

MOLECULAR DOCKING STUDY OF XANTHONE DERIVATIVE COMPOUNDS OF MANGOSTEEN RIND (*Garcinia mangostana* L.) TO ER- α (ESTROGEN RECEPTOR ALFA) AND ER- β (ESTROGEN RECEPTOR BETA) AS ANTI-BREASTCANCER

Riska Prasetiawati¹, Benny Permana², Dang Soni¹, Sakti Nunggal Agung¹

¹Fakultas MIPA – Universitas Garut, Jl. Jati No.42B, Tarogong, Garut

²Institut Teknologi Bandung, Jl Ganesha No.10 Bandung 40132

Korespondensi: Dang Soni (dang@uniga.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 26 November 2017

| Revised: 13 Desember 2017

| Accepted: 21 Januari 2018

Abstract

In silico study, research on xanthone compounds derived from mangosteen rind (*Garcinia mangostana* L.) has shown various pharmacological activities. This research is an experimental study using a computer-assisted device, the AutoDockTools software (version 1.5.6) with the intention of to obtain the xanthone derivative compounds as the best candidates for anti-breastcancer drugs through molecular docking. The docking of 41 xanthone derivative compounds has been carried out on ER- α (estrogen receptor alfa) and ER- β (estrogen receptor beta) using the molecular docking simulation method with AutoDockTools (version 1.5.6), visualized used Discovery Studio Visualizer, pharmacokinetic analysis and toxicity compound used pre-ADMET software. The molecular docking results show that two anticancer compounds as lead compound to ER- β , namely Demetilcalabaxanton has a lowest free energy binding value of -10.36 kcal/mol with amino acid residues Thr347, Met343 and Trapezifolixanton has a lowest free energy binding value of -10.37 kcal/mol with amino acid residues Glu305 has better potential than comparative drugs tamoxifen -8.54 kcal/mol and clomiphene -8.87 kcal/mol. Based on the results analysis prediction, lead compound demetylcalabaxanton, and trapezifolixanton compounds have pharmacokinetic profile: good with Caco-2 values of 17,63 and 4,036; HIA 94,35% and 93,38%; PPB 95,63% and 91,53% than results from toxicity obtained results, neither carcinogenic nor mutagenic.

Key words: Anticancer, estrogen receptor beta, mangosteen rind, molecular docking, xanthone.

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN XANTON DARI KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) TERHADAP ER- α (RESEPTOR ESTROGEN ALFA) DAN ER- β (RESEPTOR ESTROGEN BETA) SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Abstrak

Secara *in silico* penelitian senyawa turunan xanton yang berasal dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan alat berbantu komputer yaitu perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6) dengan tujuan untuk mendapatkan senyawa turunan xanton sebagai kandidat obat antikanker payudara yang terbaik melalui penambatan molekuler. Penambatan 41 senyawa turunan xanton telah dilakukan terhadap ER- α (Reseptor Estrogen Alfa) dan ER- β (Reseptor Estrogen Beta) menggunakan metode penambatan molekuler dengan AutoDockTools (versi 1.5.6), divisualisasi dengan Discovery Studio Visualizer, dan analisis hasil farmakokinetika serta toksisitas dari senyawa melalui situs pre-ADMET. Hasil penambatan diperoleh dua senyawa turunan xanton sebagai *lead compound* terhadap ER- β yaitu Demetilcalabaxanton memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) -10,36 kKal/mol dengan residu asam amino yang terikat Thr347, Met343 dan Trapezifolixanton memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) -10,37 kKal/mol dengan residu asam amino Glu305 yang mempunyai potensi lebih baik, sedangkan untuk obat perbandingan tamoksifen memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) -8,54 kKal/mol dan Klomifen -8,87 kKal/mol. Berdasarkan analisis hasil prediksi, *lead compound* Demetilcalabaxanton dan Trapezifolixanton memiliki sifat farmakokinetika yang baik dengan nilai CaCo-2 17,63 dan 4,036; HIA 94,35% dan 93,38%; PPB 95,63% dan 91,53% sedangkan hasil toksisitas diperoleh tidak karsinogen dan tidak mutagen.

Kata kunci:Antikanker, kulit buah manggis, penambatan molekuler, reseptor estrogen beta, xanton.

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan yang banyak ditakuti oleh masyarakat baik di Indonesia dan didunia. Kanker adalah suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau adanya proliferasi sel yang berlebihan tanpa adanya pengendalian sel yang terprogram oleh proses apoptosis.⁴Tahun (2015) terjadi peningkatan sekitar 8,8 juta orang meninggal karena kanker salah satunya kanker payudara sekitar 571.000 jiwa dan tahun (2030) diperkirakan akan ada 26 juta orang yang menderita kanker, 13 juta diantaranya diperkirakan akan meninggal.² Di Indonesia, data Riskesdas tahun (2013) prevalensi kanker tercatat 1,4 per 1000 penduduk.

kanker payudara merupakan jenis kanker yang sangat ditakuti oleh masyarakat terutama wanita. Berdasarkan data GLOBOCAN (IARC) pada tahun (2012) diketahui kanker payudara adalah penyakit dengan persentase kasus baru tertinggi sebesar 43,3% dan kematian akibat kanker payudara 12,9%.¹ Secara internasional, penyakit kanker payudara menempati angka 14% dari penyebab kematian pada wanita.³ Di

Indonesia, setiap tahun terdapat 19.730 wanita yang meninggal diakibatkan kanker payudara dan sampai saat ini strategi yang banyak digunakan untuk pengobatan kanker adalah penggunaan kemoterapi dan radioterapi yang masih menjadi pilihan pengobatan utama kanker pada wanita di Indonesia. Obat kanker umumnya yaitu obat sintetis dengan harga yang relatif mahal dan efek samping yang cukup besar sehingga masyarakat banyak berpaling pada

Kulit buah manggis menunjukkan aktivitas potensial dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara SKBR3 dan menunjukkan aktivitas apoptosis dan penelitian Kasma Iswari tahun (2005) bahwa komponen seluruh buah manggis yang tinggi adalah kulitnya 70-75%, daging buah 10-15%, dan biji 15-20% serta kandungan xanton tertinggi terdapat dalam kulit buah manggis 107,76 mg/100 g kulit buah.⁹ Xanton adalah senyawa metabolit sekunder fenolik yang tergolong dalam kelas polifenol dari senyawa keton siklik polifenol dengan rumus molekul $C_{13}H_8O_2$ yang larut dalam air. Fenolik ini kelompok senyawa yang sangat luas terjadi secara alami, mempunyai struktur bervariasi dalam strukturnya memiliki satu gugus fenol atau lebih.⁷ Xanton telah menunjukkan berbagai efek farmakologis seperti antiinflamasi, antivirus, antibakteri, dan antitumor.⁸

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian *in silico* melalui penambatan molekul senyawa turunan xanton sebagai ligan uji untuk ditambatkan pada ER- α dan ER- β dengan tujuan untuk pencarian kandidat obat antikanker payudara dan mendapatkan prediksi profil farmakokinetika senyawa secara *in silico*. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prediksi afinitas senyawa xanton dari kulit buah manggis terhadap ER- α dan ER- β sebagai bahan awal untuk membantu pengembangan obat antikanker payudara melalui *molecular docking* serta dapat dimanfaatkan untuk penelitian selanjutnya.

Metode

Alat

Perangkat keras (*Hardware*) yang digunakan berupa laptop HP-PC dengan spesifikasi Intel[®] Core(TM) i5-2430M CPU@ 2.40GHz (4 CPUs) dan RAM 4096 MB.²⁰

Perangkat Lunak (*Software*) yang digunakan yaitu Sistem Operasi Windows 7 Ultimate E 64-bit dilengkapi dengan program AutoDockTools (versi 1.5.6), MarvinSketch (versi 5.2.5.1), Discovery Studio Visualizer, Protein Data Bank melalui situs <http://www.rcsb.org/pdb/>, pengujian farmakokinetika dan toksisitas melalui situs <http://preadmet.bmdrc.kr/>, PubChem melalui situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>, dan Lipinski melalui situs www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp.^{20,27}

Struktur 3D Makromolekul

Struktur makromolekul diunduh dari Protein Data Bank dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>.²³ Makromolekul yang dipilih adalah ER- α dan ER- β berformat .pdb terdapat pada manusia (*Homo Sapiens*) yang diperoleh dari hasil penelitian melalui metode difraksi X-ray dengan resolusi 1,9 Å tertambat 4-Hidroksitamoksifen dan 1,8 Å tertambat genistein. Identitas makromolekul tersebut adalah 3ERT dan 1QKM.²¹

Struktur 3D Ligan

Struktur 3D ligan yang digunakan adalah 4-Hidroksitamoksifen, genistein, klomifen, tamoksifen dan 41 ligan uji turunan xanton yang berasal dari kulit buah

manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> berformat .sdf.²³

Penyiapan Makromolekul

Langkah awal yang dilakukan dalam penelitian ini adalah menyiapkan struktur makromolekul dan ligan yang akan digunakan. Struktur makromolekul diperoleh dari Protein Data Bank melalui situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Identitas yang dipilih adalah 3ERT merupakan struktur protein ER- α dengan resolusi 1,9 Å dan 1QKM struktur protein ER- β resolusi 1,8 Å yang terdapat pada manusia (*Homo Sapiens*) diperoleh dari *x-ray diffraction* dan diunduh berformat .pdb.^{20,28}

Melalui perangkat lunak Discovery Studio Visualizer, didalam folder kerja yang berbeda melakukan preparasi makromolekul ER- α dan ER- β yang masih mengandung molekul air tertambat ligan alaminya dengan cara menghilangkan molekul tersebut dari struktur ER- α dan ER- β karena dapat mengganggu proses penambatan. Hasil pemisahan ini berupa reseptor murni dan ligan murni pada masing-masing makromolekul, yang disimpan berformat .pdb.²⁸

Penyiapan Ligan

Ligan yang digunakan yaitu ligan alami 4-Hidroksitamoksifen dan genistein, ligan pembanding klomifen dan tamoksifen serta ligan uji sebanyak 41 dari turunan xanton yang berasal dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) berupa struktur 3D yang diperoleh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format .sdf dan dikonversikan disimpan hasilnya dalam format .pdb.^{23,28}

Validasi Metode Penambatan (*Redocking*)

Validasi metode penambatan molekul dilakukan dengan metode *redocking* adalah menambatkan kembali ligan alami 4-Hidroksitamoksifen pada ER- α dan genistein pada ER- β . Validasi metode ini dilakukan menggunakan perangkat lunak berupa program AutoDockTools (versi 1.5.6), untuk memastikan metode penambatan molekul yang digunakan telah memenuhi persyaratan. Parameter yang digunakan dengan cara melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) jika < 2 Å maka dinyatakan valid dan reseptor tersebut bisa digunakan untuk penambatan molekul.²⁰

Penambatan Molekul dengan AutoDockTools (versi 1.5.6)

Melalui perangkat lunak AutoDockTools (versi 1.5.6), penambatan molekul dilakukan melalui empat tahapan yang terdiri dari penyiapan reseptor dan ligan, mengatur *grid box*, mengatur parameter *docking*, dan *running docking*.²⁰

Penyiapan Reseptor dan Ligan

Pada tahap pertama, membuat folder kerja khusus untuk setiap ligan uji, ligan alami dan ligan pembanding yang akan digunakan untuk proses penambatan molekul sehingga secara otomatis hasilnya akan tersimpan didalam suatu folder kerja tertentu yang berbeda-beda dengan melakukan pengaturan untuk setiap folder yang akan digunakan dengan cara memilih (*File-Preferences-Set-Startup Directory-Set-Choose File-Ok-Dismis*s).

Kemudian, membuka reseptor yang telah dilakukan preparasi dengan cara (*File-Read Molecule-Choose Receptor-Open*) dan reseptor dioptimasi dengan penambahan atom hidrogen tetapi pada gugus polar saja melalui (*Edit-Hydrogens-Add Hydrogens-Polar Only-Ok*). Lalu, memasukan ligan dengan memilih (*Ligand-Input-Open*) sampai ketika ligan muncul dilakukan pemeriksaan rotasi dengan mengoreksi kebenaran pada rotasi ligan melalui (*Ligand-Torsion Tree-Choose Root*), melihat titik rotasi dari ligan

melalui (*Ligand-Torsion Tree-Detect Root*), (*Ligand-Torsion Tree-Choose Torsion*), dan hasil ligan disimpan berformat .pdbqt (*Ligand-Output-Save as PDBQT*).

Mengatur *Grid Box*

Tahap kedua melakukan pengaturan *grid box* untuk reseptor melalui (*Grid-Macromolecule-Choose-Receptor-Select Molecule*) hasil dari reseptor ini disimpan berformat .pdbqt, menentukan jenis peta yang dibuat dengan (*Grid-Set Map Types-Choose Ligand-Select Ligand*), dan mengatur ukuran kotak pencarian ligan sehingga tertambat kompleks antara reseptor dan ligan dengan memasukkan titik pencarian pada posisi kotak (x, y, dan z) yang melingkupi daerah dari situs pengikatan pada ligannya dengan cara memilih (*Grid-Grid Box-Center-Center on Ligand-File-Close Saving Current*). Lalu hasilnya disimpan melalui cara (*Grid-Output-Save GPF*). Maka diperoleh berformat (grid.gpf).

Mengatur Parameter *Docking*

Tahap ketiga melakukan pengaturan parameter *docking* dengan cara memilih makromolekul berupa reseptor berformat pdbqt dengan membuka (*Docking-Macromolecule-Set Rigid Filename-Choose Receptor*), memilih ligan berformat pdbqt (*Docking-Ligand-Choose-Open Ligand-Accept*), dan mengatur parameter *docking* sesuai energi yang digunakan (*Docking-Search Parameter-Genetic Algorithm-Number of GA Runs-Accept*). Hasilnya ini disimpan dengan cara (*Docking-Output-Lamarckian GA 4.2-Save DPF*), dan diperoleh berformat (dock.dpf)

Running *Docking*

Pada tahap akhir *runningdocking* dapat dilakukan apabila semua proses sebelumnya telah selesai dengan baik, dengan cara menyalin program AutoDock4 dan AutoGrid4 yang berada pada AutoDockTools (versi 1.5.6) kedalam folder kerja tersebut. Melalui perangkat lunak berupa program AutoDockTools (versi 1.5.6) maka penambatan molekul dilakukan dengan cara menjalankan program AutoGrid melalui *Command Prompt* dengan perintah ("Autogrid4 -p grid.gpf -l grid.glg) tekan enter, kemudian diketik ("Autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg") tekan enter. Setelah selesai, melihat parameter yang dihasilkan (ΔG dan *Cluster*) melalui perangkat lunak *notepad* atau *wordpad*. Hasil dari kalkulasi penambatan molekul yang didapatkan dibandingkan dengan hasil penambatan molekul yang lainnya.

Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul

Analisis dan visualisasi penambatan molekul ini berupa nilai ΔG (energi ikatan bebas) yang paling terendah yaitu bentuk terbaik dan interaksi terhadap ER- α dan ER- β yang dapat dibandingkan antara beberapa ligan uji dengan ligan alami dan ligan pembanding yang diperoleh dari hasil kalkulasi penambatan dilihat di *output* dalam format *notepad*. Interaksi ikatan ligan pada reseptor dan residu asam amino yang terlibat pada ligan uji kemudian divisualisasi dengan perangkat lunak Discovery Studio Visualizer untuk melihat ikatan antar ligan pada situs target (*Active Binding Site*) terhadap reseptor baik ER- α dan ER- β secara *molecular docking*.^{20,26}

Pengujian Farmakokinetika dan Toksisitas

Pengujian farmakokinetika dan toksisitas dapat dilakukan secara *online*, menggunakan suatu program khusus melalui situs <https://preadmet.bmdrc.kr/>. Struktur ligan digambar secara manual dan diunduh untuk dianalisis hasilnya oleh perangkat tersebut. Data yang diperoleh berupa sebuah data hasil analisis yang dapat disimpan berformat pdb dan xls. Tujuan pengujian ini yaitu sebagai prediksi parameter awal

farmakokinetika diantaranya absorpsi, distribusi, dan pengujian toksisitas meliputi sifat karsinogenik dan mutagenik suatu ligan secara *in silico*.²⁷

Hasil

Hasil penambatan pada ligan alami dari ER- α memiliki nilai ikatan energi bebas -11,69 kKal/mol, ligan alami dari ER- β -10,25 kKal/mol, ligan pembanding klomifen pada ER- α -10,81 kkal/mol sedangkan ER- β -8,87 kKal/mol, serta ligan pembanding tamoksifen pada ER- α -10,80 kKal/mol untuk ER- β -8,54 kKal/mol. Hasil penambatan dari 41 ligan uji turunan xanton terhadap ER- α tidak ada salah satu ligan uji yang nilai ikatan energinya paling rendah, dan dapat diprediksikan ligan uji xanton terhadap ER- α tidak memberikan afinitas yang mirip baik dengan ligan pembanding maupun ligan alaminya. Hasil penambatan ligan uji turunan xanton pada ER- β bahwa ada 2 ligan uji yang mempunyai nilai ikatan energi terendah (ΔG) terdapat pada Demetilcalabaxanton sebesar -10,36 kKal/mol dan Trapezifolixanton -10,37 kKal/mol, dapat diprediksi kedua ligan uji tersebut terhadap ER- β mempunyai interaksi yang kuat dan afinitas yang lebih baik dari ligan pembanding dan ligan alaminya.

Pembahasan

Pada ligan uji terhadap ER- β analisis ikatan hidrogen yang terjadi memiliki ikatan residu asam amino yang mirip dengan ligan alaminya yaitu genistein dan hampir seluruh ligan mempunyai ikatan residu asam amino yang sama. Sehingga ligan uji xanton dengan ER- β memiliki aktifitas biologis yang sama dengan ligan alaminya dan genistein sebagai inhibitor antiestrogen. Selain interaksi hidrofilik, terdapat juga interaksi hidrofobik yang menunjukkan prediksi ligan tersebut menempati sisi aktif ikatan terhadap reseptor seperti halnya ligan alami yang tertambat pada ER- α dan ligan alami yang tertambat pada ER- β . Hasil interaksi ikatan hidrogen pada ER- α dapat dilihat pada lampiran 15 tabel V.4 dan hasil interaksi ikatan hidrogen pada ER- β dapat dilihat pada lampiran 16 tabel V.5.

Analisis ikatan hidrogen dan residu asam amino yang terbentuk antara ligan 4-Hidroksitamoksifen dengan ER- α ada 3 ikatan hidrogen yang terjadi dan ikatan tersebut melibatkan asam amino Arg394, Glu353, dan Leu387. Selain itu terdapat ikatan Van der Waals, yaitu interaksi hidrofobik yang melibatkan asam amino Leu349, Glu419, Gly420, His524, Met343, Gly521, Phe404, Leu384, Thr347, Trp383, Asp351, dan Leu354. Hasil Visualisasi Interaksi validasi dapat dilihat pada lampiran 11 Gambar V.2. Pada ER- β ada 4 buah ikatan hidrogen yang terjadi antara genistein dengan ER- β , ikatan tersebut melibatkan asam amino His475, Leu339, Arg346, dan Glu305. Selain itu, terdapat interaksi hidrofobik melibatkan Leu301, Thr299, Met295, Met479, Ile373, Ile376, Leu380, dan Met340.

Kesimpulan

Hasil penambatan molekul pada ligan uji turunan xanton yang berasal dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap ER- α dan ER- β telah didapatkan suatu *lead compound* dari ER- β yaitu Demetilcalabaxanton dan Trapezifolixanton. Nilai ΔG (ikatan energi bebas) dari ligan demetilcalabaxanton sebesar -10,36 kKal/mol dan trapezifolixanton -10,37 kKal/mol dengan memiliki konformasi dan afinitas yang lebih baik pada ER- β dibandingkan ligan alami dan ligan pembanding. Kedua *lead compound* membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino fungsional His475,

Glu305, sehingga diprediksikan memberikan aktivitas sebagai antikanker payudara, dan memberikan profil farmakokinetika awal serta toksisitas yang cukup baik dari *lead compound*.

Daftar Pustaka

1. Infodatin. Stop Kanker. In Jakarta: Kemenentrian Kesehatan RI; 2015:1–6p.
2. World Health Organization. Cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 14]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Siegel RL, Miller KD. Cancer Statistics, 2018. 2018;68(1):7–17p.
4. Ganiswarna SG. Farmakologi dan Terapi. In: 4th ed. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1995:439–686p.
5. Ikawati Z. Pengantar Farmakologi Molekuler. In Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2006:122–125p.
6. J-Ar Gustafsson. Estrogen Receptor Beta a New Dimension in Estrogen Mechanism of Action. J Endocrinol. 1999;(163):379–383p.
7. Hanani E. Analisis Fitokimia. In Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2014:65–66p.
8. Miladiyah I, Tahir I, Jumina. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Turunan Xanton pada Sel Kanker Hep-HepG2. Molekul. 2016;11(1):143–157p.
9. Yatman E. Kulit Buah Manggis Mengandung Xanton yang Berkhasiat Tinggi. Wawasan. 2012;(324):2–9p.
10. Sukandar EY, Andrajati R, Sigit JI. Iso Farmakoterapi. In Jakarta: Ikatan Apoteker Indonesia; 2013:262–265p.
11. Penyakit Kanker [Internet]. 2018 [cited 2018 May 2]. Available from: <http://penyakitkanker.org>
12. Pusat Data dan Informasi. Situasi Penyakit Kanker. In Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015:17–18p.
13. Tanto C. Kapita Selekta Kedokteran. In: 4th ed. Jakarta: Media Aesculapius; 2014:230–232p.
14. Levita J, Mustarichie R. Pemodelan Molekul dalam Kimia Medisinal. In: Pertama. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2012:44–62p.
15. Murdoch FE, Gorski J. The Role of Ligand in Estrogen Receptor Regulation of Gene Expression. Mol Cell Endocrinol. 1991;78:C103p.
16. Richard, Clark MA. Farmakologi Ulasan Bergambar. In: 4th ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2013:355p.

17. Achmad SA, Hakim EH. Ilmu Kimia dan Kegunaan : Tumbuh-tumbuhan Obat Indonesia. In: 2nd ed. Bandung: Institut Teknologi Bandung; 2013:147–154p.
18. Putri IP. Effectivity of Xanthone of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Rind as Anticancer. *J Major*. 2015;4(1):33–38p.
19. Mukesh B, Rakesh K. Molecular Docking : A Review. *Int J Res Ayurveda Pharm* [Internet]. 2011;2(6):1746–1751p. Available from: www.ijrap.net
20. Yanuar A. Penambatan Molekular. In: 1st ed. Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2012:5–123p.
21. Rose PW, Bi C, Bluhm WF. The RCSB Protein Data Bank : new resources for research and education. *Nucleid Acids Res* [Internet]. 2013;41(Database):D475-482p. Available from: <http://www.rcsb.org/pdb/>
22. Kaushik M. A review of Innovative Chemical Drawing and Spectra Prediction Computer Software. *Mediterr J Chem* [Internet]. 2014;3(1):759–766p. Available from: www.medjchem.com
23. Wang Y, Xiao J, Suzek TO. PubChem's BioAssay Database. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Database):D400–412p.
24. Accelrys Enterprise Platform. Introduction to the Discovery Studio Visualizer. In San Diego, California : Accelrys Software Inc; 2005:1–31p.
25. Yusransyah, Pratiwi D. Study In Silico Compound Of Interest Vinca Alkaloids Of (*Catharanthus Roseus* (L) G. Don) Estrogen Receptor Beta As Anticancer Breast. *Farmagazine*. 2016;3(2):16–20p.
26. Pratama MRF. Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolon Terhadap Reseptor Estrogen Alfa. *J Surya Med*. 2016;2(1):1–6p.
27. Nursamsiar, Toding AT, Awaluddin A. In Silico Study Chalcone and Pyrimidine Analog Derivatives as Antiinflammatory : Prediction of Absorption, Distribution, and Toxicity. *Pharmacy*. 2016;13(1):92–100p.
28. Danish S. A Simple Click by Click Protocol to Perform Docking : Autodock 4.2 Made Easy For Non-Bioinformaticians. 2013:831–857p.
29. Muchtaridi. Panduan Kuliah Kimia Medisinal. In Bandung: Farmasi Universitas Padjajaran;107–15p.
30. Muchtaridi, Yusuf M. Teori Dan Praktek Penambatan Molekul (Molecular Docking). In Bandung: Unpad Press; 2018:15–21p.