

POTENSI EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*PSIDIUM GUAJAVA* L.) SEBAGAI INHIBITOR TIROSINASE: STUDI IN SILICO DAN PREDIKSI ADMET

Noer Fauziah Rahman^{1*}

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Makassar, Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 19, Oktober, 2025
Accepted: 28, Oktober, 2025
Published: 31, Oktober, 2025

KEYWORD

P. guajava, Docking Molekuler, Tirosinase
P. guajava, Molecular Docking, Tyrosinase

CORRESPONDING AUTHOR*

Nama : Noer Fauziah Rahman
E-mail : noer.fauziah.rahman@unm.ac.id

ABSTRACT

Melanin yang diproduksi oleh melanosom memainkan peran penting dalam perlindungan fotokulit terhadap kerusakan oksidatif akibat sinar ultraviolet (UV), namun kelebihan produksi pigmen ini atau distribusinya yang abnormal dapat menyebabkan hiperpigmentasi termasuk melasma, bintik-bintik, ephelides, dan lentigo. Cara untuk mencegah gangguan hiperpigmentasi salah satunya adalah menghambat aktivitas tirosinase. Senyawa fenolik dan senyawa yang mengandung karbonil atau senyawa antioksidan lainnya dipercaya dapat menghambat tirosinase. *Psidium guajava* L. merupakan salah satu tanaman dalam famili Myrtaceae yang mengandung banyak senyawa bioaktif yang mungkin berperan sebagai inhibitor tirosinase. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi potensi senyawa dari ekstrak daun *P. guajava* sebagai inhibitor tirosinase melalui studi in silico dan prediksi ADMET. Analisis docking molekuler dilakukan terhadap tirosinase (PDB ID: 5M8O) yang berkompleks dengan ligan alami tropolone. Hasil penambatan menunjukkan sebagian besar senyawa mampu berinteraksi dengan sisi aktif enzim. Senyawa 7 dan 34 menunjukkan afinitas pengikatan terbaik dengan nilai masing-masing sebesar -6,50 dan -6,55 kkal/mol, dibandingkan ligan alami yang memiliki nilai -5,03 kkal/mol. Interaksi keduanya melibatkan residu asam amino yang serupa dengan ligan alami, yaitu Ser394, His192, His215, His377, dan His381. Berdasarkan analisis ADMET, kedua senyawa memenuhi aturan Lipinski, memiliki absorpsi yang baik, dan potensi toksisitas rendah. Dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa diprediksi berpotensi sebagai inhibitor tirosinase.

Melanin produced by melanosomes plays an important role in protecting the skin from oxidative damage caused by ultraviolet (UV) light, but excess production of this pigment or its abnormal distribution can cause hyperpigmentation including melasma, freckles, ephelides, and lentigo. One way to prevent hyperpigmentation disorders is to inhibit tyrosinase activity. Phenolic compounds and carbonyl-containing compounds or other antioxidant compounds are believed to inhibit tyrosinase. *Psidium guajava* L. is a plant in the Myrtaceae family that contains many bioactive compounds that may act as tyrosinase inhibitors. The purpose of this study was to evaluate the potential of compounds from *P. guajava* leaf extract as tyrosinase inhibitors through in silico studies and ADMET predictions. Molecular docking analysis was performed on tyrosinase (PDB ID: 5M8O) complexed with the natural ligand tropolone. The docking results showed that most of the compounds were able to interact with the active site of the enzyme. Compounds 7 and 34 showed the best binding affinity with values of -6.50 and -6.55 kcal/mol, respectively, compared to the natural ligand which had a value of -5.03 kcal/mol. The interaction of both involved amino acid residues similar to the natural ligand, namely Ser394, His192, His215, His377, and His381. Based on ADMET analysis, both compounds fulfilled Lipinski's rule, had good absorption, and low toxicity potential. It can be concluded that both compounds are predicted to have potential as tyrosinase inhibitors.

PENDAHULUAN

Melanin atau pigmen pemberi warna pada kulit terbentuk dari kuinon melalui polimerisasi spontan. Melanin yang diproduksi oleh melanosom ini memainkan peran penting dalam perlindungan fotokulit terhadap kerusakan oksidatif akibat sinar ultraviolet (UV). Meskipun produksi melanin sangat penting untuk mencegah kerusakan UV, kelebihan produksi pigmen ini atau distribusinya yang abnormal dapat menyebabkan hiperpigmentasi termasuk melasma, bintik-bintik, ephelides, dan lentigo (Sahin, 2018). Untuk mengembangkan terapi atau profilaksis yang memperbaiki atau mencegah gangguan hiperpigmentasi, seperti melasma dan bintik-bintik penuaan, gangguan aktivitas tirosinase biasanya menjadi sasaran. Penghambatan aktivitas katalitik tirosinase yang kompetitif atau non-kompetitif, dengan mengganggu pematangan tirosinase atau dengan mengurangi stabilitasnya, sehingga akan mengurangi sintesis dan deposisi melanin (Ando et al., 2007). Tipikal penghambat tirosinase yang banyak digunakan mengarahkan fungsinya dalam dua mekanisme yang ditentukan; salah satunya adalah khelasi tembaga di dalam situs aktif dan yang lainnya menghalangi interaksi substrat-enzim (Y. Wang et al., 2014). Berbagai jenis melanin diproduksi oleh aktivitas enzim melanogenik yang terletak di dalam melanosit, tirosinase, tyrosinase-related protein 1 (TRP-1) dan tyrosinase-related protein 2 (TRP-2). Tirosinase bertanggung jawab atas reaksi pembatas laju produksi melanin, hidroksilasi tirosin, dan karena itu merupakan target terapi yang umum melawan hiperpigmentasi (Thibane et al., 2019).

Tirosinase merupakan glikoprotein yang mengandung tembaga, merupakan enzim yang berperan penting untuk biosintesis melanin dalam organel yang disebut melanosom, yang hanya diproduksi oleh sel melanositik. Inhibitor aktivitas tirosinase telah lama dicari sebagai sarana terapeutik untuk mengobati gangguan hiperpigmentasi kulit (Ando et al., 2007). Tirosinase mengkatalisasi dua langkah pembatas kecepatan dalam melanogenesis; hidroksilasi tirosin (aktivitas kresolase atau monofenolase) untuk menghasilkan 3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) dan oksidasi selanjutnya dari L-DOPA (aktivitas katekolase atau difenolase) menjadi DOPA-kuinon yang sesuai. Ketika L-tirosin adalah substrat, produk dari reaksi yang dikatalisis oleh tirosinase adalah DOPA-kuinon, yang kemudian diubah menjadi melanin. Langkah-langkah ini sangat penting untuk perlindungan kulit terhadap kerusakan akibat sinar UV. Oleh karena itu, penghambat tirosinase baru yang menunjukkan sifat seperti obat dan pemutih kulit diperlukan untuk menghambat pigmentasi kulit yang berlebihan (Jung et al., 2019). Senyawa pemutih yang beredar di pasaran, seperti hidroquinon dianggap menyebabkan iritasi kulit dan berpotensi mutagenik terhadap sel mamalia. Efek samping ini membatasi penerapan hidroquinon yang lebih luas (Yu et al., 2022).

Dalam pendekatan baru-baru ini, penghambat tirosinase dari sumber alami telah menjadi populer tidak hanya sebagai bahan tambahan makanan untuk mencegah pencoklatan tetapi juga dalam produk terapan untuk mengurangi stres oksidatif (Kang et al., 2013). Metabolit tumbuhan sebelumnya telah dilaporkan melindungi kulit dari kerusakan oksidatif akibat sinar UV, melalui pengaturan proses produksi melanin (Thibane et al., 2019). Banyak kelas senyawa telah diteliti sebagai inhibitor dan beberapa di antaranya telah memberikan hasil yang menjanjikan. Senyawa seperti polifenol, flavonol, flavon, isoflavon, kalkon, benzamida, stilben, keton, tetraketon, aldehida, kumarin, benzaldehida, bibenzyl, turunan sakarin, turunan asam cinammic, piperazine, antara lain, adalah contoh inhibitor yang menjanjikan. Senyawa fenolik dan senyawa yang mengandung karbonil telah dilaporkan sebagai penghambat tirosinase (Pires et al., 2021). Penelitian juga menunjukkan quercetin mampu menghambat produksi spesies oksigen reaktif dan sekresi interleukin 6 dalam makrofag yang dirangsang oleh oxLDL (Lara-Guzman et al., 2012). Laporan menunjukkan bahwa stres oksidatif intraseluler yang berasal dari spesies nitrogen reaktif (RNS) dan spesies oksigen reaktif (ROS) muncul selama metabolisme fisiologis dan paparan lebih dari berbagai dorongan kimia. Stres oksidatif dapat diamati pada keadaan patologis yang berbeda, seperti aterosklerosis dan kanker (Kang et al., 2013).

Oksidasi sangat penting dalam banyak organisme hidup untuk produksi energi sebagai bahan bakar proses biologis. Namun, radikal bebas yang berpusat pada oksigen dan ROS lainnya, yang terus diproduksi secara in vivo, menyebabkan kematian sel dan kerusakan jaringan. Radikal oksigen telah terlibat dalam beberapa penyakit, termasuk kanker, diabetes, penuaan, dan penyakit kardiovaskular. Antioksidan adalah zat vital dengan kemampuan untuk melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas. Akibatnya, ada peningkatan minat pada makanan yang mengandung antioksidan alami, misalnya polifenol, yang dapat membantu melindungi sistem tubuh dari kerusakan oksidatif (Shukla et al., 2016).

Salah satu tanaman yang dipercaya dapat menghambat tirosinase dan melanin adalah jambu biji. *Psidium guajava* merupakan salah satu tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit (Amadike Ugbogu et al., 2022). *P. guajava* umumnya dikenal sebagai

tanaman jambu biji atau guava, merupakan pohon perdu tropis dan tanaman pangan yang termasuk dalam famili Myrtaceae. Hampir semua bagian tanamannya dapat digunakan sebagai obat, seperti dalam pengobatan penyakit diare, rematik, dan radang tenggorokan, maag, malaria, batuk, serta infeksi bakteri dan pereda nyeri (Zou & Liu, 2023). Daun *P. guajava* dapat digunakan pada penyembuhan luka dan ekstrak air daunnya dapat dikonsumsi secara oral untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes (Amadike Ugbogu et al., 2022). *P. guajava* mengandung banyak senyawa bioaktif, seperti flavonoid, polifenol, polisakarida, protein, enzim dan asam askorbat, yang mungkin berperan sebagai antioksidan (L. Wang et al., 2018). Ada berbagai jenis ekstrak daun *P. guajava*, yang bervariasi sesuai dengan metode ekstraksinya. ekstrak etanol mengandung fitokonstituen maksimum, sehingga memiliki potensi obat yang tinggi (Khedr et al., 2021).

Penggunaan tanaman obat dalam pengobatan berbagai penyakit semakin meningkatkan perhatian di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa hingga 80% dari total populasi bergantung pada obat-obatan herbal untuk perawatan kesehatan primer mereka (Clemen-Pascual et al., 2022). Di Indonesia, penggunaan obat-obatan herbal telah menjadi praktik selama berabad-abad, terutama di daerah pedesaan. Sejarah obat herbal diwarisi dari nenek moyang melalui tradisi lisan, dikembangkan dengan metode *trial and error*, dan diwariskan secara turun-temurun hingga saat ini.

Tanaman jambu biji memiliki berbagai jenis metabolit sekunder termasuk benzofenon, flavonoid, tanin, triterpenoid, dan meroterpenoid telah diidentifikasi oleh ahli kimia bahan alam (Zou & Liu, 2023). Selain itu juga mengandung zat kimia seperti saponin, alkaloid, asam oleanolik, xylopyranoside, flavonoid, quercetin, arabinopyranoside dan guaijavarin. Daunnya memiliki banyak senyawa fenolik yang bermanfaat seperti guaijaverin, quercetin, kaempferol, apigenin, katekin, asam klorogenat, hiperin, asam galat, epikatekin, miricetin, asam caffeic, dan epigallocatechin gallate. Penelitian telah menunjukkan banyaknya minyak esensial berikut; B- bisabolene, caryophyllene oxide, b-copanene, farnesene, longicyclone, humlene, selinene, cardinene, curcumene, b-caryophyllene, pinene, caryophyllene oxide, 1,8-cineole dan limonene (Amadike Ugbogu et al., 2022).

Teknik docking molekuler merupakan pendekatan berbasis komputer untuk mengeksplorasi interaksi antarmolekul, yang bertujuan untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas pengikatan antara dua molekul atau lebih. Ide dasar docking molekuler adalah untuk mengidentifikasi konformasi pengikatan yang paling baik dengan mensimulasikan secara komputasi keselarasan spasial dan kompatibilitas yang kuat antar molekul. Teknik ini digunakan dalam penemuan obat untuk menilai pustaka senyawa yang tersebar luas guna mengidentifikasi kandidat potensial untuk pengembangan obat atau untuk memahami mekanisme molekuler pengikatan (Singh et al., 2025).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka akan dilakukan penelitian terkait potensi senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun jambu biji sebagai agen penghambat tirosinase. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *in silico* docking molekuler dan prediksi ADMET untuk melihat senyawa terbaik yang mampu menghambat enzim tirosinase.

BAHAN DAN METODE

Persiapan Ligan

Sebanyak 62 senyawa pada daun *Psidium guajava* L. diunduh struktur kristal dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) dari website Pubchem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Struktur tersebut kemudian dikonversi ke dalam format (*.pdb) menggunakan perangkat lunak OpenBabel® (www.openbabel.org), dan selanjutnya dioptimasi menggunakan perangkat lunak Avogadro (<https://avogadro.cc>). Sedangkan bentuk 3D protein tirosinase (PDB ID: 5M8O) yang kompleks dengan tropolone sebagai ligan alami diunduh dari RSCB PSB (<http://www.rscb.org>). Struktur kristalografi protein tersebut dibersihkan dari molekul-molekul air dan dari komponen non-esensial lainnya, kemudian divisualisasikan menggunakan BIOVIA® Discovery Studio Visualizer (www.discover.3ds.com). Proses penambatan molekuler dilakukan menggunakan AutoDockTools® versi 1.5.7. untuk mengevaluasi afinitas pengikatan antara protein dan ligan.

Penyiapan Protein dan Ligan

BIOVIA® Discovery Studio Visualizer digunakan untuk memisahkan ligan alami dari protein sehingga diperoleh dua berkas terpisah yaitu ligan alami dan protein bebas ligan. Pada tahap ini, molekul air serta komponen lain yang tidak diperlukan dihapus, dan hasilnya disimpan dalam format (*.pdb). Struktur 3D senyawa uji yang berasal dari daun *P. guajava* L. Diperoleh dari website Pubchem, kemudian dikonversi ke format (*.pdb) menggunakan OpenBabel®. Selanjutnya, setiap ligan uji

dioptimasi menggunakan Avogadro® menggunakan force field MMFF94 untuk memperoleh konformasi paling stabil. Proses penambatan dilakukan menggunakan algoritma Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) dengan jumlah konformasi sebanyak 10 untuk setiap ligan.

Validasi Docking Molekuler

Tahap validasi dilakukan melalui proses *re-docking* ligan alami ke protein target dengan memastikan keakuratan parameter penambatan. Koordinat pusat massa dan ukuran *gridbox* disesuaikan dengan area sisi aktif (*binding site pocket*) protein. Konformasi hasil docking yang diperoleh dibandingkan dengan konformasi ligan alami sehingga mendapatkan hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Parameter metode docking dianggap valid apabila nilai RMSD tidak melebihi 2,0 Å. Pada penelitian ini digunakan *grid box* 40x40x40 dengan koordinat (x; y; z) masing-masing -13,284 Å; 2,313 Å; -24,972 Å.

Simulasi Docking Molekuler

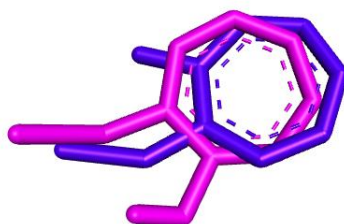
Simulasi penambatan molekuler dilakukan menggunakan MGLTools versi 1.5.7 yang terintegrasi dengan AutoDock. Sebanyak 62 ligan uji ditambatkan ke sisi aktif protein target menggunakan parameter *grid* dan koordinat yang telah divalidasi sebelumnya. Struktur 3D kristal protein (tirosinase) dengan kode PDB 5M8O diunduh dari Protein Data Bank (PDB). Protein tersebut kemudian disiapkan dengan menghilangkan molekul air dan kofaktor, menambahkan atom hidrogen polar, serta menyimpannya dalam format (*.pdb). Visualisasi interaksi antara ligan dan residu asam amino dilakukan menggunakan perangkat lunak BIOVIA® Discovery studio visualizer. Hasil docking dianalisis berdasarkan nilai energi bebas ikatan dan identifikasi residu asam amino yang berperan dalam pembentukan interaksi antara ligan dan protein target, untuk menentukan senyawa dengan afinitas pengikatan yang paling potensial.

Prediksi ADMET

Prediksi ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, ekskresi, dan Toksisitas) dilakukan untuk mengevaluasi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa target yang sebelumnya menunjukkan energi ikatan lebih baik dibandingkan ligan alami hasil uji docking. Struktur senyawa target diperoleh dari basis data PubChem dan disimpan dalam format SMILES untuk dianalisis menggunakan platform daring SwissADME, pkCSM, dan ADMETlab 2.0. Parameter yang dianalisis meliputi absorpsi (logP, kelarutan, permeabilitas usus, dan status P-gb substrat), distribusi (ikatan protein plasma dan kemampuan menembus sawar darah otak), metabolisme (potensi inhibisi terhadap enzim CYP450 utama), ekskresi (clearance dan eliminasi renal), serta toksisitas (mutagenisitas, hepatotoksitas, dan LD₅₀). Hasil prediksi dari setiap platform dibandingkan secara deskriptif untuk menilai konsistensi antar-metode dan menentukan profil ADMET keseluruhan. Prediksi ini memberikan gambaran awal mengenai kelayakan farmakokinetik dan keamanan senyawa sebelum dilakukan validasi eksperimental lebih lanjut.

HASIL & PEMBAHASAN

Validasi metode penambatan (*re-docking*) dilakukan untuk memastikan keakuratan parameter docking dengan menggunakan ligan alami prolone pada enzim tirosinase (RCSB ID: 5M8O). Hasil *re-docking* (**Gambar 1**) menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,33 Å, yang berada di bawah ambang batas 2,0 Å. Nilai ini menandakan bahwa posisi ligan hasil penambatan ulang sangat mendekati posisi ligan pada struktur kristalografi, sehingga parameter docking dapat diterima dan digunakan untuk proses docking selanjutnya.



Gambar 1. Hasil validasi ligan alami (biru) dan ligan *re-docking* (hijau), RMSD: 1,33 Å

Simulasi penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools versi 1.5.7, dengan total 63 ligan uji yang didocking ke dalam sisi aktif protein. Proses docking dilakukan menggunakan grid box berukuran 40×40×40 dengan koordinat pusat grid (x; y; z) = (-13,284; 2,313; -24,972) Å. Hasil docking digunakan untuk memprediksi mode ikatan dominan antara ligan dan protein berdasarkan nilai afinitas pengikatan dan interaksi residu asam amino pada situs aktif. Nilai energi ikatan yang lebih rendah menunjukkan afinitas yang lebih kuat antara ligan dan protein, yang berpotensi menghasilkan aktivitas inhibisi yang lebih tinggi.

Hampir seluruh senyawa uji menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang bernilai negatif, yang menandakan bahwa proses interaksi antara ligan dan protein dapat terjadi secara spontan. Nilai ΔG yang semakin negatif menggambarkan kestabilan kompleks ligan–protein yang semakin tinggi, sehingga ikatan yang terbentuk menjadi lebih kuat. Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekuler yang disajikan pada **Tabel 1**, terdapat dua senyawa uji yang berasal dari daun *P. guajava* dengan nilai energi bebas pengikatan lebih rendah dibandingkan ligan alami, serta menunjukkan pola interaksi yang mirip pada residu asam aminonya. Kedua senyawa tersebut adalah Guajadial (senyawa 7) dan Tamarixetin (senyawa 34) dengan energi pengikatan masing-masing sebesar -6,50 kkal/mol dan -6,55 kkal/mol, sedangkan ligan alami Tropolone memiliki energi pengikatan sebesar -5,03 kkal/mol. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa Guajadial dan Tamarixetin memiliki konformasi pengikatan yang lebih stabil dan afinitas yang lebih kuat terhadap enzim tirosinase dibandingkan ligan alami.

Tabel 1. Nilai energi bebas ikatan senyawa uji

Senyawa	ΔG (kkal/mol)	KI
Ligan alami (Tropolone)	-5,03	206,24 μM
Senyawa 7 (Guajadial)	-6,50	17,21 μM
Senyawa 34 (Tamarixetin)	-6,55	15,78 μM

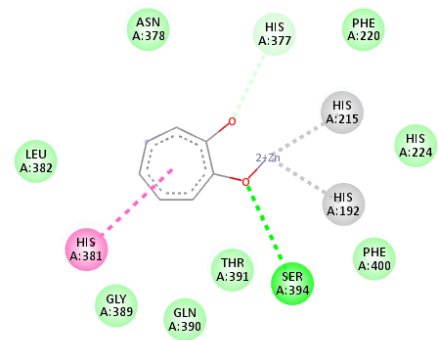
Interaksi antara ligan uji dan residu asam amino yang sama dengan ligan alami menunjukkan adanya kemiripan mekanisme pengikatan dan potensi aktivitas biologis yang sejenis. Rincian interaksi dapat dilihat pada **Tabel 2**. Ligan alami prolone diketahui membentuk lima interaksi, terdiri atas dua ikatan hidrogen dengan residu Ser394 dan His377, dua interaksi logam–akseptor dengan His215 dan His192, serta satu interaksi π – π dengan His381. Analisis interaksi pada residu asam amino di sisi aktif tirosinase (5M8O) menunjukkan bahwa Guajadial (senyawa 7) membentuk ikatan hidrogen dengan Thr391, His381, Ser394, dan Asn378, sedangkan Tamarixetin (senyawa 34) berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan Ser394, Thr391, Gly389, Arg374, Tyr362, His404, His224, His377, dan His381. Perbedaan nilai energi pengikatan di antara kedua senyawa tersebut dipengaruhi oleh jenis dan jumlah ikatan yang terbentuk. Ikatan hidrogen berperan penting dalam menentukan kekuatan dan kestabilan kompleks ligan–protein yang dihasilkan dari proses docking. Hal ini dapat menjelaskan nilai ikatan pada Tamarixetin karena adanya penambahan interaksi dengan residu tambahan sehingga memungkinkan energi pengikatan lebih rendah dibanding Guajadial dan ligan alami. Kedua senyawa uji memiliki interaksi H-bond dengan residu kunci (His381, Ser394) yang tumpang tindih dengan ligan alami sehingga dapat mendukung mekanisme kompetitif pada pengikatan dengan protein.

Struktur protein yang digunakan dalam penelitian ini (PDB ID: 5M8O) merupakan *Tyrosinase-Related Protein 1* (TYRP1) manusia, yaitu enzim homolog dengan tirosinase yang berperan penting dalam proses melanogenesis. Berdasarkan laporan Liu et al. (2017), TYRP1 memiliki pusat aktif yang terdiri dari dua ion logam Zn^{2+} (*binuclear zinc site*) yang terkoordinasi oleh residu His192, His215, His377, dan His381. Meskipun berbeda dengan tirosinase aktif yang mengandung Cu^{2+} , situs pengikatan TYRP1 menunjukkan kesamaan konfigurasi struktural, sehingga dapat digunakan sebagai model representatif untuk mempelajari pengikatan ligan terhadap domain katalitik tirosinase (Lai et al., 2017).

Hasil docking juga menunjukkan bahwa senyawa Tamarixetin dan Guajadial berinteraksi kuat dengan residu His192, His215, dan Ser394 yang juga merupakan bagian dari situs pengikatan logam Zn^{2+} . Pola interaksi ini serupa dengan ligan alami Tropolone, yang diketahui sebagai inhibitor tirosinase. Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa uji memiliki afinitas tinggi terhadap kantung aktif tirosinase dan berpotensi menghambat aktivitas enzim tersebut. Meskipun TYRP1 tidak memiliki aktivitas oksidasi fenolik seperti tirosinase karena perbedaan logam aktif, kesamaan situs ikatan ini memperkuat relevansi model 5M8O untuk memprediksi potensi penghambatan tirosinase secara *in silico* oleh senyawa alami dari ekstrak daun jambu biji.

Tabel 2. Pola interaksi 2D senyawa terbaik pada situs pengikatan 5M8O

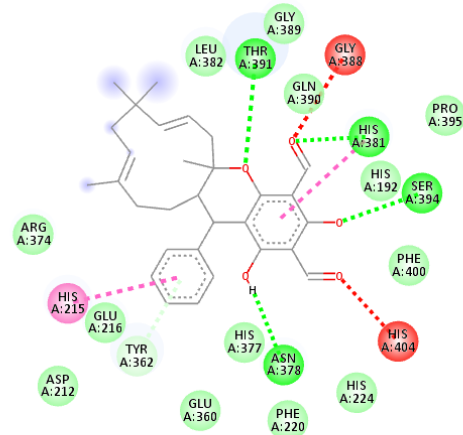
Nama	Residu Asam Amino	Gambar
Ligan alami	Ser394, His192, His215, His377, His381	



Interactions

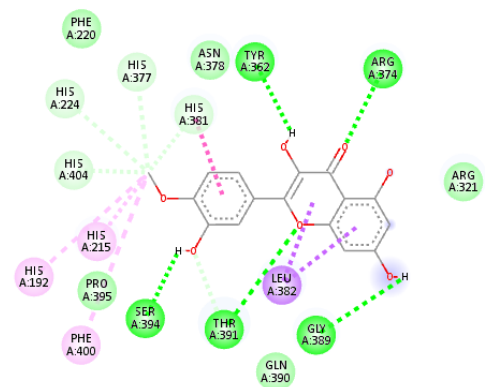
- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Metal-Acceptor
- Pi-Pi Stacked

Senyawa 7 Thr391, **His381**, **Ser394**, Asn378, **His215**, Tyr362



Interactions

Senyawa 34 His404, His224, **His377**, **His381**, Tyr362, Arg374, **Ser394**, Thr391, Gly389, Phe400, **His 215**, **His192**



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

Analisis profil ADMET (**Tabel 3**) dilakukan untuk memprediksi karakteristik farmakokinetik dan keamanan atau toksikologi dari senyawa Guajadial dan Tamarixetin sebagai kandidat inhibitor tyrosinase dibandingkan dengan ligan alami Tropolone. Evaluasi dilakukan menggunakan platform daring SwissADME, pkCSM, dan ADMETlab 2.0, berdasarkan struktur molekul dalam format SMILES. Hasil prediksi menunjukkan bahwa kedua senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, sehingga berpotensi memiliki drug-likeness yang baik.

Dari sisi fisikokimia, Tamarixetin memiliki profil yang paling seimbang antara lipofilisitas yang dapat dilihat dari nilai logP dan kelarutannya, menandakan potensi kelarutan yang baik dalam fase lipid dan kemampuan penetrasi membran yang memadai. Parameter Gastrointestinal (GI) absorption memperlihatkan bahwa Tamarixetin memiliki penyerapan usus yang tinggi (73,01%) dan tidak menembus BBB, yang sesuai untuk penggunaan topikal seperti inhibitor tirosinase pada kulit. Meskipun demikian, prediksi SwissADME menunjukkan bahwa senyawa ini dapat menghambat salah satu isoenzim CYP sehingga berpotensi menimbulkan intraksi obat. Sedangkan senyawa guajadial menunjukkan kelarutan rendah dan nilai logP yang tinggi, menandakan lipofilisitas berlebihan yang dapat membatasi absorpsi. Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa baik Guajadial maupun Tamarixetin tidak bersifat mutagenik berdasarkan uji Ames *in silico* dan tidak menunjukkan indikasi hepatotoksitas. Nilai LD₅₀ yang diprediksi berada pada kategori aman sehingga mendukung potensi keduanya sebagai kandidat senyawa dengan toksisitas rendah. Secara keseluruhan, hasil prediksi ADMET mengindikasikan bahwa Guajadial dan Tamarixetin memiliki profil farmakokinetik yang menguntungkan serta tingkat keamanan yang baik, sehingga keduanya layak dipertimbangkan untuk tahap penelitian lanjutan baik melalui uji *in vitro* maupun *in vivo* (Baskar et al., 2025; Sarfraz et al., 2026).

Tabel 3. Prediksi ADMET/Drug-likeness Senyawa Kandidat

Senyawa Parameter	Ligan Alami (Tropolone)	Senyawa 7 (Guajadial)	Senyawa 34 (Tamarixetin)
Bobot molekul (g/mol)	122,12	474,59	316,26
Log p	0,91	5,17	1,85
Kelarutan	Tinggi	Rendah	Sedang
Permeabilitas usus/GI absorpsi	Tinggi	Rendah	Tinggi
H-bond donor	1	2	4
H-bond acceptor	2	5	7
Status P-gp substrat	Tidak	Ya	Ya
Ikatan protein plasma (%)	55,46	100,4	96,29
Permeabilitas BBB	Ya	Tidak	Tidak
Inhibisi CYP450	Tidak	CYP3A	CYP3A4
Clearance (log ml/min/kg)	0,169	-0,011	0,508
Mutagenesis	Tidak	Tidak	Tidak
Hepatotoksitas	Tidak	Tidak	Tidak
LD50 (Oral rat acute tox) (mol/kg)	1,834	1,99	2,407
Lipinski violation	0	0	0

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa dalam *Psidium guajava* L. diprediksi memiliki potensi dalam menghambat enzim tirosinase. Hal ini dapat dilihat dari interaksi yang terjadi antara ligan senyawa uji dan protein target. Hasil prediksi ADMET mendukung temuan ini dengan menunjukkan profil farmakokinetik yang baik serta memiliki tingkat toksisitas rendah berdasarkan prediksi *in silico*. Kombinasi hasil docking dan analisis ADMET menunjukkan kedua senyawa berpotensi dikembangkan menjadi kandidat inhibitor tirosinase melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan aktivitas biologis dan keamanan penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Amadike Ugbogu, E., Emmanuel, O., Ebubechi Uche, M., Dike Dike, E., Chukwuebuka Okoro, B., Ibe, C., Chibueze Ude, V., Nwabu Ekwogu, C., & Chinyere Ugbogu, O. (2022). The ethnobotanical, phytochemistry and pharmacological activities of *Psidium guajava* L. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(5), 103759. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2022.103759>

- Ando, H., Kondoh, H., Ichihashi, M., & Hearing, V. J. (2007). Approaches to Identify Inhibitors of Melanin Biosynthesis via the Quality Control of Tyrosinase. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(4), 751–761. <https://doi.org/10.1038/SJ.JID.5700683>
- Baskar, S., Palapetta, S. C., Harichandran, G., Indumathi, G., Babu, L. G., Raja, J. E., Praveena Kumara, K. M., & Karunakaran, K. (2025). Synthesis, characterization, comparative study, DFT analysis, ADMET prediction and molecular docking study of Thiophen-2-yl and 4-pyridinyl derivatives of bis (4-hydroxy-2H-chromen-2-one). *Results in Chemistry*, 18, 102679. <https://doi.org/10.1016/J.RECHEM.2025.102679>
- Clemen-Pascual, L. M., Macahig, R. A. S., & Rojas, N. R. L. (2022). Comparative toxicity, phytochemistry, and use of 53 Philippine medicinal plants. *Toxicology Reports*, 9, 22–35. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2021.12.002>
- Jung, H. J., Noh, S. G., Park, Y., Kang, D., Chun, P., Chung, H. Y., & Moon, H. R. (2019). In vitro and in silico insights into tyrosinase inhibitors with (E)-benzylidene-1-indanone derivatives. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 17, 1255–1264. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2019.07.017>
- Kang, Z. C., Yen, M. T., Chiu, C. K., Wu, H. C., Huang, S. L., Tai, S. P., & Wang, B. Sen. (2013). The inhibitory effects of aqueous extract from guava twigs, *Psidium guajava* L., on mutation and oxidative damage. *Journal of Chemistry*, 2013, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/561905>
- Khedr, S. I., Mokhamer, E. H. M., Hassan, A. A. A., El-Feki, A. S., Elkhodary, G. M., & El-Gerbed, M. S. A. (2021). *Psidium guajava* Linn leaf ethanolic extract: In vivo giardicidal potential with ultrastructural damage, anti-inflammatory and antioxidant effects. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 427–439. <https://doi.org/10.1016/J.SJBS.2020.10.026>
- Lai, X., Wichers, H. J., Soler-Lopez, M., & Dijkstra, B. W. (2017). Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis. *Angewandte Chemie - International Edition*, 56(33), 9812–9815. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201704616>
- Lara-Guzman, O. J., Tabares-Guevara, J. H., Leon-Varela, Y. M., Álvarez, R. M., Roldan, M., Sierra, J. A., Londoño-Londño, J. A., & Ramirez-Pineda, J. R. (2012). Proatherogenic macrophage activities are targeted by the flavonoid quercetin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343(2), 296–306. <https://doi.org/10.1124/JPET.112.196147>
- Pires, D. A. T., Guedes, I. A., Pereira, W. L., Teixeira, R. R., Dardenne, L. E., Nascimento, C. J., & Figueroa-Villar, J. D. (2021). Isobenzofuran-1(3H)-ones as new tyrosinase inhibitors: Biological activity and interaction studies by molecular docking and NMR. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1869(2), 140580. <https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2020.140580>
- Sahin, S. C. (2018). The potential of *Arthrospira platensis* extract as a tyrosinase inhibitor for pharmaceutical or cosmetic applications. *South African Journal of Botany*, 119, 236–243. <https://doi.org/10.1016/J.SAJB.2018.09.004>
- Sarfraz, H., Rehman, W., Rahim, F., Khan, S., Sardar, A., Iqbal, T., Zainab, Khan, Y., Islam, M. S., Tawfeek, A. M., Rasheed, L., & Hussain, R. (2026). Discovery and optimization of a novel series

- of pyrazole-linked oxadiazole conjugates as α -amylase inhibitors: In-silico DFT, ADMET-prediction, Toxicological assessment and Molecular docking insight. *Journal of Molecular Structure*, 1351, 144177. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2025.144177>
- Shukla, S., Park, J., Kim, D. H., Hong, S. Y., Lee, J. S., & Kim, M. (2016). Total phenolic content, antioxidant, tyrosinase and α -glucosidase inhibitory activities of water soluble extracts of noble starter culture Doenjang, a Korean fermented soybean sauce variety. *Food Control*, 59, 854–861. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2015.07.003>
- Singh, B. P., Paul, S., Ferreira-Santos, P., Bhushan, B., Hati, S., Goel, G., & Udenigwe, C. (2025). In silico and molecular docking approaches in food-derived bioactive peptide discovery: Trends, challenges, and prospects. *Food Research International*, 222, 117637. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2025.117637>
- Thibane, V. S., Ndhkala, A. R., Finnie, J. F., & Van Staden, J. (2019). Cosmeceutical efficiency by some plant extracts used traditionally for skin care in inhibiting tyrosinase activity in a human epidermal melanocyte (HEM) cell line. *South African Journal of Botany*, 126, 256–260. <https://doi.org/10.1016/J.SAJB.2019.06.031>
- Wang, L., Wu, Y., Xie, J., Wu, S., & Wu, Z. (2018). Characterization, antioxidant and antimicrobial activities of green synthesized silver nanoparticles from Psidium guajava L. leaf aqueous extracts. *Materials Science and Engineering: C*, 86, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2018.01.003>
- Wang, Y., Curtis-Long, M. J., Lee, B. W., Yuk, H. J., Kim, D. W., Tan, X. F., & Park, K. H. (2014). Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from Flemingia philippinensis roots. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(3), 1115–1120. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2013.12.047>
- Yu, Z. Y., Xu, K., Wang, X., Wen, Y. T., Wang, L. J., Huang, D. Q., Chen, X. X., & Chai, W. M. (2022). Punicalagin as a novel tyrosinase and melanin inhibitor: Inhibitory activity and mechanism. *LWT*, 161, 113318. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2022.113318>
- Zou, X., & Liu, H. (2023). A review of meroterpenoids and of their bioactivity from guava (Psidium guajava L.). *Journal of Future Foods*, 3(2), 142–154. <https://doi.org/10.1016/J.JFUTFO.2022.12.005>