



## STUDI IN SILICO SENYAWA TURUNAN KURKUMINOID TERHADAP RESEPTOR ANDROGEN SEBAGAI KANDIDAT TERAPI KANKER PROSTAT

Nandhy Agustian Luca Pratama\*, Annisa Meilani, Taufik Muhammad Fakhri

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung  
Jl. Ranga Gading No. 8, Bandung 40116, Indonesia

### Info Article

**Submitted :**

25 Maret 2021

**Revised :**

10 Mei 2021

**Accepted :**

08 Juli 2021

**Corresponding Author :**

Nandhy Agustian Luca  
Pratama

**Email :**

[nandhyalp@gmail.com](mailto:nandhyalp@gmail.com)

### ABSTRAK

Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali di dalam tubuh dan dapat merusak sel normal. Keganasan yang paling sering didiagnosis akibat kanker pada pria ialah kanker prostat. Senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin) diketahui memiliki kemampuan dalam menghambat reseptor androgen. Reseptor androgen ini berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker prostat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui afinitas senyawa turunan kurkuminoid yang paling baik terhadap reseptor androgen secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan tahap awal identifikasi sifat fisikokimia menggunakan server Swiss-ADME, selanjutnya prediksi toksisitas menggunakan perangkat lunak Toxtree versi 3.1.0, optimasi geometri menggunakan perangkat lunak Avogadro versi 1.1.0, validasi dan simulasi *molecular docking* menggunakan perangkat lunak MGL Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi AutoDock Tools versi 4.2, dan pada tahap akhir yaitu analisis hasil *molecular docking* menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019. Berdasarkan hasil penelitian ini telah berhasil dilakukan uji *in silico* senyawa turunan kurkuminoid terhadap reseptor androgen. Berdasarkan hasil simulasi *molecular docking*, senyawa bisdemetoksikurkumin merupakan senyawa yang memiliki afinitas paling baik dibandingkan dengan senyawa lainnya, secara kuantitatif dari hasil *docking* didapat ikatan energi bebas ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) yang lebih kecil.

**Kata kunci:** Senyawa Turunan Kurkuminoid, Reseptor Androgen, Kanker Prostat, Studi *In Silico*.

### Access this article



### ABSTRACT

Cancer is the uncontrolled growth of abnormal cells in the body and can damage normal cells. The most frequently diagnosed malignancy due to cancer in men is prostate cancer. Curcuminoid derivative compounds (curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin) are known to have the ability to inhibit androgen receptors. Androgen receptors play an important role in the growth of prostate cancer cells. The purpose of this study was to determine the best affinity of curcuminoid derivatives for androgen receptors through *in silico*. This research uses the

molecular docking method with the initial stage of identifying physicochemical properties using the Swiss-ADME server, then predicting toxicity using Toxtree software version 3.1.0, geometry optimization using Avogadro software version 1.1.0, validation and molecular docking simulation using MGL Tools software version 1.5.6 with AutoDockTools version 4.2, and in the final stage, namely the analysis of molecular docking results using the BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019 software. Based on the results of molecular docking simulations, bisdemethoxycurcumin is a compound that has the best affinity compared to other compounds, quantitatively from the docking results obtained free energy bonds ( $\Delta G$ ) and smaller inhibition constants ( $K_i$ ).

**Keywords:** *Curcuminoid Derivative Compounds, Androgen Receptors, Prostate Cancer, In Silico Study.*

---

## 1. PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kedua kematian akibat kanker pada pria. Usia lanjut, etnis, faktor genetik dan riwayat keluarga merupakan faktor terbesar resiko kanker prostat. Faktor-faktor lain yang secara positif terkait dengan kanker prostat termasuk diet (peningkatan konsumsi lemak jenuh hewani dan daging merah, asupan buah-buahan, sayuran, vitamin, dan kopi yang lebih rendah), obesitas dan aktivitas fisik, peradangan, hiperglikemia, infeksi, dan lingkungan, paparan bahan kimia atau radiasi pengion (Herwana, 2020).

Pengobatan kanker prostat salah satu upayanya dengan menghambat aktivitas androgen pada reseptor androgen. Reseptor androgen mungkin memainkan peran sentral dalam perkembangan dan perkembangan kanker prostat berulang. Peran reseptor androgen yaitu pada regulasi proliferasi sel kanker prostat yang dapat dihambat dengan pemblokiran reseptor tersebut oleh senyawa yang mampu berkompetisi

dengan hormon androgen (Arwansyah et al., 2014). Reseptor inti (*nuclear receptor*) dari reseptor androgen memiliki aktivitas yang dapat diaktifkan oleh terbentuknya interaksi ikatan dengan hormon androgen. NR3C4 (*nuclear receptor subfamily 3, group C, member 4*) atau reseptor androgen berfungsi sebagai faktor transkripsi pada regulasi ekspresi gen khususnya perkembangan fenotip seksual pria (Heinlein & Chang, 2004; Al-Saeedi et al., 2017).

Kunyit merupakan obat herbal atau tradisional yang sudah digunakan sejak dahulu dan sangat mudah ditemukan dalam kehidupan sehari-hari. Didalam kunyit terdapat kurkuminoid yang bertindak sebagai senyawa utama, terdiri atas kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Kurkuminoid alami dan sintesis memiliki berbagai bioaktivitas termasuk efek anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-HIV, kemopreventif, dan anti-prostat. Kurkuminoid menunjukkan aktivitas antioksidan, antikanker, antiinflamasi, dan hepatoprotektif (Jung et al., 2016; Liu & Ho, 2018). Modifikasi

senyawa yang ada didalam kurkuminoid dapat lebih stabil dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik terhadap protein target. Diperkirakan memiliki aktivitas yang sama dengan kurkuminoid dalam menghambat interaksi hormon androgen terhadap reseptornya (Fitriasari et al., 2013).

## **2. METODE PENELITIAN**

Dilakukan uji *in silico* senyawa turunan kurkuminoid terhadap reseptor androgen. Perangkat keras yang digunakan pada penelitian ini adalah laptop tipe ASUS TUF FX505GT, dengan RAM (*Random Acces Memory*) 8GB DDR4, *Hard Drive* 512GB SSD, *processor* Intel Core i5 9300H-2.4 Ghz up to 4.1 Ghz, NVIDIA GeForce GTX1650-4GB, Windows 10 Home 64bit.

Tahap pertama adalah pencarian struktur dua dimensi (2D) senyawa kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin yang diunduh pada website PubChem ([pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)) (Fitriasari et al., 2013).

Tahap kedua, penentuan parameter sifat fisikokimia yang dilakukan pada website Swiss-ADME ([swissadme.ch/index.php](http://swissadme.ch/index.php)) untuk mengetahui berat molekul, jumlah akseptor ikatan hidrogen, jumlah donor ikatan hidrogen, refraktivitas molar, log Po/w (iLOGP), log S (ESOL), aturan Lipinski, dan nilai ketersediaan hayati (Mahanthesh et al., 2020).

Tahap ketiga, dilakukan uji toksisitas senyawa kurkuminoid menggunakan perangkat lunak Toxtree versi 3.1.0 untuk mengetahui potensi toksisitas senyawa turunan kurkuminoid menggunakan parameter prediksi *Cramer rules*, *Benigni* dan *Bossa rulebase*, dan *Kroes TTC decision tree* (Hirota et al., 2018).

Tahap keempat, dilakukan optimasi geometri senyawa turunan kurkuminoid menggunakan perangkat lunak Avogadro versi 1.1.0 untuk mengetahui total energi senyawa kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin (Snyder & Kucukkal, 2021).

Tahap kelima, dilakukan pencarian struktur tiga dimensi (3D) dari reseptor androgen yang diunduh pada website Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode 1T7F (Hur et al., 2004).

Tahap keenam, dilakukan validasi metode *molecular docking* menggunakan perangkat lunak MGL Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2. Validasi metode dinyatakan memenuhi syarat apabila nilai RMSD kurang dari 2 Å (Morris et al., 2009).

Tahap ketujuh, dilakukan simulasi *molecular docking* antara reseptor androgen dengan senyawa turunan kurkuminoid menggunakan perangkat lunak MGL Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan Autodock Tools versi 4.2 (Pitaloka et al., 2021).

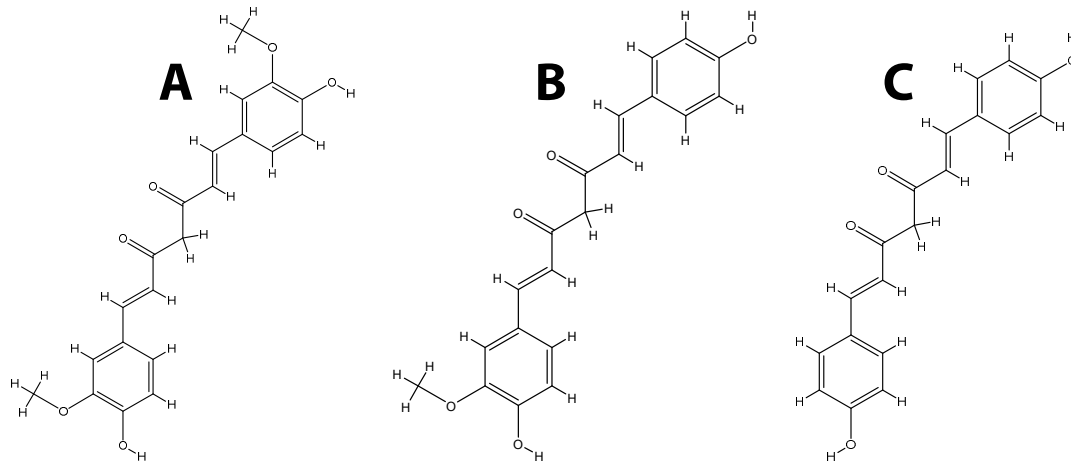
Tahap kedelapan, hasil *molecular docking* pada sisi *binding site* yang didapat dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019 yang meliputi interaksi residu asam amino dan afinitas senyawa turunan kurkuminoid dengan reseptor androgen (nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi) menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019 (Darusman & Fakhri, 2020).

## **3. HASIL DAN PEMBAHASAN**

Dilakukan penentuan parameter sifat fisikokimia dengan tujuan untuk mengetahui daya tembus membran biologis senyawa turunan kurkuminoid terhadap reseptor androgen. Suatu

senyawa dapat dilanjutkan simulasi *molecular docking* apabila memenuhi aturan Lipinski diantaranya, bobot molekul kurang dari 500 g/mol, nilai logP kurang

dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Lipinski et al., 2001).



**Gambar 1.** Struktur Dua Dimensi Senyawa (A) Kurkumin, (B) Demestoksikurkumin, dan (C) Bisdemetoksikurkumin.

Berdasarkan pada hasil **Tabel 1.** tersebut nilai yang didapat sudah

memenuhi syarat sehingga dapat dilakukan simulasi *molecular docking*.

**Tabel 1.** Parameter Sifat Fisikokimia.

Parameter	Kurkumin	Demestoksikurkumin	Bisdemetoksikurkumin
Berat Molekul	368,38 g/mol	338,35 g/mol	308,33 g/mol
Jumlah Akseptor Ikatan Hidrogen	6	5	4
Jumlah Donor Ikatan Hidrogen	2	2	2
Refraktivitas Molar	102,80	96,31	89,82
Log Po/w (iLOGP)	3,27	2,78	1,75
Log S (ESOL)	-3,94	-3,92	-3,80
Lipinski	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation
Nilai Ketersediaan Hayati	0,55	0,55	0,55

Analisis toksisitas senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin) menggunakan perangkat lunak Toxtree versi 3.1.0. Analisis ini menggunakan tiga parameter, yaitu *Cramer rules*, *Kroes TTC decision tree*, dan *Begigni/Bossa rulerbase*. *Cramer rules* adalah tingkatan toksisitas yang dapat dilihat dari gugus fungsi senyawa.

Menunjukkan bahwa ketiganya termasuk kedalam *Class III*, yang diprediksi bahwa senyawa turunan kurkuminoid memiliki potensi toksisitas yang tinggi. *Kroes TTC decision tree* adalah untuk memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa obat terhadap manusia. Jika dilihat berdasarkan **Tabel 2** senyawa turunan kurkuminoid masih berada di ambang batas paparan dengan resiko paparan yang masih rendah.

Selanjutnya, parameter *Begigni/Bossa rulerbase* adalah parameter untuk melihat apakah senyawa dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenisitas. Dengan

demikian, senyawa turunan kurkuminoid menunjukkan hasil yang negatif dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas (Benigni et al., 2008).

**Tabel 2.** Prediksi Toksisitas.

Parameter	Kurkumin	Demestoksikurkumin	Bisdemetoksikurkumin
<i>Cramer Rules</i>	<i>High (Class III)</i>	<i>High (Class III)</i>	<i>High (Class III)</i>
<i>Kroes TTC</i>	<i>Substance would not be expected to be a safety concern</i>	<i>Substance would not be expected to be a safety concern</i>	<i>Substance would not be expected to be a safety concern</i>
<i>Carcinogenicity and mutagenicity</i>	<i>Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity</i>	<i>Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity</i>	<i>Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity</i>

Kemudian dilakukan optimasi geometri terhadap senyawa kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin menggunakan perangkat lunak Avogadro yang bertujuan untuk memperoleh konfirmasi struktur yang sebenarnya (Putri et al., 2019).

Data yang dihasilkan berdasarkan **Tabel 3** nilai total energi yang didapat pada senyawa kurkumin, demestoksikurkumin, dan

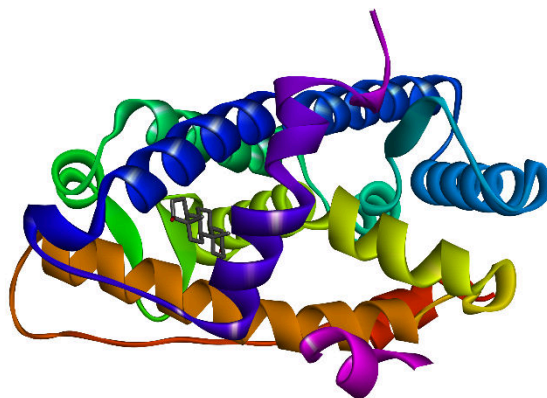
bisdemetoksikurkumin diprediksi sudah mencapai konformasi struktur yang stabil. Penentuan energi total dapat menunjukkan hasil konformasi paling stabil, hasil penentuan energi total terendah yang disebut paling stabil ditunjukkan oleh hasil nilai energi total paling kecil. Energi total yang paling rendah berarti menunjukkan nilai konformasi yang paling stabil maka senyawa bisdemetoksikurkumin memiliki hasil yang terbaik (Ramadhan et al., 2020).

**Tabel 3.** Energi Total Hasil Optimasi Geometri.

Senyawa	Kurkumin	Demestoksikurkumin	Bisdemetoksikurkumin
<b>Total Energi</b>	214,024 kJ/mol	135,309 kJ/mol	79,4493 kJ/mol

Selanjutnya validasi dan simulasi *molecular docking* yang dilakukan menggunakan perangkat lunak MGL Tools versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock Tools versi 4.2. Reseptor androgen yang telah diunduh akan dipilih ligan alaminya untuk dilakukan proses validasi metode *molecular docking* terlebih dahulu. Validitas metode *molecular docking* dievaluasi berdasarkan

nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), dikatakan valid apabila nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å (Lestari, 2015). Untuk simulasi *molecular docking* ini memprediksikan pengikatan dari molekul-molekul kecil untuk mengetahui struktur target dan untuk membandingkan senyawa yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) yang baik.



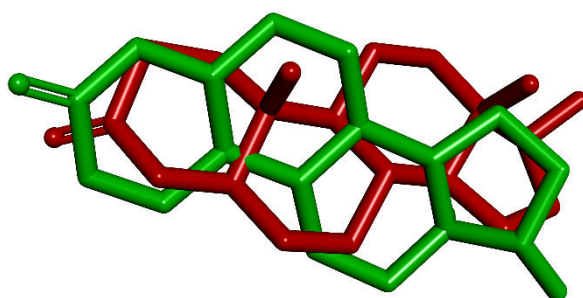
**Gambar 2.** Struktur Tiga Dimensi Makromolekul Reseptor Androgen.

Berdasarkan Tabel 4 hasil validasi metode *molecular docking* ligan alami (5-Alpha-Dihydrotestosterone) pada sisi aktif reseptor androgen diperoleh nilai RMSD 1,53 Å. Dapat dikatakan sudah memenuhi syarat. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil *molecular docking* semakin mendekati posisi ligan aslinya. Pada proses validasi metode

*molecular docking* ukuran grid box yang digunakan menutupi seluruh bagian senyawa ligan alami dan ligan uji untuk mendapatkan hasil yang terbaik. Didapatkan ukuran grid box (40x40x40) dan grid center X:0,186 ; Y:2,765 ; Z:39,41 dengan spacing 0,375 Å. Selanjutnya ukuran grid box akan digunakan untuk simulasi *molecular docking* senyawa uji.

**Tabel 4.** Parameter Hasil Validasi Metode *Molecular Docking*.

Parameter Validasi	Hasil Validasi
Ukuran Grid Box	X:40 ; Y:40 ; Z:40
Spacing	0,375 Å
Grid Center	X:0,186 ; Y:2,765 ; Z:39,41
RMSD	1,53 Å
Ikatan Energi (Ligan Alami)	-11,60 kcal/mol
Konstanta Inhibisi (Ligan Alami)	3,15 nM (nanomolar)



**Gambar 3.** Konformasi Ligan Alami Sebelum (merah) dan Sesudah (hijau) Validasi Metode.

Simulasi *molecular docking* ini memprediksikan pengikatan dari molekul-molekul kecil untuk mengetahui struktur target dan untuk membandingkan

senyawa yang memiliki energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) yang baik. Semakin kecil energi bebas ikatan maka semakin kecil afinitas pengikatan senyawa

turunan kurkuminoid terhadap reseptor androgen. Didukung dengan nilai konstanta inhibisi (Ki) pada **Tabel 5**, senyawa bisdemetoksikurkumin memiliki nilai konstanta inhibisi yang rendah yaitu 3,11 uM (*micromolar*) dibandingkan dengan senyawa lainnya (kurkumin dan demestoksikurkumin) yaitu 13,98 uM (*micromolar*) dan 6,35 uM (*micromolar*). Dari ketiga senyawa diprediksi pada

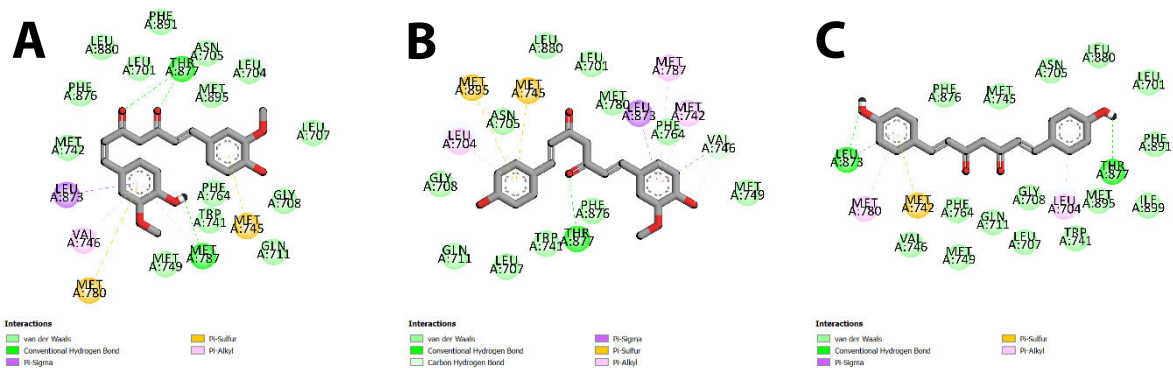
bahwa senyawa bisdemetoksikurkumin memiliki efektifitas aktivitas penghambatannya yang paling baik karena nilai konstanta yang lebih rendah dibandingkan kurkumin dan demestoksikurkumin terhadap reseptor androgen. Semakin rendah nilai konstanta inhibisi (Ki) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya (Arwansyah et al., 2014; Fitriyani F et al., 2020).

**Tabel 5.** Hasil Simulasi *Molecular Docking*.

Senyawa	Energi Ikatan	Konstanta Inhibisi
Kurkumin	-6,62 kcal/mol	13,98 uM (micromolar)
Demestoksikurkumin	-7,09 kcal/mol	6,35 uM (micromolar)
Bisdemetoksikurkumin	-7,51 kcal/mol	3,11 uM (micromolar)

Tahap akhir dilakukan analisis interaksi hasil *molecular docking* senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demestoksikurkumin, dan

bisdemetoksikurkumin) terhadap reseptor androgen berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, ikatan elektrostatik, jarak interaksi, serta pengikatan residu asam amino pada sisi aktif reseptor.



**Gambar 4.** Interaksi Dua Dimensi Senyawa (A) Kurkumin, (B) Demestoksikurkumin, dan (C) Bisdemetoksikurkumin terhadap Reseptor Androgen.

Interaksi senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demestoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin) terhadap sisi aktif reseptor androgen dilakukan agar

mengetahui lebih jauh mengenai karakteristik dari area pengikatan senyawa turunan kurkuminoid terhadap reseptor androgen.

**Tabel 6.** Interaksi Molekular Senyawa Uji terhadap Reseptor Androgen.

Senyawa	Residu Asam Amino	Jarak (Å)	Tipe Ikatan
Kurkumin	THR877	3,01925	Ikatan Hidrogen
	<b>THR877</b>	<b>2,7618</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>
	MET787	2,66854	Ikatan Hidrogen
	<b>LEU873</b>	<b>3,86139</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>
	MET745	5,10146	Interaksi Hidrofobik
	VAL746	5,29591	Interaksi Hidrofobik
	MET787	5,35585	Interaksi Hidrofobik
Demetoksikurkumin	<b>THR877</b>	<b>3,01822</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>
	VAL746	3,04636	Ikatan Hidrogen
	VAL746	3,93362	Interaksi Hidrofobik
	<b>LEU873</b>	<b>3,67114</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>
	LEU704	5,07733	Interaksi Hidrofobik
	MET742	5,40007	Interaksi Hidrofobik
	MET787	5,30151	Interaksi Hidrofobik
Bisdemetoksikurkumin	<b>LEU873</b>	<b>2,08378</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>
	<b>THR877</b>	<b>1,84424</b>	<b>Ikatan Hidrogen</b>
	<b>LEU873</b>	<b>3,65254</b>	<b>Interaksi Hidrofobik</b>
	MET742	5,45076	Interaksi Hidrofobik
	MET780	5,20331	Interaksi Hidrofobik
	LEU704	5,27835	Interaksi Hidrofobik

Berdasarkan hasil **Tabel 6** menunjukkan interaksi senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin) terhadap reseptor androgen. Hasil menunjukkan interaksi senyawa turunan kurkuminoid yang sama dengan ligan alami meliputi satu ikatan hidrogen (THR877) dan satu interaksi hidrofobik (LEU873). Berdasarkan fenomena tersebut maka diprediksi seluruh asam amino yang berinteraksi dengan senyawa turunan kurkuminoid berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor androgen sebagai makromolekul target.

#### 4. KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan uji *in silico* senyawa turunan kurkuminoid (kurkumin, demetoksikurkumin, dan

bisdemetoksikurkumin) terhadap reseptor androgen. Berdasarkan hasil simulasi *molecular docking* antara reseptor androgen dengan senyawa turunan kurkuminoid, senyawa bisdemetoksikurkumin merupakan senyawa yang memiliki afinitas paling baik dibandingkan dengan senyawa lainnya. Dari hasil *molecular docking* didapat energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang rendah yaitu  $-7,51$  kcal/mol dibandingkan dengan senyawa lainnya yaitu masing-masing kurkumin sebesar  $-6,62$  kcal/mol, dan demetoksikurkumin sebesar  $-7,09$  kcal/mol. Serta dari nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) pada senyawa bisdemetoksikurkumin yang rendah yaitu  $3,11$  uM (*micromolar*) dibandingkan dengan senyawa lainnya (kurkumin dan demetoksikurkumin) yaitu  $13,98$  uM (*micromolar*), dan  $6,35$  uM (*micromolar*). Semakin rendah nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya.



## 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung yang telah menyediakan semua fasilitas dalam melaksanakan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Saeedi, A. H., Al-Ghafri, M. T. H., & Hossain, M. A. (2017). Brine shrimp toxicity of various polarities leaves and fruits crude fractions of *Ziziphus jujuba* native to Oman and their antimicrobial potency. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, **5**: 122–126.
- Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Current Biochemistry*, **1**(1): 11–19.
- Benigni, R., Bossa, C., Jeliaskova, N., Netzeva, T., & Worth, A. (2008). The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. *Health San Francisco*.
- Darusman, F., & Fakhri, T. M. (2020). Studi Interaksi Senyawa Turunan Saponin dari Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) sebagai Antiseptik Alami secara In Silico. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **7**(3): 229–235.
- Fitriasari, A., Wijayanti, N. K., Ismiyati, N., Dewi, D., Kundarto, W., Sudarmanto, B. S. A., & Meiyanto, E. (2013). Studi Potensi Kurkumin Dan Analognya Sebagai Selective Estrogen Receptor Modulator (SERMs): Docking Pada Reseptor Estrogen  $\beta$ . In *Journal of Chemical Information and Modeling*, **53**(9): 27–32.
- Fitriyani F, F., Fakhri, T. M., & Tjahjono, D. H. (2020). In Silico Studies of Green Tea Catechins Against HER-2 Receptor in Breast Cancer. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, **14**(5): 194–199.
- Heinlein, C. A., & Chang, C. (2004). Androgen receptor in prostate cancer. In *Endocrine Reviews*, **25**(2): 276–308.
- Herwana, E. (2020). Fenotip equol-producer dan hubungannya dengan asupan isoflavon dan kesehatan. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, **3**(3): 159–165.
- Hirota, M., Ashikaga, T., & Kouzuki, H. (2018). Development of an artificial neural network model for risk assessment of skin sensitization using human cell line activation test, direct peptide reactivity assay, KeratinoSens™ and in silico structure alert parameter. *Journal of Applied Toxicology*, **38**(4): 514–526.
- Hur, E., Pfaff, S. J., Sturgis Payne, E., Grøn, H., Buehrer, B. M., & Fletterick, R. J. (2004). Recognition and accommodation at the androgen receptor coactivator binding interface. *PLoS Biology*, **2**(9): 274.
- Jung, K. H., Lee, J. H., Park, J. W., Moon, S. H., Cho, Y. S., Choe, Y. S., & Lee, K. H. (2016). Effects of curcumin on cancer cell mitochondrial function and potential monitoring with 18F-FDG uptake. *Oncology Reports*, **35**(2). 861–868.
- Lestari, T. (2015). Studi Interaksi Senyawa Turunan 1, 3-Dibenzoilthiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*, **7**(3): 163–169.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **46**(1–3): 3–26.
- Liu, H. T., & Ho, Y. S. (2018). Anticancer effect of curcumin on breast cancer and stem cells. *Food Science and Human Wellness*, **7**(2): 134–137.
- Mahanthesh, M., Ranjith, D., Yaligar, R., Jyothi, R., Narappa, G., & Ravi, M. (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **9**(3): 1799–1809.
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of*

- Computational Chemistry*. **30**(16): 2785-2791.
- Pitaloka, D. A. E., Ramadhan, D. S. F., Arfan, Chaidir, L., & Fakh, T. M. (2021). Docking-based virtual screening and molecular dynamics simulations of quercetin analogs as enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors of mycobacterium tuberculosis. *Scientia Pharmaceutica*, **89**(2): 20.
- Putri, P. V. P., Susanti, N. M. P., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Senyawa Kuersetin sebagai Agen Antikanker Kolorektal secara In Silico. *Jurnal Kimia*, **13**(2): 166–171.
- Ramadhan, D. S. F., Fakh, T. M., & Arfan, A. (2020). Activity Prediction of Bioactive Compounds Contained in Etlingera elatior Against the SARS-CoV-2 Main Protease: An In Silico Approach. *Borneo Journal of Pharmacy*, **3**(4): 235–242.
- Snyder, H. D., & Kucukkal, T. G. (2021). Computational Chemistry Activities with Avogadro and ORCA. *Journal of Chemical Education*, **98**(4): 1335–1341.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.