

# Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Tanaman Metang terhadap Reseptor Estrogen Alfa sebagai Antikanker

(Molecular Docking of Metang Plant Bioactive Compounds to Alpha Estrogen Receptors as Anticancer)

Agus Saputra<sup>1\*</sup>, Ietje Wientarsih<sup>2</sup>, Lina Novianti Sutardi<sup>3</sup>, Mohamad Rafi<sup>4</sup>, Silmi Mariya<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, NTT

<sup>2</sup>Sub Divisi Farmasi Veteriner Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor

<sup>3</sup>Divisi Kimia Analitik Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor

<sup>4</sup>Pusat Studi Satwa Primata, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Institut Pertanian Bogor

\*Penulis untuk korespondensi: saputra.a@staf.undana.ac.id

Diterima: 23 Maret 2023, Disetujui: 8 Juli 2024

## ABSTRAK

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang umum terjadi pada wanita dan menyebabkan angka kematian tinggi. Sel kanker dapat berkembang dan bermetastasis ke organ lain dan hal ini berkaitan dengan estrogen dan reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ). Pencarian senyawa bioaktif berbasis tanaman yang bersifat antagonis terhadap ER $\alpha$  telah dilakukan dengan pendekatan *in silico*. Lunasia amara blanco merupakan tanaman obat yang memiliki senyawa golongan alkaloid quinolone dan telah diketahui dapat menghambat DNA Topoisomerase II. Penelitian ini bertujuan untuk menduga interaksi senyawa lunacrine, graveoline, lunine, lunacridine, dan lumarine terhadap reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) (PDB 1SJo) secara *in silico*. Penambatan akan dilakukan dengan PyRx 0.8 dan visualisasi hasil dilakukan dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Dari hasil penambatan molekuler, senyawa graveoline dan lunine memiliki energi ikatan -8.4 dan -8.0 kkal/mol mendekati senyawa pembanding tamoxifen yaitu -9.7 kkal/mol. Jenis interaksi dengan asam amino berpengaruh terhadap energi ikatan. Residu asam amino yang membentuk interaksi dengan semua senyawa uji adalah Ala350, Leu387, Met388, Phe404, dan Ile424. Kestabilan ikatan pada tamoxifen dan graveoline juga diduga disebabkan oleh asam amino Asp351 dan Cys530. Interaksi kedua asam amino tersebut tidak terdapat pada senyawa lain dan interaksi yang terbentuk dalam bentuk ikatan hidrogen atau hidrofobik. Lunamarine memiliki energi ikatan terendah dan membentuk interaksi dengan asam amino yang berbeda.

**Kata kunci:** Lunasia amara Blanco, ER $\alpha$ , penambatan molekuler, graveoline, tamoxifen

## ABSTRACT

Breast cancer is a common health problem in women and causes a high mortality rate. Cancer cells can grow and metastasize to other organs and related to estrogen and estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ). The search for plant-based bioactive compounds that are antagonistic to ER $\alpha$  is currently being carried out using an *in silico* approach. Lunasia amara blanco is a medicinal plant that contains quinolone alkaloid compounds and has been known to inhibit DNA Topoisomerase II. This study aims to predict the interaction of lunacrine, graveoline, lunine, lunacridine, and lumarine compounds on the estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) (PDB 1SJo) by *in silico* method. Docking will be done with PyRx 0.8 and the result visualization will be done with the BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Based on the results of molecular docking, graveoline and lunine compounds have bond energies of -8.4 and -8.0 kcal/mol, approaching the native ligand of tamoxifen, which is -9.7 kcal/mol. The type of interaction with amino acids affects the bond energy. The amino acid residues that formed interactions with all the test compounds were Ala350, Leu387, Met388, Phe404, and Ile424. The stability of the binding of tamoxifen and graveoline is also thought to be due to the amino acids Asp351 and Cys530. The interaction of the two amino acids is not found in other compounds and the interactions formed are in the form of hydrogen bonds or hydrophobicity. Lunamarine has the lowest bond energy and make interactions with different amino acids.

**Keywords:** Lunasia amara Blanco, ER $\alpha$ , molecular docking, graveoline, tamoxifen.

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker yang berkembang dari sel epitel jaringan payudara normal dan bersifat heterogen serta invasif (Sahayaran et al., 2021). Mutasi gen spesifik yang dikenal sebagai HER2, BRCA1, BRCA2, CHEK2, dan p53 telah dikaitkan dengan kanker payudara (Bassiouni & Faddah, 2012). Perkembangan sel kanker payudara dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti estrogen dan reseptor estrogen. Kadar estrogen tinggi dan ekspresi reseptor alfa estrogen (ER $\alpha$ ) yang berlebih dapat memicu perkembangan sel kanker (Liu et al., 2006; Mutiah et al., 2020). Reseptor estrogen adalah faktor transkripsi yang termasuk ke dalam kelompok superfamili reseptor inti dan terdiri dari 2 sub tipe yaitu reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) (Gambar 1) dan reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ). ER $\alpha$  sebagian besar diekspresikan pada kanker payudara dan dijadikan penciri penting dari prognosis kanker (Qi et al., 2002; Mutiah et al., 2021; Purwani et al., 2021).

Pengobatan kanker payudara merupakan proses panjang dan telah melibatkan berbagai jenis hewan coba dan obat seperti doxorubicin, tamoxifen, dan herceptin. Setiap obat memiliki target, mekanisme, dan efektifitas yang berbeda-beda terhadap kanker. Terapi dalam jangka panjang akan menyebabkan munculnya efek samping dan resistensi (Bassiouni & Faddah, 2012; Ali & Hermawan, 2022). Modifikasi struktur senyawa dan nano teknologi merupakan beberapa metode yang banyak dilakukan untuk mengatasi resistensi, selain penemuan senyawa obat baru.

Indonesia merupakan negara yang kaya akan berbagai tanaman obat. Metang (*Lunasia amara Blanco*) merupakan tanaman herbal genus *Rutaceae* dan telah diketahui memiliki berbagai efek farmakologi seperti diabetes, obat kulit, antimikroba, antimalaria, gastritis, dan hipertensi (Prescott et al., 2007; R et al., 2014; Zubair et al., 2016; Luthfi et al., 2017; Totaan et al., 2018). Hasil penelitian menunjukkan metabolit sekunder genus lunasia terdiri dari empat golongan senyawa alkaloid *quinoline* yaitu 3-dimethylallyl-2-quinolones, furoquinolin, furoquinolon, dan 2-arylquinolin, dan 4-quinolon serta seskuiterpen. Lunacridine merupakan salah satu senyawa yang banyak diteliti dan diketahui memiliki aktivitas dalam menghambat interkalasi DNA *Topoisomerase II*. Interaksi yang kuat dan stabil terhadap DNA menjadi peran kunci efek farmakologi. Hasil penambatan molekuler terhadap senyawa lunacridine memperlihatkan adanya interaksi dengan pasangan basa dari DNA yaitu adenin, timin, dan sitosin (Macabeo & Aguinaldo, 2008).

Penemuan kandidat senyawa yang memiliki efek farmakologi sebagai obat melibatkan

penggunaan hewan coba pada pengujian secara *in vivo*. Ribuan hewan coba digunakan untuk menemukan satu jenis obat hingga tahap pengujian klinis. Penambatan molekuler merupakan salah satu metode untuk menyeleksi senyawa bioaktif sehingga memaksimalkan dalam penggunaan hewan coba. Pendekatan penambatan molekuler berbasis komputasi kimia dengan memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, sehingga dapat menduga perilaku molekul di situs pengikatan (Meng et al., 2011; Dar & Mir, 2017). Pemilihan dan perlakuan hewan coba serta biomarker yang sesuai dapat diperoleh dari penambatan molekuler. Pada penelitian ini akan dilakukan penambatan molekuler dari senyawa pada tanaman *Lunasia amara Blanco* terhadap ER $\alpha$ . Interaksi yang dihasilkan antara senyawa uji dengan ER $\alpha$  akan dibandingkan dengan ligan pembanding tamoxifen dan doxorubicin.

## METODE

### Preparasi Ligan dan Reseptor

Ligan yang dipilih merupakan beberapa jenis metabolit sekunder yang terdapat di dalam kulit batang tanaman *Lunasia amara Blanco* serta doxorubicin dan tamoxifen sebagai senyawa pembanding. Struktur 3D senyawa akan diunduh dari database pubchem ([www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)). Ligan kemudian dilakukan penurunan energi dengan program PyRex 0,8 dan disimpan dalam file dengan bentuk format pdbqt. Protein reseptor yang digunakan adalah estrogen alfa dan akan diunduh dari protein data bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan ID 1SJo. Preparasi reseptor dilakukan dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2017 (Accelrys) untuk menghilangkan molekul air, ion, dan ligan. Reseptor selanjutnya disimpan dalam format pdb.

### Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler antara ligan-reseptor menggunakan program Autodock Vina (software PyRx 0,8). Sisi aktif asam amino reseptor yang telah diketahui ditandai dengan warna tertentu kemudian dilakukan pengaturan *grid boks* sehingga seluruh sisi aktif berada didalamnya. Konformasi hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan nilai energi ikatan, yaitu yang memiliki energi afinitas terendah dan RMSD < 2.

### Visualisasi Hasil.

Hasil penambatan molekuler akan ditampilkan dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Bentuk

dan ikatan antara residu asam amino pada sisi aktif reseptor estrogen alfa dengan ligan ditampilkan dalam bentuk 3D dan 2D

## HASIL DAN PEMBAHASAN

*Lunasia amara blanco* merupakan tanaman obat yang memiliki metabolit sekunder dengan berbagai aktivitas dan telah digunakan dalam pembuatan jamu peningkat libido (afrodisiak) (Macabeo & Aguinaldo, 2008). Sifat fisikokimia metabolit merupakan parameter penting pada pengembangannya sebagai obat. Aturan lima *Lipinski* dapat menduga kemampuan obat secara biologis dan ketersediaannya secara hayati secara oral. Sifat obat secara farmakokinetik ditentukan berdasarkan penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (Mutiah *et al.*, 2021). Secara umum menurut aturan lima *Lipinski*, senyawa yang aktif secara oral harus memenuhi beberapa kriteria yaitu bobot molekul di bawah 500 g/mol, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, dan koefisien partisi log P kurang dari 5 (Benet *et al.*, 2016). Berdasarkan hasil pada Tabel 1, molekul tamoxifen memenuhi semua kriteria *Lipinski* sedangkan doxorubicin tidak memenuhi kriteria *Lipinski* yaitu memiliki bobot molekul 543.5 gram/mol, donor dan akseptor ikatan hidrogen sebesar 7 dan 12, serta koefisien partisi dalam air-oktanol ( $\log P$ ) di bawah nol yaitu -0.4641.

Untuk senyawa uji yang digunakan sebagai ligan adalah lunacrine, lunine, graveoline, lunacridine, dan lunamarine. Semua ligan memenuhi kriteria *Lipinski*. Bobot molekul tertinggi adalah lunamarine yaitu 309.3 g/mol dan terendah lunacrine sebesar 273.33 g/mol. Nilai besaran donor proton berkisar antara 0 – 1, sedangkan akseptor proton antara 4 – 5. Untuk koefisien partisi dalam air-oktanol ( $\log P$ ) berada di bawah 5 yaitu berkisar antara 2.4 – 3.6

Senyawa yang tidak memenuhi kriteria diduga akan memiliki nilai penyerapan yang rendah sehingga ketersediaan (bioavailabilitas) di dalam sel juga akan rendah. Bobot molekul dan keseimbangan muatan merupakan beberapa faktor yang berkaitan dengan kemampuan molekul dalam mengatasi halangan membran seluler untuk dapat diserap masuk ke dalam inti dari sel kanker. Tetapi hal ini tidak mutlak karena beberapa molekul obat besar juga dapat secara efisien diangkut ke dalam sel menggunakan mekanisme transport aktif (Benet *et al.*, 2016). Jika dibandingkan dengan tamoxifen, doxorubicin tidak memenuhi kriteria aturan *Lipinski* tetapi telah digunakan sebagai *adjuvant* dalam penanganan penyakit kanker payudara. Doxorubicin berikatan dengan pasangan basa DNA sehingga heliks ganda DNA tidak dapat

menyatu kembali dan menghentikan proses replikasi (Bassiouni & Faddah, 2012).

Simulasi penambatan molekuler merupakan teknik yang digunakan dalam pengembangan dan disain obat. Teknik ini bertujuan untuk menduga interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan molekul besar seperti protein, asam nukleat, atau karbohidrat yang menjadi target pada level atom (Meng *et al.*, 2011). Interaksi terjadi pada sisi aktif (situs pengikatan) melalui berbagai jenis ikatan untuk mencapai konformasi yang stabil. Ikatan hidrogen, gaya elektrostatik (jembatan garam), dan interaksi hidrofobik (gaya *Van der Waals*) merupakan jenis interaksi yang umum terjadi antara asam amino protein dengan ligan. Parameter kestabilan ikatan dapat dilihat dari nilai energi ikatan bebas *Gibbs* yang terukur. Semakin negatif DG maka semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor, sehingga semakin kuat ikatan yang terbentuk (Dar & Mir, 2017).

Reseptor estrogen alfa merupakan protein homodimer yang terdiri dari rantai A dan B. Rantai A diperoleh setelah dipreparasi dengan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* dan selanjutnya direaksikan dengan ligan. Hasil identifikasi residu asam amino yang terdapat pada situs pengikatan berdasarkan literatur antara lain Leu346, Leu349, Ala350, Glu353, Trp383, Leu387, Met388, Leu391, Arg394, Phe404, Met421, Ile424, His524, Leu525, dan Cys530 (Mustarichie *et al.*, 2014).

Berdasarkan hasil pada Tabel 2, dari kelima senyawa yang digunakan sebagai ligan, energi ikatan bebas *Gibbs* graveoline (-8.3 kkal/mol), lunine (-8.0 kkal/mol), lunacrine (-7.7 kkal/mol), dan lunacridine (-7.4 kkal/mol) berada di antara senyawa pembanding tamoxifen (-9.7 kkal/mol) dan doxorubicin (-6.9 kkal/mol). Sedangkan lunamarine memiliki energi ikatan tertinggi yaitu -6.8 kkal/mol. Dari nilai energi ikatan terlihat senyawa pembanding tamoxifen membentuk ikatan yang lebih stabil terhadap ER $\alpha$  dibandingkan doxorubicin. Untuk senyawa uji, graveoline menghasilkan kestabilan ikatan tertinggi dengan reseptor ER $\alpha$ .

Nilai energi ikatan bebas *Gibbs* dihasilkan dari keseluruhan interaksi ligan dengan residu asam amino reseptor. Berdasarkan hasil pada Gambar 2 dan Tabel 3, ikatan hidrogen hanya terdapat pada graveoline dengan asam amino Asp351, lunacridine dengan Glu353 dan Leu387, dan lunamarine dengan Ala350. Senyawa lunine, graveoline, lunacrine, dan lunacridine memiliki kesamaan interaksi hidrofobik yaitu dengan asam amino Leu346, Ala350, Leu387, Leu391, Phe404, Ile424, His524, dan Leu525. Sedangkan lunamarine membentuk interaksi hidrofobik dengan asam amino Tyr526, Val533, dan Leu536. Interaksi lunamarine

Tabel 1 Sifat fisikokimia senyawa berdasarkan aturan lima *Lipinski*

Nama Senyawa	Rumus Molekul	Bobot Molekul (gram/mol)	log P	$\Sigma$ donor ikatan H	$\Sigma$ akseptor ikatan H
Doxorubicin	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>11</sub>	543.5	-0.464100	7	12
Tamoxifen	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> NO	371.5	5.996099	0	2
Lunacrine	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	273.33	2.984200	0	4
Graveoline	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	279.29	3.639098	0	4
Lunine	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	287.31	2.704300	0	5
Lunacridine	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	305.4	2.436100	1	5
Lunamarine	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	309.3	3.097499	0	5

Tabel 2 Energi ikatan bebas *Gibbs* senyawa hasil penambatan molekuler

Nama Senyawa	Energi ikatan bebas <i>Gibbs</i> ( $\Delta G$ ) (kkal/mol)
Tamoxifen	-9,7
Doxorubicin	-6,9
Lunacrine	-7,7
Graveoline	-8,3
Lunine	-8,0
Lunacridine	-7,4
Lunamarine	-6,8

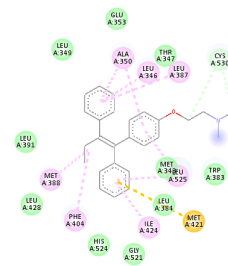
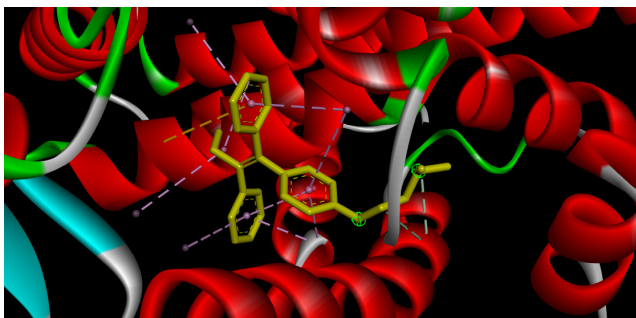
Tabel 3 Interaksi ligan terhadap residu ER $\alpha$ 

Ligan	Jenis Interaksi		
	Ikatan Hidrogen	Hidrofobik	Gaya elektrostatik
Tamoxifen	Cys530	Leu346, Ala350, Leu387, Met388, Phe404, Ile424, Leu525	Met421
Doxorubicin	Thr347, Leu536	Leu539, Val355	Asp351
Lunacrine		Leu346, Leu349, Ala350, Leu387, Met388, Leu391, Phe404, Met421, Ile424, His524	
Graveoline	Asp351	Ala350, Leu384, Leu387, Met388, Leu391, Ile424, Leu525, Cys530	
Lunine		Leu346, Ala350, Leu387, Leu391, Phe404, Ile424, His524, Leu525,	
Lunacridine	Glu353, Leu387	Leu346, Leu349, Ala350, Leu391, Phe404, Ile424, His524, Leu525	
Lunamarine	Ala350	Trp383, Tyr526, Val533, Leu536	

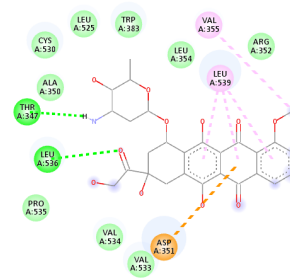
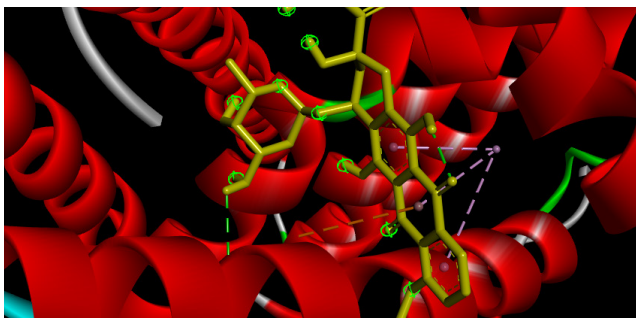


Gambar 1 Struktur reseptor estrogen alfa (PDB ID: 1SJo)

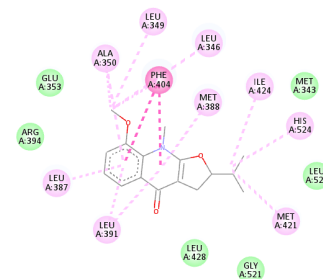
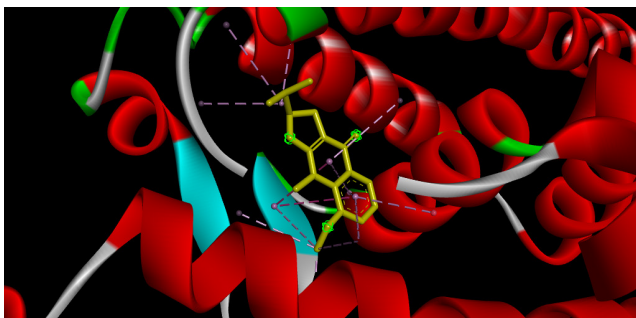
Tamoxifen



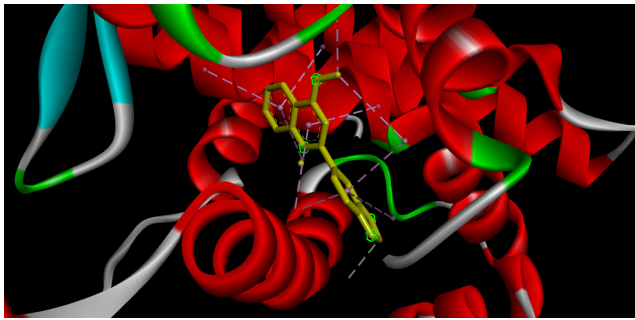
Doxorubicin



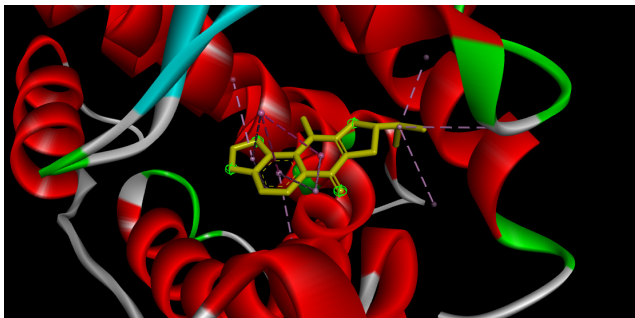
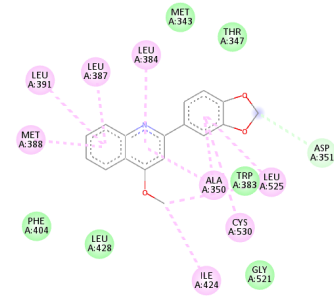
Lunacrine



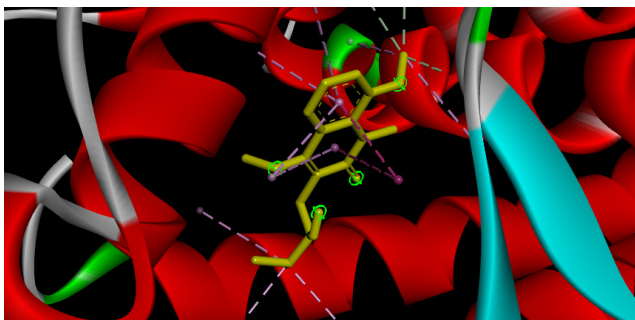
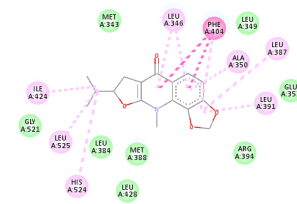
Graveoline



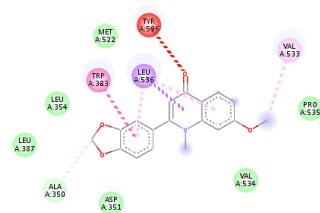
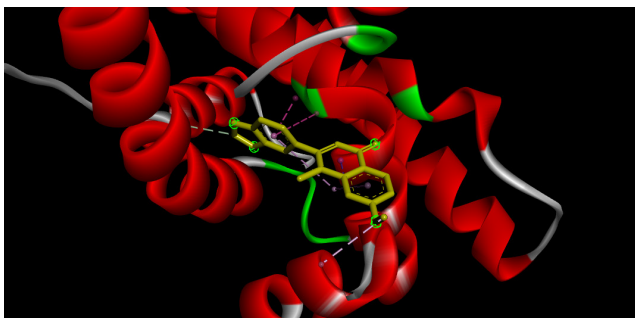
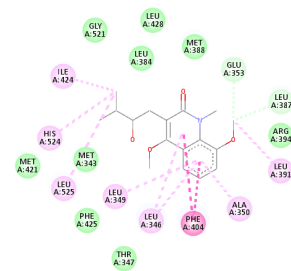
Lunine



Lunacridine



Lunamarine



Gambar 2 Hasil simulasi penambatan molekuler ligan terhadap ERα

dan doxorubicin dengan residu asam amino memiliki kemiripan yaitu berikatan dengan beberapa asam amino diluar situs pengikatan. Hal ini dapat disebabkan oleh ketidakcocokan struktur doxorubicin untuk masuk ke dalam situs pengikatan dari ER $\alpha$ . Untuk gaya elektrostatik tidak terbentuk pada semua senyawa uji.

Residu asam amino pada situs pengikatan telah diketahui berperan dalam menurunkan energi ikatan seperti Asp351, Glu 353, dan Arg394. Hal ini berkaitan dengan aktivitas yang dimiliki. Asam amino Asp351 berperan penting dalam mengatur aktivitas seperti penghambatan estrogen alfa dari kompleks *selective estrogen receptor modular* (SERM). Ikatan hidrogen dengan Glu353 berperan terhadap penghambatan perkembangan tumor, yaitu melalui mekanisme menekan proses angiogenesis. Sedangkan Arg394 bertanggung jawab terhadap aktivitas antagonis reseptor estrogen pada kanker payudara (Mutiah et al., 2020).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa senyawa graveoline memiliki kestabilan ikatan tertinggi terhadap ER $\alpha$  (1SJo) dengan nilai energi ikatan sebesar -8,3 kkal/mol. Interaksi dengan asam amino Asp351 dan Cys530 diduga berperan penting dalam menghasilkan ikatan yang lebih stabil pada graveoline.

Saran dari penelitian ini adalah perlu dilakukan dinamika molekuler dan penambatan molekuler terhadap berbagai jenis biomarker kanker sebelum pengujian secara in vivo pada hewan coba

## UCAPAN TERIMA KASIH

“Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini”.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali Z, Hermawan A. 2022. Bioinformatics Analysis Uncovers the Importance of RTK-RAS-PI3K/Akt Regulation by Borneol in Overcoming Breast Cancer Resistance to Tamoxifen. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 135–146. <https://doi.org/10.22146/ijp.2346>
- Bassiouni Y, Faddah L. 2012. Nanocarrier-Based Drugs: The Future Promise for Treatment of Breast Cancer. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(5), 225–232.
- Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. 2016. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>
- Dar A M, Mir S. 2017. Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 08(02). <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>
- Liu W, Konduri SD, Bansal S, Nayak BK, Rajasekaran SA, Karuppaiyl SM, Rajasekaran AK, Das GM. 2006. Estrogen Receptor- $\alpha$  Binds p53 Tumor Suppressor Protein Directly and Represses Its Function. *Journal of Biological Chemistry*, 281(15), 9837–9840. <https://doi.org/10.1074/jbc.C600001200>
- Luthfi MJ, Kamalrudin A, Noor MM. 2017. Effects of Lunasia amara Blanco (Sanrego) on Male Fertility: A Preliminary Study on Sperm Proteomic Analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70812>
- Macabeo APG, Aguinaldo AM. 2008. PHCOG REV.: Plant Review Chemical and Phytomedicinal Investigations in Lunasia amara. *Pharmacognosy Reviews*, 2(4), 10.
- Marisa D, Hayatie L, Juliati S, Suhartono E, Komari N. 2021. *Molecular docking of phytosterol compounds from kelakai (Stenochlaena palustris) as anti-breast cancer*. 15.
- Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. 2011. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Mustarichiei R, Levitas J, Arpina J. 2014. In silico study of curcumol, curcumenol, isocurcumenol, and  $\beta$ -sitosterol as potential inhibitors of estrogen receptor alpha of breast cancer. *Medical Journal of Indonesia*, 15. <https://doi.org/10.13181/mji.v23i1.684>
- Mutiah R, Firdausy AF, Indrawijaya YYA, Hibbbatullah H. 2021. In Silico Prediction of Heliannuol A, B, C, D, and E Compounds on Estrogen Receptor  $\beta$  Agonists. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 12(1), 37. <https://doi.org/10.14499/indonesianjancchemoprev12iss1pp37-45>
- Mutiah R, Indrawijaya YY, Puspita D. 2020. Study in Silico Compounds In 96% Ethanol Extract of Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Leaves Towards Alfa Estrogen Receptors. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 11(3), 144. <https://doi.org/10.14499/indonesianjancchemoprev11iss3pp144-153>
- Prescott TAK, Sadler IH, Kiapranis R, Maciver SK. 2007. Lunacidine from Lunasia amara is a DNA intercalating topoisomerase II inhibitor. *Journal of*

- Ethnopharmacology*, 109(2), 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.036>
- Purwani S, Nahar J, Zulfikar Z, Nurlelasari N, Mayanti T. 2021. Molecular Docking on Kokosanolide A and C for Anticancer Activity Against Human Breast Cancer Cell MCF-7. *Jurnal Kimia Valensi*, 7(1), 52–57. <https://doi.org/10.15408/jkv.v7i1.20534>
- Qi C, Chang J, Zhu Y, Yeldandi AV, Rao SM, Zhu YJ. 2002. Identification of Protein Arginine Methyltransferase 2 as a Coactivator for Estrogen Receptor  $\alpha$ . *Journal of Biological Chemistry*, 277(32), 28624–28630. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201053200>
- R NR, Noor MM, S MSF. 2014. *The potential of sanrego (Lunasia amara) in enhancing fertility and anti-hyperglycemic effect in diabetic induced male rats*. 579–582. <https://doi.org/10.1063/1.4895266>
- Sahayarayan JJ, Rajan KS, Vidhyavathi R, Nachiappan M, Prabhu D, Alfarraj S, Arokiyaraj S, Daniel AN. 2021. In-silico protein-ligand docking studies against the estrogen protein of breast cancer using pharmacophore based virtual screening approaches. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.023>
- Totaan IDV, Calma ZD, Nicdao MAC, Totaan EV. 2018. Antioxidant, Antibacterial and Anti-Clastogenic Activities of Lunasia amara, Blanco Leaf Extract. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED SCIENTIFIC AND TECHNICAL RESEARCH*, 1(8). <https://doi.org/10.26808/rs.st.i8v1.13>
- Zubair MS, Anam S, Lallo S. 2016. Cytotoxic activity and phytochemical standardization of Lunasia amara Blanco wood extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(11), 962–966. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.04.014>