

Artikel Penelitian

Studi Penembatan Molekul Senyawa Mangiferin, Apigenin, Kukurbitasin E, dan Kuersetin sebagai Agen Anti Kanker Payudara terhadap Protein Target Reseptor Estrogen Alfa (ER- α)

Molecular Docking Study of Mangiferin, Apigenin, Cucurbitacin E, and Quercetin Compounds as Anti Breast Cancer Agent Against Estrogen Receptor Alpha (ER- α)

Akmal Hammami¹, Anjar Hermadi Saputro^{1*}, Winni Nur Auli¹, Syukriani Rahmatillah Hasanah¹, Nisa Fadila, Fatimatuzzahra¹, Amelia Pujiayu Sunugroho¹, Dwinda Yunan Aristania¹, Popi Amanda¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia

*Email korespondensi: anjar.saputro@fa.itera.ac.id

Abstrak

Kasus kanker di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 68.858 kasus baru dengan prevalensi tertinggi, yaitu kanker payudara. Masalah utama pengobatan kanker payudara adalah resistensi kemoterapi dan luaran terapi yang suboptimal. Hal ini mendorong kami untuk mengeksplorasi beberapa senyawa yang berpotensi sebagai agen antikanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa mangiferin, apigenin, kukurbitasin E, dan kuersetin terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER- α), dengan tamoxifen sebagai kontrol positif. Studi penambatan molekul terhadap protein target ER- α (PDB ID: 3ERT) dengan senyawa uji menggunakan Autodock Tools[®] serta BIOVIA Discovery Studio[®] untuk visualisasi hasil penambatan molekul. Energi ikatan yang dihasilkan dari penambatan molekul pada kompleks senyawa mangiferin, apigenin, kukurbitasin E, dan kuersetin terhadap rotein target secara berturut-turut yaitu -5,71; -8,13; -7,52; -7,56; dan -10,67 kkal/mol. Penelitian ini membuktikan bahwa senyawa apigenin memiliki energi ikatan terendah dibandingkan senyawa lainnya sehingga diprediksikan memiliki afinitas terkuat dalam menghambat protein ER- α .

Kata kunci : kanker payudara, penambatan molekul

Abstract

The number of cancer cases in Indonesia in 2020 reached 68.858 new cases, with breast cancer having the highest prevalence. Several problems in breast cancer treatment relate to chemotherapy resistance and suboptimal therapeutic outcomes. These encourage us to explore various compounds that have the potential to serve as agents against breast cancer. This research aims to assess potential of mangiferin, apigenin, cucurbitacin E, and quercetin

Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains. Kes.) tahun 2025 Vol.6 No.3

p-ISSN: 2303-0267, e-ISSN: 2407-6082

Diterima: 10 April 2025

Disetujui: 06 Agustus 2025

Publikasi: 28 Oktober 2025

Sitasi : A. Cahyadi, M. R. Iryaningrum, C. J. Soekiono, "Status Nutrisi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis dan Non-dialisis di RS Atma Jaya Tahun 2021-2024", J. Sains Kes, vol. 6, no. 3, pp. 1-10, Okt, 2025,doi: 10.30872/jsk.v6i3.637

Copyright : © 2025, 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



compounds against Estrogen Receptor Alpha (ER- α) as a target, while tamoxifen drug as a positive control. Molecular docking was performed using ER- α (PDB ID: 3ERT) as protein target code by Autodock Tools® and BIOVIA Discovery Studio® for visualization. The results showed binding energies between mangiferin, apigenin, cucurbitacin E, dan quercetin of -5.71; -8.13; -7.52; -7.56; dan -10.67 kkal/mol, respectively. This research showed that Apigenin has the lowest binding energy among the other compounds, indicating it has the strongest affinity for inhibiting the ER- α protein

Keywords: *breast cancer, molecular docking*

1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit dengan angka prevalensi yang tinggi di dunia [1]. Menurut data yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* (WHO) mengenai kasus kanker, pada tahun 2020 tercatat sebanyak 19 juta kasus diikuti dengan angka kematian sebesar 9 juta jiwa. Menurut KEMENKES tahun 2022, kanker payudara menjadi penyebab utama kematian akibat kanker dan memiliki jumlah kasus terbanyak di Indonesia. Berdasarkan data Globocan pada tahun 2020, sebanyak 396.914 kasus baru ditemukan di Indonesia dengan kanker payudara sebanyak 68.858 kasus (16,6%). Faktor risiko kanker payudara yang terjadi pada wanita dapat disebabkan oleh beberapa hal, diantaranya mutasi genetik, usia lebih dari 50 tahun, riwayat penyakit keluarga, dan riwayat penyakit payudara sebelumnya [2], mengalami menstruasi dini pada usia kurang dari 12 tahun atau mengalami menopause terlambat, obesitas, riwayat reproduksi, pengaruh hormonal, dan faktor dari lingkungan [3-5].

Kanker adalah masalah kesehatan yang berkembang seiring dengan pertumbuhan abnormal yang berpotensi invasif sel yang mampu bereplikasi dan bermetastasis tanpa batas [6]. Pengembangan obat baru dibutuhkan untuk mengatasi resistensi dalam pengobatan kanker atau kemoterapi yang ada saat ini. Umumnya, pengobatan kanker membutuhkan biaya yang relatif tinggi, sehingga memotivasi masyarakat untuk memanfaatkan senyawa alami yang diperoleh dari tumbuhan herbal yang memiliki potensi sebagai agen antikanker sebagai pengobatan alternatif [7].

Beberapa senyawa yang dapat dimanfaatkan sebagai agen antikanker, diantaranya Mangiferin dari mangga (*Mangifera indica* L.), Apigenin dari seledri (*Apium graveolens* L.), Kukurbitasin E dari mentimun (*Cucumis sativus* L.), dan Kuersetin dari bawang (*Allium cepa* L.). Beberapa penelitian yang telah menyebutkan khasiat dari golongan senyawa fenolik dan glikosida triterpenoid memiliki potensi aktivitas antikanker yang berperan dalam menghambat pertumbuhan, proliferasi, dan kelangsungan hidup sel [8, 9].

Studi penambatan molekul termasuk metode penelitian secara *in silico* yang ditujukan untuk melakukan prediksi aktivitas dari suatu senyawa uji lanjutan, baik dengan metode *in vitro*, maupun secara *in vivo* [10]. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi yang dimiliki pada senyawa mangiferin, apigenin, kukurbitasin E, dan kuersetin terhadap protein target *Estrogen Receptor Alpha* (ER- α). Studi ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan bahan

Identifikasi protein target pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan senyawa uji mangiferin, apigenin, kukurbitasin E, dan kuersetin pada Mei 2024 di Bandar Lampung. Peralatan yang digunakan, yaitu perangkat keras berupa laptop bersistem operasi Windows 10 64-bit. Beberapa perangkat lunak yang digunakan, diantaranya Autodock Tools dari MGLTools 1.5.7, Avogadro 1.2.0, dan BIOVIA Discovery Studio 2024. Situs web yang digunakan, antara lain RCSB PDB (www.rcsb.org/), MolView (molview.org), PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Struktur makromolekul 3D dari protein ER- α diperoleh dan diunduh dari situs web RCSB PDB, dengan kode protein 3ERT serta ligan alami 4-*hydroxytamoxifen* (Kode: OHT).

2.2 Penyiapan protein

Pada penelitian ini, struktur protein kanker payudara digunakan ER- α (PDB ID: 3ERT) diperoleh dari situs web RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>). Pencarian protein dilakukan dengan menuliskan “3ERT” pada kolom pencarian situs web, kemudian pengunduhan protein dilakukan dengan cara dipilih opsi “Download Files”, lalu dipilih “PDB Format” dan disimpan dalam bentuk format PDB (.pdb).

2.3 Pemisahan protein dengan ligan alami

Protein dan ligan alami dipisahkan menggunakan perangkat lunak Autodock Tools dari MGLTools 1.5.7. Ligan alami dengan kode “OHT” yang terdapat pada rantai A protein dipisahkan dan disimpan dalam bentuk PDB (.pdb). Kemudian, protein dipisahkan dan disimpan dalam bentuk PDB (.pdb).

2.4 Preparasi dan optimasi senyawa uji

Struktur senyawa uji diperoleh dari situs web MolView (www.molview.org), yaitu senyawa mangiferin, kuersetin, apigenin, kukurbitasin, dan tamoxifen (kontrol positif) pada kolom pencarian. Optimasi geometri senyawa uji dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Avogadro 1.2.0.

2.5 Validasi ligan alami

Validasi ligan alami dilakukan dengan Autodock Tools dari MGLTools 1.5.7 dengan 100 konformasi. Hasil penambatan dari ligan alami, diperoleh file berformat (.DLG) yang berisi informasi data energi ikatan, dengan persyaratan nilai energi ikatan yang diperoleh $< 2\text{\AA}$.

2.6 Penambatan molekul senyawa

Senyawa uji yang telah ditentukan ditambatkan menggunakan Autodock Tools dari MGLTools 1.5.7. Ukuran *Grid Box* ditentukan berdasarkan proses validasi metode yang dilakukan dengan 100 konformasi. Hasil konformasi terbaik dengan nilai energi ikatan terendah selanjutnya digunakan BIOVIA Discovery Studio 2024 untuk proses visualisasi.

2.7 Visualisasi senyawa uji

Visualisasi ligan alami dan senyawa uji dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2024. Hasil yang diperoleh berupa residu asam amino dari senyawa uji dibandingkan dengan ligan alami.

3 Hasil dan pembahasan

Penelitian metode eksperimental secara komputasi atau *in silico* dalam menambatkan molekul dilakukan untuk memprediksikan afinitas dan pola pengikatan protein terhadap suatu senyawa uji. Penelitian ini menambatkan molekul antara ligan alami dan senyawa-senyawa uji yang telah ditentukan pada gen yang terkait dengan kanker payudara. Validasi metode dilakukan pada protein target ER- α terhadap ligan alami, yaitu 4-*hydroxytamoxifen* (kode: OHT)

Tabel 1. Validasi metode penambatan molekul

	X	Y	Z
<i>Number of Points in-</i>	45	40	40
<i>Grid Center</i>	30.282	-1.913	24.206
<i>Spacing</i>		0.375	
RMSD		1.33	

Berdasarkan hasil validasi yang telah dilakukan, diperoleh nilai RMSD < 2Å, yang mana metode penambatan molekul disimpulkan valid apabila memiliki nilai tersebut diperoleh kurang dari 2Å [11]. RMSD merupakan nilai penyimpangan data yang diperoleh dalam menambatkan suatu molekul, nilai yang semakin mengecil menunjukkan penyimpangan data yang terjadi selama proses penambatan semakin mengecil [12]. Berdasarkan Tabel 1, diperoleh nilai RMSD yang dihasilkan sebesar 1,33 Å sehingga dapat disimpulkan metode tersebut valid.

Tabel 2. Data hasil penambatan antara ligan dengan protein ER- α

Parameter	
Ligan	Energi ikatan (kkal/mol)
<i>4-Hydroxytamoxifen</i> (Ligan Alami)	-11.67
Tamoxifen (Kontrol Positif)	-10.67
Apigenin	-8.13
Kuersetin	-7.56
Kukurbitasin E	-7.52
Mangiferin	-5.71

Hasil penambatan dari senyawa uji terhadap protein target yang telah dilakukan, diperoleh energi ikatan terendah dari masing-masing lima senyawa uji, yaitu mangiferin, apigenin, kukurbitasin E, kuersetin, dan tamoxifen (kontrol positif) secara berturut-turut -5,71; -8,13; -7,52; -7,56; dan -10,67 kkal/mol. Berdasarkan data tersebut, senyawa apigenin memiliki nilai energi ikatan terendah sebesar -8,13 kkal/mol, sedangkan nilai energi terbesar yaitu pada senyawa mangiferin dengan nilai -5.71 kkal/mol. Dengan demikian, senyawa apigenin memiliki afinitas yang terkuat dalam menghambat ER- α dibandingkan dengan ketiga senyawa uji lainnya. Nilai energi ikatan ligan (senyawa) uji yang lebih rendah dibandingkan dengan ligan negatif menunjukkan bahwa ligan uji memiliki afinitas lebih tinggi terhadap reseptor [13]. Ligan alami *4-Hydroxytamoxifen* merupakan inhibitor dari protein ER- α yang memperlambat proses proliferasi sel kanker dan digunakan sebagai kontrol positif [14].

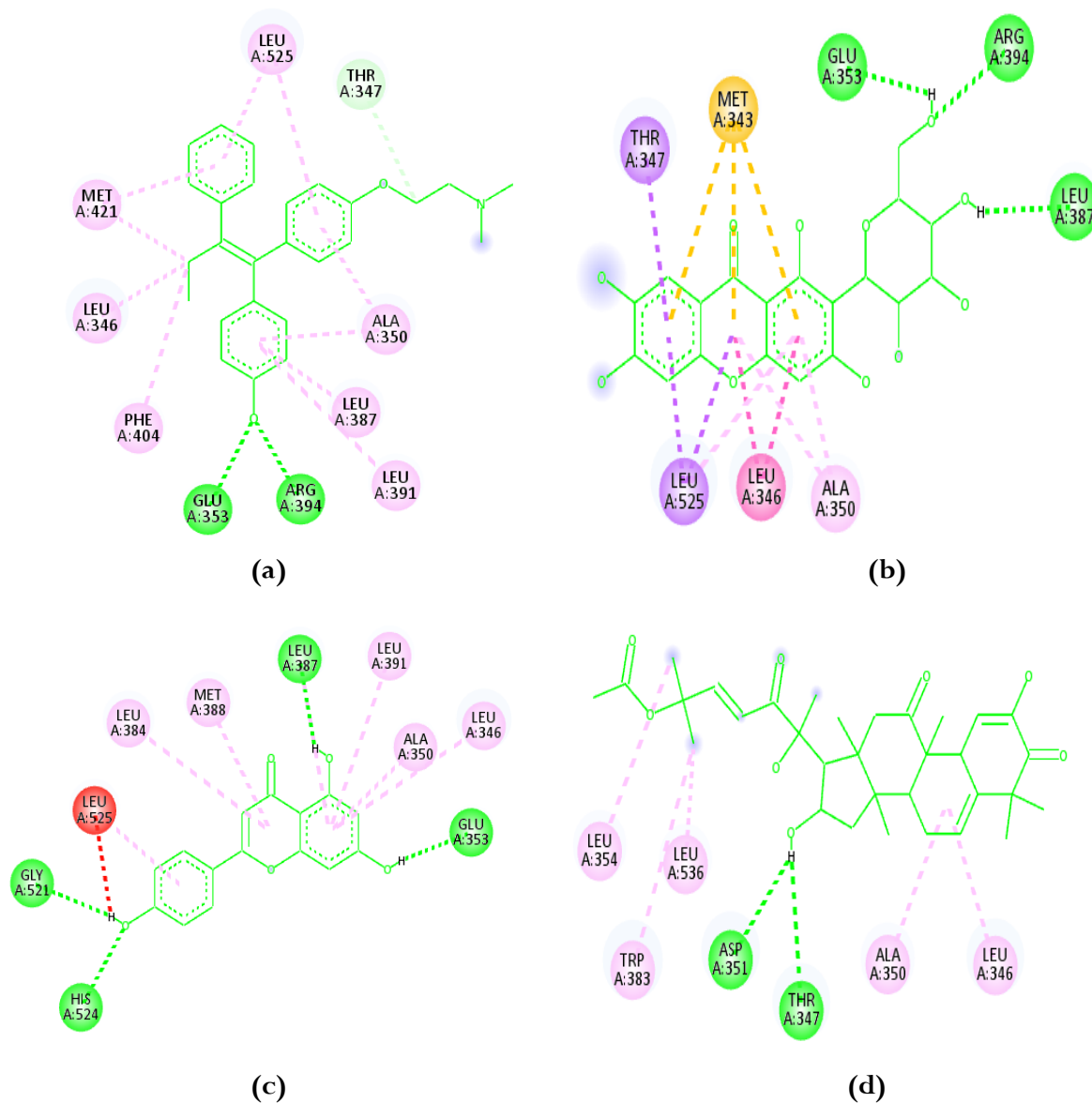
Tabel 3. Data hasil interaksi ligan terhadap protein ER- α

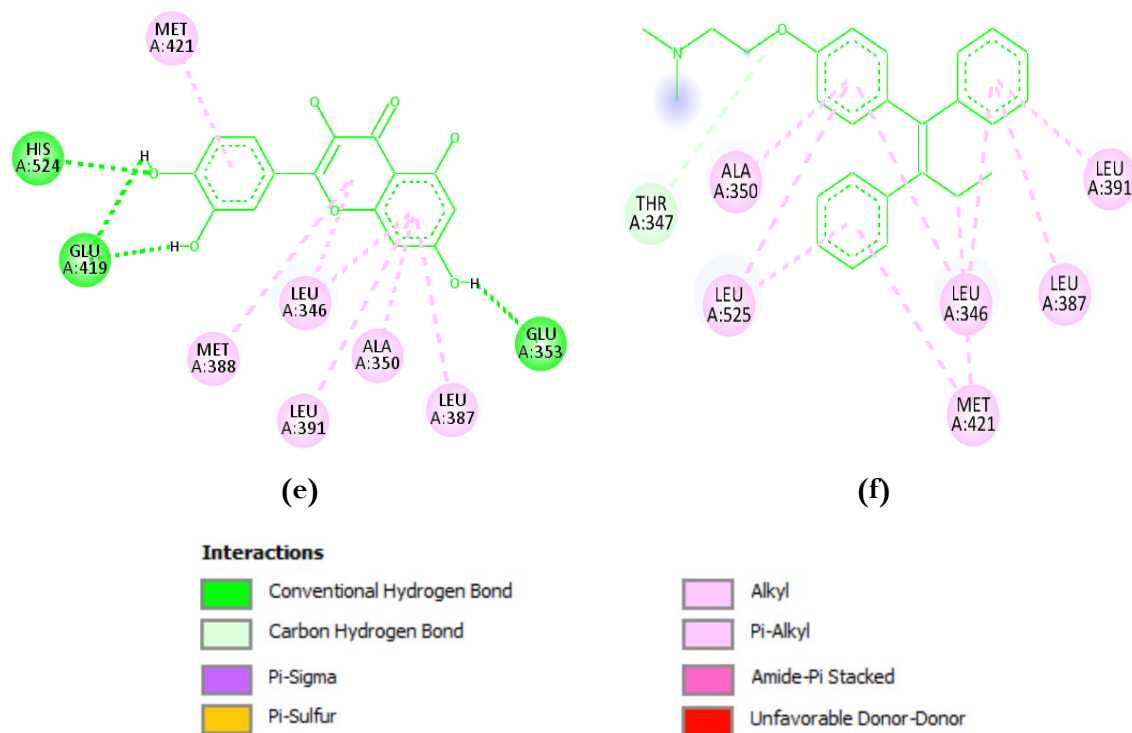
Ligan	Jarak Ikatan ($\text{\AA}$)	Jenis Ikatan	Residu Asam Amino	Rasio	Persentase (%)
<i>4-Hydroxytamoxifen</i> (Ligan Alami)	1.93332	Ikatan Hidrogen Konvensional	LEU346; THR347; ALA350; GLU353; LEU387; LEU391; ARG394; PHE404; MET421; LEU525	10/10	100
Tamoxifen (Kontrol Positif)	3.49653	Ikatan Hidrogen Konvensional	LEU346; THR347; ALA350; LEU387; LEU391; MET421; LEU525	7/7	100
Apigenin	1.66545	Ikatan Hidrogen Konvensional	LEU346; ALA350; GLU 353; LEU384; LEU387; MET388; LEU391; GLY521; HIS524; LEU525	7/10	70
Kuersetin	1.67073	Ikatan Hidrogen Konvensional	LEU346; ALA350; GLU353; LEU387; MET388; LEU391; GLU419; MET421; HIS524	6/9	66.6
Kukurbitasin E	2.58775	Ikatan Hidrogen Konvensional	LEU346; THR347; ALA350; ASP351, LEU354, TRP383, LEU536	3/7	42.9
Mangiferin	1.68636	Ikatan Hidrogen Konvensional	MET343; LEU346; THR347; ALA350; GLU353; LEU387; ARG394; LEU525	7/8	87.5

Berdasarkan Tabel 3. di atas, senyawa apigenin memiliki jarak ikatan yang paling pendek dibandingkan senyawa lainnya, yaitu 1,66545 $\text{\AA}$. Jarak ikatan menunjukkan kestabilan dan kekuatan dari suatu ikatan untuk dapat berikatan dengan protein, semakin pendek jaraknya maka ikatan tersebut lebih kuat dan cenderung stabil untuk dapat berikatan dengan protein [15]. Sebuah ikatan hidrogen dapat terbentuk ketika terjadi interaksi antara atom hidrogen dengan atom yang bersifat elektronegatif, seperti flour (F), nitrogen (N), dan oksigen (O) [16].

Ikatan yang diperoleh dari visualisasi sebagian besar adalah bertipe ikatan hidrogen konvensional, dimana ikatan ini berperan dalam kestabilan perubahan konformasi suatu protein dan memiliki peranan sebagai inhibitor pada kanker. Interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik diantara ligan-reseptor, dimana keduanya memainkan peranan penting dalam stabilitas ligan terhadap protein reseptor estrogen alfa (3ERT), estrogen beta (4ZI1), dan EGFR (3W2S) [17]. Berdasarkan informasi dari literatur, suatu protein dapat diperkirakan akan mengalami perubahan konformasi yang stabil antara ligan sebagai inhibitor dengan protein target apabila terdapat banyak ikatan hidrogen yang muncul [18]. Keberadaan ikatan hidrogen memiliki peranan yang penting terhadap afinitas senyawa dengan protein yang akan membentuk interaksi elektrostatis (donor dan akseptor hidrogen) [19].

Kemudian, residu asam amino yang diperoleh pada senyawa mangiferin memiliki kemiripan terbanyak dibandingkan ketiga senyawa lainnya, dengan persentase sebesar 87,5%. Residu asam amino memiliki peranan analogi aktivitas yang penting dari suatu senyawa, yaitu pada bagian sisi aktif makromolekul protein target [20]. Menurut literatur, suatu senyawa diprediksikan memiliki aktivitas yang mirip apabila memiliki persamaan residu asam amino, semakin banyak residu yang sama maka aktivitasnya akan semakin mirip, dalam hal ini sebagai antikanker [21].





Gambar 1 Visualisasi 2D residu asam amino dari interaksi penambatan molekul antara ligan dengan protein ER- α (PDB ID: 3ERT); (a) Ligan alami (*4-hydroxytamoxifen*), (b) mangiferin, (c) apigenin, (d) kukurbitasin E, (e) kuersetin, dan (f) tamoxifen.

Berdasarkan hasil visualisasi 2D antara ligan *4-hydroxytamoxifen* terhadap asam-asam amino protein reseptor estrogen alfa (ER- α) (Gambar 1a.) terdapat beberapa jenis interaksi yang terjadi. Pada ikatan hidrogen konvensional asam amino yang terlibat ialah arginin (ARG) A:394 dan glutamin (GLU) A:353; ikatan hidrogen karbon yang terlibat treonin (THR) A:347; sementara pada ikatan alkil dan pi-alkil dengan asam amino yang terlibat ialah alanin (ALA) A:350, leusin (LEU) A:346, A:387, A:391, A:525, dan metionin (MET) A:421, serta fenilalanin (PHE) A:404.

Visualisasi 2D antara ligan mangiferin terhadap asam-asam amino protein reseptor estrogen alfa (ER- α) (Gambar 1b.) membentuk beberapa jenis ikatan. Pada ikatan hidrogen konvensional asam amino yang terlibat ialah arginin (ARG) A:394, glutamin (GLU) A:353, dan leusin (LEU) A:387; ikatan pi-sigma dengan asam amino yang terlibat diantaranya treonin (THR) A:347 dan leusin (LEU) A:525; pada ikatan pi-sulfur dengan asam amino yang terlibat ialah metionin (MET) A:343; ikatan amida-pi dengan asam amino yang terlibat leusin (LEU) A:346; serta pada ikatan pi-alkil asam amino yang terlibat ialah alanin (ALA) A:350.

Pada visualisasi 2D ligan apigenin terhadap asam-asam amino protein reseptor estrogen alfa (ER- α) (Gambar 1c.) hanya terdapat dua interaksi yang terbentuk, yaitu ikatan hidrogen konvensional dan ikatan pi-alkil. Pada ikatan hidrogen konvensional asam amino yang terlibat ialah glutamat (GLU) A:353, glisin (GLY) A:521, histidin (HIS) A:524, dan leusin (LEU) A:387; sedangkan ikatan pi-alkil diantaranya alanin (ALA) A:350, leusin (LEU) A:346, A:384, A:391, dan metionin (MET) A:388.

Visualisasi 2D pada ligan kukurbitasin E terhadap asam-asam amino protein reseptor estrogen alfa (ER- α) (Gambar 1d.) menghasilkan beberapa interaksi asam amino. Pada ikatan hidrogen konvensional asam amino yang terlibat ialah aspartat (ASP) A:351 dan treonin (THR) A:347; sedangkan ikatan alkil dan pi-alkil melibatkan asam amino alanin (ALA) A:350, leusin (LEU) A:346, A:354, A:536, dan triptofan (TRP) A:383.

Hasil visualisasi 2D ligan kuersetin terhadap asam-asam amino protein reseptor estrogen alfa (ER- α) (Gambar 1e.) hanya terdapat interaksi ikatan hidrogen konvensional dan ikatan pi-alkil. Pada ikatan hidrogen konvensional melibatkan asam amino glutamat (GLU) A:353, A:419, dan histidin (HIS) A:524; sementara pada ikatan pi-alkil melibatkan alanin (ALA) A:350, leusin (LEU) A:346, A:387, A:391, metionin (MET) A:388, dan A:421.

Interaksi ikatan antara ligan tamoxifen terhadap protein reseptor estrogen alfa (ER α) (Gambar 1f.) yang divisualisasikan secara 2D menghasilkan beberapa interaksi. Ikatan hidrogen karbon melibatkan asam amino treonin (THR) A:347; sementara pada ikatan alkil dan pi-alkil asam amino yang terlibat adalah alanin (ALA) A:350, leusin (LEU) A:346, A:387, A:391, A:525, dan metionin (MET) A:421.

4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penambatan molekul yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa senyawa apigenin menunjukkan energi ikatan terendah, yaitu -8,13 kkal/mol, diikuti oleh kuersetin (-7,56 kkal/mol), kukurbitasin E (-7,52 kkal/mol), mangiferin (-5,71 kkal/mol). Hal ini dapat diprediksikan bahwa senyawa apigenin memiliki potensi yang terbaik dan dapat berinteraksi lebih baik pada protein target ER- α dibandingkan senyawa uji lainnya sebagai agen antikanker payudara. Meskipun diperlukan studi *in silico* lebih lanjut mengenai protein target (ER- α), apigenin dapat bertindak sebagai senyawa penuntun yang berharga untuk penelitian antikanker payudara.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1. Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

5.2. Etik

No: 523/KEPK-AWS/VIII/2024

5.3. Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

6 Daftar Pustaka

- [1] Alkabban, F. M., Menon, G., & Ferguson, T. *Kanker Payudara, Statpearls Content Is King*, 2024.
- [2] Nurrohmah, A., Aprianti, A., & Hartutik, S. *Risk Factors of Breast Cancer. Gaster Journal Of Health Science*, 20(1), 1-10, 2022. <https://doi.org/10.30787/gaster.v20i1.777>
- [3] Iqmy, L. O., Setiawati, & Yanti, D. E. Faktor Risiko Yang Berhubungan dengan Kanker Payudara. *Jurnal Kebidanan*, 7(1), 32-36, 2021. <http://dx.doi.org/10.33024/jkm.v7i1.3581>
- [4] Reitman, M. L. *How Does Obesity Promote Breast Cancer Tumor Growth?. Cell Metabolism*, 33(3), 462-463, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.011>
- [5] Wahyudin G.G., Sugiarto., Marindawati, M. Karakteristik Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan Reseptor Epidermal Manusia-2 Uji Pada Grading Histologi Karsinoma Payudara RS Pusat Pertamina Jakarta Tahun 2015-2020. *Journal Of Midwifery*, 3(2), 2022. <https://doi.org/10.24853/myjm.3.2.44-52>

- [6] Varela C., Melim C., Neves B.G. *Cucurbitacins* Sebagai Agen Antikanker Potensial: Wawasan Baru Tentang Mekanisme Molekuler. *Journal of Translational Medicine* 20(1), 630, 2022. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03828-3>
- [7] Widiyastuti, Y., Ika Y.M.S., & Sari H. Efek Sitotoksik Formula Jamu Daun Sirsak, Buah Takokak, dan Umbi Bidara Upas terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 9(2), 140-149, 2019. <http://dx.doi.org/10.22435/jki.v9i2.1049>
- [8] Khoirunnisa, I., & Sri Adi Sumiwi. Review Artikel: Peran Flavonoid Pada Berbagai Aktivitas Farmakologi. *Jurnal Farmaka*, 17(2), 131-142, 2019. doi.org/10.24198/jf.v17i2.21922.g11628
- [9] Podolak, I., Karolina G., Danuta S., Dagmara W.B., Justyna M.W., & Agnieszka G. *Saponins as cytotoxic agents: an update (2010–2021). Part II—Triterpene saponins. Phytochem Rev*, 22, 113-167, 2023. <https://doi.org/10.1007/s11101-022-09830-3>
- [10] Khairah, N.U., Mohamad A., Ismi R., & Dina M. *Molecular Docking* Senyawa Zerumbone Sebagai Obat Anti-Bakteri Terhadap Protein TDP. *Jurnal Bioterdidik*, 7(6): 44-48, 2019. <http://doi.org/10.23960/jbt.v7i6.20267>
- [11] Nursamsiar, N., Maya M.M., Akbar A., Syamsu N., & Aiyi A. *In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amylase Inhibitors. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1): 29, 2020. doi.org/10.24198/ijpst.v7i1.23062
- [12] Frimayanti, N., Anita L., & Livia N. Studi Molecular Docking Senyawa 1,5-Benzothiazepine Sebagai *Inhibitor Dengue* DEN-2 NS2B/NS3 Serine Protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 54-62, 2021. <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>
- [13] Reynaldi, M. A., dan Setiawansyah, A. Potensi Anti Kanker Payudara Tanaman Songga (*Strychnos lucida* R. Br): Tinjauan Interaksi Molekuler Terhadap Reseptor Estrogen-A *In Silico*. *Sasambo Journal Of Pharmacy*, 3(1) 30-35, 2022. <https://doi.org/10.29303/sjp.v3i1.149>
- [14] Mansel, R., Goyal, A., Le Nestour, E., Masini-Eteve, V., & O'Connel, K. *A Phase II Trial of Afimoxifene (4-hydroxytamoxifen gel) for Cyclical Mastalgia in Premenopausal Women. Breast Cancer Research and Treatment*, 106(3), 389-397, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9507-x>
- [15] Rezki, M.N., Andika, A., Rahmawati, R. Studi Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) Yang Berpotensi Sebagai Anti Inflamasi Melalui Inhibisi COX-2. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(3), 609-620, 2022. <http://dx.doi.org/10.37874/ms.v7i3.341>
- [16] Gültepe, N. *Scientific Argumentation in Teaching Hydrogen Bonding. Science Education International*, 32(3), 197-208, 2021. <https://doi.org/10.33828/sei.v32.i3.3>
- [17] Yuliana, A. Ira R., & Cindi K. *Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation using Monascus sp. as a Candidate Cervical Cancer Drug. Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 7(1), 41-51, 2023. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v7i1.432>
- [18] Hasrianti, H. & Arwansyah. Simulasi *Molecular Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai *Selective Androgen Receptor Modulators* (SARMS) Pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60-75, 2014. <https://journal.uncp.ac.id/index.php/dinamika/article/view/39>
- [19] Suparman, D.D.N., Ika Y., Aryadi A., Rosdiana N., M H.C., Ilhamjaya P. Studi *In Silico* Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein BCL-2. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 25(2), 84-87, 2021. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13648>
- [20] Ischak, N.I., Wenry J.A.M., La Ode, A., La Alio, Akram L.K., & Sri D.S. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADME Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor HER-2 sebagai Antikanker Payudara. *Jamb.J.Chem.*, 5(1), 90-103, 2023. <https://doi.org/10.34312/jambchem.v5i2.20544>
- [21] Ikhlās, E.N., Lina R.R., & Richa M. Analisa *In Silico* Senyawa Biji Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Riset Rumpun Ilmu Kesehatan*, 2(2), 301-322, 2023. <https://doi.org/10.55606/jurrikes.v2i2.1815>

- [22] Fiona, F., J. Pebralia, S.Pd., M.Si., T. Restianingsih, F. Y. Sirait, and I. Regina, "Analisis Molekular *Docking In Silico* Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia citriodora*)," *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1), 19–27, 2024, doi: 10.33369/nmj.v5i1.33265.
- [23] Septi, A.F., A. A. Zahra, and J. Malau, "Pengaruh Variasi Gen CYP2D6 Terhadap Terapi Tamoxifen Pada Pasien Kanker Payudara di Kawasan Asia," *Jurnal Kesehatan*, 13(1), 134-143, 2024, doi: 10.46815/jk.v13i1.251.
- [24] Jakobek, L. "Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins," *Food Chemistry*, 175, 556–567, 2015, doi: 10.1016/j.foodchem.2014.12.013.
- [25] Leutcha P. B. dkk., "Flavonoids and other constituents from *Jacaranda mimosifolia*: In vitro analysis, molecular docking, and molecular dynamic simulations of antioxidant and anti-inflammatory activities," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 182, 117768, 2025, doi: 10.1016/j.biopha.2024.117768.
- [26] P. Chen, F. Chen, Z. Guo, J. Lei, dan B. Zhou, "Recent advancement in bioeffect, metabolism, stability, and delivery systems of apigenin, a natural flavonoid compound: challenges and perspectives," *Front. Nutr.*, 10, 2023, doi: 10.3389/fnut.2023.1221227.
- [27] A. Abelian, M. Dybek, J. Wallach, B. Gaye, and A. Adejare, "Pharmaceutical chemistry," *Remington. Elsevier*, 105–128, 2021. doi: 10.1016/b978-0-12-820007-0.00006-4.
- [28] E. J. Stollar dan D. P. Smith, "Uncovering protein structure," *Essays in Biochemistry*, 64(4), 649–680, 2020, doi: 10.1042/ebc20190042.
- [29] R. Mutiah, Y. Y. Indrawijaya, dan D. Puspita, "Study in Silico Compounds In 96% Ethanol Extract of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Leaves Towards Alfa Estrogen Receptors," *Indones J Cancer Chemoprevent*, 11(3), 144, 2020, doi: 10.14499/indonesianjcanchemoprev11iss3pp144-153.
- [30] M. Muchtaridi, H. Syahidah, A. Subarnas, M. Yusuf, S. Bryant, dan T. Langer, "Molecular Docking and 3D-Pharmacophore Modeling to Study the Interactions of Chalcone Derivatives with Estrogen Receptor Alpha," *Pharmaceuticals*, 10(4), 81, 2017, doi: 10.3390/ph10040081.
- [31] B. Ramachandran, S. Kesavan, dan T. Rajkumar, "Molecular modeling and docking of small molecule inhibitors against NEK2," *Bioinformation*, 12(2), 62–68, 2016, doi: 10.6026/97320630012062.
- [32] A. Saputra, I. Wientarsih, L. N. Sutardi, M. Rafi, dan S. Mariya, "Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Tanaman Metang terhadap Reseptor Estrogen Alfa sebagai Antikanker," *Acta Veterinaria Indonesiana*, 12(3), 2024. DOI: 10.29244/avi.12.3.203-210.
- [33] N. Hedayati dkk., "Modulation of the PI3K/Akt signaling pathway by resveratrol in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunity," *Discov Onc*, 16(1), 2025, doi: 10.1007/s12672-025-02471-w.