

**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKULER DAN DINAMIKA MOLEKULER
SENYAWA EKSTRAK ROSEMARI (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP
ER α SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

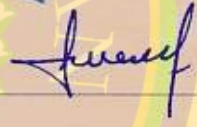
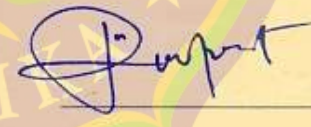
**Rahman Sadli Waraiya
1504015310**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**

Skripsi dengan Judul
**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKULER DAN DINAMIKA MOLEKULER
SENYAWA EKSTRAK ROSEMARI (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP ERα
SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Rahman Sadli Waraiya, NIM 1504015310

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>6/12/22</u>
Penguji I Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>26/8/2022</u>
Penguji II apt. Almawati Situmorang, M.Farm.		<u>29/8/2022</u>
Pembimbing I Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>31/8/2022</u>
Pembimbing II Dr. apt. Supandi, MSi.		<u>19-8-22</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>12-10-2022</u>

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: **4 Agustus 2022**

ABSTRAK

SIMULASI PENAMBATAN MOLEKULER DAN DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA EKSTRAK ROSEMARI (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP ER α SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA

Rahman Sadli Waraiya

1504015310

Kanker payudara merupakan penyakit kanker yang paling sering diderita oleh wanita dan merupakan penyakit kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak di dunia pada tahun 2020. Ekstrak Rosemari diketahui memiliki potensi sebagai antikanker payudara karena menghambat ER α pada sel T-47D dan sel MCF-7 dengan IC₅₀ masing-masing sebesar $38,3 \pm 2,8 \mu\text{g/mL}$ dan $65,5 \pm 8,7 \mu\text{g/mL}$. Penelitian ini bertujuan untuk menguji afinitas dan kestabilan senyawa Rosemari terhadap ER α sebagai antikanker payudara dengan metode penambatan molekuler dan dinamika molekuler. Penambatan molekuler dilakukan menggunakan Autodock 4.0 dan dinamika molekuler menggunakan Gromacs. Hasil penambatan molekuler menunjukkan Kariofilen Oksida memiliki nilai afinitas sebesar $-7,70 \text{ kkal/mol}$ sedangkan tamoxifen sebagai kontrol positif sebesar $-10,33 \text{ kkal/mol}$. Hasil dinamika molekuler menunjukkan kompleks protein Kariofolen oksida memiliki nilai energi potensial dan *Root Mean Square Distance* (RMSD) yang stabil sedangkan nilai *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), *Radius of Gyration*, ikatan hidrogen dan energi energi bebas (ΔG) dengan metode *Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area* (MMPBSA) menunjukkan kompleks protein Kariofilen Oksida tidak lebih stabil dibandingkan kompleks protein tamoxifen.

Kata Kunci : Ekstrak Rosemari, Kanker Payudara, Penambatan molekuler, Reseptor estrogen alfa (ER α), Simulasi dinamika molekuler, Tamoxifen

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **“SIMULASI PENAMBATAN MOLEKULER DAN DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA EKSTRAK ROSEMARI (*Rosmarinus officinalis* L.) TERHADAP ER α SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA. Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
2. Bapak Drs. apt.Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Efendi, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA.
7. Ibu Rindita, M.Si., atas bimbingan dan nasehatnya selaku pembimbing akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu yang berguna selama penulisan skripsi ini.
8. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si dan Bapak Dr. apt. Supandi MSi., selaku Pembimbing I dan Pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, dan ilmunya selama penelitian dan penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
9. Kedua orang tua tercinta atas doa dan dorongan semangatnya yang tidak berhenti kepada penulis baik moril maupun materi.
10. Kakak dan adik tercinta yang telah banyak memberikan dukungan dan dorongan kepada penulis.
11. Teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu atas dukungannya selama skripsi ini dibuat, terima kasih telah memberikan banyak masukan dan bantuan.
12. *I wanna thank Mac Ayes for being lit, Thank you for good ambience you put on your music so I can listen to it while working on this final project.*

13. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for, for never quitting.*

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan, untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Wassalamualaikum Wr. Wb.
Jakarta, 10 Januari 2022

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Rosemari (<i>Rosmarinus Officinalis</i> L.)	4
2. Potensi Antikanker Senyawa Rosemari	5
3. Kanker Payudara	8
4. Penghambatan Estrogen Reseptor	9
5. Penambatan Molekuler	11
6. Lipinski's Rule of Five	13
7. Simulasi Dinamika Molekuler	13
B. Kerangka Berpikir	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat Penelitian	17
B. Alat	17
1. Perangkat Lunak	17
2. Perangkat Keras	18
C. Bahan	18
D. Prosedur Penelitian	18
1. Analisis Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	18
2. Preparasi Struktur Makromolekul	18
3. Preparasi dan Optimasi Struktur Ligan Asli, Ligan Pembanding dan Ligan Uji	19
4. Pengaturan Grid Box	19
5. Validasi Metode Dengan <i>Re-Docking</i>	19
6. <i>Virtual Screening</i>	20
7. Analisis Hasil Penambatan Molekuler	20
8. Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler	20
9. Simulasi Dinamika Molekuler	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. <i>Screening</i> dan Analisis aturan Lipinski	24

B. Simulasi Penambatan Molekuler	25
1. Preparasi makromolekul	25
2. Preparasi ligan standar dan ligan uji	26
3. Validasi Metode dengan <i>Re-Docking</i>	26
4. <i>Virtual Screening</i>	28
5. Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler	30
C. Simulasi Dinamika Molekuler	33
D. Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler	34
1. Analisis Energi Potensial	34
2. Analisi <i>Root Mean Square Deviation</i> (RMSD)	35
3. Analisis <i>Root Mean Square Fluctuation</i> (RMSF)	36
4. Analisis <i>Radius of Gyration</i> (Rg)	37
5. Analisis Ikatan Hidrogen	38
6. Analisis MMPBSA	41
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	44
A. Simpulan	44
B. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	50



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil Screening <i>Lipinski's Rule of Five</i>	24
Tabel 2. Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan Ekstrak Rosemari dan Ligan Pembanding (Tamoxifen) dengan ER α menggunakan <i>Software</i> Autodock 4.0	28
Tabel 3. Data Visualisasi Hasil Penambatan Ligan Kariofilen Oksida	31
Tabel 4. Data Visualisasi Hasil Penambatan Ligan Tamoxifen	33
Tabel 5. Data Interaksi Hasil Dinamika Molekuler Masing-Masing Ligan dengan Residu ER α	40
Tabel 6. Nilai Energi yang Terbentuk antara Kompleks ER α dan Ligan	42

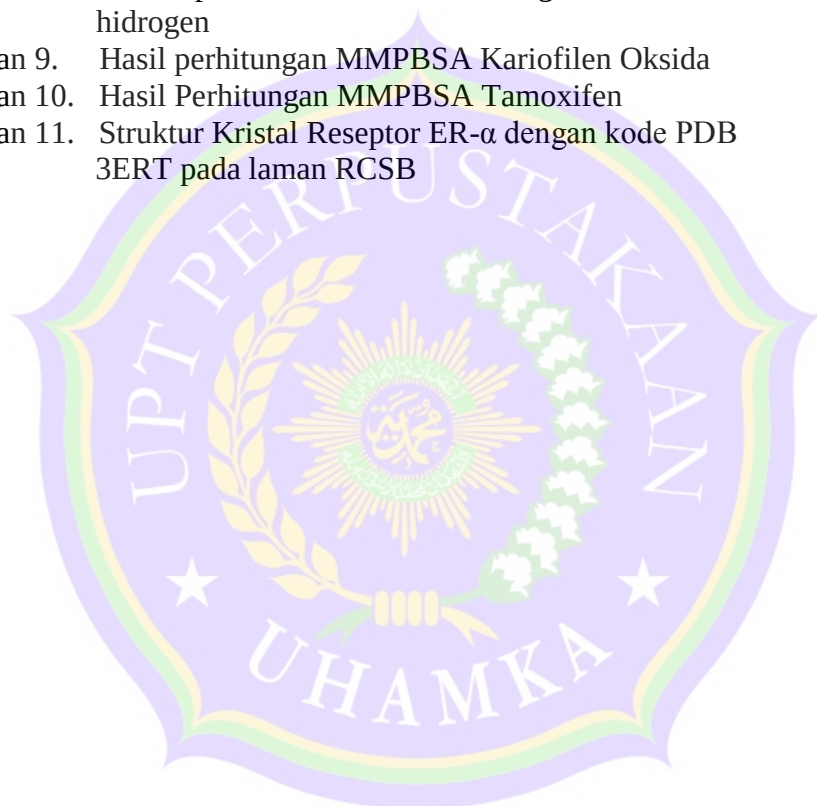


DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Rosemari	4
Gambar 2. Stuktur Metabolit Sekunder Ekstrak Rosemari	6
Gambar 3. Mekanisme terjadinya kanker payudara melalui aktivasi reseptor estrogen	10
Gambar 4. Mekanisme kerja dari obat-obatan SERM	10
Gambar 5. Struktur Tamoxifen	11
Gambar 6. Hasil Validasi Ligan dengan Metode <i>Re-Docking</i>	27
Gambar 7. Visualisasi 2D Interaksi Kariofilen Oksida terhadap ER α	30
Gambar 8. Visualisasi 2D Interaksi Ligan Tamoxifen terhadap ER α	32
Gambar 9. Trajektori Energi Potensial Ligan terhadap Waktu Selama 50000 ps	35
Gambar 10. Trajektori RMSD Ligan terhadap Waktu Selama 50000 ps	36
Gambar 11. Trajektori RMSF Ligan terhadap Residu	37
Gambar 12. Trajektori <i>Radius of Gyration</i> Ligan terhadap Waktu Selama 50000 ps	38
Gambar 13. Visualisasi 2D Interaksi Kariofilen Oksida terhadap ER α	39
Gambar 14. Visualisasi 2D Interaksi Tamoxifen terhadap ER α	39
Gambar 15. Trajektori Fluktuasi Jumlah Ikatan Hidrogen pada Kedua Ligan terhadap ER α selama 50000 ps	41
Gambar 16. Trajektori Perubahan Energi Bebas (ΔG)	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Data klaster ligan Kariofilen Oksida	50
Lampiran 2. Data klaster Tamoxifen	51
Lampiran 3. Berkas ions.mdp	52
Lampiran 4. Berkas em.mdp	53
Lampiran 5. Berkas NVT.mdp dan NPT.mdp	54
Lampiran 6. Berkas md.mdp	56
Lampiran 7. Berkas perintah menggunakan <i>Graphical Processing Unit (GPU)</i>	57
Lampiran 8. Berkas perintah RMSD, RMSF, Rg, Jumlah ikatan hidrogen	58
Lampiran 9. Hasil perhitungan MMPBSA Kariofilen Oksida	59
Lampiran 10. Hasil Perhitungan MMPBSA Tamoxifen	60
Lampiran 11. Struktur Kristal Reseptor ER- α dengan kode PDB 3ERT pada laman RCSB	61



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara adalah tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Pusdatin Kemenkes RI 2016). Berdasarkan data terbaru diketahui bahwa pada tahun 2020 penyakit kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan jumlah kasus baru tertinggi di dunia yaitu sebesar 2,26 juta penderita dengan persentase kematian sebesar 6,9% sedangkan di Indonesia, kanker payudara adalah jenis kanker dengan jumlah kasus baru paling banyak dan menduduki peringkat kedua untuk jenis kanker dengan jumlah kematian tertinggi. Dari beberapa tipe kanker payudara, kanker payudara hormon reseptor-positif (ER+) mewakili sebagian besar kasus kanker payudara di dunia dengan persentase sebesar 70% (Globocan 2020). Secara hormonal salah satu penyebab kanker payudara dapat terjadi adalah adanya aktivasi estrogen reseptor. Tipe kanker payudara ER+ diketahui memiliki mekanisme aktivasi estrogen reseptor α (ER α) secara berlebihan yang menyebabkan proliferasi pada sel sehingga kanker payudara dapat terjadi (Ali dan Coombes 2000).

Salah satu terapi yang dijadikan sebagai lini pertama dan merupakan pilihan obat paling efektif pada pengobatan kanker payudara ER+ adalah Tamoxifen (Komite Penanggulangan Kanker Nasional 2015). Tamoxifen merupakan agen antikanker yang termasuk dalam golongan obat-obatan *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM). Obat-obatan golongan SERM dijadikan sebagai terapi hormonal karena dapat menghambat proliferasi sel dengan cara berikatan secara selektif dan kompetitif pada reseptor estrogen (Rochefort, Borgna, and Evans 1983). Namun tamoxifen diketahui dapat menyebabkan efek samping seperti stroke, penggumpalan darah, katarak dan kanker rahim (Senkus *et al.* 2015). Dengan demikian dibutuhkan senyawa tumbuhan sebagai alternatif pengobatan yang diprediksi memiliki kemampuan inhibisi dengan efek samping yang lebih rendah (C. Huang *et al.* 2010).

Dewasa ini metode pengembangan obat baru dari senyawa tumbuhan memiliki potensi yang menjanjikan sebagai pilihan terapi baru dalam pengobatan kanker, salah satu tumbuhan yang memiliki potensi sebagai agen antikanker adalah tumbuhan Rosemari (*Rosmarinus officinalis* L.). Menurut González-Vallinas *et al.* (2014) Rosemari merupakan tumbuhan yang dikenal memiliki kandungan senyawa utama polifenol dan minyak atsiri yang memiliki potensi sebagai anti kanker. Berdasarkan penelitian Tabatabaei *et al.* (2018), senyawa senyawa minyak atsiri pada ekstrak rosemari teruji secara *in vitro* menunjukkan efek sitotoksik sedang pada sel *line* ER+ (MCF-7) dengan IC₅₀ sebesar $47,39 \pm 0,91 \mu\text{g} / \text{mL}$. Kemudian berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gonzales-Vallinas *et al.* (2014) menunjukkan bahwa ekstrak CO₂ yang berasal dari ekstraksi fluida superkritis rosemari terbukti menghambat proliferasi sel dengan cara menghambat ekspresi protein ER α dan dapat menghambat ER α pada sel kanker payudara T-47D dan sel MCF-7 dengan IC₅₀ masing-masing sebesar $38,3 \pm 2,8 \mu\text{g} / \text{mL}$ dan $65,5 \pm 8,7 \mu\text{g} / \text{mL}$. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Lai *et al.* (2009), dan Huang *et al.* (1994) menunjukan adanya potensi senyawa minyak atsiri dari ekstrak rosemari dalam penghambatan kanker namun belum diketahui lebih lanjut aktivitas metabolit senyawa ekstrak CO₂ rosemari secara spesifik dalam penghambatan kanker payudara melalui aktivasi ER α .. Temuan ini dapat menjadi dasar untuk studi lebih lanjut mengenai peranan dan potensi kandungan senyawa ekstrak rosemari dalam pengembangan obat baru yang diharapkan memiliki efektivitas lebih baik dalam pengobatan kanker payudara melalui studi *in silico*.

Studi *in silico* mulai banyak dikembangkan sebagai metode untuk memprediksi kemampuan senyawa aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencarian obat baru dalam beberapa tahun terakhir (Ferreira *et al.* 2015). Pendekatan ini memiliki keuntungan bila dibandingkan pendekatan *in vivo* maupun *in vitro*, antara lain hanya membutuhkan waktu yang cepat dan biaya yang lebih murah (Ekins, Mestres, and Testa 2007). Namun dalam mendesain suatu obat, perlu dipertimbangkan pengaruh pelarut. Hal tersebut dikarenakan obat yang telah dirancang dikonsumsi ke dalam tubuh yang banyak

mengandung air. Untuk mengetahui perubahan interaksi tersebut maka diperlukan simulasi dinamika molekular yaitu metode komputasi yang dapat memberikan keadaan fleksibel pada enzim dan ligan serta dapat mempertimbangkan pengaruh pelarut (Imaniastuti 2011).

Berdasarkan penjelasan tersebut diperlukan pengujian secara *in silico* untuk memprediksi senyawa pada ekstrak rosemary yang dapat menghambat proliferasi sel kanker dengan cara menghambat ER α secara antagonis dan memiliki afinitas lebih baik dan lebih stabil dibandingkan tamoxifen. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal pengembangan senyawa bahan alam sebagai agen antikanker payudara.

B. Permasalahan Penelitian

1. Senyawa manakah dalam ekstrak Rosemary yang memiliki potensi sebagai kandidat obat anti kanker payudara?
2. Apakah kompleks ligan-reseptor akan stabil saat dilakukan simulasi dinamika molekuler?

C. Tujuan Penelitian

1. Melihat afinitas senyawa uji melalui simulasi penambatan molekuler.
2. Melihat stabilitas senyawa uji dengan menggunakan simulasi dinamika molekuler.

D. Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas senyawa dari ekstrak rosemary pada penyakit kanker payudara dengan metode penambatan molekuler dan dinamika molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Adcock, Stewart A., and J. Andrew McCammon. 2006. "Molecular Dynamics: Survey of Methods for Simulating the Activity of Proteins." *Chemical Reviews* 106(5): 1589–1615.
- Alen, Ray. 2020. "Rosmarinus Officinalis." <https://floridata.com/plant/98> (August 16, 2020).
- Ali, Simak, and R. Charles Coombes. 2000. "Estrogen Receptor Alpha in Human Breast Cancer: Occurrence and Significance." *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 5(3): 271–81.
- Alonso, Andrey A Bliznyuk, and Jill E Gready. 2006. "Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design." *Medicinal Research Review* 26(5): 531–568.
- Arba, M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Ariani, Sofi. 2015. *Stop! Kanker*. Yogyakarta: Istana Media.
- Arunan, Elangannan et al. 2011. "Definition of the Hydrogen Bond (IUPAC Recommendations 2011)." *Pure and Applied Chemistry* 83(8): 1637–41.
- Bjelkmar, Pär et al. 2010. "Implementation of the CHARMM Force Field in GROMACS: Analysis of Protein Stability Effects from Correction Maps, Virtual Interaction Sites, and Water Models." *Journal of Chemical Theory and Computation* 6(2): 459–66.
- Brunton, Laurence L, Randa Dandan-Hilal, and Bjorn C Knollmann. 2018. Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics (13th Edition)*. New York: McGrawHill Education.
- Chalcraft, Tony. 2010. "New Oxford Book of Food Plants (2nd Edition)." *Reference Reviews* 24(2): 46–47.
- Chang, Bo Yoon, Sae Am Kim, Bindu Malla, and Sung Yeon Kim. 2011. "The Effect of Selective Estrogen Receptor Modulators (Serms) on the Tamoxifen Resistant Breast Cancer Cells." *Toxicological Research* 27(2): 85–93.
- Chen, Shang-Hung, and Chun Hei Antonio Cheung. 2019. "Challenges in Treating Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer." *Estrogen* 1(1): 1–16.
- Dahlman-Wright, Karin et al. 2006. "International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors." *Pharmacological Reviews* 58(4): 773–81.
- Desheng, Liang et al. 2011. "Molecular Dynamics Simulations and MM/GBSA Methods to Investigate Binding Mechanisms of Aminomethylpyrimidine Inhibitors with DPP-IV." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 21(22): 6630–35.

- Dong, Feng, Brett Olsen, and Nathan A Baker. 2008. "Computational Methods for Biomolecular Electrostatics." *Methods in cell biology* 84(6): 843–70.
- Ekins, S., J. Mestres, and B. Testa. 2007. "In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Applications to Targets and Beyond." *British Journal of Pharmacology* 152(1): 21–37.
- Ferreira, Leonardo G., Ricardo N. Dos Santos, Glaucius Oliva, and Adriano D. Andricopulo. 2015. "Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies." *Molecules* 20(7): 13384–421.
- Ferwadi, Susmi, Rahmat Gunawan, and Winni Astuti. 2017. "Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks Molecular Docking Study of Cinnamate Acid Compound and Its Derivatives As Protein 1J4X Inhibitor To Cervical Cancer Cell." *Jurnal Kimia Mulawarman* 14(2): 85–90.
- Fromson, John M, Stuart Pearson, and Sara Bramah. 1973. "The Metabolism of Tamoxifen (I.C.I. 46,474) Part I: In Laboratory Animals." *Xenobiotica* 3(11): 693–709.
- Genway Biotech. 2021. "E. Coli Expression System." <https://www.genwaybio.com/technologies/protein-expression/ecoli-expression> (December 16, 2021).
- Globocan. 2020. "Indonesia." *Global Cancer Observatory*. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf> (December 15, 2021).
- González-Vallinas, Margarita et al. 2014. "Modulation of Estrogen and Epidermal Growth Factor Receptors by Rosemary Extract in Breast Cancer Cells." *Electrophoresis* 35(11): 1719–27.
- Huang, Che-lun, Wayne-chang Liao, Chin-feng Chan, and Yung-chang Lai. 2010. "Optimization for the Anthocyanin Extraction from Purple Sweet Potato Roots , Using Response Surface Methodology 1." *Anthocyanin extraction from purple sweet potatoes* 59(3): 143–50.
- Huang, M T et al. 1994. "Inhibition of Skin Tumorigenesis by Rosemary and Its Constituents Carnosol and Ursolic Acid." *Cancer research* 54(3): 701–8.
- Huey, Ruth, Garrett M Morris, Arthur J Olson, and David S Goodsell. 2007. "A Semiempirical Free Energy Force Field with Charge-Based Desolvation." *Journal of Computational Chemistry* 28(6): 1145–52.
- Imaniastuti, Riski. 2011. "Simulasi Dinamika Molekul Meuroaminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1 Dengan Inhibitor Potensial Peptida Siklis Disulfida." Skripsi. FMIPA. Universitas Indonesia.
- Jensen, Elwood V, and V Craig Jordan. 2003. "The Estrogen Receptor: A Model for

- Molecular Medicine.” *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 9(6): 1980–89.
- Jordan, V Craig. 2007. “New Insights into the Metabolism of Tamoxifen and Its Role in the Treatment and Prevention of Breast Cancer.” *Steroids* 72(13): 829–42.
- Kaapro, Aatu, and Janne Ojanen. 2002. “Protein Docking.” *Acta Mechanica*: 1–18. <http://www.lce.hut.fi/teaching/S-114.500/2002/Protdock.pdf> (December 6, 2020).
- Kitchen, Douglas B, Hélène Decornez, John R Furr, and Jürgen Bajorath. 2004. “Docking And Scoring In Virtual Screening For Drug Discovery : Methods And Applications.” *Nature Reviews Drug Discovery* 3(11): 935–49.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2015. “Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara.” *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*: 1–50. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf> (December 6, 2020).
- Kumar, Chundi Vinay, Rayapadi G Swetha, Anand Anbarasu, and Sudha Ramaiah. 2014. “Computational Analysis Reveals the Association of Threonine 118 Methionine Mutation in PMP22 Resulting in CMT-1A.” *Advances in bioinformatics* 2014(19): 502618.
- Kumari, Rashmi, Rajendra Kumar, and Andrew Lynn. 2014. “G_mmpbsa—A GROMACS Tool for High-Throughput MM-PBSA Calculations.” *Journal of Chemical Information and Modeling* 54(7): 1951–62.
- Lai, Ching-Shu et al. 2009. “Rosmanol Potently Inhibits Lipopolysaccharide-Induced INOS and COX-2 Expression through Downregulating MAPK, NF-KB, STAT3 and C/EBP Signaling Pathways.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57(22): 10990–98.
- Leach, Andrew R., Brian K. Shoichet, and Catherine E. Peishoff. 2006. “Docking and Scoring.” *Comprehensive Medicinal Chemistry II* 4(20): 255–79.
- Lestari, Tresna. 2015. “Studi Interaksi Senyawa Turunan 1 , 3-Dibenzoiltiourea Sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor.” *Jurnal Farmasi Indonesia* 7(3): 163–69.
- Lipinski, Christopher A. 2004. “Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution.” *Drug Discovery Today: Technologies* 1(4): 337–41.
- Lipinski, Christopher A, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, and Paul J Feeney. 1997. “Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 23(1): 3–25.
- Manna, Atiatul, Marlyn Dian Laksitorini, Dwi Hudyanti, and Parsaoran Siahaan. 2017. “No Title.” *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 20(1): 30–36.

- Mardiningsih, T.L. 2011. “). Rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) : Tanaman Pengusir Nyamuk.” *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri* 17(1): 22–24.
- McGee, T Dwight, Jesse Edwards, and Adrian E Roitberg. 2008. “Preliminary Molecular Dynamic Simulations of the Estrogen Receptor Alpha Ligand Binding Domain from Antagonist to Apo.” *International journal of environmental research and public health* 5(2): 111–14.
- Miller, Bill R et al. 2012. “MMPBSA.Py: An Efficient Program for End-State Free Energy Calculations.” *Journal of Chemical Theory and Computation* 8(9): 3314–21.
- Mohibi, Shakur, Sameer Mirza, Hamid Band, and Vimla Band. 2011. “Mouse Models of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer.” *Journal of Carcinogenesis* 2011(10): 35.
- Moore, Jessy, Michael Yousef, and Evangelia Tsiani. 2016. “Anticancer Effects of Rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols.” *Nutrients* 8(11): 731.
- Mukesh, Bachwani, and Kumar Rakesh. 2011. “Molecular Docking: A Review.” *International Journal of Research in Ayurvede & Pharmacy* 2(6): 1746–51.
- Mulyani, Nina Siti. 2013. *Kanker Payudara Dan PMS Pada Kehamilan*. Cet.1. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Orengo, Christine, Jones David, and Thornton Janet. 2003. *Bioinformatics: Genes, Proteins and Computer*. New York: Taylor & Francis.
- Pusdatin Kemenkes RI. 2016. “Data Dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker.” *Pusat Data dan Informasi Kemenkes*: 1–35.
- Putra, R. K. E. 2019. “Penentuan Energi Bebas Gibbs Antara Ligan Natural Dengan Protein PfPK7 Sebagai Indikator Awal Potensi Antimalaria.” Skripsi. Institut Pertanian Bogor.
- Rex, Rene. 2009. “Quantification of Structure / Dynamics Correlation of Globular Proteins.” Thesis. University of Göttingen.
- Rocheftort, H., J. L. Borgna, and E. Evans. 1983. “Cellular and Molecular Mechanism of Action of Antiestrogens.” *Journal of Steroid Biochemistry* 19(1A): 69–74.
- Rosiarto, Brahmansyah Diar, Ayik Rosita Puspaningtyas, and Diana Holidah. 2014. “Studi Aktivitas Antioksidan Senyawa 1- (p -Klorobenzoiloksimetil) - 5- Fluorourasil Dengan Metode Molecular Docking Dan Metode DPPH (Antioxidant Activity of 1- (p-Chlorobenzoyloxymethyl) -5- Fluorouracyl Using Molecular Docking and DPPH Method).” *Pustaka Kesehatan* 2(1): 95–99.
- Roux, Benoit, and Klaus Schulten. 2004. “Computational Studies of Membrane

- Channels.” *Structure* 12(8): 1343–51.
- Santoso, Broto, Dedi Hanwar, and Andi Suhendi. 2015. “Prediksi 3d-Molekular Aktivitas Turunan Senyawa Polihidroksi Zerumbon Terhadap Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3B) Menggunakan Dock6.” In *The 2nd University Research Colloquium (URECOL) 2015*, , 1–7.
- Senkus, E et al. 2015. “Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26(suppl 5): 8–30.
- Setiajid, M A. 2012. “Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekul Kompleks Siklooksigenase-2 Dengan Beberapa Senyawa 3-Fenil-2-Stiril-4 (3H)-Kuinaolinon Tersubstitusi Sulfonamida Atau Sulfasetamida.” Skripsi. Universitas Indonesia.
- Tabatabaei, Seyed Mahdi et al. 2018. “In Vitro Inhibition of MCF-7 Human Breast Cancer Cells by Essential Oils of *Rosmarinus Officinalis*, *Thymus Vulgaris* L., and *Lavender x Intermedia*.” *Arch. Breast Cancer* 5(2): 81–89.
- Uehara, Shota, and Shigenori Tanaka. 2016. “AUehara, S., & Tanaka, S. (2016). AutoDock-GIST: Incorporating Thermodynamics of Active-Site Water into Scoring Function for Accurate Protein-Ligand Docking.” *Molecules* 21(11): 1604.
- USDA. 2021. “Rosemary.” *Natural Resources Conservation Service*. <https://plants.usda.gov/home/classification/46383> (December 15, 2021).
- Wang, Changhao et al. 2018. “Recent Developments and Applications of the MMPBSA Method.” *Frontiers in Molecular Biosciences* 4(87): 1–18.
- Witoelar, A. 2002. Skripsi “Perancangan Dan Analisis Simulasi Dinamika Molekul Ensemble Mikrokanoikal Dan Kanoikal Dengan Potensial Lennard-Jones.” Skripsi. Institiut Teknologi Bandung.
- Yanuar, Arry. 2012. *Penambatan Molekuler. Praktek Dan Aplikasi Pada Virtual Screening*. Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- Yesil-Celiktas, Ozlem, Canan Sevimli, Erdal Bedir, and Fazilet Vardar-Sukan. 2010. “Inhibitory Effects of Rosemary Extracts, Carnosic Acid and Rosmarinic Acid on the Growth of Various Human Cancer Cell Lines.” *Plant Foods for Human Nutrition* 65(2): 158–63.