

## UJI *IN SILICO* SENYAWA EDCS (*ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS*) DAN PHLOROGLUCINOL TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN

Diar Herawati, A.A Hidayat, Amir Musadad

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,  
Indonesia

Email: diar.herawati.e@unisba.ac.id, anggahidayat.278@gmail.com

diarmunawar@gmail.com

### Abstrak

*Bisphenol-A* merupakan salah satu dari *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDCs) yang terdapat pada bahan baku plastik salah satunya *polycarbonate* (PC). BPA lepas dari polimer akibat proses pemanasan pada kemasan, sehingga residu terakumulasi dalam tubuh dan menginvasi sel-sel payudara dengan cara menguasai *estrogen receptor* (ER) dan menyebabkan kanker payudara. *Phloroglucinol* berpotensi melawan pertumbuhan sel kanker payudara. Penelitian ini dilakukan perbandingan afinitas ER $\beta$  terhadap BPA dan *phloroglucinol* dengan metode *In silico*. Makromolekul ER $\beta$  diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan kode (PDB ID : 3OLS). Struktur 2D BPA dan *phloroglucinol* digambar menggunakan program *ChemBioDraw* 2D 15.0 dan dioptimasi menjadi struktur 3D menggunakan program *ChemBioDraw* 3D 15.0. Senyawa BPA dan *phloroglucinol* di-*docking* terhadap ER $\beta$  menggunakan program *MGL Tools* 1.5.6 yang dilengkapi *Autodock Tools* 4.2.6. Hasil *docking* menunjukkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) *phloroglucinol* terhadap ER $\beta$  -4,67 Kkal/mol dan BPA terhadap ER $\beta$ -7,70 Kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  terbesar adalah *phloroglucinol*, sehingga ikatan senyawa dengan reseptor lemah dan mudah terurai oleh tubuh. Pengujian toksisitas antara BPA dan *phloroglucinol* dilakukan menggunakan program *Toxtree* 3.1.0. Hasil uji toksisitas menunjukkan *phloroglucinol* kategori *Low (Class I)* dan BPA kategori *High (Class III)* yang artinya *phloroglucinol* aman sebagai alternatif bahan baku plastik.

**Kata Kunci:** *endocrine disrupting chemicals*; *phloroglucinol*; estrogen beta; *in silico*

### Abstract

*Bisphenol-A* is one of the *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDCs) found in plastic raw materials, one of which is *polycarbonate* (PC). BPA is released from the polymer due to the heating process on the packaging, so that the residue accumulates in the body and invades breast cells by controlling the *estrogen receptor* (ER) and causing breast cancer. *Phloroglucinol* has the potential to fight the growth of breast cancer cells. This study was conducted to compare the affinity of ER $\beta$  to BPA and *phloroglucinol* using the method *In silico*. ER $\beta$  macromolecules downloaded from *Protein Data Bank* (PDB) ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) with code (PDB ID: 3OLS). 2D structures of BPA and *phloroglucinol* were drawn using the program *ChemBioDraw* 2D 15.0 and optimized into a 3D structure using the program

*ChemBioDraw 3D 15.0. BPA and phloroglucinol docking to ER $\beta$  using program MGLTools 1.5.6 incorporates AutodockTools 4.2.6. The results docking showed the value of the free energy ( $\Delta G$ ) of phloroglucinol against ER $\beta$  -4.67 Kcal/mol and BPA against ER $\beta$  -7.70 Kcal/mol. The largest  $\Delta G$  value is phloroglucinol, so that the compound bonds with the receptors are weak and are easily broken down by the body. Toxicity testing between BPA and phloroglucinol was carried out using the program Toxtree 3.1.0. Result Toxicity test shows phloroglucinol in the category Low (Class I) and the category BPA High (Class III), which means that phloroglucinol is safe as an alternative to plastic raw materials. Abstracts are made in two languages, English and Bahasa Indonesia. Abstract more about background, purpose, up to, the results of research, and main research. Abstract contains up to 250 words, single write spaces with italics (Italics) for English abstracts. Below the abstract are listed keywords consisting of six words, where the first word is again the forward. Abstract in Indonesian can be a translation of an English translation. Tif editor for abstract syning for reasons of abstract content.*

**Keywords:** *bisphenol-a; phloroglucinol; beta estrogen; in silico; plastic raw materials*

## **Pendahuluan**

Plastik banyak digunakan sebagai tempat untuk mengolah, menyimpan atau mengemas makanan. Dalam kehidupan masyarakat sehari-hari penggunaan plastik semakin meningkat karena fleksibel, tidak mudah pecah, bentuk laminasi, transparan, harganya relatif lebih murah, praktis, dan lebih tahan lama. Namun plastik juga memiliki kelemahan, yaitu tidak tahan panas dan dapat mencemari produk karena adanya migrasi komponen monomer yang berakibat buruk terhadap kesehatan terutama bagi kaum wanita yang dimana dapat menyebabkan kanker payudara.

Kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi hingga 43,3% dan persentase kematian tertinggi hingga 12,9% pada wanita di dunia berdasarkan *research Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC)* tahun 2012. Penyebab utama kanker payudara yaitu adanya reseptor estrogen (ER) yang merupakan salah satu marker klinis penting dalam kanker payudara. Salah satu senyawa yang dapat menyebabkan kanker payudara adalah *bisphenol-A* (BPA) yang dimana sebagai bahan baku plastik.

Senyawa *bisphenol-A* (BPA) atau *2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane*, merupakan salah satu dari *endocrine disrupting chemicals* (EDCs) yang dapat terakumulasi oleh tubuh akibat residu dari polimer yang terdapat pada pengemas makanan dan minuman (Le, Carlson, Chua, & Belcher, 2008).

*Phloroglucinol* merupakan oligomer penyusun *phlorotannin* yang dapat dihasilkan dari alga coklat *Sargassum Duplicatum* di mana senyawa tersebut memiliki potensi sebagai efek inhibisi melawan pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7 melalui induksi apoptosis (Lazennec, Bresson, Lucas, Chauveau, & Vignon, 2001). Salah satu pemanfaatan alga coklat yang sering dilakukan adalah pembuatan plastik *biodegradable*.

Plastik *biodegradable* adalah plastik yang dapat diuraikan kembali oleh mikroorganisme secara alami menjadi senyawa yang ramah lingkungan. Salah satu cara untuk mengetahui manfaat alga coklat adalah menggunakan metode *in silico*.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh (Dwipratama & Effendi, 2017) dengan menggunakan software *ArgusLab*<sup>®</sup>. Hasil *docking* penelitian tersebut menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) *Phloroglucinol* dengan ER -6,91549 kkal/mol dan BPA dengan ER -8,41162 kkal/mol yang dimana menjelaskan bahwa *Phloroglucinol* sangat berpotensi untuk dijadikan obat antikanker payudara, sehingga dalam penelitian ini perlu dilakukannya pengujian toksisitas menggunakan software *Toxtree* dan metode *docking* lain menggunakan software *Autodock*.

Pada penelitian (Maryawan, Effendi, & Fakhri, 2020), didapatkan bahwa penggunaan software *Autodock* dan *Toxtree* dapat menggambarkan tingkat keamanan dalam senyawa sehingga metode tersebut akan digunakan dalam penelitian ini.

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah *phloroglucinol* dari alga coklat dapat digunakan sebagai alternatif bahan baku plastik yang lebih aman dibandingkan *bisphenol-A* bagi kesehatan khususnya bagi kaum wanita?

Tujuan dilakukannya penelitian ini guna memaksimalkan pemanfaatan alga coklat dalam bidang farmasi, terutama sebagai alternatif bahan baku plastik yang aman bagi kesehatan juga ramah lingkungan, mengetahui afinitas dan toksisitas *phloroglucinol* dari alga coklat terhadap reseptor estrogen (ER) yang dibandingkan dengan afinitas dan toksisitas *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen (ER) menggunakan metode *in silico*.

## Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan interaksi antara senyawa *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen (ER) dengan *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen (ER). Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metode *in silico* dengan tahapan penggambaran struktur senyawa uji, optimasi geometri, pencarian struktur reseptor estrogen (ER), penambatan molekul, dan uji toksisitas senyawa. Adapun rincian tahap penelitian sebagaimana berikut ini:

- 1) Menentukan jenis reseptor estrogen mana yang berikatan dengan *bisphenol-A*. Penyebab kanker payudara secara spesifik disebabkan oleh adanya pengikatan *bisphenol-A* dengan reseptor estrogen jenis beta ( $ER\beta$ ), pada jalur pensinyalan non-genomik *Estrogen Related Receptor* jenis gamma ( $ERR\gamma$ ).
- 2) Penggambaran struktur dua dimensi (2D) dan struktur tiga dimensi (3D) dari senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* menggunakan software *ChemBioDraw* versi 15.0.
- 3) Pencarian dan pengunduhan struktur tiga dimensi (3D) dari reseptor estrogen beta ( $Er\beta$ ) yang diunduh pada *website* rcsb.org (Protein Data Bank) dengan kode 3OLS.
- 4) Selanjutnya dilakukan metode *docking* pertama penghapusan molekul air, kemudian dipisahkan reseptor estrogen dengan ligan alami. Kemudian dilakukan preparasi

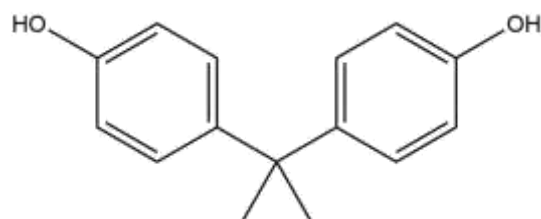
## Uji *In Siliico* Senyawa EDCs (*Endocrine Disrupting Chemicals*) dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen

meliputi penambahan atom hidrogen, penambahan muatan parsial *Gasteiger charge* lalu disimpan dalam bentuk *file pdb*.

- 5) Setelah struktur reseptor telah diunduh, kemudian dilakukan validasi metode *docking* dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.6, Kemudian dilakukan simulasi *docking* antara reseptor estrogen beta ( $Er\beta$ ) dengan *bisphenol-A* dan reseptor estrogen beta ( $Er\beta$ ) dengan *phloroglucinol* menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.6.
- 6) Hasil *docking* pada sisi *binding site* yang didapat dianalisis dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2016. Penambatan molekul antara *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta ( $Er\beta$ ) dengan *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen ( $Er\beta$ ) (nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi) menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2016.
- 7) Uji toksisitas senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* hasil optimasi geometri menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 untuk mengetahui potensi toksisitas senyawa dengan menggunakan parameter prediksi parameter *Cramer Rules*, *Benigni* dan *Bossa rulebase* dan *Kroes TTC decision tree*.

Adapun bahan yang dibutuhkan dalam penelitian terdiri atas:

### ➤ Struktur 2D Senyawa *Bisphenol-A*



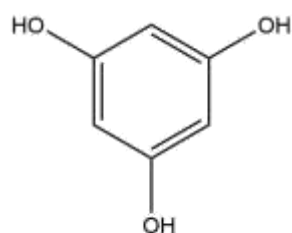
4,4'-(propane-2,2-diyl)diphenol

Bisphenol-A

Gambar 1

Struktur 2D Senyawa Bisphenol-A

### ➤ Struktur 2D Senyawa *Phloroglucinol*

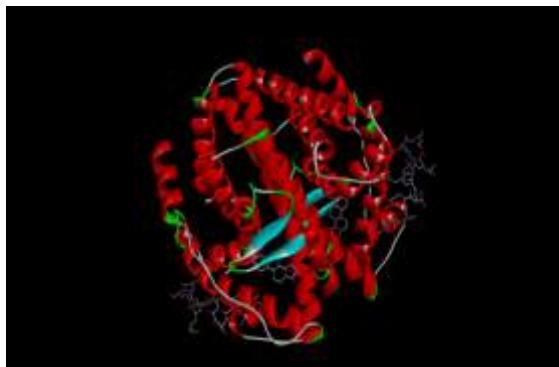


benzene-1,3,5-triol

Gambar 2

Struktur 2D Senyawa *Phloroglucinol*

➤ Struktur 3D Reseptor Estrogen Beta (Er $\beta$ )



Gambar 3  
Struktur 3D Makromolekul Reseptor Estrogen

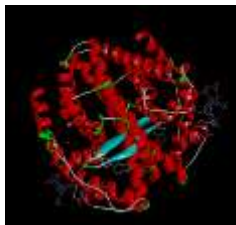
Begitu pun dengan alat penunjang penelitian terdiri atas dua bagian, yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan yaitu laptop dengan spesifikasi RAM (Random Access Memory) empat *gigabyte* (4GB); *Processor (Intel Core i3-6006U CPU @ 2.00GHz (4 CPUs), ~@2.0Ghz*; dan sistem operasi *Microsoft Windows 10*. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan adalah *BIOVIA Discovery Studio 2016*; *ChemBioDraw 2D* versi 15.0; *ChemBioDraw 3D* versi 15.0; *MGL Tools* versi 1.5.6-*AutoDockTools* versi 4.2.6 dan *Toxtree* versi 3.1.0.

## Hasil dan Pembahasan

### a) Preparasi Ligan dan Reseptor

Tahap pertama dalam penelitian ini yaitu dilakukannya preparasi struktur molekul, dimana reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) diunduh pada *website* rscb.org (Protein Data Bank) dengan kode 3OLS. Kemudian dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu proses validasi dan *docking*, kemudian dipisahkan reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) dengan ligan alaminya agar mempermudah proses *docking*.

Tabel 1  
Hasil Preparasi Makromolekul

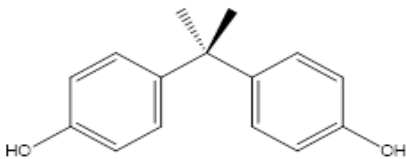
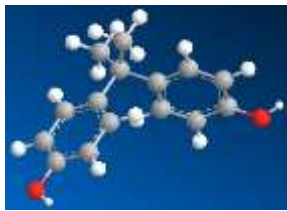
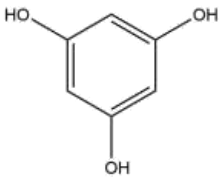
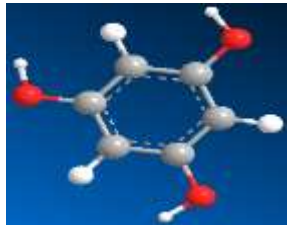
Reseptor	Kode	Struktur 3 Dimensi
Reseptor Estrogen Beta (ER $\beta$ )	3OLS	

Selanjutnya yaitu preparasi ligan yang dimana senyawa uji yaitu bisphenol-A dan phloroglucinol dilakukan optimasi geometri agar mendapatkan konformasi

## Uji *In Silico* Senyawa EDCs (*Endocrine Disrupting Chemicals*) dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen

molekul yang stabil dan memiliki energi potensial yang rendah. Struktur molekul masing-masing senyawa diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan parsial sebelum dilakukan docking. Optimasi ini dilakukan menggunakan software Chem3D Pro 15.0.

**Tabel 2**  
**Hasil Optimasi Molekul**

Senyawa	Struktur 2 Dimensi	Struktur 3 Dimensi
Bisphenol-A	 4,4'-(propane-2,2-diyl)diphenol	
Phloroglucinol	 benzene-1,3,5-triol	

### b) Validasi Metode *Docking*

Pada proses validasi ini dilakukan dengan cara kalkulasi *Rate Mean Square Deviation* (RMSD). Proses ini bertujuan untuk memperoleh metode yang cocok untuk simulasi *docking* senyawa uji. Di mana reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) akan dipilih sebagai senyawa alaminya untuk dilakukan proses *docking*. Nilai RMSD yang dapat diterima adalah kurang dari 2 Angstroms ( $< 2\text{\AA}$ ), sehingga memperlihatkan bahwa metode *docking* yang dipakai dapat menghasilkan simpangan yang tidak terlalu besar. Adapun parameter validasi metode *docking* yaitu ukuran *grid box*, jumlah *run*, dan *maximum number of evals* (*short*, *medium*, atau *long*).

### c) Ukuran *Grid Box*

Ukuran *grid box* yang digunakan pada proses validasi metode *docking* harus dapat menutupi seluruh bagian senyawa ligan alami dan ligan uji agar diperoleh hasil yang baik. Dilakukan *autogrid* dengan ukuran *grid box* (40x40x40) menggunakan software *MGL Tools* versi 1.5.6 dengan dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.6 sehingga didapat hasil sebagai berikut:

**Tabel 3**  
**Ukuran Grid Box, Grid Center dan Spasing (Angstrom)**

Ukuran <i>Grid Box</i>			Ukuran <i>Grid Center</i>			<i>Spasing (Angstrom)</i>
X	Y	Z	X	Y	Z	
40	40	40	26.647	-23.692	-10.814	0.375

Berdasarkan Tabel 3. ukuran *grid box* (40x40x40) didapat ukuran *grid center* yaitu pada koordinat (x,y,z) 26.647; -23.692; -10.814 dan *spasing* 0.375 Å. Koordinat tersebut nantinya akan digunakan dalam simulasi *docking* senyawa uji.

#### d) Simulasi Hasil *Docking*

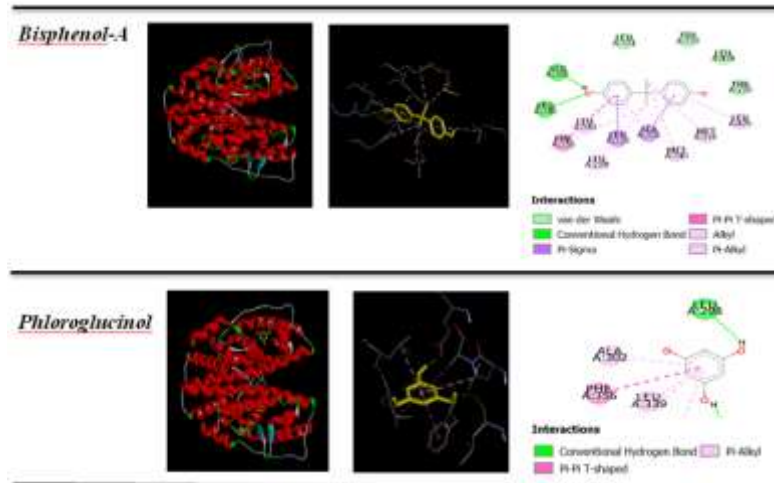
Tahap selanjutnya yaitu dilakukan simulasi hasil *docking* antara senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) dengan ukuran *grid box* dan koordinat yang sama pada saat melakukan validasi metode *docking*. Simulasi *docking* ini dilakukan guna melihat konformasi interaksi senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* serta afinitas pada sisi aktif reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ).

Simulasi *docking* dilakukan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.6 didapat hasil sebagai berikut:

**Tabel 4**  
**Simulasi Hasil *Docking***

No	Nama Senyawa	Free Energi of Binding (Kcal/mol )	Inhibition Constant { $\mu$ M (micromolar)}
1	Bisphenol-A	-7.70	2.30
2	Phloroglucinol	-4.67	380.11

Sementara interaksi antara ligan dan reseptor hasil *docking* senyawa pembanding dan senyawa uji terbaik dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) sebagai berikut:



Gambar 4  
Interaksi Senyawa Bisphenol-A Dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen Beta ( $Er\beta$ )

#### e) Analisis Hasil *Docking*

Berdasarkan hasil dari simulasi *docking* yang tertera pada Tabel 4., energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang didapat dari senyawa *bisphenol-A* sebesar  $-7,70$  Kcal/mol dan senyawa *phloroglucinol* sebesar  $-4,67$  Kcal/mol. Dalam hal ini menunjukkan bahwa senyawa *bisphenol-A* memiliki ikatan yang kuat terhadap reseptornya dibandingkan *phloroglucinol*. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) suatu senyawa, maka energi interaksi semakin rendah dan ikatan terhadap reseptor akan semakin kuat, sehingga dalam kasus ini senyawa tersebut dinyatakan toksik dan sulit terurai dalam tubuh. Sementara jika nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) suatu senyawa tersebut lebih tinggi maka energi interaksi akan semakin tinggi juga sehingga ikatan antar senyawa dengan reseptor akan sulit terbentuk dan akan mudah untuk terurai oleh tubuh. Berdasarkan uraian di atas, dapat dipastikan bahwa *bisphenol-A* lebih toksik dari pada *phloroglucinol*.

Interaksi kontak residu yang berikatan antara ligan dengan reseptor berdasarkan Gambar 4. dengan uraian masing-masing residu yaitu interaksi antara senyawa *bisphenol-A* berikatan dengan asam amino 305 GLU, 346 ARG, 343 LEU, 356 PHE, 339 LEU, 298 LEU, 302 ALA, 340 MET, 336 MET, 476 LEU (10 residu) dan senyawa *phloroglucinol* berikatan dengan asam amino 298 LEU, 343 LEU, 301 LEU, 339 LEU, 305 GLU, 356 PHE, 302 ALA (7 residu). Analisis ikatan hidrogen dari hasil visualisasi antara ligan dengan reseptor estrogen beta ( $Er\beta$ ), dapat dilihat bahwa kedua senyawa memiliki dua interaksi ikatan hidrogen yang ditandai dengan garis putus-putus berwarna hijau. Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa uji yaitu *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* memiliki aktivitas yang baik dalam mengikat hidrogen. Dengan demikian, dalam menentukan afinitas suatu senyawa berdasarkan nilai terendah energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) lebih diutamakan daripada jumlah ikatan hidrogen.



## f) Parameter Toksisitas

**Tabel 5**  
**Parameter Toksisitas**

No	Parameter	Senyawa Bhisphenol-A	Senyawa Phloroglucinol
1	Cramer Rules	High (Class III)	Low (Class I)
2	Kroes TTC Decision Tree	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern
3	Begign / Bossa Rulerbase	Negative for genotoxic and non-genotoxic concern	Negative for genotoxic and non-genotoxic

Penelitian selanjutnya dilakukan analisis toksisitas senyawa phloroglucinol dan bisphenol-A menggunakan software Toxtree versi 3.1.0. Pada analisis toksisitas ini menggunakan 3 parameter yaitu, cramer rules, kroes TTC decision Tree, dan begigni/bossa rulerbase. Cramer rules adalah tingkatan toksisitas yang dinilai dari gugus fungsi senyawa. Pada parameter ini, senyawa phloroglucinol masuk ke dalam kategori Low (Class I) yang dimana senyawa Phloroglucinol diprediksi memiliki toksisitas yang sangat rendah (aman), sedangkan pada senyawa bisphenol-A masuk ke dalam kategori *High (Class III)* yang di mana artinya senyawa *bisphenol-A* memiliki potensi toksisitas yang tinggi.

*Kroes TTC decision tree* adalah parameter yang memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa uji terhadap manusia. Jika dilihat dari hasil pada Tabel V.5, senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* masih berada di ambang batas paparan akan tetapi dengan resiko paparan yang masih rendah.

Selanjutnya parameter *begigni/bossa rulerbase* adalah parameter yang memperlihatkan apakah senyawa uji dapat menyebabkan karsinogenik dan mutagenisitas. Berdasarkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 5., senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* menunjukkan hasil negatif dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik dan mutagenisitas.

### Kesimpulan

Penelitian ini telah berhasil dilakukan uji *in silico* guna melihat afinitas dari senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ). Berdasarkan hasil simulasi *docking* menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) sebesar -4,67 Kcal/mol dan *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ) sebesar -7,70 Kcal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa *phloroglucinol* memiliki afinitas yang lebih kecil dari pada *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta (ER $\beta$ ), juga hasil dari parameter *cramer rules* yang menunjukkan bahwa senyawa *phloroglucinol* masuk ke dalam kategori Low (Class I) dibandingkan dengan *bisphenol-A* yang masuk ke dalam kategori *High (Class III)*.

## Uji *In Siliico* Senyawa EDCs (*Endocrine Disrupting Chemicals*) dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen

Berdasarkan hasil dari dua pengujian tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa *phloroglucinol* memiliki tingkat keamanan yang lebih tinggi dibandingkan *bisphenol-A*, sehingga senyawa *phloroglucinol* dapat dilakukan pengujian toksisitas *in vivo* di laboratorium guna mendapatkan hasil yang lebih akurat sebagai alternatif bahan baku plastik yang aman bagi kesehatan khususnya terhadap kaum wanita.

## BIBLIOGRAFI

- Dwipratama, Gisantya Nuansa, & Effendi, Diar Herawati. (2017). Perbandingan Uji Afinitas Reseptor Estrogen terhadap Bisphenol-A dan Phloroglucinol dari *Sargassum duplicatum* dengan Metode In silico. *Prosiding Farmasi*, 53–60.
- Foloppe, Nicolas, & Chen, I. Jen. (2009). Conformational sampling and energetics of drug-like molecules. *Current Medicinal Chemistry*, 16(26), 3381–3413.
- Kesuma, Dini, Purwanto, Bambang Tri, & Hardjono, Suko. (2018). Uji in silico aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1–11.
- Kim, Se Kwon. (2014). *Handbook of anticancer drugs from marine origin*. Springer.
- Lazennec, Gwendal, Bresson, Damien, Lucas, Annick, Chauveau, Corine, & Vignon, Françoise. (2001). ER $\beta$  inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology*, 142(9), 4120–4130.
- Le, Hoa H., Carlson, Emily M., Chua, Jason P., & Belcher, Scott M. (2008). Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters*, 176(2), 149–156.
- Maryawan, Irman, Effendi, Diar Herawati, & Fakhri, Taufik Muhammad. (2020). Uji In Silico Reaktivitas Reseptor NMDA (N-Metil-D-Aspartat) Ensefalitis terhadap Hidroksiprolin. *Prosiding Farmasi*, 6(2), 872–878.
- Motiejunas, D., & Wade, R. C. (2007). *Structural, energetic, and dynamic aspects of ligand–receptor interactions*.
- Mulyani, Nina Siti. (2013). Menopause akhir siklus menstruasi pada wanita di usia pertengahan. *Yogyakarta: Nuha Medika*, 10.
- Samee, Haider, Li, Zhen xing, Lin, Hong, Khalid, Jamil, & Guo, Yong chao. (2009). Anti-allergic effects of ethanol extracts from brown seaweeds. *Journal of Zhejiang University Science B*, 10(2), 147–153.
- Schneider, Gisbert, & Baringhaus, Karl Heinz. (2008). *Molecular design: concepts and applications*.

Uji *In Siliico* Senyawa EDCs (*Endocrine Disrupting Chemicals*) dan Phloroglucinol Terhadap Reseptor Estrogen

Stiger-Pouvreau, Valérie, Jegou, Camille, Cerantola, Stéphane, Guérard, Fabienne, & Le Lann, Klervi. (2014). Phlorotannins in Sargassaceae species from Brittany (France): Interesting molecules for ecophysiological and valorisation purposes. In *Advances in botanical research* (Vol. 71, pp. 379–411). Elsevier.

---

**Copyright holder:**

Diar Herawati, A.A Hidayat, Amir Musadad (2022)

**First publication right:**

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

**This article is licensed under:**

