindings. *J. Chem. Inf. Model.*, **61(8)**: 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.
- El, I.M., Eşme, A., Hakmaoui, Y., Ríos-Gutiérrez, M., Aitouna, A.O., Salah, M., *et al.* (2021). Divulging the various chemical reactivity of trifluoromethyl-4-vinyl-benzene as well as methyl-4-vinyl-benzene in [3+2] cycloaddition reactions. *J. Mol. Graph. Model.*, **102(3)**: 101-115. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107760>.
- Fadlan, A. & Nusantoro, Y.R. (2021). The effect of energy minimization on the molecular docking of acetone-based oxindole derivatives. *JKPK*, **6(1)**: 69-77. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v6i1.45467>.
- Fernández-del-Campo-García, M.T., Casas-Ferreira, A.M., Rodríguez-Gonzalo, E. & Pavón, J.L.P. (2024). Combining orbitrap-HRMS acquisition modes and direct injection by a guard column for targeted analysis of underivatized amino acids in urine. *Microchem. J.*, **196(109663)**: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109663>.
- Filimonov, D. & Poroikov, V. (2008). Probabilistic approaches in activity prediction. In Varnek, A. & Tropsha, A., (Eds.), *Chemoinformatics approaches to virtual screening*. 182-216. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Inggris.
- Fiske, A., Wasnik, S. & Sabale, D.V. (2021). A systematic review on skin whitening product. *IJPSRR*, **71(1)**: 102-116. <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2021.v71i01.013>.
- Fitmawati, F. & Hayati, I. (2018). *Mangifera of Sumatra*. UR Press, Pekanbaru, Indonesia.
- Fitmawati, F., Resida, E., Kholifah, S.N., Roza, R.M., Almurdati, M. & Emrizal, E. (2020). *Phytochemical screening and antioxidant profiling of Sumatran wild mangoes (Mangifera spp.): a potential source for medicine antidegenerative effects*. *F1000Research*. **220(9)**: 1-15. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22380.3>.

- Foreman, J.C. & Johansen, T. (Eds.) (2003). *Textbook of receptor pharmacology*. Edisi Ke-2. CRC Press, Danvers, Amerika Serikat.
- Frimayanti, N., Lukman, A. & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 protease. *Chempublish J.*, **6(1)**: 54–62. <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>.
- Frohman, M.A. (2015). The phospholipase D superfamily as therapeutic targets. *Trends Pharmacol. Sci.*, **36(3)**: 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.01.001>.
- Fujii, T., Kogawa, T., Dong, W., Sahin, A.A., Moulder, S., Litton, J.K., *et al.* (2017). Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann. Oncol.*, **28(10)**: 2420–2428. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx397>.
- Galaz, P., Barra, R., Figueroa, H. & Mariqueo, T. (2015). Advances in the pharmacology of LGICs auxiliary subunits. *Pharmacol. Res.*, **101(2015)**: 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.026>.
- Gilmour, N., Kimber, I., Williams, J. & Maxwell, G. (2019). Skin sensitization: Uncertainties, challenges, and opportunities for improved risk assessment. *Contact Dermatitis*, **80(3)**: 195–200. <https://doi.org/10.1111/cod.13167>.
- Gondokesumo, M.E., Sumitro, S.B., Handono, K., Pardjianto, B., Widowati, W. & Utomo, D.H. (2020). A computational study to predict wound healing agents from the peel of the mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Extract. *Int. J. Bioautomation*, **24(3)**: 265–276. <https://doi.org/10.7546/ijba.2020.24.3.000607>
- Goswami, A.K. (2024). *Medicinal inorganic chemistry: metal-based drugs and metal complexes for therapeutic applications*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, Berlin, Jerman.
- Hanif, N., Al-Shami, A.M.A., Khalid, K.A. & Hadi, H.A. (2020). Plant-based skin lightening agents: A review. *TJP*, **9(1)**: 54–60. <https://doi.org/10.31254/phyto.2020.9109>.
- He, Y., Sun, M.M., Zhang, G.G., Yang, J., Chen, K.S., Xu, W.W., *et al.* (2021). Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **425(6)**: 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>.
- Hossain, M.R., Ansary, T.M., Komine, M. & Ohtsuki, M. (2021). Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. *Int. J. Mol. Sci.*, **22(3970)**: 1-22. <https://doi.org/10.3390/ijms22083970>.

- Hu, S., Chen, Y., Zhao, B., Yang, N., Chen, S., Shen, J., *et al.* (2020). KIT is involved in melanocyte proliferation, apoptosis and melanogenesis in the rex rabbit. *PeerJ*, **8(1)**: 1-16. <https://doi.org/10.7717/peerj.9402>.
- Istiqomah, N. & Fatikasari, S. (2023). Kajian in silico daun sungkai (*Peronema canescens*) dalam menghambat enzim lanosterol 14- α demethylase jamur *Candida albicans*. *IJPE*, **3(1)**: 131-142. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i1.19135>.
- Kaczor, A.A. (Ed.). (2024). *Protein-protein docking: Methods and protocols*. Springer US, Newyork, Amerika Serikat. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3985-6>.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M. & Ishiguro-Watanabe, M. (2023). KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research*, **51(1)**: 587–592. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac963>.
- Karp, P.D., Midford, P.E., Caspi, R. & Khodursky, A. (2021). Pathway size matters: the influence of pathway granularity on over-representation (enrichment analysis) statistics. *BMC Genomics*, **22(1)**, 191. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07502-8>.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (Ed.) (2017). *Farmakope herbal indonesia*. Edisi ke-2. Kementrian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Khan, T. & Raza, S. (Eds.). (2023). *Computational toxicology for drug safety and a sustainable environment*. Bentham Science Publishers, Singapura, Singapura.
- Khanna, A., Nayyar, A., Kumar, M., Barachi, M.E. & Jain, S. (Ed.). (2024). *Artificial intelligence and machine learning in drug design and development*. Wiley-Blackwell, New Jersey, Amerika Serikat.
- Kiernan, J. (2015). *Histological and histochemical methods*. Edisi ke-5. Scion Publishing, Oxfordshire, Inggris.
- Kiezel-Tsugunova, M., Kendall, A.C. & Nicolaou, A. (2018). Fatty acids and related lipid mediators in the regulation of cutaneous inflammation. *Biochem. Soc. Trans.*, **46(1)**: 119–129. <https://doi.org/10.1042/BST20160469>.
- Kong, X., Shi, Y., Yu, S., Liu, J. & Xia, F. (2019). Academic social networks: Modeling, analysis, mining and applications. *J. Netw. Comput. Appl.*, **132(1)**: 86–103. <https://doi.org/10.1016/j.jnca.2019.01.029>.

- Kunkel, J., Balaji, P. & Dongarra, J. (Eds.). (2016). *High performance computing*. Springer, Berlin, Jerman.
- Lambert, D. (2004). Drugs and receptors. *BJA Educ.*, **4(6)**: 181–184. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh049>.
- Li, B., Mei, H., Zhou, Z., Yang, J., Zhang, Y. & Qi, F. (2024). The main causes and corresponding solutions of skin pigmentation in the body. *JDSC*, **1(2)**: 100020. <https://doi.org/10.1016/j.jdsct.2024.100020>.
- Li, S. (Ed.). (2021). *Network pharmacology*. Tsinghua University Press, Beijing, Tiongkok.
- Lin, M.H., Hung, C.F., Sung, H.C., Yang, S.C., Yu, H.P. & Fang, J.Y. (2021). The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. *JFDA*, **29(1)**: 15–38. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.1151>.
- Ling, Q.X. (2024). 'In silico models for skin permeability prediction – alternative ways to replace animal testing'. *Doctoral dissertation*. Ph.D. University of Huddersfield, Huddersfield, Inggris.
- Liu, H., Huang, X., Li, Y., Xi, K., Han, Y., Mao, H., *et al.* (2022). TNF signaling pathway-mediated microglial activation in the PFC underlies acute paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors in mice. *BBI*, **100(5)**: 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.006>.
- Liu-Smith, F. & Meyskens, F.L. (2016). Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma. *Mol. Nutr. Food Res.*, **60(6)**: 1264–1274. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500822>.
- Lu, L., Zhu, S., Zhang, H. & Zhang, S. (2013). Improvement of antioxidative activity of resveratrol by elongating conjugated chain: A DFT theoretical study. *Comput. Theor. Chem.*, **1019(2013)**: 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.06.019>.
- Ma, Y. & Chang, H. (2024). SIRT7 inhibits melanin synthesis of PIG1 and PIG3V by suppressing the succinylation of EZR. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, **17(2024)**: 1495–1504. <https://doi.org/10.2147/CCID.S462280>.
- MacLeod, J.M. & Rosei, F. (2011). Directed assembly of nanostructures. In Andrewa, D.L., Scholes, G.D. & Wiederrecht, G. P. (Eds.). *Comprehensive nanoscience and technology*. 13-68. Elsevier, Amsterdam, Belanda. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374396-1.00098-2>.
- Malikhana, A., Yuniastuti, A., Susanti, R. & Nugrahaningsih, W.H. (16 September 2021). *Studi in silico potensi senyawa bioaktif gambeli (Dioscorea esculenta)*

sebagai ligan pada reseptor G6PD dan PTPN1. Prosiding Seminar Nasional Biologi Ke-9, Semarang, Indonesia.

- Massotte, D. & Kieffer, B.L. (2005). Structure—function relationships in g protein-coupled receptors: Ligand binding and receptor activation. In Devi, L.A. (Ed.). *The g protein-coupled receptors handbook*. 3–31. Humana Press, Totowa, Amerika Serikat. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-919-6_1.
- Motta, M., Pannone, L., Pantaleoni, F., Bocchinfuso, G., Radio, F.C., Cecchetti, S., *et al.* (2020). Enhanced MAPK1 function causes a neurodevelopmental disorder within the RASopathy clinical spectrum. *AJHG*, **107**(3): 499–513. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.018>.
- Muliasari, H., Sari, L.P.I. & Hakim, A. (2022). Solvent optimization for extraction *Mesua ferrea* L. leaves as an antioxidant using simplex lattice design method. *DJPS*, **5**(1): 34-44. <https://doi.org/10.24252/djps.v5i1.29302>.
- Mulyaningsih, E.S., Anggraheni, Y.G.D., Yurika, O., Santun, L.S. & Hidayat, Y.S. (30 November 2021). *The genetic diversity of kemang (Mangifera kemanga Blume.) collection from Bogor in the germplasm garden*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Serang, Indonesia. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/978/1/012008>.
- Murata, K., Takahashi, K., Nakamura, H., Itoh, K. & Matsuda, H. (2014). Search for skin-whitening agent from *Prunus* plants and the molecular targets in melanogenesis pathway of active compounds. *Nat. Prod. Commun.*, **9**(2): 185-188. <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900213>.
- Murray, M.H. & Blume, J.D. (2020). False discovery rate computation: Illustrations and modifications. *The R Journal*, **5**(6): 1-15. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2010.04680>
- Muttaqin, F.Z., Pratama, M.F. & Kurniawan, F. (2019). Molecular docking and molecular dynamic studies of stilbene derivative compounds as sirtuin-3 (Sirt3) histone deacetylase inhibitor on melanoma skin cancer and their toxicities prediction. *Journal of Pharmacopolium*, **2**(2): 112–121.
- Naidoo, L., Khoza, N. & Dlova, N. (2016). A fairer face, a fairer tomorrow? A review of skin lighteners. *Cosmetics*, **33**(3): 1-11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics3030033>.
- Naz, S., Farooq, U., Khan, S., Sarwar, R., Mabkhot, Y.N., Saeed, M., *et al.* (2021). Pharmacophore model-based virtual screening, docking, biological evaluation and molecular dynamics simulations for inhibitors discovery against α -tryptophan synthase from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **39**(2): 610–620. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1715259>.

- Noor, F., Qamar, M.T.U., Ashfaq, U.A., Albutti, A., Alwashmi, A.S.S. & Aljasir, M.A. (2022). Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment. *Pharmaceuticals*, **15(572)**: 1-33. <https://doi.org/10.3390/ph15050572>.
- Österlund, C., Hrapovic, N., Lafon-Kolb, V., Amini, N., Smiljanic, S. & Visdal-Johnsen, L. (2023). Protective effects of naringenin against UVB irradiation and air pollution-induced skin aging and pigmentation. *Cosmetics*, **10(88)**:1-12. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030088>.
- Pangastuti, A., Wulandari, A.M., Amin, A.Z. & Amin, M. (20 Agustus 2016). Mengungkap potensi senyawa alami dari cabai (*Capsicum annum L.*) sebagai agen anti-autism melalui teknik reverse docking. Prosiding Seminar Nasional IV Hayati 2016, Kediri, Indonesia.
- Pap, E. (2021). *Artificial intelligence: Theory and applications*. Springer International Publishing, New York, Amerika Serikat.
- Papaccio, F., D'Arino, A., Caputo, S. & Bellei, B. (2022). Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. *Antioxidants*, **11(1121)**: 1-33. <https://doi.org/10.3390/antiox11061121>.
- Park, S.J. & Seo, M.K. (2011). Solid-solid interfaces. In Ma, M. & Ji, X. (Eds.). *Interface science and technology*. 253–331. Elsevier, Amsterdam, Belanda. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375049-5.00004-9>.
- Permatasari, G.W., Atho'illah, M.F. & Putra, W.E. (2021). Target protein prediction of Indonesian jamu kunyit asam (curcumin-tamarind) for dysmenorrhea pain reliever: A network analysis approach. *JKKI*, **12(3)**: 238-242. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol12.Iss3.art7>.
- Petry, T., Bury, D., Fautz, R., Hauser, M., Huber, B., Markowetz, A., Mishra, S., Rettinger, K., Schuh, W. & Teichert, T. (2017). Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications. *Toxicol. Lett.*, **280(2017)**: 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.899>.
- Pillaiyar, T., Manickam, M. & Jung, S.H. (2017). Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cell. Signal.*, **40(2017)**: 99–115. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.09.004>.
- Pires, A., Figueira, E., Moreira, A., Soares, A.M.V.M. & Freitas, R. (2015). The effects of water acidification, temperature and salinity on the regenerative capacity of the polychaete *Diopatra neapolitana*. *Mar. Environ. Res.*, **106(1)**: 30-41. <https://doi.org/10.1594/PANGAEA.848775>.
- Pollock, S., Taylor, S., Oyerinde, O., Nurmohamed, S., Dlova, N., Sarkar, R. *et al.* (2021). The dark side of skin lightening: An international collaboration and

- review of a public health issue affecting dermatology. *IJWD*, **7(2)**: 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.09.006>.
- Prabowo, S.A.A.E. & Santoso, B. (10 Februari 2018). *Profil in silico interaksi senyawa alam ketumbar dan adas bintang sebagai inhibitor peptida deformilase mycobacterium tuberculosis (3SVJ dan IWS1) menggunakan bantuan PyRx-Vina*. The 7th University Research Colloquium 2018, Surakarta, Indonesia.
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B. & Rahmawati, R. (2021). Molecular docking study of anthocyanidin compounds against epidermal growth factor receptor (EGFR) as anti-lung cancer. *IJPST*, **8(1)**: 8-20. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>.
- Pratama, A.B., Herowati, R. & Ansory, H.M. (2021). Studi docking molekuler senyawa dalam minyak atsiri pala (*Myristica fragrans* H.) dan senyawa turunan miristisin terhadap target terapi kanker kulit. *Majalah Farmaseutik*, **17(2)**: 233-242. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297>.
- Pržulj, N. (Ed.). (2019). *Analyzing network data in biology and medicine: an interdisciplinary textbook for biological, medical and computational scientists*. Cambridge University Press, Cambridge, Inggris.
- Puspaningtyas, A.R. (2015). Molekular docking dengan metode molegro virtual docker turunan kalkon sebagai antimikroba. *Stomatognatic*, **9(1)**: 339–347. <http://jurnal.unej.ac.id/index.php/STOMA/article/view/2104>.
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G. & Su, H. (2020). Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (review). *Exp. Ther. Med.*, **20(1)**: 173–185. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>.
- Rahmawati, Y. & Taylor, P.C. (2-4 November 2018). *Empowering science and mathematics for global competitiveness*. Proceedings of the Science and Mathematics International Conference, Jakarta, Indonesia. <https://doi.org/10.1201/9780429461903>.
- Raihani Sairun, M.H., Yusuf, N. & Abdul Wahab, N.H. (2020). Phytochemical screening and evaluation of the enzymatic antioxidant activities of selected *Mangifera* spp. leaves (*Anacardiaceae*). *UMT JUR*, **2(4)**: 1–8. <https://doi.org/10.46754/umtjur.v2i4.173>.
- Ratnakumar, A., Weinhold, N., Mar, J.C. & Riaz, N. (2020). Protein-protein interactions uncover candidate ‘core genes’ within omnigenic disease networks. *PLoS Genet.*, **16(7)**: 1-27. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008903>.

- Resida, E., Kholifah, S.N. & Roza, R.M. (2021). Chemotaxonomic study of sumatran wild mangoes. *Sabrao J. Breed. Genet.*, **53(1)**: 27-43. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20210310044>.
- Rigsby, R.E. & Parker, A.B. (2016). Using the PyMOL application to reinforce visual understanding of protein structure. *BAMBed*, **44(5)**: 433-437. <https://doi.org/10.1002/bmb.20966>.
- Ruela, A.L.M., Perissinato, A.G., Lino, M.E.D.S., Mudrik, P.S. & Pereira, G.R. (2016). Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Braz. J. Pharm. Sci.*, **52(3)**: 527-544. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000300018>.
- Ruswanto. (2015). Molecular docking empat turunan isonicotinohidrazide pada *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA). *JKBTH*, **13(1)**: 135-141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>.
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T.I., Dahary, D., *et al.* (2021). The genecards suite. In Abugessaisa, I. & Kasukawa, T. (Eds.). *Practical guide to life science databases*. 27-56. Springer Nature Singapore, Singapura, Singapura. https://doi.org/10.1007/978-981-16-5812-9_2.
- Sanjaya, Y.A., Tola, P.S. & Rahmawati, R. (2022). *Ultrasound-assisted extraction as a potential method to enhanced extraction of bioactive compound*. 3rd International Conference Eco-Innovation in Science, Engineering, and Technology, Surabaya, Jawa Timur. <https://doi.org/10.11594/nstp.2022.2729>.
- Saputri, K.E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D. & Santoso, B. (2016). Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan AutoDock Vina. *Chimica et Natura Acta*, **4(1)**: 16-20. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>.
- Schloesser, R.J., Huang, J., Klein, P.S. & Manji, H.K. (2008). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *NPP*, **33(1)**: 110-133. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301575>.
- Semenov, A.N., Shirshin, E.A., Muravyov, A.V. & Priezzhev, A.V. (2019). The effects of different signaling pathways in adenylyl cyclase stimulation on red blood cells deformability. *Front. Physiol.*, **10(923)**: 1-10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00923>.
- Setyawati, N.K.A.A., Martadi, I.W. & Yustiantara, P.S. (2022). Molecular docking senyawa α -mangostin sebagai antiinflamasi secara in silico. *JJMS*, **4(2)**: 41-49. <https://e-journal.upr.ac.id/index.php/JMS/article/view/4663>.

- Shah, K., Mujwar, S., Gupta, J.K., Shrivastava, S.K. & Mishra, P. (2019). Molecular docking and in silico cogitation validate mefenamic acid prodrugs as human cyclooxygenase-2 inhibitor. *Assay Drug Dev. Technol.*, **17(6)**: 285–291. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.943>.
- Shin, S., Ko, J., Kim, M., Song, N. & Park, K. (2021). Morin induces melanogenesis via activation of MAPK signaling pathways in B16F10 mouse melanoma cells. *Molecules*, **26(2150)**: 1–11. <https://doi.org/10.3390/molecules26082150>.
- Singh, N.B. (2024). *Molecular docking: A formula handbook*. Amazon Kindle Direct Publishing WASHINGTON, Amerika Serikat.
- Smet, F.D., Christopoulos, A. & Carmeliet, P. (2014). Allosteric targeting of receptor tyrosine kinases. *Nat. Biotechnol.*, **32(11)**: 1113–1120. <https://doi.org/10.1038/nbt.3028>.
- Smith, W.L. & Murphy, R.C. (2016). The eicosanoids. In Ridgway, N.D. & McLeod, R.S. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. Edisi ke-6. 259–296. Elsevier, Amsterdam, Belanda. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63438-2.00009-2>.
- Solihin, S., Fitriyah, A. & Muliayah, E. (2022). Local community policy and the value of local wisdom of the kemang plant. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, Yogyakarta, Indonesia. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1105/1/012039>.
- Sun, Y., Shi, Q.H., Zhang, L., Zhao, G.F. & Liu, F.F. (2011). Adsorption and chromatography. In Moo-young, M. *Comprehensive biotechnology*. Edisi ke-2. 665–679. Elsevier, Amsterdam, Belanda.
- Švecová, H., Vojs Staňová, A., Klement, A., Kodešová, R. & Grabic, R. (2023). LC-HRMS method for study of pharmaceutical uptake in plants: effect of pH under aeroponic condition. *ESPR*, **30(42)**: 96219–96230. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-29035-1>.
- Syahputra, G., Ambarsari, L. & Sumaryada, T. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, **10(1)**: 55–67. <https://journal.ipb.ac.id/index.php/biofisika/article/view/9354>.
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., et al. (2023). The STRING database in 2023: Protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, **51(1)**: 638–646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>.

- Tambunan, U.S.F. & Alamudi, S. (2010). Designing cyclic peptide inhibitor of dengue virus NS3-NS2B protease by using molecular docking approach. *Bioinformation*, **5(6)**: 250–254. <https://doi.org/10.6026/97320630005250>.
- Tang, H.C. & Chen, Y.C. (2015). Identification of tyrosinase inhibitors from traditional Chinese medicines for the management of hyperpigmentation. *SpringerPlus*, **4(184)**: 1-18. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0956-0>.
- Thomas, P.D. (2017). The gene ontology and the meaning of biological function. In Dessimoz, C. & Škunca, N. (Eds.), *The gene ontology handbook*. 15-24. Springer New York, New York, Amerika Serikat. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3743-1_2.
- Vijay, U., Gupta, S., Mathur, P., Suravajhala, P. & Bhatnagar, P. (2018). Microbial mutagenicity assay: ames test. *Bio-protocol*, **8(6)**: 1-15. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2763>.
- Voet, D. & Voet, J.G. (2011). *Biochemistry*. Edisi ke-4. Wiley, Hoboken, Amerika Serikat.
- Walker, G.J., Soyer, H.P., Handoko, H.Y., Ferguson, B., Kunisada, T., Khosrotehrani, K., *et al.* (2011). Superficial spreading-like melanoma in Arf^{-/-}::Tyr-Nras^{Q61K}::K14-Kitl mice: keratinocyte KIT ligand expression sufficient to “translocate” melanomas from dermis to epidermis. *JID*, **131(6)**: 1384–1387. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.2>.
- Wang, J.H., Pei, Y.Y., Xu, H.D., Li, L.J., Wang, Y.Q., Liu, G.L., *et al.* (2016). Effects of bavachin and its regulation of melanin synthesis in A375 cells. *Biomed. Rep.*, **5(1)**: 87–92. <https://doi.org/10.3892/br.2016.688>.
- Waqas, M.K., Akhtar, N., Mustafa, R., Jamshaid, M., Khan, H.M.S. & Murtaza, G. (2015). Dermatological and cosmeceutical benefits of glycine max (soybean) and its active components. *Acta Pol. Pharm.*, **72(1)**: 3–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850195/>.
- Widyaningrum, I., Wibisono, N. & Kusumawati, A.H. (2020). Effect of extraction method on antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of tapak liman (*Elephantopus scaber* L.) Leaves. *IJHMS*, **3(1)**: 105–110. <https://doi.org/10.31295/ijhms.v3n1.181>.
- Yang, C.Y., Pan, C.C., Tseng, C.H. & Yen, F.L. (2022). Antioxidant, anti-inflammation and antiaging activities of *Artocarpus altilis* methanolic extract on urban particulate matter-induced hacat keratinocytes damage. *Antioxidants*, **11(2304)**: 1-11. <https://doi.org/10.3390/antiox11112304>.
- Yoon, H.S., Ko, H.C., Kim, S.S., Park, K.J., An, H.J., Choi, Y.H., *et al.* (2015). Tangeretin triggers melanogenesis through the activation of melanogenic

- signaling proteins and sustained extracellular signal-regulated kinase in B16/F10 murine melanoma cells. *Nat. Prod. Commun.*, **8(2)**: 250-258. <https://doi.org/10.1177/1934578X1501000304>.
- Yoon, M.Y., Moon, J.S. & You, S.H. (2019). A study on resveratrol on the antioxidative and whitening cosmeceutical ingredients. *MLU*, **19(2)**: 609-615. <https://doi.org/10.5958/0974-1283.2019.00243.3>.
- Zapino, T. & Fitri, C. (2022). *Kamus nomenklatur flora & fauna*. Bumi Aksara, Jakarta, Indonesia.
- Zarei, M.A. & Rasul, M.A.S. (2024). Comparison of the effect of α -pinene and gallic acid on tyrosinase activity. *JMPB*, **12(1)**: 1-11. <https://doi.org/10.22034/jmpb.2024.367021.1761>.
- Zhang, J., Liu, S., Guo, W., Du, Z. & Lin, L. (2025). Network pharmacology and molecular docking reveal the potential inner mechanism between sensitive skin and hyperpigmentation. *JDSC*, **2(1)**: 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jdsct.2025.100070>.
- Zhao, J., Dan, Y., Liu, Z., Wang, Q., Jiang, M., Zhang, C., *et al.* (2022). Solamargine alleviated UVB-induced inflammation and melanogenesis in human keratinocytes and melanocytes via the p38 MAPK signaling pathway, a promising agent for post-inflammatory hyperpigmentation. *Front. Med.*, **9(812653)**: 1-9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812653>.
- Zhao, N., Kong, H., Liu, H., Shi, Q., Qi, X., & Chen, Q. (2022). A network pharmacology approach to evaluate the synergistic effect of dihydromyricetin and myricitrin in vine tea on the proliferation of B16F10 cells. *Front. Nutr.*, **9(993133)**: 1-14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.993133>.
- Zhou, Y. (2014). 'Molecular dynamics study of a water soluble, upper critical solution temperature polymer'. *Master's thesis*. M.Sc. University of Alberta, Edmonton, Kanada.