

ANTIHIPERPIGMENTASI *Hylocereus costaricensis* MELALUI INHIBISI TIROSINASE: STUDI *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN *MOLECULAR DOCKING*

Bayu Febram Prasetyo*, Daffa' Rizal Dzulfagaar Alauddin, Rini Madyastuti Purwono

Sub-Divisi Farmasi Veteriner, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University,
Bogor, Indonesia

*Penulis Korespondensi: bayupr@apps.ipb.ac.id

Abstrak

Hiperpigmentasi terjadi akibat peningkatan melanogenesis dan pengaruh stres oksidatif, sehingga diperlukan kandidat agen depigmentasi yang efektif dan aman. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi kandidat senyawa aktif dari *Hylocereus costaricensis*, memetakan target serta jalur molekuler hiperpigmentasi melalui *network pharmacology*, dan mengevaluasi potensi interaksi senyawa terpilih pada target melanogenesis menggunakan *molecular docking*. Metode mencakup penyaringan senyawa dan evaluasi drug-likeness/ADMET, prediksi target senyawa dan gen terkait hiperpigmentasi, konstruksi jaringan senyawa–target–penyakit serta *protein–protein interaction*, analisis topologi dan pengayaan GO/KEGG, kemudian *docking* pada TYRP1 (PDB: 5M8O). Lima kandidat utama, yaitu 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid, ferulic acid, o-coumaric acid, p-coumaric acid, dan vanillic acid telah memenuhi kriteria awal. *Network pharmacology* menyoroti mekanisme multi-target dengan node kunci AKT1, EGFR, PIK3CA, TYR, dan CDK4 serta keterlibatan jalur pensinyalan yang relevan dengan pigmentasi dan respons stres oksidatif. *Molecular docking* menunjukkan afinitas cukup baik dengan energi ikat sekitar –6,551 hingga –6,184 kkal/mol dan konstanta inhibisi terestimasi 15,779 hingga 29,315 μ M, dengan kandidat terbaik 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid. Secara keseluruhan, integrasi *network pharmacology* dan *molecular docking* memberikan prioritas kandidat dan target untuk pengembangan agen antihiperpigmentasi berbasis *H. costaricensis*, namun temuan ini bersifat pendahuluan dan memerlukan validasi eksperimental serta penguatan mekanistik lanjutan.

Kata kunci: *Hylocereus costaricensis*, hiperpigmentasi, tirosinase, *network pharmacology*, *molecular docking*

Abstract

Hyperpigmentation was driven by increased melanogenesis and oxidative stress, creating a need for effective and safe depigmenting candidates. This study aimed to identify bioactive compounds from *Hylocereus costaricensis*, to map hyperpigmentation-related targets and pathways using network pharmacology, and to evaluate the binding potential of selected compounds to a melanogenesis target using molecular docking. The workflow included compound screening and drug-likeness/ADMET evaluation, prediction of compound targets and hyperpigmentation-associated genes, construction of compound–target–disease and protein–protein interaction networks, topological and GO/KEGG enrichment analyses, and docking to TYRP1 (PDB: 5M8O). Five main candidates, namely 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid, ferulic acid, o-coumaric acid, p-coumaric acid, and vanillic acid, have met the initial criteria. Network pharmacology highlighted a multi-target mechanism by prioritizing key nodes including AKT1, EGFR, PIK3CA, TYR, and CDK4 and by indicating enriched signaling pathways relevant to pigmentation regulation and oxidative-stress responses. Docking results showed moderate affinities, with binding energies of approximately –6.551 to –6.184 kcal/mol and estimated inhibition constants of 15.779 to 29.315 μ M, and 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid yielded the best score among the tested ligands. Overall, the integrated network pharmacology–docking strategy provided a rational prioritization of compounds and targets for developing anti-hyperpigmentation agents derived from *H. costaricensis*; however, the evidence remained preliminary and required further experimental validation and mechanistic confirmation.

Keywords: *Hylocereus costaricensis*, hyperpigmentation, tyrosinase, *network pharmacology*, *molecular docking*

PENDAHULUAN

Hiperpigmentasi kulit merupakan salah satu keluhan kosmetik tersering di klinik kecantikan (Pollock *et al.*, 2021). Kondisi ini tidak hanya mengganggu penampilan, tetapi juga berdampak pada kepercayaan diri, kualitas hidup, dan beban psikososial penderitanya. Di sisi lain, tingginya

penggunaan produk pencerah kulit menjadikan praktik *skin lightening* sebagai isu kesehatan masyarakat, terutama ketika produk digunakan mengandung bahan berisiko seperti merkuri (Pollock *et al.*, 2021). Paparan merkuri pada sebagian produk ilegal dapat menimbulkan dampak kesehatan serius, sedangkan penggunaan

hidrokuinon jangka panjang dilaporkan mampu memberi efek samping kronis seperti okronosis (Shah dan Etui, 2023).

Hiperpigmentasi berkaitan dengan peningkatan produksi dan distribusi melanin yang dikendalikan oleh proses melanogenesis (Gillbro dan Olsson, 2011). Tirosinase berperan sebagai enzim kunci pada tahap awal pembentukan melanin, sehingga inhibisi tirosinase menjadi strategi penting pada banyak agen depigmentasi (Zolghadri *et al.*, 2019). Namun melanogenesis dipengaruhi jejaring sinyal yang kompleks, termasuk regulasi stres oksidatif dan respons inflamasi, sehingga pendekatan multi target lebih relevan untuk mengeksplorasi kandidat terapi.

Berbagai senyawa bahan alam, terutama senyawa fenolik, telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas inhibitor tirosinase sekaligus aktivitas antioksidan. Studi An *et al.* (2010), menunjukkan p-coumaric acid adalah kandidat yang menunjukkan inhibisi tirosinase dan penurunan melanogenesis, serta sering digunakan sebagai bahan aktif kosmetik.

Buah naga merah (*Hylocereus costaricensis*) merupakan komoditas hortikultura tropis yang produksinya terus meningkat, tetapi limbah kulitnya masih banyak terbuang tanpa pemanfaatan optimal. Menurut Coelho *et al.* (2024), kulit dan daging buah naga kaya betasianin, fenolik, dan flavonoid, termasuk derivat asam benzoat dan asam sinamat seperti ferulic acid, p-coumaric acid, sinapic acid, dan p-hydroxybenzoic acid, yang memiliki aktivitas antioksidan kuat (Le, 2022; Mulyati *et al.*, 2025). Meskipun studi komposisi fenolik pada kulit buah naga telah banyak dilaporkan, bukti yang memetakan hubungan senyawa *H. costaricensis* terhadap jaringan target molekuler hiperpigmentasi dan jalur biologis terkait masih terbatas.

Network pharmacology relevan untuk mengeksplorasi bahan alam karena mampu memetakan keterkaitan senyawa multi komponen dengan banyak target dan jalur penyakit secara terintegrasi, sejalan dengan konsep polifarmakologi modern (Hopkins, 2008). Dibandingkan studi *in vitro* dan *in vivo* pada tahap awal, pendekatan ini dapat mempercepat penyusunan hipotesis mekanistik dan prioritas target serta senyawa secara rasional, lalu hasilnya dapat diperdalam melalui validasi eksperimental. *Molecular docking* kemudian digunakan untuk mengonfirmasi kemungkinan interaksi langsung senyawa prioritas pada tingkat struktur protein, khususnya pada tirosinase, sehingga kandidat yang paling menjanjikan dapat dipilih berbasis afinitas dan pola ikatan (Li *et al.*, 2023).

Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi senyawa bioaktif utama, memprediksi target gen dan jalur molekuler yang terkait hiperpigmentasi melalui *network pharmacology*, dan mengonfirmasi interaksi senyawa terpilih terhadap tirosinase melalui *molecular docking*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian bioinformatika dengan pendekatan *in silico* yang menggabungkan *network pharmacology* dan *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi antihiperpigmentasi senyawa bioaktif *H. costaricensis*. Penelitian dilakukan menggunakan laptop Lenovo Ideapad Slim 5 15 dengan prosesor AMD RYZEN™ 7 5825U-2.0 GHZ Turbo 4.5 GHZ, RAM 16 GB, dan sistem operasi Windows 11.

Senyawa kandidat *H. costaricensis* dihimpun melalui penelusuran beberapa basis data, yaitu TCMSP 3.0 (*web tool*) yang menyediakan

informasi senyawa beserta parameter farmakokinetik. ETCM v2.0 (*web tool*) sebagai ensiklopedia data herbal dan komponen kimia, IMPPAT 2.0 (*web tool*) sebagai basis data tanaman obat dan fitokimia, serta KNApSACk Family (*web tool*) untuk pemetaan metabolit dan spesies tanaman. Struktur 2D, 3D, serta SMILES untuk setiap senyawa distandarkan dengan mengunduh dari PubChem (*web tool*).

Penyaringan senyawa dilakukan berbasis ADMET dan *drug likeness*, dengan *cut off oral bioavailability* $\geq 30\%$ dan *drug likeness* $\geq 0,18$. Prediksi farmakokinetik seluruh senyawa dilakukan pada SwissADME (*web tool*). Senyawa dinyatakan lolos bila memenuhi kriteria Lipinski, yaitu jumlah donor ikatan hidrogen ≤ 5 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , bobot molekul ≤ 500 Da, dan $\log P \leq 5$, dengan toleransi maksimal satu pelanggaran. Selain itu, diterapkan aturan Veber, yaitu jumlah *rotatable bonds* ≤ 10 dan $TPSA \leq 140\text{\AA}$. Filter *PAINS* digunakan untuk menghindari senyawa yang berpotensi menghasilkan aktivitas semu, dengan kriteria *PAINS alert* harus bernilai nol. Senyawa yang lolos seluruh kriteria ini dinyatakan sebagai kandidat lanjut untuk prediksi target dan *docking*.

Prediksi target molekuler dilakukan menggunakan SwissTargetPrediction (*web tool*) dengan spesies *Homo sapiens*, hanya target dengan nilai *probability* $\leq 0,10$ yang dipertahankan dan kemudian dibatasi pada ≤ 100 target teratas. Seluruh target kemudian distandarkan identitasnya menggunakan UniProt (*web tool*). Target penyakit hiperpigmentasi diperoleh dari GeneCards (*web tool*) menggunakan kata kunci “*hyperpigmentation*”, kemudian target diprioritaskan berdasarkan *relevance score* ≥ 3 . Target senyawa dan target penyakit kemudian

diinterseksikan untuk memperoleh target tumpang tindih yang dipakai sebagai kandidat mekanisme antihiperpigmentasi. Irisan dihitung menggunakan Venny 2.1.0 (*web tool*).

Target tumpang tindih selanjutnya dimasukkan ke STRING 12.0 (*web tool*) dengan organisme *Homo sapiens* untuk membangun jaringan *protein-protein interaction*. Jaringan PPI divisualisasikan dan dianalisis menggunakan Cytoscape 3.10.3 (*desktop*) dengan menggunakan *plugin* CytoNCA dan Cytohubba. Parameter topologi digunakan sebagai *cut off* interaksi antar target yang mencakup *degree*, *betweenness centrality*, *closeness centrality*, *eigenvector centrality*, serta *local average connectivity*, dan *hub genes*.

Analisis pengayaan *Gene Ontology* (GO) dan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) dilakukan menggunakan ShinyGO v0.85.1 (*web tool*) pada organisme *Homo sapiens*, dengan memasukkan daftar gen target tumpang tindih. ShinyGO menghitung signifikansi menggunakan uji hipergeometrik dengan parameter *false discovery rate* (FDR) $\leq 0,05$ dan *fold enrichment* $\geq 1,5$. Selain itu, untuk menghindari bias analisis GO dan KEGG dijalankan menggunakan *pathway size* ≥ 10 dan ≤ 500 .

Tahap *molecular docking* dilakukan menggunakan YASARA Structure v19.9.17 (*desktop*). *Docking* dilakukan terhadap protein manusia *tyrosinase related protein 1* atau TYRP1 sebagai target enzim melanogenesis, yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB: 5M8O) (*web tool*). Struktur TYRP1 berasal dari organisme *Homo sapiens* dan merupakan kompleks TYRP1 dengan ligan tropolone pada resolusi 2,50 Å, sehingga

reseptor pada penelitian ini dinyatakan sebagai TYRPI manusia dengan UniProt *accession* P17643.

Struktur reseptor dipreparasi dengan memilih rantai protein monomer, kemudian menghapus molekul air dan komponen non protein yang tidak diperlukan. Ligan ko kristal tropolone diperlakukan sebagai ligan alami untuk validasi protokol *redocking*. Optimasi *grid box* dilakukan dengan memvariasikan jarak perluasan kotak dari tepi kantong ikatan, yang dinyatakan sebagai *padding*, dari 1 hingga 15 Å dengan interval 1 Å. Konfigurasi terbaik dipilih berdasarkan hasil validasi *redocking* tropolone, yaitu menghasilkan pose yang paling mendekati pose kristal dan memenuhi kriteria $RMSD \leq 2,0$ Å. Pada penelitian ini, *padding grid box* yang digunakan adalah 5 Å karena memberikan pose yang paling stabil.

Data *docking* mencakup nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan Konstanta inhibisi (K_i). Interpretasi afinitas didasarkan pada prinsip bahwa nilai ΔG dan K_i yang lebih rendah atau lebih negatif menunjukkan kecenderungan ikatan yang lebih kuat. Visualisasi struktur 3D kompleks protein ligan dilakukan menggunakan PyMOL v3.1.5.1 (*desktop*), sedangkan visualisasi struktur 2D dilakukan menggunakan Discovery Studio 2016 (*desktop*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Profil ADMET dan *druglikeness* senyawa pada *H. costaricensis*

Ligan	MW	HD	HA	TPSA	GA	LV	PA
2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid	286.36	5	0	61.83	High	0	0
Ferulic acid	194.18	4	2	66.76	High	0	0
o-Coumaric acid	164.16	3	2	57.53	High	0	0
p-Coumaric acid	164.16	3	2	57.53	High	0	0
Vanilic acid	168.15	4	2	66.76	High	0	0

Keterangan: MW= *Molecular Weight*; HD= *Hydrogen Bond Donor*; HA= *Hydrogen Bond Acceptor*; TPSA= *Topological Polar Surface Area*; GA=

Gastrointestinal Absorption; LV= *Lipinski Violations*; dan PA= *PAINS alert*

Berdasarkan Tabel 1, seluruh ligan menunjukkan profil ADMET dan *druglikeness* yang relatif baik, dengan nilai *gastrointestinal absorption* yang tinggi dan tidak menunjukkan pelanggaran aturan Lipinski. Prediksi *PAINS alert* juga bernilai 0 untuk seluruh ligan, yang mengindikasikan tidak terdeteksi substruktur yang sering memunculkan sinyal positif semu pada uji *skrining*. Rentang bobot molekul ligan berada pada 164,16 - 286,36 Da dan nilai TPSA berada pada 57,53 - 66,76 Å. Senyawa ferulic acid, o-coumaric acid, p-coumaric acid, dan vanillic acid berada pada rentang bobot molekul kecil hingga sedang dengan polaritas sedang. Selain itu, 2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid memiliki bobot molekul paling besar di antara kandidat, namun masih jauh di bawah ambang 500 Da.

Kombinasi bobot molekul yang relatif rendah dan TPSA yang berada ≤ 140 Å² mendukung senyawa kandidat memiliki peluang permeabilitas yang baik menurut prinsip *druglikeness*. Hal ini sejalan dengan aturan Lipinski dan teori Veber yang menekankan pentingnya bobot molekul, jumlah donor akseptor ikatan hidrogen, serta polaritas untuk mendukung bioavailabilitas oral (Caminero Gomes Soares *et al.*, 2023). Prediksi *gastrointestinal absorption* tinggi juga memperkuat bahwa senyawa ini layak diprioritaskan untuk penambatan molekuler pada tahap berikutnya (Daina *et al.*, 2019). Nilai *PAINS alert* pada semua ligan merupakan temuan yang penting dari sisi *medicinal chemistry friendliness*. Menurut Baell dan Holloway (2010), filter *PAINS* dikembangkan untuk mengurangi risiko kandidat yang sering tampak aktif pada berbagai uji skrining akibat reaktivitas. Dengan demikian, seluruh senyawa kandidat relatif lebih aman untuk diprioritaskan pada tahap berikutnya.

Tabel 2 Jumlah protein yang berinteraksi dengan senyawa bioaktif *H. costaricensis*

Senyawa	Jumlah Protein yang berinteraksi
2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid	27
Ferulic acid	61
o-Coumaric acid	33
p-Coumaric acid	30
Vanillic acid	36

Berdasarkan Tabel 2, jumlah protein target yang diprediksi berinteraksi dengan senyawa bioaktif *H. costaricensis* bervariasi. Ferulic acid memiliki jumlah target prediksi paling tinggi, diikuti vanillic acid, o-coumaric acid, p-coumaric acid, dan 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid. Variasi ini menunjukkan bahwa setiap senyawa memiliki cakupan target yang berbeda pada tahap prediksi dan berpotensi memberikan kontribusi lebih besar terhadap mekanisme multi target pada analisis *network pharmacology*.

Perbedaan jumlah target konsisten dengan konsep polifarmakologi, yaitu satu molekul dapat memodulasi banyak target, yang sering menjadi dasar penggunaan *network pharmacology* (Kabir dan Muth, 2022). Hiperpigmentasi dipengaruhi oleh banyak proses biologis, seperti stres oksidatif, inflamasi, dan regulasi sinyal melanogenesis, kandidat yang memiliki cakupan target lebih luas dapat mendukung hipotesis mekanisme multi jalur. Oleh karena itu, ferulic acid yang memiliki 61 target prediksi dapat diposisikan sebagai kandidat kuat untuk dianalisis pada tahap *intersection* dengan gen penyakit dan pemetaan PPI.

Tabel 3 Nodes dalam jaringan regulasi protein target penyakit Hiperpigmentasi berdasarkan parameter topologis *Degree*, *Eigenvector*, *LAC* (*Local Average Connectivity*), *Betweenness*, *Closeness*, dan *Network*

Protein	Degree	Eigenvector	LAC	Betweenness	Closeness	Network
AKT1*	7	0.4745 2492	2.2857 144	27.5	0.3225 8064	4.75
EGFR*	5	0.3852 2446	2	14.5	0.3030 303	2.833 3333

Protein	Degree	Eigenvector	LAC	Betweenness	Closeness	Network
PIK3CA*	4	0.3691 5034	2.5	1	0.2941 1766	3.333 3333
TYR**	4	0.3691 5034	2.5	1	0.2941 1766	3.333 3333
CDK4**	4	0.3662 1755	2.5	0.5	0.2857 143	3.333 3333

Keterangan: *= node yang perlu diaktivasi; **=node dengan *degree* tertinggi diprioritaskan sebagai *hub genes*.

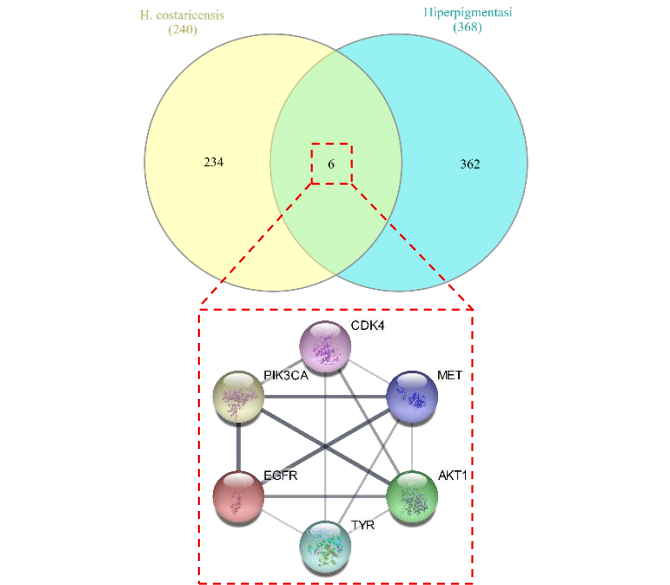
Berdasarkan Tabel 3, analisis topologi jaringan menempatkan lima protein sebagai *node* kunci pada jaringan regulasi target hiperpigmentasi, yaitu AKT1, EGFR, PIK3CA, TYR, dan CDK4. AKT1 memiliki nilai *degree* tertinggi, diikuti EGFR, dan PIK3CA, TYR, serta CDK4. TYR ditandai sebagai *hub gene* prioritas memiliki kombinasi metrik yang menunjukkan keterlibatan pada jaringan, yaitu *degree* 4, *eigenvector* 0,369, *LAC* 2,5, *betweenness* 1, dan *closeness* 0,294.

AKT1, EGFR, dan PIK3CA adalah *node* jalur sinyal yang arah regulasinya tidak sama dengan target enzimatik. *Molecular docking* pada umumnya digunakan untuk memprediksi ikatan yang berpotensi menghambat fungsi protein melalui kompetisi pada kantong aktif atau kantong ikatan ligan, sehingga hasil *docking* secara interpretasi lebih dekat ke potensi inhibisi daripada aktivasi (Dass *et al.*, 2024). Aktivasi komponen PI3K dan AKT dapat berasosiasi dengan penekanan melanogenesis melalui regulasi MITF. Studi Han *et al.* (2022), menunjukkan peningkatan fosforilasi AKT dan PI3K berkontribusi pada inhibisi aktivitas melanin melalui degradasi atau fosforilasi MITF, sehingga ekspresi gen melanogenesis menurun. Hal ini, menjadi alasan mengapa AKT1 dan PIK3CA lebih tepat diposisikan sebagai target yang perlu diaktivasi, bukan dihambat secara langsung.

Penekanan sinyal EGF EGFR dapat memicu peningkatan pigmentasi melalui peningkatan faktor parakrin keratinosit yang mendorong aktivitas

melanosit (Xu *et al.*, 2024). Inhibisi EGFR tidak selalu sejalan dengan tujuan depigmentasi lebih tepat ditempatkan sebagai *node* homeostasis kulit, sehingga tidak tepat dijadikan target *docking*.

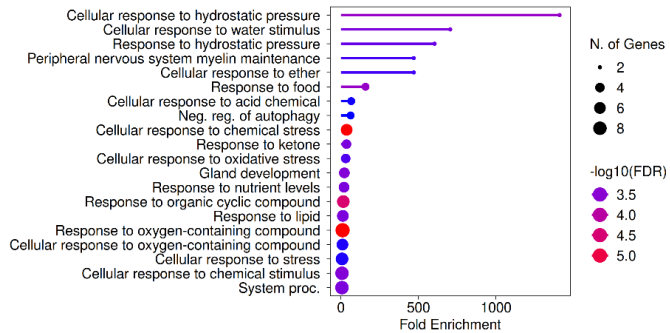
TYR lebih prioritas untuk dihambat karena TYR merupakan enzim pembatas laju pada biosintesis melanin, sehingga inhibisi TYR memiliki hubungan kausal terhadap penurunan melanogenesis dan pengendalian hiperpigmentasi. Hal ini selaras dengan studi Zolghadri *et al.* (2023), bawah pengembangan inhibitor tirosinase menjadi strategi utama untuk terapi antihiperpigmentasi. Walaupun CDK4 memiliki *degree* yang sama dengan TYR, CDK4 tidak diprioritaskan untuk dihambat karena berpotensi menimbulkan efek biologis yang tidak spesifik terhadap pigmentasi dan penurunan sintesis melanin (Hung *et al.*, 2025).



Gambar 1 Protein target hasil *intersection analysis* senyawa *H. costaricensis* dan protein target penyakit Hiperpigmentasi

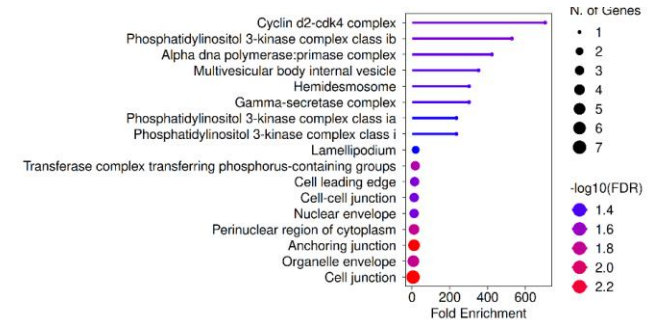
Hasil pengayaan *Gene Ontology* dari gen target tumpang tindih yang dianalisis menggunakan ShinyGO. Sumbu x menunjukkan *fold enrichment* yang didefinisikan sebagai persentase gen pada daftar input yang termasuk pada suatu *term*. Ukuran titik menunjukkan jumlah gen yang terpetakan pada *term*, sedangkan gradasi warna menunjukkan nilai -

log10 dari FDR sehingga warna yang lebih merah merepresentasikan pengayaan yang lebih signifikan.



Gambar 2 *Gene Ontologi* (GO) kategori *Biological Process*

Pada Gambar 2 memperlihatkan respon sel terhadap stres dan stimulus kimia, termasuk *cellular response to oxidative stress*, *cellular response to stress*, *cellular response to chemical stimulus*, serta *cellular response to oxygen containing compound*. Dominasi respon stres oksidatif dan stimulus kimia mendukung interpretasi bahwa jaringan target yang teridentifikasi berhubungan dengan mekanisme hiperpigmentasi yang dipengaruhi oleh redoks sel dan paparan stres lingkungan. Stres oksidatif dapat memodulasi stabilitas protein melanogenesis, pematangan melanosom, serta regulasi sirkuit MITF TYR dan gen terkait, sehingga *term* respons stres oksidatif pada GO selaras dengan patogenesis hiperpigmentasi (Allouche *et al.*, 2021; Byun *et al.*, 2024; Jin *et al.*, 2024).



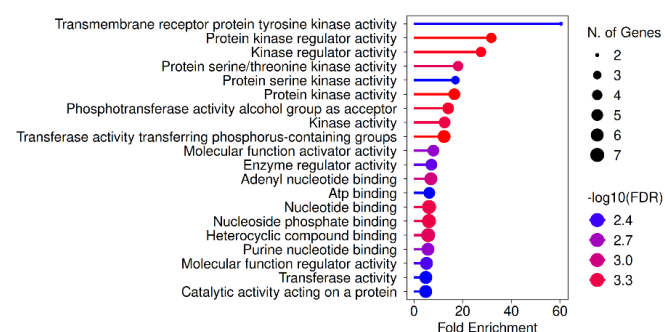
Gambar 3 *Gene Ontologi* (GO) kategori *Cellular Component*

Analisis GO kategori *Cellular Component* pada Gambar 3 menunjukkan bahwa gen target paling banyak berkaitan dengan kompleks sinyal dan struktur penghubung antarsel, meliputi *cell junction*, *anchoring junction*, *cell cell junction*,

hemidesmosome, *lamellipodium*, dan *cell leading edge*. Selain itu, muncul *term* terkait kompleks sinyal dan regulasi seperti *phosphatidylinositol 3-kinase complex class I* serta *cyclin d2-cdk4 complex*.

Term cell junction, anchoring junction, serta *hemidesmosome* relevan dengan hiperpigmentasi karena pigmentasi kulit bergantung pada integritas unit melanin epidermal, yaitu interaksi *melanocyte* dan *keratinocyte*. Studi Bao *et al.* (2025), menekankan bahwa proses pigmentasi tidak hanya ditentukan oleh sintesis melanin, tetapi juga oleh transport, pemrosesan, dan transfer melanosom yang membutuhkan koordinasi struktur membran dan interaksi antarsel.

Pada gangguan pigmentasi, perubahan sinyal dari *keratinocyte* dapat mengubah perilaku melanosit dan faktor parakrin yang mengatur aktivitas pigmentasi (Touni *et al.*, 2023). Oleh karena itu, komponen seperti *term lamellipodium* dan *cell leading edge* dapat menjelaskan bahwa jaringan target tidak hanya menangkap enzim melanogenesis, tetapi juga elemen seluler yang berkaitan dengan pengantaran pigmen.

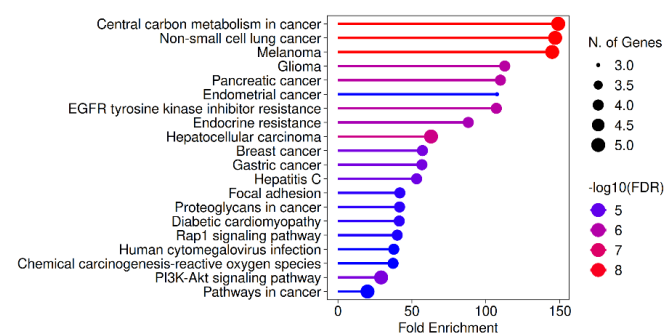


Gambar 4 Gene Ontologi (GO) kategori *Molecular Function*

Gambar 4 menunjukkan dominasi fungsi yang berhubungan dengan aktivitas kinase dan regulasinya. *Term* yang paling menonjol mencakup *transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity*, *protein kinase activity*, *protein serine threonine kinase activity*, *kinase regulator activity*, dan *protein kinase regulator activity*. Selain itu,

muncul *term* terkait pengikatan nukleotida, seperti *ATP binding*, *nucleotide binding*, *purine nucleotide binding*, dan *adenylnucleotide binding*.

Dominasi *term* aktivitas kinase dan pengikatan ATP menunjukkan bahwa gen target cenderung menguatkan transduksi sinyal, bukan hanya enzim melanogenesis. Hal ini selaras dengan studi Oh dan Hyun (2025), melanogenesis dikendalikan oleh jaringan jalur hulu yang mengatur MITF dan ekspresi enzim melanogenik, termasuk TYR. Oleh karena itu, munculnya fungsi *transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity* dapat dihubungkan dengan komunikasi keratinosit melanosit yang berdampak pada pigmentasi.



Gambar 5 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Pathways

Jalur KEGG berkaitan dengan modul sinyal dan penyakit yang banyak memakai node kinase, termasuk melanoma, PI3K Akt *signaling pathway*, *focal adhesion*, Rap1 *signaling pathway*, serta EGFR *tyrosine kinase inhibitor resistance*. Jalur *chemical carcinogenesis reactive oxygen species* menunjukkan keterlibatan gen target pada respons stres oksidatif.

Keberadaan jalur melanoma selaras dengan patogenesis hiperpigmentasi, hal ini disebabkan karena melanoma berasal dari melanosit yang mengatur proliferasi serta memiliki hubungan dengan regulasi melanogenesis. Sintesis melanin dikendalikan oleh MITF yang mengatur ekspresi enzim melanogenik termasuk TYR dan TYRP1,

sehingga jalur sinyal yang sering berperan pada melanoma juga dapat tumpang tindih dengan pengaturan pigmentasi (Ohbayashi dan Fukuda, 2020).

Tabel 4 Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) hasil *molecular docking* ligan uji *H. costaricensis* terhadap protein target *human tyrosinase related protein 1* (PDB: 5M8O)

Ligan	Senyawa	ΔG (kkal/mol)	K_i (μM)
Alami	Tropolone	-8.609	0.489
Pembanding	Ellagic acid	-6.823	9.97
Uji	2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid	-6.551	15.779
	Ferulic acid	-6.417	19.784
	o-Coumaric acid	-6.386	20.846
	p-Coumaric acid	-6.378	21.130
	Vanillic acid	-6.184	29.315

Keterangan: Protokol *docking* divalidasi melalui *redocking tropolone* dengan nilai RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$.

Pada *virtual screening* ambang nilai sekitar -6 hingga -6.5 kkal/mol sering digunakan sebagai filter awal untuk menyaring *pose* yang layak dianalisis lebih lanjut (Hosseini *et al.*, 2021). Secara umum, ΔG yang lebih negatif berhubungan dengan K_i yang lebih kecil, sehingga memberikan indikasi afinitas ikatan yang lebih kuat.

Hasil *molecular docking* pada Tabel 4 menunjukkan bahwa tropolone sebagai ligan alami memberikan afinitas ikatan paling kuat. Hal ini selaras karena struktur TYRP1 dalam kompleks dengan tropolone, sehingga *redocking* diharapkan mampu mengembalikan pose ikatan yang mendekati struktur kristal (Lai *et al.*, 2017). Ellagic acid sebagai senyawa pembanding menunjukkan ΔG $-6,823$ kkal/mol dan K_i $9,97 \mu M$. Menurut Yang *et al.* (2021), ellagic acid berpotensi sebagai agen depigmentasi dan anti melanogenesis, melalui mekanisme penghambatan target melanogenesis dan *autophagy*.

Lima ligan uji dari *H. costaricensis* memiliki rentang ΔG antara $-6,551$ sampai $-6,184$ kkal/mol dengan K_i $15,779$ sampai $29,315 \mu M$. Secara urutan afinitas, 2,2-dimethyl-3 phenylpropanoic acid adalah yang terbaik di antara ligan uji, diikuti ferulic acid, o-coumaric acid, p-coumaric acid, dan vanillic acid. Ferulic acid, o coumaric acid, dan p coumaric acid termasuk kelompok asam fenolat turunan fenilpropanoid, lebih spesifiknya hidroksisinamat. Kelompok ini merupakan metabolit sekunder yang berperan dalam pertahanan, respons stres oksidatif, serta proteksi terhadap radiasi UV (Contardi *et al.*, 2021). Kombinasi ferulic acid dengan turunan hidroksisinamat lain dilaporkan dapat meningkatkan penghambatan tirosinase (Alifah *et al.*, 2023; Yu dan Fan, 2021).

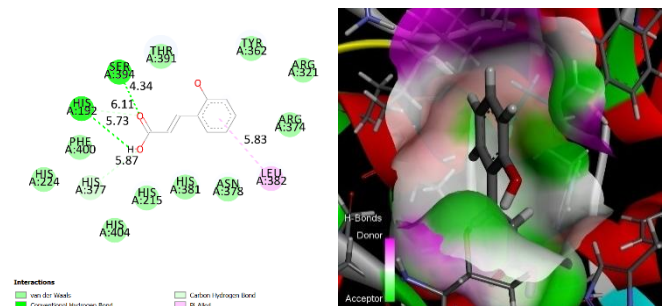
Studi Jang *et al.* (2024), menunjukkan p-coumaric acid memiliki relevansi dalam kontrol pigmentasi melalui inhibisi tirosinase dan proses *autophagy* yang memengaruhi *turnover melanosom*. Selain itu, vanillic acid merupakan asam fenolat turunan hydroxybenzoic acids, sering dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi (Magiera *et al.*, 2025). Menurut Liu *et al.* (2023), stres oksidatif dan inflamasi dapat memperkuat sinyal melanogenesis dan mempertahankan hiperpigmentasi pascainflamasi.

Tabel 5 Residu asam amino *H. costaricensis* yang terlibat dalam penambatan molekuler pada protein target *human tyrosinase related protein 1* (PDB: 5M8O)

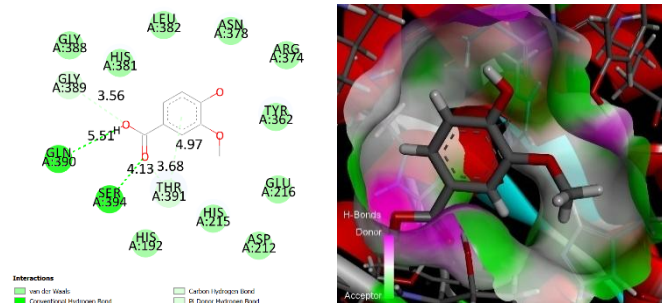
Ligan	Residu yang berperan dalam penambatan molekuler	
	Interaksi Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Tropolone		Ser394* (3.79 Å)
	Gly388 Phe400 His215*	Ser394* (4.10 Å)
	His377* Tyr362 Asn378	His381* (4.07 Å)
	Leu382 Gly389 Gln390	His192* (6.32 Å)
		Thr391 (3.66 Å)
Ellagic acid		Thr391 (4.14 Å)
	Gly389 Ser394* His215*	Arg375 (4.35 Å)
	His377* His381* Asn378	Arg374 (4.87 Å)
	Leu382 Tyr362 Arg321	Gln390 (5.17 Å)
		Arg374 (5.58 Å)

2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid	Leu382 Arg321 Tyr362 Arg374 Asn378 Gly389 Gln390 Ser394* His192* Phe400 His381* His215* His377*	Thr391 (4.46 Å)
Ferulic acid	Thr391 Tyr362 Arg321 Arg374 Leu382 Asn378 His381* His215* His404 His224 Phe400	Ser394* (4.34 Å) His192* (5.37 Å) His377* (5.78 Å)
o-Coumaric acid	Gly388 His381* Leu382 Asn378 Arg374 Tyr362 Glu216 Asp212 His215* His192	Thr391 (3.68 Å) Gly389 (3.59 Å) Ser394* (4.13 Å) Thr391 (4.97 Å) Gln390 (5.51 Å)
p-Coumaric acid	His381* Leu382 Asn378 Arg321 Arg374 Tyr362 Glu216 Phe220 His215* His404 His224 Phe400	Ser394* (4.26 Å) Thr391 (4.48 Å) His192* (5.71 Å) His377* (5.79 Å) Phe400 (5.83 Å)
Vanillic acid	Leu382 Asn378 His381* His404 Phe400 His192* Gln390 Gly389	Thr391 (3.91 Å) Ser394* (4.34 Å) His215* (5.68 Å) Arg321 (7.29 Å) His377* (5.75 Å)

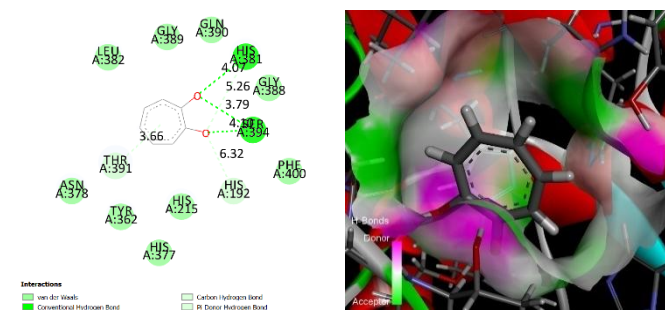
Keterangan: * = Residu *Catalytic Active Site* (CAS)



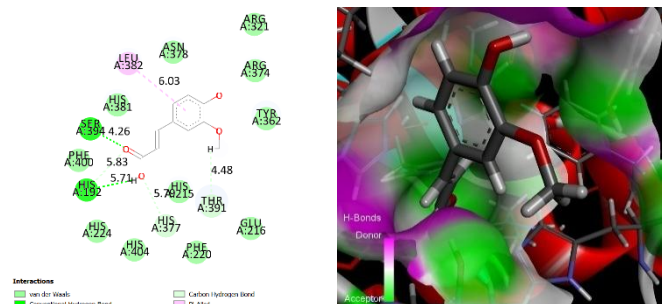
Gambar 9 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan uji (Ferulic acid) dan residu aktif protein TYR1



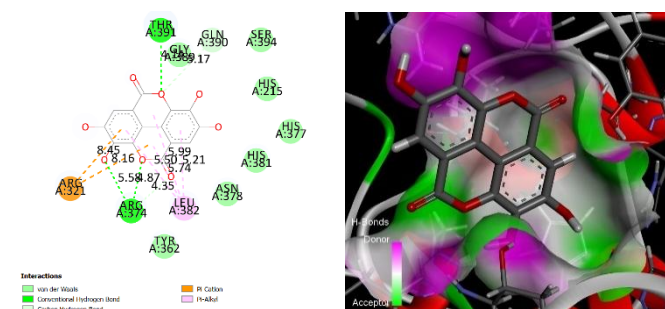
Gambar 10 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan uji (o-Coumaric acid) dan residu aktif protein TYR1



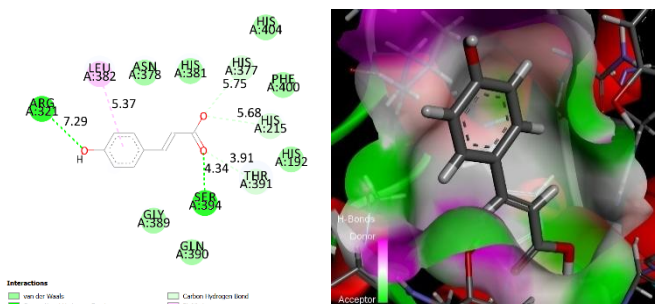
Gambar 6 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan alami (Tropolone) dan residu aktif protein TYR1



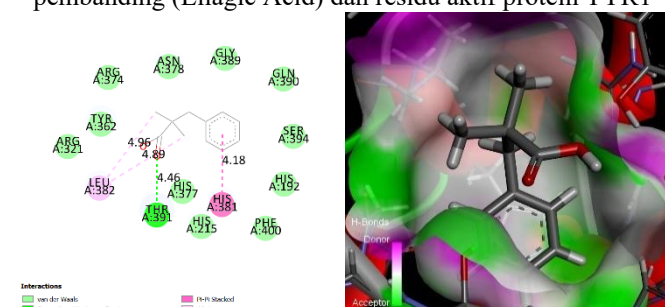
Gambar 11 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan uji (p-Coumaric acid) dan residu aktif protein TYR1



Gambar 7 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan pembeding (Ellagic Acid) dan residu aktif protein TYR1



Gambar 12 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan uji (Vanillic acid) dan residu aktif protein TYR1



Gambar 8 Visualisasi interaksi 2D dan 3D antara ligan uji (2,2-Dimethyl-3-phenylpropanoic acid) dan residu aktif protein TYR1

Tropolone menunjukkan kombinasi yang paling selaras untuk afinitas tinggi karena tidak hanya ditambatkan oleh Ser394 dan Thr391, tetapi juga menyentuh beberapa histidin pusat aktif yang mengelola zinc. Hal ini selaras dengan studi Baber *et al.* (2023), ligan yang mampu berinteraksi dekat dengan pusat logam memiliki potensi inhibisi lebih kuat karena mengganggu lingkungan koordinasi

logam dan pengikatan substrat. Ellagic acid menunjukkan pola ikatan hidrogen yang lebih banyak pada Arg374 dan Arg375. Ellagic acid mampu membangun banyak kontak polar dan *pi-interaction*, sehingga mampu memberikan stabilisasi melalui jejaring ikatan hidrogen di area polar sekitar situs aktif (Lai *et al.*, 2020).

Ligan uji ferulic acid dan p-coumaric acid tidak hanya mempertahankan *anchor* Ser394 dan Thr391, tetapi juga berinteraksi dengan histidin pusat aktif termasuk His192 dan His377, serta residu pendukung seperti His224 dan His404. Hal ini menunjukkan bahwa asam fenolat dari *H. costaricensis* berpotensi memodulasi TYRP1 dengan cara mengganggu mikro lingkungan pusat zinc dan jaringan ikatan polar di sekitarnya (Nakamura dan Fukuda, 2024; Wagatsuma *et al.*, 2023).

Vanillic acid menunjukkan interaksi yang lebih terbatas pada residu kunci dan memiliki afinitas *docking* paling lemah dengan jejaring ikatan yang relatif lebih sedikit dan jarak kontak polar yang panjang. Sementara itu, 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid memiliki interaksi hidrofobik luas tetapi minim ikatan hidrogen. Kedua senyawa ini memiliki keterbatasan literatur yang berkaitan dengan modulasi melanogenesis, sehingga senyawa ini dapat dikategorikan sebagai kandidat inhibitor kecocokan bentuk dan interaksi hidrofobik pada kantong ikatan TYRP1. Oleh karena itu, simulasi *molecular dynamics* diperlukan untuk mengevaluasi kestabilan pose ligan sepanjang waktu, konsistensi interaksi kunci seperti ikatan hidrogen, serta perilaku ligan di sekitar situs aktif berlogam sebelum ditarik kesimpulan mekanistik yang lebih kuat.

KESIMPULAN

Studi ini menunjukkan bahwa integrasi *network pharmacology* dan *molecular docking* dapat mengidentifikasi kandidat senyawa bioaktif dari *Hylocereus costaricensis*, memprediksi target gen serta jalur molekuler hiperpigmentasi, dan mengindikasikan potensi interaksi senyawa terpilih pada target melanogenesis. Analisis jejaring memprioritaskan TYR sebagai *hub gene* utama untuk strategi depigmentasi melalui inhibisi melanogenesis, sementara analisis GO/KEGG menegaskan mekanisme yang multi-target-multi-jalur, terutama terkait pensinyalan dan respons stres oksidatif. *Docking* pada TYRP1 menunjukkan lima ligan uji dengan afinitas cukup baik, salah satunya 2,2-dimethyl-3-phenylpropanoic acid. Kebaruan utama penelitian ini adalah pemetaan terintegrasi senyawa–target–jalur hiperpigmentasi yang sebelumnya masih terbatas, namun kekuatan buktinya masih awal karena berbasis prediksi, sehingga perlu validasi *in vitro/in vivo* dan *molecular dynamics* sebelum klaim efektivitas antihiperpigmentasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alifah, L. H., Jatmika, C., dan Hayun, H. (2023). Exploration of Ferulic Acid and Its Derivatives as Potent Anti-Tyrosinase: A Systematic Review. *Egyptian Journal of Chemistry*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2023.229107.8427>
- Allouche, J., Rachmin, I., Adhikari, K., Pardo, L. M., Lee, J. H., McConnell, A. M., Kato, S., Fan, S., Kawakami, A., Suita, Y., Wakamatsu, K., Igras, V., Zhang, J., Navarro, P. P., Lugo, C. M., Noonan, H. R., Christie, K. A., Itin, K., Mujahid, N., ... Roider, E. (2021). NNT mediates redox-dependent pigmentation via a UVB- and MITF-independent mechanism. *Cell*, 184(16), 4268–4283.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.022>

- An, S. M., Koh, J., dan Boo, Y. C. (2010). p-coumaric acid not only inhibits human tyrosinase activity in vitro but also melanogenesis in cells exposed to UVB. *Phytotherapy Research*, 24(8), 1175–1180. <https://doi.org/10.1002/ptr.3095>
- Baber, M. A., Crist, C. M., Devolve, N. L., dan Patrone, J. D. (2023). Tyrosinase Inhibitors: A Perspective. *Molecules*, 28(15), 5762. <https://doi.org/10.3390/molecules28155762>
- Baell, J. B., dan Holloway, G. A. (2010). New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(7), 2719–2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>
- Bao, M., Gempeler, M., dan Campiche, R. (2025). Melanosome Transport and Processing in Skin Pigmentation: Mechanisms and Targets for Pigmentation Modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8630. <https://doi.org/10.3390/ijms26178630>
- Byun, K.-A., Lee, S. Y., Oh, S., Batsukh, S., Jang, J.-W., Lee, B.-J., Rheu, K., Li, S., Jeong, M.-S., Son, K. H., dan Byun, K. (2024). Fermented Fish Collagen Attenuates Melanogenesis via Decreasing UV-Induced Oxidative Stress. *Marine Drugs*, 22(9), 421. <https://doi.org/10.3390/md22090421>
- Caminero Gomes Soares, A., Marques Sousa, G. H., Calil, R. L., dan Goulart Trossini, G. H. (2023). Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals. *Molecular Informatics*, 42(11). <https://doi.org/10.1002/minf.202300115>
- Coelho, V. S., de Moura, D. G., Aguiar, L. L., Ribeiro, L. V., Silva, V. D. M., da Veiga Correia, V. T., Melo, A. C., Silva, M. R., de Paula, A. C. C. F. F., de Araújo, R. L. B., dan Melo, J. O. F. (2024). The Profile of Phenolic Compounds Identified in Pitaya Fruits, Health Effects, and Food Applications: An Integrative Review. *Plants*, 13(21), 3020. <https://doi.org/10.3390/plants13213020>
- Contardi, M., Lenzuni, M., Fiorentini, F., Summa, M., Bertorelli, R., Suarato, G., dan Athanassiou, A. (2021). Hydroxycinnamic Acids and Derivatives Formulations for Skin Damages and Disorders: A Review. *Pharmaceutics*, 13(7), 999. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070999>
- Daina, A., Michielin, O., dan Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Dass, K., Prakash, N., Manogar, P., dan Murugesan, R. (2024). Current insights and future perspectives of In silico molecular docking in dengue virus proteins inhibition: A review. *Aspects of Molecular Medicine*, 4, 100050. <https://doi.org/10.1016/j.amolm.2024.100050>
- Gillbro, J. M., dan Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(3), 210–221. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x>
- Han, S.-Y., Jang, T.-W., Park, H.-J., Oh, S.-S., Lee, J.-B., Myoung, S.-M., dan Park, J.-H. (2022). Nypa fruticans Wurmb inhibits melanogenesis in isobutylmethylxanthine-treated melanoma via the PI3K/AKT/mTOR/CREB and MAPK signaling pathways. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24(6), 754. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11691>
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 4(11), 682–690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- Hosseini, M., Chen, W., Xiao, D., dan Wang, C. (2021). Computational molecular docking and virtual screening revealed promising SARS-CoV-2 drugs. *Precision Clinical Medicine*, 4(1), 1–16. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab001>
- Hung, C., Nguyen, T. T. T., Poulikakos, P. I., dan Polsky, D. (2025). Recent Developments in Targeting the Cell Cycle in Melanoma. *Cancers*, 17(8), 1291. <https://doi.org/10.3390/cancers17081291>
- Jang, S., Ha, C.-W., Kim, S.-H., Choi, J. H., Namkoong, S., Hong, S., Koo, H. J., Kim, Y.-K., Hadiwidjaja, M., Lee, S. R., dan Sohn, E.-H. (2024). Dual suppressive effect of p-coumaric acid on pigmentation in B16F10 cells. *Molecular dan Cellular Toxicology*, 20(4), 1011–1023. <https://doi.org/10.1007/s13273-024-00430-0>
- Jin, W., Stehbens, S. J., Barnard, R. T., Blaskovich, M. A. T., dan Ziora, Z. M. (2024). Dysregulation of tyrosinase activity: a

- potential link between skin disorders and neurodegeneration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 76(1), 13–22. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad107>
- Kabir, A., dan Muth, A. (2022). Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. *Pharmacological Research*, 176, 106055. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106055>
- Lai, X., Wichers, H. J., Soler-Lopez, M., dan 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>
- Lai, X., Wichers, H. J., Soler-López, M., dan Dijkstra, B. W. (2020). Phenylthiourea Binding to Human Tyrosinase-Related Protein 1. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 915. <https://doi.org/10.3390/ijms21030915>
- Le, N. L. (2022). Functional compounds in dragon fruit peels and their potential health benefits: a review. *International Journal of Food Science dan Technology*, 57(5), 2571–2580. <https://doi.org/10.1111/ijfs.15111>
- Li, A., He, H., Chen, Y., Liao, F., Tang, J., Li, L., Fan, Y., Li, L., dan Xiong, L. (2023). Effects of donkey milk on UVB-induced skin barrier damage and melanin pigmentation: A network pharmacology and experimental validation study. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1121498>
- Liu, J., Xu, X., Zhou, J., Sun, G., Li, Z., Zhai, L., Wang, J., Ma, R., Zhao, D., Jiang, R., dan Sun, L. (2023). Phenolic acids in Panax ginseng inhibit melanin production through bidirectional regulation of melanin synthase transcription via different signaling pathways. *Journal of Ginseng Research*, 47(6), 714–725. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.05.002>
- Magiera, A., Kołodziejczyk-Czepas, J., dan Olszewska, M. A. (2025). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Vanillic Acid in Human Plasma, Human Neutrophils, and Non-Cellular Models In Vitro. *Molecules*, 30(3), 467. <https://doi.org/10.3390/molecules30030467>
- Mulyati, A. H., Nurmayani, R., Widiastuti, D., Warnasih, S., dan Sinaga, S. E. (2025). Antioxidant Potential and Active Compound Identification of Hylocereus costaricensis and Hylocereus undatus Peel Extracts using LC-MS/MS. *Chimica et Natura Acta*, 13(2), 175–184. <https://doi.org/10.24198/cna.v13.n2.61186>
- Nakamura, H., dan Fukuda, M. (2024). Establishment of a synchronized tyrosinase transport system revealed a role of Tyrp1 in efficient melanogenesis by promoting tyrosinase targeting to melanosomes. *Scientific Reports*, 14(1), 2529. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53072-6>
- Oh, S.-Y., dan Hyun, C.-G. (2025). Umckalin Promotes Melanogenesis in B16F10 Cells Through the Activation of Wnt/ β -Catenin and MAPK Signaling Pathways. *Applied Biosciences*, 4(2), 20. <https://doi.org/10.3390/applbiosci4020020>
- Ohbayashi, N., dan Fukuda, M. (2020). Recent advances in understanding the molecular basis of melanogenesis in melanocytes. *F1000Research*, 9, 608. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24625.1>
- Pollock, S., Taylor, S., Oyerinde, O., Nurmohamed, S., Dlova, N., Sarkar, R., Galadari, H., Manela-Azulay, M., Chung, H. S., Handog, E., dan Kourosh, A. S. (2021). The dark side of skin lightening: An international collaboration and review of a public health issue affecting dermatology. *International Journal of Women's Dermatology*, 7(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.09.006>
- Shah, T. A., dan Etui, I. D. (2023). GEF #10810: Eliminating Mercury Skin Lightening Products Global Kick-off Meeting and Stakeholder Consultation. *World Health Organisation Headquarters*.
- Touni, A. A., Shivde, R. S., Echuri, H., Abdel-Aziz, R. T. A., Abdel-Wahab, H., Kundu, R. V., dan Le Poole, I. C. (2023). Melanocyte-keratinocyte cross-talk in vitiligo. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1176781>
- Wagatsuma, T., Suzuki, E., Shiotsu, M., Sogo, A., Nishito, Y., Ando, H., Hashimoto, H., Petris, M. J., Kinoshita, M., dan Kambe, T. (2023). Pigmentation and TYRP1 expression are mediated by zinc through the early secretory pathway-resident ZNT proteins. *Communications Biology*, 6(1), 403. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04640-5>
- Xu, P., Yang, L., Lai, S., Yang, F., Kuroda, Y., Zhang, H., Tsuruta, D., dan Katayama, I.

- (2024). Effects of EGFR-TKI on epidermal melanin unit integrity: Therapeutic implications for hypopigmented skin disorders. *Pigment Cell dan Melanoma Research*, 37(4), 514–529. <https://doi.org/10.1111/pcmr.13171>
- Yang, H.-L., Lin, C.-P., Vudhya Gowrisankar, Y., Huang, P.-J., Chang, W.-L., Shrestha, S., dan Hseu, Y.-C. (2021). The anti-melanogenic effects of ellagic acid through induction of autophagy in melanocytes and suppression of UVA-activated α -MSH pathways via Nrf2 activation in keratinocytes. *Biochemical Pharmacology*, 185, 114454. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114454>
- Yu, Q., dan Fan, L. (2021). Understanding the combined effect and inhibition mechanism of 4-hydroxycinnamic acid and ferulic acid as tyrosinase inhibitors. *Food Chemistry*, 352, 129369. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129369>
- Zolghadri, S., Bahrami, A., Hassan Khan, M. T., Munoz-Munoz, J., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F., dan Saboury, A. A. (2019). A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1), 279–309. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767>
- Zolghadri, S., Beygi, M., Mohammad, T. F., Alijanianzadeh, M., Pillaiyar, T., Garcia-Molina, P., Garcia-Canovas, F., Munoz-Munoz, J., dan Saboury, A. A. (2023). Targeting tyrosinase in hyperpigmentation: Current status, limitations and future promises. *Biochemical Pharmacology*, 212, 115574. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115574>