

Artikel Penelitian

Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Buah Merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai Kandidat Antioksidan dan Anti-Photoaging untuk Pengembangan Skincare

In Silico Study of Bioactive Compounds from Papuan Red Fruit (*Pandanus conoideus* Lam.) as Antioxidant and Anti-Photoaging Candidates for Skincare Development

Dalifa Ramadhani^{1*}, Harra Ismi Farah¹, Hanggara Arifian¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: dalifara@ff.unmul.ac.id

Abstrak

Buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan tanaman lokal Papua yang mengandung senyawa bioaktif lipofilik, seperti karotenoid, tokoferol, dan asam lemak tak jenuh, yang berpotensi sebagai antioksidan alami. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif buah merah sebagai kandidat antioksidan dan anti-photoaging melalui molecular docking terhadap Keap1 dan MMP-1, serta prediksi drug-likeness dan ADMET. Simulasi docking dilakukan menggunakan AutoDock4, visualisasi interaksi menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer, dan prediksi ADMET menggunakan ADMETlab, pkCSM, serta ProTox-II. Senyawa uji meliputi β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, γ -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid. Hasil validasi menunjukkan bahwa protokol docking terhadap Keap1 dan MMP-1 memenuhi kriteria RMSD ≤ 2 Å. α -Tocopherol menunjukkan afinitas terbaik terhadap Keap1 dengan binding affinity -7,94 kcal/mol, mendekati Trolox sebagai pembanding (-8,12 kcal/mol). γ -Tocopherol menunjukkan afinitas terbaik terhadap MMP-1 dengan binding affinity -10,95 kcal/mol. Integrasi hasil docking dan ADMET menunjukkan bahwa α -tocopherol memiliki profil paling prospektif sebagai kandidat utama. Studi ini mendukung potensi tokoferol buah merah sebagai kandidat bahan aktif skincare berbasis antioksidan dan anti-photoaging.

Kata kunci: *Pandanus conoideus*; buah merah; *molecular docking*; ADMET; *skincare*

Diterima: 31 Maret 2026

Disetujui: 22 Mei 2026

Publikasi: 29 Mei 2026

Sitasi : D. Ramadhani, H. I. Farah, H. Arifian, "Studi *In Silico* Senyawa Bioaktif Buah Merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai Kandidat Antioksidan dan Anti-Photoaging untuk Pengembangan Skincare", J. Sains. Kes, vol. 7, no. 2, pp. 286-308, Mei. 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.1125

Copyright: © tahun, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



Abstract

Papuan red fruit (*Pandanus conoideus* Lam.) is a local plant from Papua containing lipophilic bioactive compounds, such as carotenoids, tocopherols, and unsaturated fatty acids, which may act as natural antioxidants. This study aimed to evaluate the potential of red fruit bioactive compounds as antioxidant and anti-photoaging candidates through molecular docking against Keap1 and MMP-1, combined with drug-likeness and ADMET prediction. Docking simulations were performed using AutoDock4, ligand-protein interactions were visualized using BIOVIA Discovery Studio Visualizer, and ADMET profiles were predicted using ADMETlab, pkCSM, and ProTox-II. The tested compounds included β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, γ -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, and α -linolenic acid. Method validation showed that the docking protocols for Keap1 and MMP-1 met the RMSD criterion of $\leq 2 \text{ \AA}$. α -Tocopherol showed the best affinity toward Keap1, with a binding affinity of -7.94 kcal/mol , approaching Trolox as the reference compound (-8.12 kcal/mol). γ -Tocopherol showed the best affinity toward MMP-1, with a binding affinity of -10.95 kcal/mol . Integration of docking and ADMET results indicated that α -tocopherol had the most promising profile as the main candidate. These findings support the potential of red fruit tocopherols as antioxidant and anti-photoaging active ingredients for skincare development.

Keywords: *Pandanus conoideus*; red fruit; molecular docking; admet; skincare

1 Pendahuluan

Kulit merupakan organ terluar tubuh yang berperan sebagai pelindung utama terhadap paparan faktor eksternal, termasuk radiasi ultraviolet, polusi, perubahan suhu, bahan kimia, dan mikroorganisme. Paparan lingkungan tersebut dapat meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Pada kadar rendah, ROS masih berperan dalam regulasi sinyal seluler. Namun, apabila produksinya melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan, ROS dapat memicu stres oksidatif yang berdampak pada kerusakan lipid, protein, dan DNA sel kulit [1-3]. Kondisi ini menjadi salah satu dasar biologis terjadinya penuaan, inflamasi, penurunan elastisitas, serta gangguan pigmentasi pada kulit [4-5].

Penuaan kulit akibat paparan polusi pada lingkungan, khususnya radiasi ultraviolet, dikenal sebagai photoaging. Proses ini berbeda dari penuaan intrinsik karena melibatkan kerusakan jaringan kulit yang dipercepat oleh faktor eksternal. Secara klinis, photoaging dapat terlihat sebagai kulit yang kursam, kering, kasar, serta munculnya garis halus, kerutan, bintik hiperpigmentasi, serta berkurangnya kekenyalan kulit [6-7]. Pada tingkat molekular, paparan ultraviolet dapat mengaktifkan jalur pensinyalan sehingga dapat meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs). Salah satu enzim penting dalam pemecahan kolagen *dermal matrix metalloproteinase-1* (MMP-1), yang berperan dalam pemecahan kolagen dermal [8-9]. Karena kolagen merupakan komponen struktural utama dari dermis, peningkatan aktivitas MMP-1 dapat mempercepat kerusakan matriks ekstraseluler dan berkontribusi terhadap pembentukan kerutan serta penurunan elastisitas kulit [10-11].

Selain memengaruhi struktur dermis, paparan ultraviolet juga berkaitan dengan peningkatan produksi melanin. Melanin sebenarnya berfungsi sebagai pelindung alami terhadap radiasi ultraviolet. Namun, produksi melanin yang berlebihan atau tidak merata dapat menyebabkan hiperpigmentasi, melasma, dan noda hitam pada kulit [12-13]. Proses pembentukan melanin dikatalis oleh beberapa enzim, yaitu tyrosinase sebagai enzim kunci pada tahap awal melanogenesis. Tyrosinase mampu mengubah L-

tyrosine menjadi L-DOPA dan kemudian mengoksidasi L-DOPA menjadi dopaquinone, yang selanjutnya berkembang menjadi melanin [14-15]. Selanjutnya, penghambatan tyrosinase sering digunakan sebagai salah satu pendekatan dalam pengembangan bahan aktif skincare untuk membantu mengurangi hiperpigmentasi.

Dalam mekanisme pertahanan sel terhadap stress oksidatif, jalur Keap1-Nrf2 memiliki peran penting. Pada kondisi basal, nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) berikatan dengan Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), sehingga Nrf2 mengalami degradasi melalui sistem ubiquitin-proteasome [16-17]. Ketika sel mengalami sel oksidatif atau terpapar senyawa bioaktif tertentu, interaksi Keap1-Nrf2 dapat terganggu sehingga Nrf2 terakumulasi dan berpindah ke inti sel. Aktivasi Nrf2 kemudian mendorong ekspresi berbagai gen antioksidan dan sitoprotektif, seperti heme oxygenase-1, NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, superoxide dismutase, catalase, dan enzim yang berkaitan dengan sistem glutathione [18-19]. Dengan demikian, Keap1 dapat dipertimbangkan sebagai target molekuler untuk menilai potensi senyawa dalam mendukung respons antioksidan seluler.

Kebutuhan terhadap bahan aktif *skincare* berbasis bahan alam semakin meningkat seiring berkembangnya konsep kosmetik fungsional dan *cosmeceutical*. Senyawa alami yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, anti-photoaging, dan antihiperpigmentasi banyak dikaji karena dinilai bermanfaat dalam memberikan aktivitas biologis sekaligus mendukung pengembangan produk berbasis sumber daya lokal [20-22]. Kelompok senyawa seperti karotenoid dan tokoferol dikenal sebagai antioksidan lipofilik yang dapat melindungi komponen lipid dari oksidasi. Karotenoid dapat meredam singlet oxygen dan mengurangi kerusakan oksidatif akibat paparan cahaya, sedangkan tokoferol berperan dalam mencegah peroksidasi lipid pada membrane sel [23-24]. Selain itu, asam lemak tak jenuh seperti oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid memiliki relevansi dalam formulasi topikal karena berhubungan dengan fungsi *barrier* kulit, kelembapan, dan kenyamanan sediaan [25-26].

Buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) merupakan salah satu tanaman lokal Indonesia yang banyak ditemukan di wilayah Papua. Tanaman ini telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat setempat sebagai bahan pangan dan minyak tradisional. Dalam beberapa laporan, minyak buah merah diketahui mengandung berbagai komponen bioaktif, antara lain karotenoid, tokoferol, senyawa fenolik, flavonoid, dan asam lemak tak jenuh [27-30]. Beberapa senyawa yang sering dilaporkan pada buah merah atau minyak buah merah meliputi β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid [31-34]. Komposisi tersebut menjadikan buah merah menarik untuk dikaji lebih lanjut sebagai sumber kandidat bahan aktif antioksidan, khususnya untuk aplikasi topikal berbasis skincare.

Potensi buah merah sebagai bahan aktif topikal juga didukung oleh karakter minyaknya yang kaya komponen lipofilik. Dalam konteks formulasi skincare, senyawa lipofilik memiliki nilai penting karena dapat berinteraksi dengan fase lipid kulit dan berpotensi digunakan dalam sistem penghantaran berbasis minyak, emulsi, nanoemulsi, atau gel. Kajian formulasi terbaru juga menunjukkan bahwa minyak buah merah dapat dikembangkan dalam sistem penghantaran topikal untuk membawa β -carotene, sehingga membuka peluang pemanfaatannya sebagai bahan aktif kosmetik berbasis antioksidan [35]. Meskipun demikian, pemahaman mengenai kemungkinan mekanisme molekuler senyawa bioaktif buah merah terhadap target yang berkaitan dengan antioksidan kulit, photoaging, dan melanogenesis masih perlu diperkuat.

Molecular docking merupakan pendekatan komputasi yang dapat digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target. Metode ini tidak menggantikan pengujian eksperimental, tetapi dapat memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan afinitas ikatan, orientasi ligan pada situs aktif, jenis interaksi molekuler, dan residu asam amino yang berperan dalam pembentukan kompleks ligan-protein [36-37]. Dalam penelitian berbasis bahan alam, docking sering digunakan sebagai tahap skrining awal untuk memilih kandidat senyawa yang paling prospektif sebelum dilakukan uji biologis lanjutan. Selain docking, prediksi *drug-likeness* dan ADMET dapat membantu mengevaluasi karakter fisikokimia, lipofilisitas, permeabilitas, serta potensi toksisitas senyawa [38-39]. Untuk kandidat skincare, parameter

seperti lipofilisitas, ukuran molekul, polaritas, permeabilitas kulit, dan potensi iritasi perlu diperhatikan secara khusus.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dirancang untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif yang dilaporkan pada buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai kandidat antioksidan dan anti-photoaging untuk pengembangan *skincare*. Senyawa uji utama yang digunakan meliputi β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, γ -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid. Protein target utama yang dianalisis adalah Keap1 dan MMP-1, yang masing-masing merepresentasikan mekanisme respons antioksidan seluler dan degradasi kolagen. Tyrosinase juga dievaluasi pada tahap awal validasi metode karena relevansinya terhadap melanogenesis, namun tidak dimasukkan dalam analisis docking utama apabila protokol redocking tidak memenuhi kriteria validasi. Dengan pendekatan molecular docking dan prediksi ADMET, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar mekanistik awal untuk mendukung pengembangan buah merah Papua sebagai kandidat bahan aktif *skincare* berbasis bahan alam lokal.

2 Metode Penelitian

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi komputasi berbasis in silico dengan pendekatan molecular docking dan prediksi absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity atau ADMET. Penelitian dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif yang dilaporkan pada buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) sebagai kandidat antioksidan dan anti-photoaging untuk pengembangan *skincare*. Analisis utama dilakukan terhadap dua protein target yang telah memenuhi kriteria validasi metode, yaitu Keap1 dan MMP-1, yang masing-masing merepresentasikan mekanisme respons antioksidan seluler dan degradasi kolagen. Tyrosinase dievaluasi pada tahap validasi awal karena relevansinya terhadap melanogenesis, tetapi tidak dimasukkan dalam analisis docking utama apabila nilai RMSD redocking tidak memenuhi kriteria validasi.

2.2 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur tiga dimensi senyawa uji dan protein target yang diperoleh dari basis data terbuka. Struktur senyawa uji diperoleh dari website PubChem dalam format SDF. Struktur protein target diperoleh dari RCSB protein data bank dalam format PDB. Perangkat lunak yang digunakan meliputi AutoDockTools, BIOVIA Discovery Studio Visualizer, dan AutoDock4. Prediksi drug-likeness dan ADMET dilakukan menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II.

2.3 Pemilihan Senyawa Uji

Senyawa uji utama dipilih berdasarkan laporan literatur mengenai komponen bioaktif buah merah Papua, khususnya kelompok karotenoid, tokoferol, dan asam lemak tak jenuh. Senyawa uji utama yang digunakan meliputi β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid yang diketahui sebagai senyawa bioaktif yang teridentifikasi dan berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan pada buah merah papua.

Senyawa pembanding digunakan sebagai baseline untuk menilai potensi relatif senyawa uji terhadap target protein. Quercetin dan Trolox digunakan sebagai pembanding untuk aktivitas antioksidan pada target Keap1, sedangkan quercetin dan gallic acid digunakan sebagai pembanding antioksidan fenolik dan anti-photoaging pada target MMP-1. Kojic acid digunakan sebagai pembanding untuk target tyrosinase pada tahap evaluasi awal. Pemilihan senyawa pembanding disesuaikan dengan relevansi biologis masing-masing target. Perbandingan antara senyawa uji dan senyawa pembanding dilakukan berdasarkan nilai binding affinity, K_i , pola interaksi, dan keterlibatan residu penting.

2.4 Preparasi Ligan

Struktur 3D senyawa uji dan senyawa pembanding diunduh dari PubChem dalam format SDF. Seluruh struktur ligan kemudian dikonversi ke format PDB menggunakan Biovia. Preparasi ligan dilakukan pada AutoDockTools dan disimpan dalam format PDBQT untuk digunakan pada proses *molecular docking*.

2.5 Pemilihan Protein Target

Protein target dipilih berdasarkan keterkaitannya dengan mekanisme biologis yang relevan terhadap antioksidan kulit, anti-photoaging, dan pigmentasi. Keap1 dipilih karena berperan dalam regulasi jalur Keap1–Nrf2 sebagai sistem pertahanan antioksidan seluler. MMP-1 dipilih karena berperan dalam degradasi kolagen dermal yang berkaitan dengan proses photoaging. Tyrosinase dipilih sebagai target eksploratif awal karena merupakan enzim kunci dalam proses melanogenesis. Namun, penggunaan tyrosinase sebagai target docking utama ditentukan berdasarkan keberhasilan validasi metode redocking. Target protein yang tidak memenuhi kriteria validasi $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ tidak digunakan untuk docking senyawa uji agar interpretasi afinitas dan interaksi ligan-protein tetap reliabel.

Tabel 1. Protein target yang digunakan dalam penelitian ini

No	Protein Target	PDB ID	Peran Biologis	Tujuan Evaluasi
1	Keap1 domain	Kelch 4IQK	Regulasi Jalur Keap1-Nrf2	Antioksidan seluler
2	Matrix metalloproteinase-1	966C	Degradasi kolagen dermal	Anti-photoaging
3	Tyrosinase	2Y9X	Biosintesis melanin	Anti hiperpigmentasi

2.6 Preparasi Protein Target

Struktur 3D protein target diunduh dari RCSB Protein Data Bank dalam format PDB. Preparasi protein dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer dan AutoDockTools. Tahap preparasi meliputi penghapusan molekul non-esensial, penambahan atom hydrogen polar, dan penambahan muatan Kollman. Struktur protein yang telah dipreparasi kemudian disimpan dalam format PDBQT.

Ligan ko-kristal yang terdapat pada struktur protein digunakan sebagai acuan dalam penentuan posisi situs aktif dan koordinat *grid box*. Apabila protein tidak memiliki ligan ko-kristal yang sesuai, penentuan situs aktif dilakukan berdasarkan residu asam amino penting yang telah dilaporkan dalam literatur.

2.7 Validasi Metode Docking

Validasi metode docking dilakukan melalui proses redocking ligan ko-kristal ke dalam situs aktif protein target. Tujuan validasi adalah memastikan bahwa parameter docking yang digunakan mampu mereproduksi posisi ikatan ligan sebagaimana terdapat pada struktur kristalografi. Hasil redocking dievaluasi berdasarkan nilai root mean square deviation atau RMSD antara posisi ligan hasil redocking dan posisi ligan ko-kristal. Metode docking dinyatakan valid apabila nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Apabila nilai RMSD melebihi kriteria tersebut, dilakukan optimasi terhadap parameter docking, meliputi penyesuaian pusat dan ukuran *grid box*, evaluasi ulang posisi ligan ko-kristal, pemeriksaan preparasi protein dan ligan, serta evaluasi kembali area situs aktif. Protein target yang tetap menghasilkan $RMSD > 2 \text{ \AA}$ setelah optimasi tidak digunakan dalam docking senyawa uji. Keputusan ini dilakukan untuk menjaga validitas data dan menghindari interpretasi yang kurang reliabel terhadap nilai binding affinity maupun interaksi residu asam amino

2.8 Penentuan Grid Box

Penentuan *grid box* dilakukan berdasarkan posisi ligan ko-kristal pada masing-masing protein target. Koordinat pusat *grid box* ditetapkan pada area situs aktif protein, sedangkan ukuran *grid box* disesuaikan agar mencakup seluruh area kantong ikatan yang relevan. Pada tahap validasi, optimasi *grid box* dilakukan apabila nilai RMSD redocking belum memenuhi kriteria $\leq 2 \text{ \AA}$. Optimasi mencakup penyesuaian pusat *grid box*, ukuran ruang pencarian, dan evaluasi ulang cakupan kantong ikatan. Parameter *grid box* yang telah memenuhi kriteria validasi digunakan secara konsisten untuk docking senyawa uji dan senyawa pembanding. Sebaliknya, parameter *grid box* dari target yang tidak memenuhi kriteria validasi tidak digunakan untuk analisis docking lanjutan.

2.9 Molecular Docking

Proses molecular docking dilakukan menggunakan AutoDock4. Senyawa uji dan senyawa pembanding didocking terhadap protein target yang telah memenuhi kriteria validasi metode.

2.10 Visualisasi dan Analisis Interaksi Ligan-Protein

Kompleks ligan-protein docking divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Analisis interaksi dilakukan terhadap konformasi ligan dengan nilai binding affinity terbaik.

2.11 Prediksi Drug-Likeness dan ADMET

Prediksi drug-likeness dan ADMET dilakukan terhadap senyawa uji utama dan senyawa pembanding menggunakan SwissADME, pkCSM, dan ProTox-II.

2.12 Analisis Data

Data hasil docking dianalisis deskriptif berdasarkan nilai binding affinity, jenis interaksi, jumlah interaksi penting, dan residu asam amino yang terlibat. Senyawa dengan nilai binding affinity lebih negative, pola interaksi yang stabil, dan keterlibatan residu penting pada situs aktif dinilai sebagai kandidat yang lebih potensial. Hasil docking senyawa uji dibandingkan dengan senyawa pembanding untuk menilai potensi relatif terhadap masing-masing target.

Data ADMET dan drug-likeness dianalisis untuk menilai kelayakan awal senyawa sebagai kandidat bahan aktif *skincare*. Senyawa yang memiliki afinitas ikatan baik tetapi menunjukkan profil ADMET kurang mendukung tetap perlu diinterpretasikan secara hati-hati. Sebaliknya, senyawa dengan afinitas moderat tetapi memiliki karakteristik fisikokimia dan keamanan yang lebih sesuai untuk aplikasi topikal dapat dipertimbangkan sebagai kandidat yang tetap relevan untuk pengembangan formulasi.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Pemilihan Senyawa Bioaktif Buah Merah sebagai Kandidat Bahan Aktif *Skincare*

Senyawa uji dalam penelitian ini dipilih berdasarkan laporan literatur mengenai komponen bioaktif yang terdapat pada buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.), terutama dari kelompok karotenoid, tokoferol, dan asam lemak tak jenuh. Senyawa tersebut meliputi β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, α -tocopherol, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid. Senyawa-senyawa tersebut tidak dinyatakan sebagai isolat dari sampel penelitian ini, melainkan sebagai senyawa kandidat berbasis literatur yang relevan dengan aktivitas antioksidan dan aplikasi topikal.

Pemilihan karotenoid didasarkan pada karakteristiknya sebagai antioksidan lipofilik yang berpotensi meredam spesies oksigen reaktif, terutama pada lingkungan kaya lipid seperti membran sel kulit. Tokoferol dipilih karena dikenal sebagai antioksidan lipofilik yang berperan dalam perlindungan terhadap peroksidasi lipid. Sementara itu, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid dipilih karena merupakan asam lemak tak jenuh yang relevan dengan fungsi *skin barrier* dan sistem penghantaran topikal berbasis minyak.

Senyawa pembanding yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas quercetin, gallic acid, kojic acid, dan Trolox. Quercetin dan gallic acid digunakan sebagai pembanding antioksidan berbasis flavonoid dan fenolik, Trolox digunakan sebagai analog vitamin E, sedangkan kojic acid digunakan sebagai pembanding untuk target tyrosinase. Penggunaan senyawa pembanding bertujuan untuk menilai potensi relatif senyawa bioaktif buah merah terhadap senyawa yang telah dikenal memiliki aktivitas antioksidan atau antihiperpigmentasi.

Tabel 1. Senyawa uji dan senyawa pembanding yang digunakan dalam penelitian

No	Senyawa	Kelompok	PubChem CID	Status
1	β -carotene	Karotenoid	5280489	Senyawa uji
2	α -carotene	Karotenoid	6419725	Senyawa uji
3	β -cryptoxanthin	Xanthophyll carotenoid	5281235	Senyawa uji
4	α -cryptoxanthin	Xanthophyll carotenoid	23724629	Senyawa uji

No	Senyawa	Kelompok	PubChem CID	Status
5	α -tocopherol	Tokoferol	1742129	Senyawa uji
6	γ -tocopherol	Tokoferol	92729	Senyawa uji
7	Oleic acid	Asam lemak tak jenuh	445639	Senyawa uji
8	Linoleic acid	Asam lemak tak jenuh	5280450	Senyawa uji
9	α -linolenic acid	Asam lemak tak jenuh	5280934	Senyawa uji
10	Quercetin	Flavonoid	5280343	Pembanding
11	Gallic acid	Fenolik	370	Pembanding
12	Kojic acid	Inhibitor tyrosinase	3840	Pembanding
13	Trolox	Analog vitamin E	40634	Pembanding

3.2 Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode docking dilakukan melalui proses redocking ligan ko-kristal ke dalam situs aktif masing-masing protein target. Parameter utama yang digunakan dalam validasi adalah nilai root mean square deviation atau RMSD. Nilai RMSD menunjukkan tingkat kesesuaian posisi ligan hasil redocking terhadap posisi ligan ko-kristal pada struktur kristalografi. Metode docking dinyatakan valid apabila nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$.

Berdasarkan hasil validasi, protein target Keap1 dengan PDB ID 4IQK menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,941 \AA . Nilai tersebut menunjukkan bahwa parameter docking yang digunakan pada Keap1 termasuk valid karena berada di bawah batas 2 \AA . Pada target MMP-1 dengan PDB ID 966C, nilai RMSD yang diperoleh adalah 1,130 \AA , sehingga metode docking pada target ini juga dinyatakan valid. Dengan demikian, parameter docking untuk Keap1 dan MMP-1 dapat digunakan untuk mengevaluasi interaksi senyawa uji dan senyawa pembanding.

Sementara itu, validasi terhadap tyrosinase dengan PDB ID 2Y9X menghasilkan nilai RMSD sebesar 2,185 \AA , sehingga belum memenuhi kriteria validasi $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Beberapa upaya optimasi telah dilakukan, meliputi penyesuaian pusat dan ukuran grid box, evaluasi ulang posisi ligan ko-kristal, pemeriksaan preparasi protein dan ligan, serta evaluasi kembali area situs aktif. Namun, nilai RMSD yang diperoleh tetap berada di atas batas validasi yang ditetapkan. Oleh karena itu, docking senyawa uji terhadap tyrosinase tidak dimasukkan dalam analisis utama untuk menghindari interpretasi afinitas dan interaksi ligan-protein yang kurang reliabel.

Keputusan untuk tidak melanjutkan docking terhadap tyrosinase bukan menunjukkan bahwa target tersebut tidak relevan, tetapi merupakan langkah metodologis untuk menjaga validitas data. Tyrosinase tetap memiliki relevansi biologis terhadap kajian anti-hiperpigmentasi, namun penggunaannya dalam studi docking memerlukan optimasi lebih lanjut, termasuk kemungkinan penggunaan struktur kristal alternatif pada penelitian berikutnya.

Tabel 2. Hasil validasi metode *molecular docking*

Protein target	PDB ID	Native ligand	RMSD redocking (\AA)	Keterangan	Keputusan analisis
Keap1	4IQK	N,N'-naphthalene-1,4-diylbis(4-methoxybenzenesulfonamide)	1.941 A	Valid	Dilanjutkan untuk docking senyawa uji
MMP-1	966C	N-HYDROXY-2-[4-(4-PHENOXY-BENZENESULFONYL)-TETRAHYDRO-PYRAN-4-YL]-ACETAMIDE	1.130 A	Valid	Dilanjutkan untuk docking senyawa uji
Tyrosinase	2Y9X	2-HYDROXYCYCLOHEPTA-2,4,6-TRIEN-1-ONE	2.185 A	Tidak valid	Tidak dimasukkan

Protein target	PDB ID	Native ligand	RMSD redocking (Å)	Keterangan	Keputusan analisis
					dalam analisis utama

3.3 Hasil Molecular Docking terhadap Keap1

Docking terhadap Keap1 dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif buah merah sebagai kandidat modulator respons antioksidan seluler. Keap1 berperan sebagai regulator negatif Nrf2. Senyawa yang mampu berinteraksi dengan domain Kelch Keap1 berpotensi mengganggu interaksi Keap1–Nrf2, sehingga secara teoritis dapat mendukung aktivasi jalur antioksidan endogen.

Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa pembanding Trolox memiliki nilai binding affinity terbaik terhadap Keap1, yaitu -8.12 kcal/mol dengan nilai K_i 1.11 μ M. Trolox membentuk interaksi dengan residu Asn414, Arg415, Arg380, Tyr334, Ala556, dan Phe577 melalui kombinasi conventional hydrogen bond, π -sigma, π - π stacked, alkyl, dan π -alkyl. Nilai ini digunakan sebagai pembanding karena Trolox merupakan analog vitamin E yang umum digunakan sebagai kontrol antioksidan.

Di antara senyawa uji dari buah merah, α -tocopherol menunjukkan afinitas terbaik dengan nilai binding affinity sebesar -7.94 kcal/mol dan K_i 1.53 μ M. Nilai tersebut mendekati Trolox, sehingga α -tocopherol dapat dipertimbangkan sebagai kandidat uji paling potensial terhadap Keap1. Interaksi α -tocopherol melibatkan residu Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556 melalui carbon hydrogen bond, π -cation, π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Keterlibatan Arg415 dan Arg483 penting karena kedua residu tersebut berada pada area pengikatan Keap1 dan sering dikaitkan dengan interaksi ligan pada domain Kelch.

Senyawa γ -tocopherol juga menunjukkan afinitas yang cukup baik dengan nilai binding affinity -6.99 kcal/mol dan K_i 7.56 μ M. Senyawa ini berinteraksi dengan residu Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556 melalui interaksi π -cation, π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Pola interaksi ini menunjukkan bahwa γ -tocopherol berinteraksi terutama melalui interaksi hidrofobik dan aromatik. Dibandingkan α -tocopherol, γ -tocopherol tidak menunjukkan carbon hydrogen bond pada visualisasi interaksi, sehingga stabilitas kompleksnya tampak lebih bergantung pada interaksi hidrofobik.

Kelompok asam lemak tak jenuh menunjukkan afinitas sedang terhadap Keap1. α -linolenic acid memiliki binding affinity -6.42 kcal/mol dan K_i 19.73 μ M, diikuti oleh oleic acid dengan binding affinity -6.27 kcal/mol dan K_i 25.20 μ M, serta linoleic acid dengan binding affinity -6.15 kcal/mol dan K_i 30.92 μ M. Ketiga senyawa tersebut menunjukkan pola interaksi yang melibatkan conventional hydrogen bond dan interaksi hidrofobik. Pada α -linolenic acid, interaksi terjadi dengan Asn414, Arg415, Tyr334, Tyr525, Ala556, Tyr572, dan Phe577 melalui conventional hydrogen bond, alkyl, dan π -alkyl. Oleic acid berinteraksi dengan Asn414, Arg415, Tyr334, Ile461, Tyr525, Ala556, dan Tyr572, sedangkan linoleic acid berinteraksi dengan Arg415, Asn414, Arg380, Asn382, dan Ala556. Adanya ikatan hidrogen pada gugus karboksilat menunjukkan bahwa bagian polar asam lemak turut berkontribusi dalam stabilisasi interaksi, sedangkan rantai alifatiknya mendukung interaksi hidrofobik.

Senyawa pembanding lain, yaitu quercetin, menunjukkan binding affinity sebesar -6.92 kcal/mol dengan K_i 8.50 μ M. Quercetin berinteraksi dengan residu Arg415, Arg483, Ser555, Ile461, Tyr334, dan Ala556 melalui conventional hydrogen bond, π -cation, π -donor hydrogen bond, π -sigma, dan π -alkyl. Pola interaksi quercetin terlihat lebih beragam dibandingkan karotenoid karena adanya banyak gugus hidroksil dan sistem aromatik. Namun, afinitasnya masih lebih rendah dibandingkan α -tocopherol dan Trolox.

Hasil berbeda terlihat pada kelompok karotenoid, yaitu β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, dan α -cryptoxanthin. Keempat senyawa tersebut menunjukkan nilai energi docking positif yang sangat tinggi, masing-masing sebesar $+8.65 \times 10^5$ kcal/mol, $+6.77 \times 10^5$ kcal/mol, $+1.06 \times 10^6$ kcal/mol, dan $+1.02 \times 10^6$ kcal/mol. Nilai positif yang sangat besar menunjukkan bahwa pose docking yang

diperoleh tidak stabil dan secara energetik tidak menguntungkan. Selain itu, visualisasi interaksi menunjukkan adanya unfavorable bump, misalnya pada Glu449 untuk β -carotene, serta pada beberapa residu seperti Arg415, Ile461, Gly462, Val463, dan Ala556 pada karotenoid lainnya. Meskipun senyawa karotenoid membentuk interaksi hidrofobik seperti alkyl dan π -alkyl, keberadaan unfavorable bump menunjukkan bahwa orientasi ligan belum sesuai dengan kantong pengikatan Keap1. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh ukuran molekul karotenoid yang besar, bentuk struktur yang memanjang, serta lipofilisitas yang sangat tinggi.

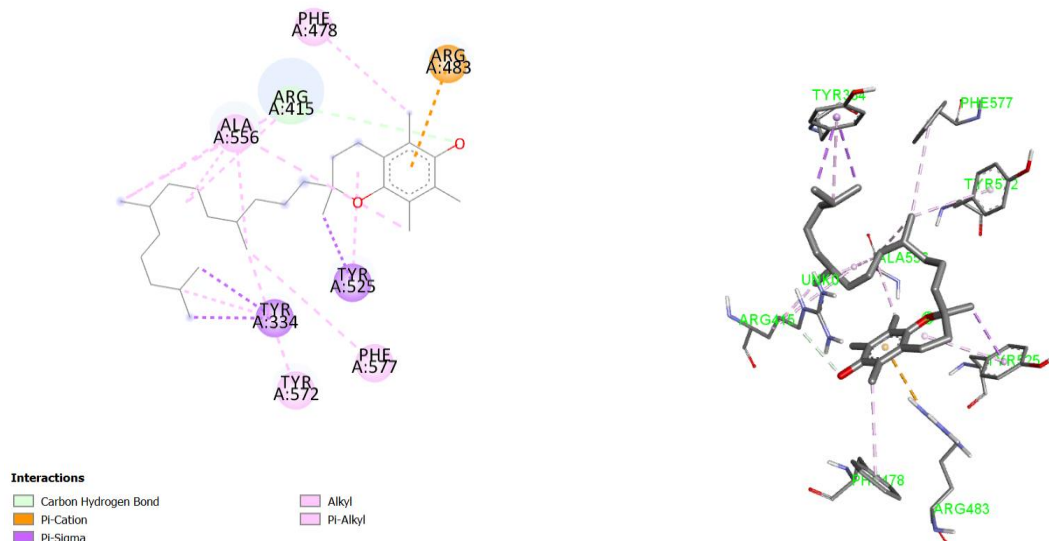
Secara umum, nilai binding affinity yang lebih negatif menunjukkan prediksi interaksi ligan-protein yang lebih kuat. Namun, interpretasi hasil docking tidak hanya bergantung pada nilai afinitas, tetapi juga perlu mempertimbangkan posisi ligan dalam kantong ikatan, keterlibatan residu penting, serta jenis interaksi yang terbentuk. Berdasarkan hasil tersebut, α -tocopherol merupakan senyawa uji buah merah yang paling menjanjikan terhadap Keap1 karena memiliki nilai binding affinity mendekati Trolox dan berinteraksi dengan residu penting seperti Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556. Dengan demikian, α -tocopherol dapat dipertimbangkan sebagai kandidat awal antioksidan seluler melalui kemungkinan modulasi jalur Keap1–Nrf2.

Tabel 3. Hasil docking senyawa uji terhadap Keap1

No	Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Ki	Residu kunci	Jenis interaksi
1	β -carotene	+8.65e+005 kcal/mol	-	Arg447, His425, His451, Glu449	Alkyl, π -alkyl, unfavorable bump
2	α -carotene	+6.77e+005 kcal/mol	-	Arg415, Ile416, Ile461, Val463, Val465, Ala556	Alkyl, unfavorable bump
3	β - cryptoxanthin	+1.06e+006 kcal/mol	-	Arg415, Ile416, Val463, Ala556, Tyr572	Carbon hydrogen bond, alkyl, pi- alkyl, unfavorable bump
4	α - cryptoxanthin	+1.02e+006 kcal/mol	-	Ile416, Ala366, Val463, Val465, Val468	Alkyl, unfavorable bump
5	α -tocopherol	-7.94 kcal/mol	1.53 uM	Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, Ala556	Carbon hydrogen bond, π -cation, π - sigma, alkyl, π - alkyl
6	γ -tocopherol	-6.99 kcal/mol	7.56 μ M	Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, Ala556	π -cation, π -sigma, alkyl, π -alkyl
7	Oleic acid	-6.27 kcal/mol	25.20 uM	Asn414, Arg415, Tyr334, Ile461, Tyr525, Ala556, Tyr572	Conventional hydrogen bond, alkyl, π -alkyl
8	Linoleic acid	-6.15 kcal/mol	30.92 uM	Arg415, Asn414, Arg380, Asn382, Ala556	Conventional hydrogen bond, alkyl

No	Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Ki	Residu kunci	Jenis interaksi
9	α -linolenic acid	-6.42 kcal/mol	19.73 uM	Asn414, Arg415, Tyr334, Tyr525, Ala556, Tyr572, Phe577	Conventional hydrogen bond, alkyl, π -alkyl
10	Quercetin	-6.92 kcal/mol	8.50 uM	Arg415, Arg483, Ser555, Ile461, Tyr334, Ala556	Conventional hydrogen bond, π -cation, π -donor hydrogen bond, π -sigma, π -alkyl
11	Trolox	-8.12 kcal/mol	1.11 uM	Asn414, Arg415, Arg380, Tyr334, Ala556, Phe577	Conventional hydrogen bond, π -sigma, π - π stacked, alkyl, π -alkyl

Keap1 sendiri bukan enzim katalitik, sehingga residu yang terlibat dalam interaksi ligan tidak diinterpretasikan sebagai residu katalitik. Dalam penelitian ini, residu Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556 diinterpretasikan sebagai residu penting pada domain Kelch yang berkontribusi terhadap pengikatan ligan dan relevan terhadap kemungkinan gangguan interaksi Keap1–Nrf2. Oleh karena itu, interaksi α -tocopherol dengan residu-residu tersebut lebih tepat dipahami sebagai potensi modulasi pada area pengikatan Keap1, bukan sebagai inhibisi katalitik.



Gambar 1. Visualisasi interaksi α -tocopherol terhadap Keap1 (2D dan 3D)

3.4 Hasil Molecular Docking terhadap MMP-1

Docking terhadap MMP-1 dilakukan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif buah merah sebagai kandidat anti-photoaging. MMP-1 merupakan enzim yang berperan dalam degradasi kolagen dermal. Aktivitas MMP-1 yang meningkat akibat paparan ultraviolet dapat mempercepat kerusakan matriks ekstraseluler, sehingga berkaitan dengan pembentukan kerutan, penurunan elastisitas kulit, dan proses penuaan kulit dini.

Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa uji dengan nilai binding affinity terbaik terhadap MMP-1 adalah γ -tocopherol, yaitu sebesar -10.95 kcal/mol dengan Ki 9.48 nM. Nilai ini sedikit lebih baik dibandingkan α -tocopherol yang memiliki binding affinity -10.61 kcal/mol dengan Ki 16.74 nM. Kedua senyawa tersebut menunjukkan prediksi afinitas yang kuat terhadap MMP-1, terutama melalui interaksi hidrofobik seperti alkyl, π -alkyl, dan π -sigma.

Tabel 4. Hasil docking senyawa uji terhadap MMP-1

No	Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Ki	Residu kunci	Jenis interaksi
1	β -carotene	+8.65e+005 kcal/mol	-	Arg214, Val215, His218, His222, His228, Leu235, Tyr240, Leu248	Alkyl, π -alkyl, unfavorable bump
2	α -carotene	+6.70e+005 kcal/mol	-	Arg214, His218, Leu235, Val246, Leu248	Alkyl, π -alkyl, unfavorable bump
3	β - cryptoxanthin	+1.05e+006 kcal/mol	-	Leu181, His213, Arg214, Val215, Leu235, Tyr240, Val246	Alkyl, π -alkyl, unfavorable bump
4	α - cryptoxanthin	+8.82e+005 kcal/mol	-	Leu181, His213, Arg214, Val215, Leu235, Pro238, Tyr240, Val246, His228	Alkyl, π -alkyl
5	α -tocopherol	-10.61 kcal/mol	16.74 nM	Tyr210, Tyr240, Leu181, Val215, His218	Alkyl, π -alkyl
6	γ -tocopherol	-10.95 kcal/mol	9.48 nM	Ser239, Leu181, Leu235, His228, Val246, Arg214, His218, Val215, Tyr240	π -sigma, alkyl, π - alkyl
7	Oleic acid	-6.86 kcal/mol	9.44 uM	Asn180, Ala182, Arg214, Val215, His218, Leu181, Tyr240	Conventional hydrogen bond, alkyl, π -alkyl
8	Linoleic acid	-7.17 kcal/mol	5.52 uM	His218, His222, Leu181	Conventional hydrogen bond, alkyl, π -alkyl
9	α -linolenic acid	-6.11 kcal/mol	33.39 uM	Pro238, His218, Val215, Leu181	Conventional hydrogen bond, alkyl, π -alkyl
10	Quercetin	-5.99 kcal/mol	40.45 uM	Asn180, Ala182, Thr241, His218, Leu181, Val215, Tyr240	Conventional hydrogen bond, carbon hydrogen bond, π -cation, π - donor hydrogen

No	Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Ki	Residu kunci	Jenis interaksi
11	Gallic Acid	-2.33 kcal/mol	19.61 mM	Tyr237, Ser239, Thr241, Tyr240, His218, Val215	bond, π -sigma, π -alkyl Conventional hydrogen bond, π - donor hydrogen bond, π - π stacked, π -alkyl

Berdasarkan Tabel 4, γ -tocopherol menunjukkan nilai binding affinity paling rendah, yaitu -10.95 kcal/mol, sehingga diprediksi memiliki afinitas paling kuat terhadap MMP-1 dibandingkan senyawa lain yang diuji. Interaksi γ -tocopherol melibatkan residu Ser239, Leu181, Leu235, His228, Val246, Arg214, His218, Val215, dan Tyr240 melalui interaksi π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Pola ini menunjukkan bahwa stabilisasi kompleks γ -tocopherol–MMP-1 terutama didominasi oleh interaksi hidrofobik dan aromatik. Hal ini sesuai dengan karakter γ -tocopherol sebagai senyawa lipofilik yang memiliki cincin kromanol dan rantai fitil panjang.

α -tocopherol juga menunjukkan afinitas yang sangat baik dengan nilai binding affinity -10.61 kcal/mol dan Ki 16.74 nM. Senyawa ini berinteraksi dengan residu Tyr210, Tyr240, Leu181, Val215, dan His218 melalui interaksi alkyl dan π -alkyl. Meskipun jenis interaksinya lebih sederhana dibandingkan γ -tocopherol, nilai afinitasnya tetap kuat. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tokoferol merupakan kandidat yang paling menonjol pada target MMP-1. Karakter lipofilik tokoferol tampaknya mendukung pembentukan kontak hidrofobik yang stabil pada area pengikatan MMP-1.

Pada kelompok asam lemak tak jenuh, linoleic acid menunjukkan afinitas terbaik dengan nilai binding affinity -7.17 kcal/mol dan Ki 5.52 μ M, diikuti oleh oleic acid dengan binding affinity -6.86 kcal/mol dan Ki 9.44 μ M, serta α -linolenic acid dengan binding affinity -6.11 kcal/mol dan Ki 33.39 μ M. Linoleic acid membentuk interaksi dengan His218, His222, dan Leu181 melalui conventional hydrogen bond, alkyl, dan π -alkyl. Oleic acid berinteraksi dengan Asn180, Ala182, Arg214, Val215, His218, Leu181, dan Tyr240, sedangkan α -linolenic acid berinteraksi dengan Pro238, His218, Val215, dan Leu181. Adanya ikatan hidrogen pada kelompok asam lemak menunjukkan bahwa gugus karboksilat berperan dalam interaksi polar, sedangkan rantai hidrokarbon berkontribusi terhadap interaksi hidrofobik.

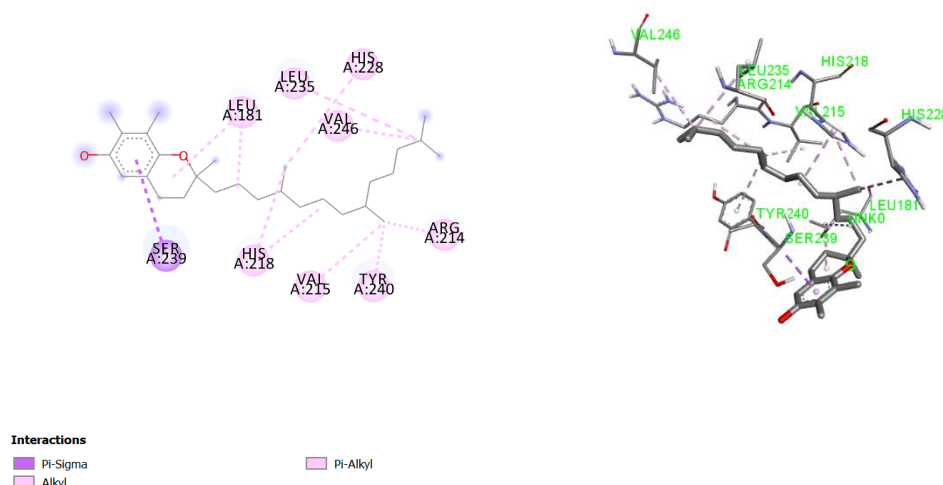
Senyawa pembanding quercetin menunjukkan nilai binding affinity -5.99 kcal/mol dengan Ki 40.45 μ M. Quercetin berinteraksi dengan Asn180, Ala182, Thr241, His218, Leu181, Val215, dan Tyr240 melalui kombinasi conventional hydrogen bond, carbon hydrogen bond, π -cation, π -donor hydrogen bond, π -sigma, dan π -alkyl. Gallic acid sebagai pembanding fenolik menunjukkan nilai binding affinity -2.33 kcal/mol dengan Ki 19.61 mM. Senyawa ini berinteraksi dengan Tyr237, Ser239, Thr241, Tyr240, His218, dan Val215 melalui conventional hydrogen bond, π -donor hydrogen bond, π - π stacked, dan π -alkyl. Meskipun quercetin dan gallic acid membentuk interaksi polar dan aromatik yang beragam, nilai afinitas keduanya lebih rendah dibandingkan γ -tocopherol dan α -tocopherol. Hal ini menunjukkan bahwa banyaknya jenis interaksi tidak selalu menghasilkan energi ikatan yang lebih kuat, karena stabilitas kompleks juga dipengaruhi oleh orientasi ligan, kesesuaian ukuran molekul, posisi ligan pada kantong pengikatan, serta kontribusi interaksi hidrofobik.

Kelompok karotenoid, yaitu β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, dan α -cryptoxanthin, menunjukkan nilai energi docking positif yang sangat tinggi. β -carotene memiliki nilai $+8.65 \times 10^5$ kcal/mol, α -carotene $+6.70 \times 10^5$ kcal/mol, β -cryptoxanthin $+1.05 \times 10^6$ kcal/mol, dan α -cryptoxanthin $+8.82 \times 10^5$ kcal/mol. Nilai positif yang sangat besar menunjukkan bahwa pose docking yang diperoleh tidak stabil dan secara energetik tidak menguntungkan. Visualisasi interaksi juga

menunjukkan adanya unfavorable bump pada beberapa karotenoid, terutama β -carotene, α -carotene, dan β -cryptoxanthin. Meskipun interaksi hidrofobik seperti alkyl dan π -alkyl terbentuk, keberadaan kontak tidak menguntungkan menunjukkan bahwa orientasi karotenoid dalam kantong MMP-1 belum optimal. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan ukuran molekul karotenoid yang besar, bentuk struktur yang panjang, serta fleksibilitas dan lipofilisitas tinggi.

Interaksi ligan terhadap MMP-1 perlu dianalisis tidak hanya berdasarkan afinitas, tetapi juga berdasarkan posisi ligan terhadap area katalitik dan keterlibatan residu penting. Beberapa residu seperti His218, His222, His228, Leu181, Val215, Tyr240, Leu235, Val246, Asn180, dan Ala182 berulang kali muncul pada hasil docking, sehingga dapat dianggap sebagai residu yang berperan dalam pengikatan ligan pada area MMP-1. Keterlibatan residu histidin, terutama His218 dan His222, penting untuk diperhatikan karena residu histidin sering berada pada area katalitik enzim metalloproteinase. Dalam penelitian ini, interaksi γ -tocopherol dengan His218 dan His228, serta interaksi α -tocopherol dengan His218, mendukung dugaan awal bahwa senyawa tokoferol dapat menempati area pengikatan yang relevan terhadap fungsi MMP-1.

Secara keseluruhan, hasil docking menunjukkan bahwa γ -tocopherol merupakan senyawa uji dengan potensi terbaik terhadap MMP-1, diikuti oleh α -tocopherol. Keduanya memiliki nilai binding affinity paling negatif dan K_i pada skala nanomolar, sehingga lebih menjanjikan dibandingkan senyawa uji lainnya. Jika dibandingkan dengan quercetin dan gallic acid sebagai senyawa pembanding, γ -tocopherol dan α -tocopherol menunjukkan prediksi afinitas yang lebih kuat terhadap MMP-1. Dalam konteks skincare, potensi interaksi terhadap MMP-1 dapat dikaitkan dengan mekanisme anti-photoaging, terutama melalui kemungkinan penghambatan degradasi kolagen. Namun, hasil ini masih bersifat prediktif dan perlu dikonfirmasi melalui uji aktivitas penghambatan MMP-1 secara in vitro, serta evaluasi keamanan dan stabilitas dalam sistem formulasi topikal.



Gambar 2. Visualisasi interaksi γ -tocopherol terhadap MMP-1 (2D dan 3D)

3.6 Perbandingan Potensi Senyawa terhadap Tiga Protein Target

Perbandingan hasil docking dilakukan terhadap protein target yang telah memenuhi kriteria validasi, yaitu Keap1 dan MMP-1. Keap1 merepresentasikan mekanisme respons antioksidan seluler melalui jalur Keap1–Nrf2, sedangkan MMP-1 merepresentasikan mekanisme anti-photoaging melalui keterlibatannya dalam degradasi kolagen dermal. Tyrosinase tidak dimasukkan dalam perbandingan utama karena hasil validasi redocking belum memenuhi kriteria $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Dengan demikian, penentuan kandidat terbaik dilakukan berdasarkan target yang memiliki protokol docking tervalidasi agar interpretasi hasil lebih reliabel.

Berdasarkan hasil docking, α -tocopherol menunjukkan potensi terbaik di antara senyawa uji terhadap Keap1, dengan nilai binding affinity sebesar -7.94 kcal/mol dan K_i 1.53 μ M. Nilai ini mendekati senyawa pembanding Trolox, yang memiliki binding affinity -8.12 kcal/mol dan K_i 1.11 μ M. Interaksi α -tocopherol terhadap Keap1 melibatkan residu penting seperti Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556 melalui kombinasi carbon hydrogen bond, π -cation, π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Hal ini menunjukkan bahwa α -tocopherol berpotensi mendukung mekanisme antioksidan seluler melalui kemungkinan modulasi jalur Keap1–Nrf2.

Pada target MMP-1, senyawa uji dengan afinitas terbaik adalah γ -tocopherol, dengan nilai binding affinity -10.95 kcal/mol dan K_i 9.48 nM. Nilai ini sedikit lebih baik dibandingkan α -tocopherol, yang memiliki binding affinity -10.61 kcal/mol dan K_i 16.74 nM. Interaksi γ -tocopherol melibatkan residu Ser239, Leu181, Leu235, His228, Val246, Arg214, His218, Val215, dan Tyr240 melalui interaksi π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Hasil ini menunjukkan bahwa γ -tocopherol memiliki potensi sebagai kandidat anti-photoaging melalui kemungkinan penghambatan MMP-1, yaitu enzim yang berperan dalam degradasi kolagen dermal.

Sementara itu, docking terhadap tyrosinase tidak dilanjutkan karena hasil validasi redocking menunjukkan nilai RMSD masih di atas 2 Å. Dengan demikian, hasil docking terhadap tyrosinase tidak digunakan dalam penentuan kandidat utama. Keputusan ini dilakukan untuk menjaga validitas interpretasi, karena protokol docking yang belum memenuhi kriteria validasi berisiko menghasilkan prediksi afinitas dan interaksi residu yang kurang akurat.

Tabel 6. Ringkasan kandidat terbaik berdasarkan hasil docking multi-target

Target	Senyawa terbaik	Binding affinity (kcal/mol)	Pembanding	Binding affinity pembanding (kcal/mol)	Interpretasi
Keap1	α -tocopherol	-7.94	Trolox	-8.12	Kandidat antioksidan seluler melalui modulasi Keap1–Nrf2
MMP-1	γ -tocopherol	-10.95	Quercetin/Gallic acid	-5.99	Kandidat anti-photoaging melalui potensi penghambatan degradasi kolagen

Karena tyrosinase tidak memenuhi kriteria validasi metode, target ini tidak digunakan dalam penentuan kandidat utama. Pendekatan ini dilakukan untuk menghindari klaim yang tidak cukup kuat terhadap aktivitas anti-hiperpigmentasi. Oleh karena itu, potensi senyawa buah merah dalam penelitian ini lebih difokuskan pada mekanisme antioksidan seluler dan anti-photoaging berdasarkan hasil docking terhadap Keap1 dan MMP-1. Kajian terhadap tyrosinase tetap dapat dilakukan pada penelitian lanjutan setelah diperoleh protokol docking yang tervalidasi, misalnya melalui optimasi parameter lebih lanjut atau penggunaan struktur kristal tyrosinase alternatif.

Secara keseluruhan, kelompok tokoferol menunjukkan potensi paling konsisten dibandingkan kelompok senyawa lainnya. α -tocopherol menunjukkan hasil terbaik terhadap Keap1 dan juga memiliki afinitas sangat baik terhadap MMP-1. γ -tocopherol menunjukkan hasil terbaik terhadap MMP-1 dan tetap memiliki afinitas cukup baik terhadap Keap1. Dengan demikian, kedua tokoferol tersebut dapat dipertimbangkan sebagai kandidat utama bahan aktif *skincare* dari buah merah, terutama untuk mekanisme yang berkaitan dengan stres oksidatif dan photoaging.

Sebaliknya, kelompok karotenoid seperti β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, dan α -cryptoxanthin menunjukkan nilai energi docking positif yang sangat tinggi pada target Keap1 dan MMP-1. Nilai tersebut menunjukkan bahwa pose docking yang diperoleh tidak stabil dan secara energetik kurang menguntungkan. Meskipun karotenoid memiliki relevansi biologis sebagai antioksidan lipofilik, hasil

docking dalam penelitian ini belum mendukung peran langsungnya sebagai ligan potensial terhadap Keap1 maupun MMP-1. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan ukuran molekul yang besar, bentuk struktur yang memanjang, dan lipofilisitas tinggi sehingga kurang sesuai dengan kantong pengikatan protein target.

Kelompok asam lemak, seperti oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid, menunjukkan afinitas sedang terhadap Keap1 dan MMP-1. Hasil ini tetap relevan dalam konteks *skincare*, karena peran biologis asam lemak dalam kulit tidak selalu berkaitan dengan penghambatan langsung protein target. Asam lemak lebih banyak berkontribusi pada fungsi skin barrier, kompatibilitas dengan formulasi topikal, serta dukungan terhadap sistem lipid kulit. Oleh karena itu, meskipun afinitas docking-nya tidak sekuat tokoferol, kelompok asam lemak tetap dapat berperan sebagai komponen pendukung dalam formulasi berbasis buah merah.

Berdasarkan integrasi hasil docking, α -tocopherol dan γ -tocopherol dapat diprioritaskan sebagai kandidat utama. α -tocopherol lebih menonjol pada target Keap1, sedangkan γ -tocopherol lebih unggul pada target MMP-1. Keduanya merupakan senyawa lipofilik yang sesuai dengan karakter minyak buah merah dan memiliki relevansi biologis sebagai antioksidan. Dengan demikian, hasil ini mendukung dugaan bahwa tokoferol dalam buah merah berpotensi berkontribusi terhadap aktivitas *skincare*, terutama melalui mekanisme antioksidan seluler dan perlindungan terhadap degradasi kolagen. Namun, hasil docking ini masih bersifat prediktif dan perlu dikonfirmasi melalui uji eksperimental, seperti uji aktivitas antioksidan seluler, uji penghambatan MMP-1, uji sitotoksitas pada sel kulit, serta evaluasi stabilitas dalam formulasi topikal.

3.7 Prediksi Drug-Likeness Menggunakan ADMETlab

Prediksi sifat fisikokimia dan drug-likeness dilakukan untuk menilai karakter awal senyawa uji berdasarkan parameter berat molekul, logP, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, jumlah ikatan rotasi, TPSA, serta pelanggaran terhadap aturan Lipinski. Parameter ini penting untuk memberikan gambaran awal mengenai kesesuaian senyawa sebagai kandidat bahan aktif, meskipun interpretasinya perlu disesuaikan dengan tujuan penggunaan topikal. Pada penelitian ini, analisis tidak diarahkan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai obat oral, tetapi untuk mendukung pemilihan kandidat bahan aktif *skincare* berbasis antioksidan dan anti-photoaging.

Tabel 7. Prediksi sifat fisikokimia dan drug-likeness menggunakan ADMETlab

Senyawa	MW	LogP	HBD	HBA	TPSA	nRot	Lipinski violation
β -carotene	536.44	7.713	0	0	0.00	10	2
α -carotene	536.44	7.170	0	0	0.00	10	2
β -cryptoxanthin	552.43	6.451	1	1	20.23	10	2
α -cryptoxanthin	552.43	5.608	1	1	20.23	10	2
α -tocopherol	430.38	8.914	1	2	29.46	12	1
γ -tocopherol	416.37	8.897	1	2	29.46	12	1
Oleic acid	282.26	7.063	1	2	37.30	15	1
Linoleic acid	280.24	6.953	1	2	37.30	14	1
α -linolenic acid	278.22	6.597	1	2	37.30	13	1

Data ADMETlab menunjukkan bahwa β -carotene dan α -carotene memiliki berat molekul 536.44, TPSA 0.00, serta logP tinggi masing-masing 7.713 dan 7.170; keduanya melanggar dua kriteria Lipinski, yaitu berat molekul >500 dan $\log P > 5$. β -cryptoxanthin dan α -cryptoxanthin juga menunjukkan berat molekul 552.43 dengan TPSA 20.23 serta logP masing-masing 6.451 dan 5.608, sehingga keduanya juga memiliki dua pelanggaran Lipinski.

Kelompok tokoferol menunjukkan profil yang lebih mendukung dibandingkan karotenoid bila ditinjau dari berat molekul. α -tocopherol memiliki MW 430.38, HBD 1, HBA 2, TPSA 29.46, dan logP

8.914, sedangkan γ -tocopherol memiliki MW 416.37, HBD 1, HBA 2, TPSA 29.46, dan logP 8.897. Keduanya hanya menunjukkan satu pelanggaran Lipinski, yaitu logP >5. Hal ini menunjukkan bahwa tokoferol memiliki ukuran molekul yang masih lebih sesuai dibandingkan karotenoid, tetapi tetap bersifat sangat lipofilik. Asam lemak tak jenuh, yaitu oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid, memiliki berat molekul lebih rendah dibandingkan karotenoid dan tokoferol. Oleic acid memiliki MW 282.26, logP 7.063, TPSA 37.30, dan nRot 15; linoleic acid memiliki MW 280.24, logP 6.953, TPSA 37.30, dan nRot 14; sedangkan α -linolenic acid memiliki MW 278.22, logP 6.597, TPSA 37.30, dan nRot 13. Ketiga senyawa ini hanya memiliki satu pelanggaran Lipinski, yaitu logP >5, tetapi menunjukkan jumlah ikatan rotasi yang tinggi.

Berdasarkan data tersebut, senyawa uji buah merah secara umum memiliki karakter lipofilik yang kuat. Karakter ini menyebabkan beberapa senyawa, terutama karotenoid, tidak ideal bila dinilai menggunakan kriteria drug-likeness oral. Namun, karena penelitian ini diarahkan pada pengembangan *skincare*, pelanggaran Lipinski tidak dapat langsung dianggap sebagai kelemahan absolut. Senyawa dengan logP tinggi dapat tetap relevan untuk aplikasi topikal berbasis minyak, emulsi, nanoemulsi, atau gel karena sifat lipofiliknya mendukung kompatibilitas dengan fase lipid kulit dan sistem pembawa berbasis minyak.

Di antara senyawa uji utama, α -tocopherol dan γ -tocopherol dapat dipertimbangkan memiliki profil fisikokimia yang relatif lebih seimbang karena berat molekulnya masih berada di bawah 500, memiliki TPSA rendah, serta hanya menunjukkan satu pelanggaran Lipinski. Senyawa asam lemak tak jenuh seperti oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid juga menunjukkan berat molekul rendah dan TPSA sedang, tetapi jumlah ikatan rotasi yang tinggi menunjukkan fleksibilitas molekul yang besar. Sementara itu, karotenoid seperti β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, dan α -cryptoxanthin memiliki potensi sebagai antioksidan lipofilik, tetapi ukuran molekul besar dan logP tinggi dapat menjadi tantangan dalam aspek kelarutan, penetrasi, dan stabilitas formulasi.

Dengan demikian, hasil drug-likeness dalam penelitian ini perlu dipahami sesuai tujuan penggunaannya sebagai bahan aktif topikal. Senyawa yang belum sepenuhnya memenuhi kriteria Lipinski untuk obat oral masih tetap dapat dipertimbangkan sebagai kandidat bahan aktif *skincare*, selama didukung oleh hasil docking yang baik, profil ADMET yang relatif aman, serta potensi formulasi yang sesuai.

3.8 Prediksi ADMET Menggunakan pkCSM dan ProTox

Prediksi ADMET dilakukan untuk mengevaluasi kelayakan awal senyawa sebagai kandidat bahan aktif *skincare*. Parameter yang dianalisis meliputi permeabilitas kulit, absorpsi, distribusi, metabolisme, toksisitas mutagenik, hepatotoksitas, skin sensitisation, nilai LD₅₀, dan kelas toksisitas. Data ini digunakan sebagai skrining awal untuk menilai keamanan relatif senyawa sebelum dilakukan pengujian eksperimental.

Tabel 8. Prediksi ADMET dan toksisitas senyawa uji

Senyawa	Skin permeability log Kp	Skin sensitisation	AMES toxicity	Hepatotoxicity	LD ₅₀ ProTox (mg/kg)	Toxicity class
β -carotene	-2.739	No	No	No	1510	4
α -carotene	-2.745	No	Yes	No	1510	4
β -cryptoxanthin	-2.736	No	No	No	10	2
α -cryptoxanthin	-2.735	No	No	No	3000	5
α -tocopherol	-2.711	No	No	No	5000	5
Oleic acid	-2.725	Yes	No	No	48	2
Linoleic acid	-2.725	Yes	No	No	10000	6
α -linolenic acid	-2.722	Yes	No	Yes	10000	6

Hasil pkCSM menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki nilai prediksi skin permeability pada kisaran -2,745 sampai -2,711 log Kp. Nilai ini menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki karakter permeabilitas kulit yang relatif berdekatan. Di antara senyawa yang diuji, γ -tocopherol pada data perbandingan internal menunjukkan nilai skin permeability -2,654 log Kp, sedangkan α -tocopherol menunjukkan nilai -2,711 log Kp. Pada kelompok asam lemak, oleic acid dan linoleic acid menunjukkan nilai skin permeability yang sama, yaitu -2,725 log Kp, sedangkan α -linolenic acid menunjukkan nilai -2,722 log Kp.

Berdasarkan parameter skin sensitisation, β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, α -cryptoxanthin, dan α -tocopherol diprediksi sebagai non-sensitizer. Sebaliknya, oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid diprediksi memiliki potensi skin sensitisation. Temuan ini perlu diperhatikan karena penelitian diarahkan pada kandidat bahan aktif topikal. Namun, hasil tersebut masih bersifat prediktif sehingga tidak dapat langsung dianggap sebagai bukti iritasi atau sensitisasi kulit tanpa uji eksperimental.

Pada parameter AMES toxicity, sebagian besar senyawa diprediksi negatif, kecuali α -carotene yang menunjukkan hasil positif pada pkCSM. Hasil ini mengindikasikan bahwa α -carotene perlu dikaji lebih hati-hati dalam interpretasi keamanan awal, meskipun hasil dari platform komputasi tidak dapat menggantikan uji mutagenisitas eksperimental. Pada parameter hepatotoxicity, sebagian besar senyawa juga menunjukkan hasil negatif, kecuali α -linolenic acid yang diprediksi positif pada pkCSM. Oleh karena itu, α -linolenic acid perlu mendapatkan perhatian khusus pada tahap pembahasan keamanan, walaupun hasil ProTox menunjukkan nilai LD₅₀ yang tinggi.

Berdasarkan hasil ProTox-3.0, linoleic acid dan α -linolenic acid memiliki nilai LD₅₀ tertinggi, yaitu 10000 mg/kg dengan toxicity class 6. Nilai ini menunjukkan prediksi toksisitas oral paling rendah di antara senyawa uji. α -tocopherol juga menunjukkan profil yang relatif baik dengan LD₅₀ 5000 mg/kg dan toxicity class 5. α -cryptoxanthin memiliki LD₅₀ 3000 mg/kg dengan toxicity class 5, sedangkan β -carotene dan α -carotene menunjukkan LD₅₀ 1510 mg/kg dengan toxicity class 4.

Hasil yang perlu dikritisi terdapat pada β -cryptoxanthin dan oleic acid. β -cryptoxanthin diprediksi memiliki LD₅₀ 10 mg/kg dengan toxicity class 2, sedangkan oleic acid menunjukkan LD₅₀ 48 mg/kg dengan toxicity class 2. Nilai tersebut menunjukkan prediksi toksisitas oral yang lebih tinggi dibandingkan senyawa lainnya. Namun, karena penelitian ini berfokus pada aplikasi topikal, hasil toksisitas oral dari ProTox perlu diposisikan sebagai skrining awal, bukan sebagai kesimpulan final keamanan topikal. Selain itu, hasil yang ekstrem seperti β -cryptoxanthin dan oleic acid sebaiknya diverifikasi kembali dengan memastikan ketepatan SMILES dan membandingkannya menggunakan platform toksisitas lain.

Secara keseluruhan, α -tocopherol dan α -cryptoxanthin menunjukkan profil prediktif yang relatif lebih mendukung karena tidak menunjukkan AMES toxicity, hepatotoxicity, maupun skin sensitisation, serta memiliki toxicity class 5. Linoleic acid dan α -linolenic acid memiliki nilai LD₅₀ paling tinggi dan toxicity class 6, tetapi keduanya perlu dinilai secara hati-hati karena hasil pkCSM menunjukkan potensi skin sensitisation, bahkan α -linolenic acid juga terprediksi hepatotoksik. Dengan demikian, pemilihan kandidat terbaik tidak dapat hanya didasarkan pada satu parameter, tetapi perlu mempertimbangkan integrasi antara hasil docking, permeabilitas kulit, toksisitas prediktif, dan kesesuaian formulasi.

Interpretasi ADMET pada kandidat bahan aktif topikal perlu dilakukan secara hati-hati. Senyawa yang tidak memenuhi seluruh kriteria obat oral masih dapat relevan sebagai kandidat *skincare* apabila memiliki karakter lipofilik yang sesuai, permeabilitas kulit yang mendukung, serta prediksi toksisitas yang rendah. Sebaliknya, senyawa dengan afinitas docking baik tetapi memiliki prediksi toksisitas atau skin sensitisation yang kurang menguntungkan perlu dipertimbangkan secara lebih kritis. Oleh karena itu, hasil pkCSM dan ProTox-3.0 dalam penelitian ini digunakan sebagai dasar skrining awal dan tetap perlu dikonfirmasi melalui uji iritasi, uji sitotoksitas pada sel kulit, uji skin sensitisation, serta evaluasi keamanan formulasi secara eksperimental.

3.9 Integrasi Hasil Docking dan ADMET dalam Penentuan Kandidat Terbaik

Penentuan kandidat terbaik dilakukan dengan mengintegrasikan hasil docking, pola interaksi ligan-protein, serta profil drug-likeness dan ADMET. Senyawa yang paling prospektif tidak hanya ditentukan berdasarkan nilai binding affinity paling negatif, tetapi juga berdasarkan kesesuaian sifat fisikokimia, potensi permeabilitas kulit, dan prediksi keamanan awal. Pendekatan integratif ini penting karena kandidat bahan aktif *skincare* perlu memiliki aktivitas biologis yang relevan, kemampuan berinteraksi dengan target protein, serta profil keamanan yang mendukung untuk aplikasi topikal.

Berdasarkan integrasi data, α -tocopherol dipilih sebagai kandidat utama karena menunjukkan performa paling seimbang. Senyawa ini memiliki afinitas terbaik di antara senyawa uji terhadap Keap1 dengan nilai binding affinity -7.94 kcal/mol dan K_i 1.53 μ M. Selain itu, α -tocopherol juga menunjukkan afinitas kuat terhadap MMP-1 dengan nilai binding affinity -10.61 kcal/mol dan K_i 16.74 nM. Interaksi α -tocopherol terhadap Keap1 melibatkan residu penting seperti Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556, sedangkan pada MMP-1 melibatkan Tyr210, Tyr240, Leu181, Val215, dan His218. Pola ini menunjukkan bahwa α -tocopherol berpotensi bekerja pada dua mekanisme utama, yaitu modulasi respons antioksidan seluler melalui Keap1 dan perlindungan terhadap degradasi kolagen melalui MMP-1.

Dari aspek drug-likeness dan ADMET, α -tocopherol juga menunjukkan profil yang relatif mendukung. Senyawa ini memiliki berat molekul di bawah 500, TPSA rendah, dan hanya menunjukkan satu pelanggaran Lipinski, yaitu logP yang tinggi. Dalam konteks aplikasi topikal, lipofilisitas tinggi tidak selalu menjadi kelemahan karena dapat mendukung kompatibilitas senyawa dalam sistem formulasi berbasis minyak atau emulsi. Selain itu, hasil prediksi toksisitas menunjukkan α -tocopherol memiliki LD_{50} 5000 mg/kg dengan toxicity class 5, serta tidak diprediksi memiliki AMES toxicity, hepatotoxicity, maupun skin sensitisation. Oleh karena itu, α -tocopherol dapat diposisikan sebagai kandidat utama dalam penelitian ini.

γ -tocopherol dapat dipertimbangkan sebagai kandidat pendukung yang kuat. Senyawa ini menunjukkan afinitas terbaik terhadap MMP-1 dengan nilai binding affinity -10.95 kcal/mol dan K_i 9.48 nM, serta memiliki afinitas cukup baik terhadap Keap1 dengan nilai binding affinity -6.99 kcal/mol dan K_i 7.56 μ M. Interaksi γ -tocopherol terhadap MMP-1 melibatkan residu Ser239, Leu181, Leu235, His228, Val246, Arg214, His218, Val215, dan Tyr240 melalui interaksi π -sigma, alkyl, dan π -alkyl. Meskipun tidak sebaik α -tocopherol pada target Keap1, γ -tocopherol tetap menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat anti-photoaging, terutama melalui kemungkinan penghambatan MMP-1.

Kelompok asam lemak, yaitu oleic acid, linoleic acid, dan α -linolenic acid, menunjukkan hasil docking sedang terhadap Keap1 dan MMP-1. Di antara ketiganya, linoleic acid menunjukkan performa cukup baik terhadap MMP-1 dengan binding affinity -7.17 kcal/mol dan K_i 5.52 μ M, sedangkan α -linolenic acid menunjukkan afinitas terbaik di antara asam lemak terhadap Keap1 dengan binding affinity -6.42 kcal/mol. Namun, hasil ADMET menunjukkan bahwa kelompok asam lemak perlu dinilai hati-hati karena beberapa di antaranya diprediksi memiliki potensi skin sensitisation. α -linolenic acid juga terprediksi hepatotoksik pada pkCSM, meskipun ProTox menunjukkan LD_{50} tinggi dan toxicity class 6. Dengan demikian, asam lemak lebih tepat diposisikan sebagai komponen pendukung formulasi dan fungsi skin barrier, bukan sebagai kandidat utama penghambat protein target.

Sebaliknya, kelompok karotenoid seperti β -carotene, α -carotene, β -cryptoxanthin, dan α -cryptoxanthin tidak diprioritaskan sebagai kandidat utama berdasarkan hasil docking. Keempat senyawa ini menunjukkan nilai energi positif yang sangat tinggi pada target Keap1 dan MMP-1, sehingga pose docking yang diperoleh tidak stabil dan secara energetik tidak menguntungkan. Meskipun karotenoid memiliki relevansi biologis sebagai antioksidan lipofilik, hasil docking dalam penelitian ini belum mendukung perannya sebagai ligan langsung terhadap Keap1 maupun MMP-1. Selain itu, beberapa hasil toksisitas juga perlu diperhatikan, misalnya β -cryptoxanthin yang menunjukkan toxicity class 2 pada ProTox dan α -carotene yang terprediksi positif pada AMES toxicity. Oleh karena itu, karotenoid lebih

tepat dipahami sebagai komponen antioksidan lipofilik yang potensinya masih perlu dikaji melalui uji eksperimental, bukan sebagai kandidat utama berdasarkan docking.

Tabel 9. Integrasi hasil docking, drug-likeness, dan ADMET

Senyawa	Target terbaik	Binding affinity terbaik	Keunggulan	Keterbatasan	Kesimpulan
α -tocopherol	Keap1 dan MMP-1	-10.61 kcal/mol pada MMP-1; -7.94 kcal/mol pada Keap1	Afinitas baik pada dua target, interaksi dengan residu penting, LD ₅₀ 5000 mg/kg, toxicity class 5, tidak AMES, tidak hepatotoksik, tidak skin sensitizer	LogP tinggi dan satu pelanggaran Lipinski	Kandidat utama
γ -tocopherol	MMP-1	-10.95 kcal/mol	Afinitas terbaik terhadap MMP-1, Ki 9.48 nM, interaksi hidrofobik-aromatik kuat, profil toksisitas relatif baik	Afinitas terhadap Keap1 lebih rendah dari α -tocopherol	Kandidat pendukung kuat
Linoleic acid	MMP-1	-7.17 kcal/mol	Membentuk ikatan hidrogen dengan His218 dan His222, LD ₅₀ 10000 mg/kg, toxicity class 6	Potensi skin sensitisation pada pkCSM; afinitas tidak sekuat tokoferol	Kandidat pendukung
α -linolenic acid	Keap1	-6.42 kcal/mol	LD ₅₀ 10000 mg/kg, toxicity class 6, memiliki interaksi H-bond dan hidrofobik	Diprediksi skin sensitizer dan hepatotoksik pada pkCSM	Perlu evaluasi lanjutan
Oleic acid	MMP-1	-6.86 kcal/mol	Interaksi H-bond dan hidrofobik, relevan untuk fungsi barrier kulit	LD ₅₀ ProTox rendah, toxicity class 2, potensi skin sensitisation	Perlu evaluasi lanjutan
β -carotene	Tidak diprioritaskan	Energi positif	Relevan sebagai antioksidan lipofilik secara biologis	Energi docking sangat positif dan terdapat unfavorable bump	Tidak diprioritaskan berdasarkan docking
α -carotene	Tidak diprioritaskan	Energi positif	Relevan sebagai karotenoid antioksidan	Energi docking sangat positif, unfavorable bump, AMES positif pada pkCSM	Tidak diprioritaskan berdasarkan docking
β -cryptoxanthin	Tidak diprioritaskan	Energi positif	Memiliki gugus -OH dan relevan sebagai xanthophyll	Energi docking sangat positif, unfavorable bump, toxicity	Perlu verifikasi ulang

Senyawa	Target terbaik	Binding affinity terbaik	Keunggulan	Keterbatasan	Kesimpulan
α -cryptoxanthin	Tidak diprioritaskan	Energi positif	Profil ProTox lebih baik dibanding β -cryptoxanthin	class 2 pada ProTox Energi docking sangat positif; perlu verifikasi input struktur	Perlu evaluasi lanjutan

Secara keseluruhan, senyawa bioaktif buah merah memiliki potensi yang menarik untuk dikaji sebagai kandidat bahan aktif *skincare* karena mengandung komponen lipofilik yang relevan dengan perlindungan terhadap stres oksidatif dan aplikasi topikal. Berdasarkan hasil integrasi, α -tocopherol merupakan kandidat terbaik karena menunjukkan afinitas baik terhadap Keap1 dan MMP-1, memiliki interaksi dengan residu penting, serta didukung oleh profil ADMET dan toksisitas yang relatif aman. γ -tocopherol dapat diposisikan sebagai kandidat pendukung yang kuat, terutama untuk mekanisme anti-photoaging melalui MMP-1.

Namun, hasil penelitian ini tetap bersifat prediktif. Oleh karena itu, kandidat terbaik yang diperoleh dari docking dan ADMET perlu dikonfirmasi melalui uji eksperimental, seperti uji antioksidan DPPH, ABTS, atau FRAP, uji penghambatan MMP-1, uji sitotoksitas pada sel kulit, serta uji iritasi atau keamanan topikal. Untuk target tyrosinase, penelitian lanjutan juga diperlukan setelah protokol redocking berhasil memenuhi kriteria validasi RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$.

4 Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif buah merah Papua (*Pandanus conoideus* Lam.) berpotensi sebagai kandidat bahan aktif *skincare* berbasis antioksidan dan anti-photoaging melalui pendekatan in silico. Hasil docking menunjukkan bahwa α -tocopherol merupakan kandidat terbaik pada target Keap1 dengan binding affinity $-7,94 \text{ kcal/mol}$ dan interaksi pada residu penting Arg415, Arg483, Tyr334, Tyr525, Tyr572, dan Ala556, sedangkan γ -tocopherol menunjukkan afinitas terbaik terhadap MMP-1 dengan binding affinity $-10,95 \text{ kcal/mol}$ dan $K_i 9,48 \text{ nM}$. Integrasi hasil docking, drug-likeness, dan ADMET menunjukkan bahwa α -tocopherol memiliki profil paling seimbang sebagai kandidat utama, sedangkan γ -tocopherol dapat dipertimbangkan sebagai kandidat pendukung kuat untuk mekanisme anti-photoaging. Docking terhadap tyrosinase tidak dilanjutkan karena hasil validasi redocking belum memenuhi kriteria RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung potensi tokoferol buah merah sebagai kandidat bahan aktif *skincare*, tetapi masih memerlukan konfirmasi melalui uji antioksidan, uji penghambatan MMP-1, uji sitotoksitas, uji iritasi, dan evaluasi formulasi topikal.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih dan apresiasi kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam proses diskusi, pengolahan data komputasi, dan penyusunan naskah penelitian ini.

5.2 Kontribusi Penulis

Penulis satu berperan dalam konseptualisasi penelitian, kurasi data, analisis molecular docking, prediksi ADMET, interpretasi data, visualisasi hasil, dan penyusunan draf awal naskah. Penulis kedua berperan dalam supervisi, validasi metodologi, telaah kritis, dan revisi naskah. Penulis ketiga berperan dalam supervisi, telaah ilmiah, interpretasi hasil, dan penyempurnaan naskah. Seluruh penulis telah membaca dan menyetujui versi akhir naskah.

5.3 Etik

Penelitian ini merupakan studi in silico yang menggunakan data struktur senyawa dan protein dari basis data terbuka, sehingga tidak melibatkan subjek manusia, hewan uji, maupun sampel biologis. Oleh karena itu, persetujuan etik tidak diperlukan dalam penelitian ini.

5.4 Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian, analisis data, interpretasi hasil, maupun penyusunan naskah artikel ini.

6 Daftar Pustaka

- [1.] M. Rinnerthaler, J. Bischof, M. K. Streubel, A. Trost, and K. Richter, "Oxidative stress in aging human skin," *Biomolecules*, vol. 5, no. 2, pp. 545–589, 2015.
- [2.] F. Papaccio, F. D'Arino, M. Caputo, and G. Bellei, "Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging," *Antioxidants*, vol. 11, no. 6, p. 1121, 2022.
- [3.] N. H. A. Hussien, S. K. Abdulla, N. M. Ali, V. A. Ahmed, A. H. Hasan, and E. E. Qadir, "Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review," *Aging and Health Research*, vol. 5, no. 1, Art. no. 100063, 2025, doi: 10.1016/j.ahr.2025.100063.
- [4.] K. Scharffetter-Kochanek, P. Brenneisen, J. Wenk, G. Herrmann, W. Ma, L. Kuhr, C. Meewes, and M. Wlaschek, "Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms," *Experimental Gerontology*, vol. 35, no. 3, pp. 307–316, 2000.
- [5.] G. J. Fisher, S. Kang, J. Varani, Z. Bata-Csorgo, Y. Wan, S. Datta, and J. J. Voorhees, "Mechanisms of photoaging and chronological skin aging," *Archives of Dermatology*, vol. 138, no. 11, pp. 1462–1470, 2002.
- [6.] M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner, and H. I. Maibach, "Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review," *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 30, no. 2, pp. 87–95, 2008.
- [7.] S. Yaar and B. A. Gilchrist, "Photoageing: Mechanism, prevention and therapy," *British Journal of Dermatology*, vol. 157, no. 5, pp. 874–887, 2007.
- [8.] G. J. Fisher, H. S. Talwar, J. Lin, and J. J. Voorhees, "Molecular mechanisms of photoaging in human skin in vivo and their prevention by all-trans retinoic acid," *Photochemistry and Photobiology*, vol. 69, no. 2, pp. 154–157, 1999.
- [9.] C. Pittayapruek, J. Meephanan, O. Prapapan, M. Komine, and M. Ohtsuki, "Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 6, p. 868, 2016.
- [10.] C. Feng, Y. Zhang, and X. Wang, "Matrix metalloproteinases on skin photoaging," *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 23, no. 12, pp. 3847–3862, 2024, doi: 10.1111/jocd.16558.
- [11.] F. Li, X. Wang, and Y. Zhang, "Discovery of matrix metalloproteinase inhibitors as anti-photoaging agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 267, Art. no. 116152, 2024, doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116152.
- [12.] S. D'Mello, G. Finlay, B. C. Baguley, and M. E. Askarian-Amiri, "Signaling pathways in melanogenesis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 7, p. 1144, 2016.
- [13.] S. Zolghadri, S. Bahrami, M. T. H. Khan, J. Munoz-Munoz, F. Garcia-Molina, F. Garcia-Canovas, and A. A. Saboury, "A comprehensive review on tyrosinase inhibitors," *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 34, no. 1, pp. 279–309, 2019.
- [14.] S. Zolghadri, M. T. H. Khan, J. Muñoz-Muñoz, F. García-Molina, and A. A. Saboury, "Targeting tyrosinase in hyperpigmentation: Current status, limitations and future promises," *Biochemical Pharmacology*, vol. 212, p. 115574, 2023.
- [15.] X. Ni, Y. Chen, and L. Zhang, "Small-molecule tyrosinase inhibitors for treatment of hyperpigmentation," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 3, pp. xx–xx, 2025.

- [16.] M. Kobayashi and M. Yamamoto, "Nrf2–Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species," *Advances in Enzyme Regulation*, vol. 46, no. 1, pp. 113–140, 2006.
- [17.] A. T. Dinkova-Kostova, R. V. Kostov, and P. Canning, "Keap1, the cysteine-based mammalian intracellular sensor for electrophiles and oxidants," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 617, pp. 84–93, 2017.
- [18.] V. Ngo and M. L. Duennwald, "Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease," *Antioxidants*, vol. 11, no. 12, Art. no. 2345, 2022, doi: 10.3390/antiox11122345.
- [19.] Q. Ma, "Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 53, pp. 401–426, 2013.
- [20.] M. Michalak, "Plant-derived antioxidants: Significance in skin health and the ageing process," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 2, p. 585, 2022.
- [21.] Z. D. Draelos, "Cosmeceuticals: What's real, what's not," *Dermatologic Clinics*, vol. 37, no. 1, pp. 107–115, 2019.
- [22.] P. Korać and K. M. Khambholja, "Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation," *Pharmacognosy Reviews*, vol. 5, no. 10, pp. 164–173, 2011.
- [23.] W. Stahl and H. Sies, "β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 96, no. 5, pp. 1179S–1184S, 2012.
- [24.] J. J. Thiele, M. G. Traber, and L. Packer, "Depletion of human stratum corneum vitamin E: An early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 110, no. 5, pp. 756–761, 1998.
- [25.] D. F. Horrobin, "Essential fatty acids in the management of impaired skin barrier function," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 71, no. 1, pp. 367S–372S, 2000.
- [26.] A. R. Vaughn, A. K. Clark, R. K. Sivamani, and J. Y. Shi, "Natural oils for skin-barrier repair: Ancient compounds now backed by modern science," *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 19, no. 1, pp. 103–117, 2018.
- [27.] A. Rohman, S. Riyanto, and N. Yuniarti, "Antioxidant activity, total phenolic, and total flavonoid of extracts and fractions of red fruit (*Pandanus conoideus* Lam.)," *International Food Research Journal*, vol. 17, no. 1, pp. 97–106, 2010.
- [28.] A. Rohman, S. Riyanto, and A. S. Windarsih, "Characterization, biological activities, and authentication of red fruit (*Pandanus conoideus* Lam.) oil," *Food Research*, vol. 2, no. 2, pp. 134–138, 2018.
- [29.] Murtiningrum, B. Santoso, Z. L. Sarungallo, M. Roreng, and A. Karim, "Chemical properties, carotenoid, tocopherol and fatty acid composition of three clones of red fruit (*Pandanus conoideus* Lam.) oil of different ripening stages," *International Food Research Journal*, vol. 26, no. 2, pp. 649–655, 2019.
- [30.] M. Jufri, A. N. Putri, and A. Rahmawati, "Formulation of red fruit oil nanoemulsion using sucrose palmitate as surfactant for topical application," *International Journal of Applied Pharmaceutics*, vol. 14, no. 5, pp. 175–180, 2022, doi: 10.22159/ijap.2022v14i5.44314.
- [31.] M. S. Sirait, E. Julianti, and R. H. Sinaga, "Potential of red fruit oil (*Pandanus conoideus* Lam.) as an antioxidant active food packaging," *Food Research*, vol. 749, no. 1, Art. no. 012008, 2021, doi: 10.1088/1755-1315/749/1/012008.
- [32.] D. Tan, S. Wijaya, and A. Kurniawan, "Comprehensive utilization of red fruit (*Pandanus conoideus* Lam.) as a functional food and antioxidant source," *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, vol. 4, no. 1, pp. 11–14, 2025, doi: 10.33096/pharmrep.v4i1.356.
- [33.] W. P. Aman, Z. L. Sarungallo, B. Santoso, Murtiningrum

- [34.] M. Arifin, R. Rahmawati, and N. Sari, "Antioxidant activity of red fruit juice (*Pandanus conoideus* Lam.) using CUPRAC method," *Pharmaceutical Reports*, vol. 4, no. 1, pp. 11–14, 2025, doi: 10.33096/pharmrep.v4i1.356.
- [35.] W. P. Aman, Z. L. Sarungallo, and B. Santoso, "Effect of temperature and heating time on the yield and quality of red fruit oil (*Pandanus conoideus* Lam.)," *Salaga Journal*, vol. 3, no. 1, pp. 37–43, 2025, doi: 10.70124/salaga.v3i1.1828.
- [36.] D. Elim, M. Jufri, and R. R. Sari, "Formulation and evaluation of red fruit (*Pandanus conoideus*) oil-based nanoemulsion loaded thermosensitive gel combined with solid microneedle for topical delivery," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 96, Art. no. 105707, 2024, doi: 10.1016/j.jddst.2024.105707.
- [37.] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, 2009.
- [38.] S. Kim, J. Chen, T. Cheng, A. Gindulyte, J. He, S. He, Q. Li, B. A. Shoemaker, P. A. Thiessen, B. Yu, L. Zaslavsky, J. Zhang, and E. E. Bolton, "PubChem 2023 update," *Nucleic Acids Research*, vol. 51, no. D1, pp. D1373–D1380, 2023.
- [39.] L. Fu, S. Shi, J. Yi, N. Wang, Y. He, Z. Wu, J. Peng, Y. Deng, W. Wang, C. Wu, A. Lyu, X. Zeng, W. Zhao, T. Hou, and D. Cao, "ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support," *Nucleic Acids Research*, vol. 52, no. W1, pp. W422–W431, 2024.
- [40.] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, no. 9, pp. 4066–4072, 2015.
- [41.] P. Banerjee, E. Kemmler, M. Dunkel, and R. Preissner, "ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals," *Nucleic Acids Research*, vol. 52, no. W1, pp. W513–W520, 2024.