

Analisis Molecular Docking Senyawa Aktif Genistein Dari Tumbuhan Bunga Lili Terhadap Reseptor Esterogen Alpha Pada Kanker Payudara

Fajarani Fitriasih¹, Hanum Isfaeni²
Universitas Negeri Jakarta¹, Universitas Malang²
Correspondence: evantiyk90@gmail.com

Abstract

Breast cancer is the highest mortality disease on women in the world and about 60-80% of the cases are ERα+ breast cancer. The discovery of more selective to ERα, safe, and potential new anticancer agent is expected to help the treatment of ERα+ breast cancer. In silico analysis had been carried out by computational chemistry methods, including determination of physicochemical parameters such as lipophilicity/Clog P, molar refractivity/CMR, bond energy/HOMO-LUMO and E-Gap, partial charge reactivity; determination of structural similarity by overlaying, and the interaction analysis of genistein and its analogues against HERα by docking method. The goal of drug design is to find a chemical compound that can interact well with receptors. One method that can be used to design new drugs namely molecular docking. The purpose of this study is to carry out molecular docking simulations and tests Genistein toxicity as an Esterogen Receptor Alpha (ESR 1) inhibitor in breast cancer. Based on the results of docking the ESR1 target protein with the Genistein compound, it was obtained the RMSD value is 0 and the binding affinity value is -7.7. RMSD value 0 indicates that the conformation of the native ligand as a result of docking is close to the actual conformation.

Keywords: Genistein, Esterogen Receptor Alpha, Breast Cancer, Molecular Docking.

Article History

Received 1 May 2025

Revised 4 May 2025

Accepted 14 June 2025

Available online 28 June 2025

Abstrak

Kanker payudara adalah penyakit kematian tertinggi pada wanita di dunia dan sekitar 60-80% kasusnya adalah kanker payudara ERα+. Penemuan agen antikanker baru yang lebih selektif terhadap ERα, aman, dan potensial diharapkan dapat membantu pengobatan kanker payudara ERα+. Analisis in silico telah dilakukan dengan metode kimia komputasi, termasuk penentuan parameter fisikokimia seperti lipofilisitas/Clog P, bias molar/CMR, energi ikatan/HOMO-LUMO dan E-Gap, reaktivitas muatan parsial; penentuan kesamaan struktural dengan overlaying, dan analisis interaksi genistein dan analognya terhadap HERα dengan metode docking. Tujuan dari desain obat adalah untuk menemukan senyawa kimia yang dapat berinteraksi dengan baik dengan reseptor. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk merancang obat baru yaitu molecular docking. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan simulasi docking molekuler dan pengujian toksisitas Genistein sebagai inhibitor Esterogen Receptor Alpha (ESR 1) pada kanker payudara. Berdasarkan hasil docking protein target ESR1 dengan senyawa Genistein, diperoleh nilai RMSD adalah 0 dan nilai afinitas pengikatan adalah -7,7. Nilai RMSD 0 menunjukkan bahwa konformasi ligan asli sebagai hasil dari docking mendekati konformasi aktual.

Kata Kunci: Genistein, Reseptor Esterogen Alpha, Kanker Payudara, Dok Molekuler.

Pendahuluan

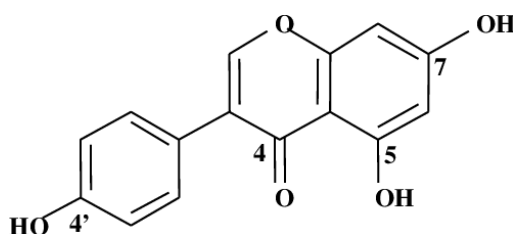
Kanker payudara (*breast cancer*) adalah penyakit dengan tingkat mortalitas tertinggi pada wanita di dunia. Ada sekitar 1.000.000 penderita tiap tahunnya kasus wanita yang mengidap kanker payudara. Menurut WHO (2010), sekitar 8-9% wanita akan mengalami kanker payudara, dan resiko terbesar terjadi pada mereka yang berusia 40-50 tahun. WHO juga menyebutkan sekitar 60% kasus kanker payudara terjadi di negara-negara berkembang (termasuk Indonesia) dan separuh dari jumlah pasien di negara berkembang meninggal dunia. Di Indonesia terdapat 17-25 kasus kanker payudara dari 100.000 populasi penduduk dengan karakter keganasan serta progresivitas pertumbuhan dan perkembangan yang cenderung lebih tinggi. Hasil survei SIRS pada 2013 menyebutkan insidensi kanker tertinggi di Indonesia secara umum adalah kanker payudara sebanyak 12.014 kasus (28.7% dari seluruh insidensi kanker).

Beberapa kanker payudara sensitif terhadap hormon seperti estrogen. Terjadinya ekspresi berlebihan suatu reseptor estrogen pada sel-sel tumor akan meningkatkan terjadinya proliferasi yang berlebihan (J. D. Yager., 2006). Penemuan reseptor estrogen, selain bisa digunakan sebagai prediksi dan penanda prognostik, tapi bisa juga sebagai target yang efisien untuk pengobatan kanker payudara hormone dependent dengan antiestrogen. Fungsi utama dari reseptor estrogen disini adalah sebagai faktor DNA-binding transcription yang mengatur ekspresi gen (Levin, 2005).

Sekitar 60-80% pengidap kanker payudara merupakan tipe Estrogen Hormone-Dependent atau Estrogen Receptor Alpha Positive (ER α +). Aksi biologi hormon estrogen dimediasi oleh dua reseptor yaitu ER α dan ER β yang meregulasi faktor transkripsi. E2 atau 17- β -estradiol yang terikat pada ER α berperan dalam pertumbuhan, perkembangan, dan proliferasi sel-sel payudara, baik sel payudara normal maupun sel kanker payudara. Oleh karena itu ER α dikatakan sebagai pusat perkembangan kanker payudara sekaligus marker kanker payudara ER α + (Payne, et al, 2008; Dhananjaya, et al, 2012; Radharani, et al, 2011).

Suatu pendekatan baru dilakukan untuk membatasi efek samping dan meningkatkan efektivitas kemoterapi kanker payudara yaitu dengan menggunakan jenis obat yang dapat bekerja secara molecular targeted. Obat-obat ini mampu membunuh sel-sel kanker payudara dengan menghambat atau memutus jalur/proses tertentu yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan kanker payudara, salah satu jalur yang dimaksud adalah proliferasi kanker payudara yang berkaitan dengan interaksi E2-ER α pada kanker payudara ER α +.

Genistein dapat menghambat ikatan E2 pada ER α secara reversible competitive inhibitor, menginduksi apoptosis/kematian sel, inhibitor tirosin kinase (EGFRI), menahan siklus sel pada fase G2-M, dan menghambat angiogenesis (Radharani, et al, 2011). Menurut beberapa penelitian epidemiologik, konsumsi dosis tinggi isoflavonoid kedelai khususnya genistein memiliki berbagai manfaat tidak hanya aktivitas kemopreventif terhadap kanker payudara tetapi juga bermanfaat terhadap kanker prostat, mencegah sindrom postmenopouse, osteoporosis, atherosklerosis, stroke, dan penyakit neurodegenerative (Dhananjaya, et al, 2012; Jane, et al, 2004).



Gambar 1. Rantai kimia Genistein

Banyak penelitian in vitro dan in vivo telah membuktikan aktivitas genistein sebagai antikanker payudara, khususnya tipe ER α +. Radharani et al. (2011) berhasil mensintesis 3 analog genistein dan telah terbukti secara in vitro paling potensial dalam menurunkan proliferasi sel kanker payudara. Penelitian kali ini terfokus pada analisis in silico dari genistein dan analognya guna

mengkonfirmasi, mengevaluasi, meneliti lebih terarah pada $HER\alpha$, dan mempelajari mekanisme kerjanya sebagai inhibitor kanker payudara $ER\alpha+$. Dilakukan kajian *In silico* yaitu menggunakan metode docking struktur genistein dan analognya terhadap Human Estrogen Receptor Alpha ($HER\alpha$).

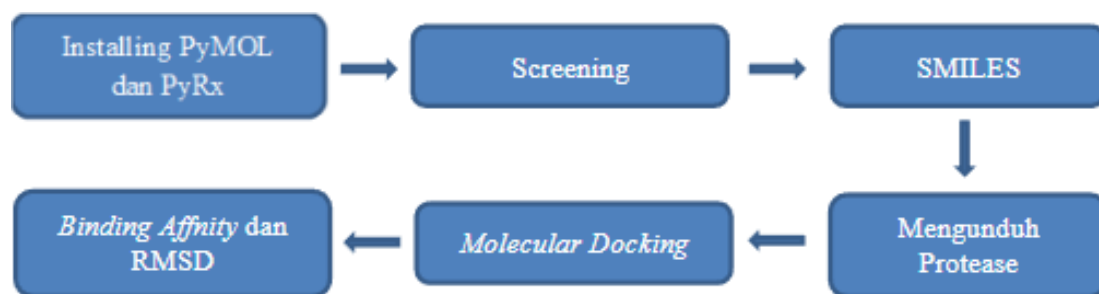
Metodologi Penelitian

Preparasi Sampel

Pada penelitian ini dilakukan studi literature pencarian senyawa bahan alam untuk dilakukan pengembangan sebagai obat baru. Tahap awal yang dilakukan yaitu penentuan sifat fisikokimia dari senyawa genistein yang didapatkan pada website pubchem.ncbi.nlm.nih.gov dan selanjutnya dilakukan prediksi aktivitas farmakologi menggunakan server way2drug.com. Senyawa terpilih, dirubah menjadi SMILES serta dibentuk menjadi bentuk 3D. Senyawa yang telah dirubah menjadi SMILES, dilakukan pengamatan sifat fisikokimia menggunakan web tool Swiss ADME untuk mengetahui potensi sebagai senyawa berkhasiat obat maupun potensinya untuk menembus gastrointestinal tract (GIT) serta blood-brain barrier (BBB) [17-20]. Pemurnian protein Estrogen Receptor Alpha menggunakan *software* Edu PyMOL-Versi1.7.4.5-Win32.msi dan molecular docking dengan *software* PyRx versi PyRxversion0.8 (python.exe) 32 Bit.

1. Simulasi Molecular Docking dan Analisis Potensi Senyawa

Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan plug-in Autodock Vina dalam PyRX 0.8 yang sebelumnya telah dilakukan validasi internal terhadap protein Estrogen Receptor Alpha.



Gambar 2. Skema analisis senyawa bioktive

2. Analisis Data

Hasil energi ikatan yang dihasilkan berupa nilai ikatan yang memperlihatkan ikatan antara senyawa uji dengan protein target. Semakin negatif energi suatu ikatan yang dihasilkan menunjukkan bahwa semakin kuat dan stabil ikatan yang terjadi antara senyawa uji dengan protein target. Interaksi yang terjadi dapat dilihat dari jenis ikatan yang terbentuk serta visualisasi docking antara kaempferol dengan protein target Cyclin-Dependent Kinase 6 (Candra, 2021).

Hasil Dan Pembahasan

Koleksi senyawa bioaktif suatu tanaman dapat menggunakan database online yang menyediakan data terkait fitokimia, tanaman obat, dan etnobotani dari berbagai negara di dunia. Pada penelitian ini, senyawa aktif yang digunakan adalah sinentensi dari tumbuhan Liliarena berpotensi sebagai kandidat obat antikanker. Pencarian senyawa fitokimia dilakukan dengan menggunakan nama ilmiah atau umum tanaman kemudian memilih bagian daun. Hasil pencarian dapat diunduh dalam bentuk PDF atau *spreadsheet*. Berdasarkan hasil koleksi senyawa bioaktif yang terdapat pada bunga lili diperoleh 8 senyawa aktif. Senyawa tersebut selanjutnya dilakukan unifikasi untuk mencari canonical SMILES menggunakan database PubChem (Tabel 1). Unifikasi senyawa menggunakan database PubChem bertujuan untuk memperoleh canonical SMILES, adapun fungsi

canonical SMILES adalah untuk memprediksibioaktivitas setiap senyawa dengan menggunakan web PASS online

Tabel 1. Senyawa Aktif Ekstrak bunga Lili

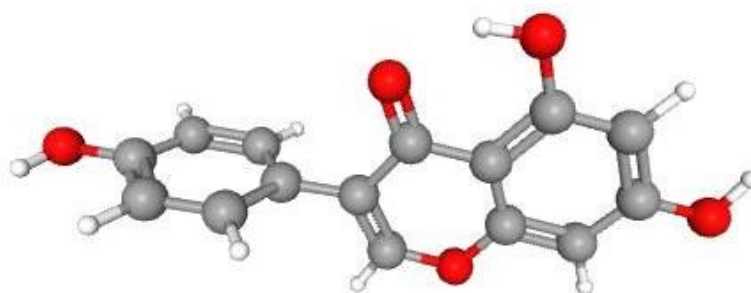
Senyawa Aktif	IUPAC Name	Canonical SMILES
Genistein	5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl) chromen-4-one	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>

Skrining senyawa bioaktif bunga lili bertujuan untuk memperoleh senyawa yang paling potensial sebagai anti kanker payudara. Skrining menggunakan database PASS Online menunjukkan nilai Pa (*Potential Activity*) dan Pi (*Potential Inhibitory*). Nilai Pa lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 ($0,5 < Pa < 0,7$) berarti senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang cukup tinggi dalam skala laboratorium sedangkan nilai lebih dari 0,7 ($Pa > 0,7$), maka senyawa tersebut memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi dan hasilnya tidak berbeda signifikan dengan uji pada skala laboratorium (Chelliah, 2008). Berdasarkan hasil skrining dengan Pa lebih dari 0,5 diperoleh 1 senyawa bioaktif bunga lili yang berpotensi sebagai anti kanker payudara (Tabel 2).

Tabel 2. Nilai Hasil Skrining PASS Online

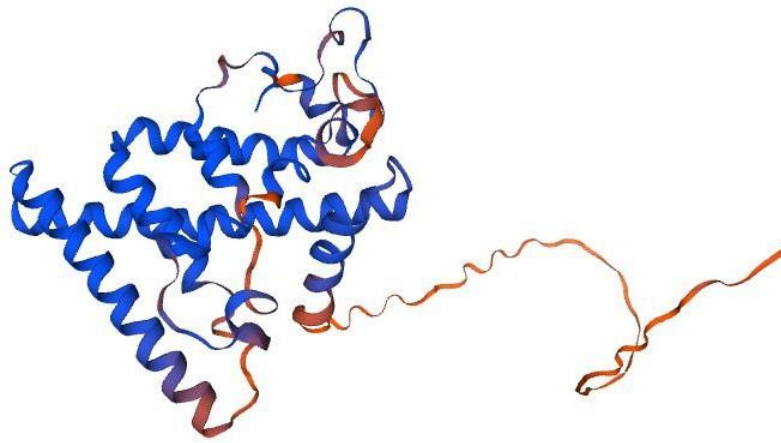
Senyawa Aktif	Pa	Aktivitas
Genistein	0,697	Anti Breast Cancer

Setelah mengoleksi senyawa yang berpotensi sebagai anticancer, selanjutnya adalah mengoleksi protein target masing-masing senyawa untuk mengetahui jalur yang berpengaruh. Proses penambatan molekul diawali dengan menyiapkan reseptor yang akan digunakan. Pada tahap penyiapan reseptor struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari PDB ProteinData Bank dengan alamat situs <http://www.rcsb.org/>. Protein target dikoleksi menggunakan web SEA (Similarity Ensemble Approach) dan SwissTargetPrediction. Kedua aplikasi berbasis web tersebut memperkirakan target makromolekul dari suatu senyawa didasarkan pada kesamaan struktur 2D dan 3D (Daina dkk., 2019).



Gambar 3. Struktur Model 3D Genistein

Pada SEA (Similarity Ensemble Approach), interpretasi hasil prediksi protein target dibagi menjadi tiga kluster dengan warna yang berbeda yaitu biru, hijau dan putih. Pada penelitian ini, memilih protein target yang ada pada kluster hijau dan biru karena menunjukkan ikatan kuat hingga sangat kuat dengan senyawa bioaktif. Pada penelitian ini menggunakan Human Estrogen Receptor Alpha. Adapun pada SwissTargetPrediction, protein target yang memiliki prediksi ikatan kuat akan disajikan pada urutan teratas disertai dengan keterangan probabilitas berwarna hijau. Pada penelitian ini protein target yang dipilih adalah protein yang memiliki probabilitas rendah sampai tinggi. Proses docking genistein dan analognya dilakukan terhadap protein reseptor berupa kompleks Human Estrogen Receptor Alpha Binding Genistein (Manas, et al, 2004).



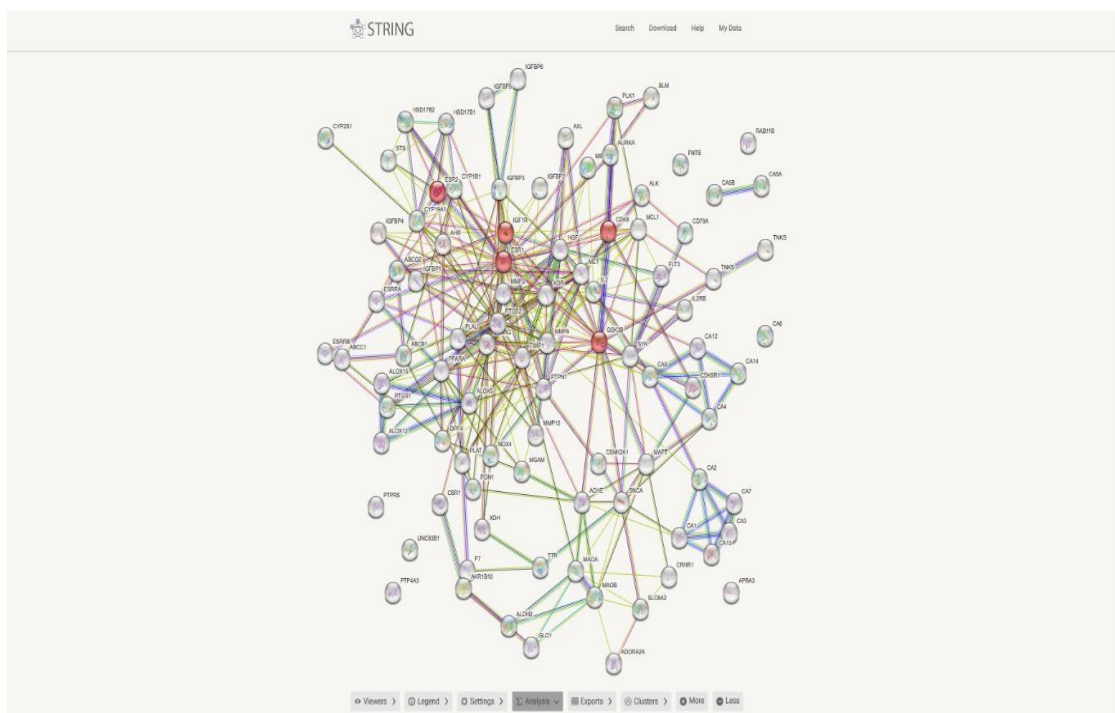
Gambar 4. Human Estrogen Receptor Alpha

Protein target yang sudah dikoleksi kemudian dicari Uni Prot untuk dapat dilakukan analisis lanjut menggunakan String (Search Tool for Retrieval of Interacting Genes/Proteins). Analisis String bertujuan untuk membuat jejaring yang menghubungkan semua kandidatprotein target, guna mendapatkan gambaran terkait pathway biologi *breast cancer* yangdipengaruhi oleh protein protein tersebut (Szkarczyk dkk., 2019).

KEGG Pathways				
pathway	description	count in network	strength	false discovery rate
hsa00910	Nitrogen metabolism	12 of 17	2.17	9.82e-19
hsa00360	Phenylalanine metabolism	3 of 17	1.57	0.0026
hsa00340	Histidine metabolism	3 of 21	1.48	0.0038
hsa04913	Ovarian steroidogenesis	7 of 50	1.47	1.03e-06
hsa00590	Arachidonic acid metabolism	6 of 61	1.32	3.62e-05
hsa00380	Tryptophan metabolism	4 of 41	1.31	0.0016
hsa01523	Antifolate resistance	3 of 31	1.31	0.0088
hsa00350	Tyrosine metabolism	3 of 35	1.26	0.0107
hsa00140	Steroid hormone biosynthesis	5 of 59	1.25	0.00036
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	6 of 78	1.21	9.66e-05
hsa02010	ABC transporters	3 of 45	1.15	0.0196
hsa04726	Serotonergic synapse	7 of 108	1.13	4.59e-05
hsa00330	Arginine and proline metabolism	3 of 48	1.12	0.0210
hsa05030	Cocaine addiction	3 of 49	1.11	0.0215
hsa04520	Adherens junction	4 of 67	1.1	0.0067
hsa05223	Non-small cell lung cancer	4 of 68	1.09	0.0067
hsa05206	MicroRNAs in cancer	9 of 160	1.07	7.21e-06
hsa05218	Melanoma	4 of 72	1.07	0.0078
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	9 of 171	1.04	1.03e-05
hsa05215	Prostate cancer	5 of 96	1.04	0.0026
hsa01522	Endocrine resistance	5 of 95	1.04	0.0026
hsa04917	Prolactin signaling pathway	3 of 69	0.96	0.0450
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3 of 69	0.96	0.0450
hsa05205	Proteoglycans in cancer	8 of 196	0.93	0.00017
hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	4 of 101	0.92	0.0196
hsa05162	Measles	5 of 138	0.88	0.0090
hsa05224	Breast cancer	5 of 145	0.86	0.0107
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	11 of 350	0.82	4.59e-05
hsa05225	Hepatocellular carcinoma	5 of 160	0.82	0.0151
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	4 of 130	0.81	0.0373
hsa04915	Estrogen signaling pathway	4 of 133	0.8	0.0392
hsa05200	Pathways in cancer	15 of 517	0.79	2.36e-06
hsa05226	Gastric cancer	4 of 144	0.77	0.0462
hsa04510	Focal adhesion	5 of 198	0.73	0.0296
hsa04015	Rap1 signaling pathway	5 of 202	0.72	0.0308
hsa04014	Ras signaling pathway	5 of 226	0.67	0.0450
hsa01100	Metabolic pathways	30 of 1447	0.64	5.02e-10
hsa04010	MAPK signaling pathway	6 of 288	0.64	0.0296
hsa05010	Alzheimer disease	7 of 355	0.62	0.0198

Gambar 5. KEGG Pathways

Berdasarkan gambar 5 diketahui bahwa Skor korelasi interaksi yang digunakan pada analisis STRING yaitu 0,86 yang menunjukkan adanya hubungan korelasi tertinggi antara senyawa alami Genisten yang terdapat pada ekstrak bunga lili dengan protein Human EstrogenReceptor Alpha.

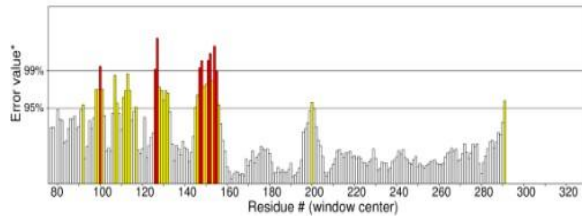


Gambar 6. Hasil Analisis protein target dengan menggunakan String db

KEGG pathway yang digunakan untuk analisis String adalah *Toll-like receptor signaling pathway*, karena memainkan peran penting dalam memicu respon kekebalan bawaanterhadap infeksi patogen dari berbagai mikroba yang berujung pada ekspresi sitokin inflamasi dan mediator lainnya (Kawasaki dan Kawai, 2014). Setelah melihat bagaimana interaksi *Estrogen Receptor Alpha* (ESR1) dengan protein target lainnya yang berkaitan dengan penyakit Breast cancer, maka perlu dilakukan pemodelan dan validasi struktur 3D *Estrogen Receptor Alpha*. Pemodelan struktur 3D dilakukan menggunakan SWISS-MODEL dengan memasukkan protein target pada upload target sequence file. Dari hasil pemodelan tersebut diperoleh 2 model 3D ESR1 dengan seq identity yang berbeda, yaitu sebesar 82,54 % pada model 1 dan juga 82,19% pada model 2. Berdasarkan perbedaan seq identity tersebut maka model yang dipilih untuk di validasi adalah model 1 dengan tingkat seq identity sebesar 82,19%. Model yang dipilih kemudian divalidasi dengan menggunakan Saves v6.0. saves v6.0 mengintegrasikan 5 program validasi structural yaitu Errat, verify 3D, Prove, Whatcheck, dan Procheck. Namun, dalam penelitian ini hanya digunakan Errat dan Procheck.

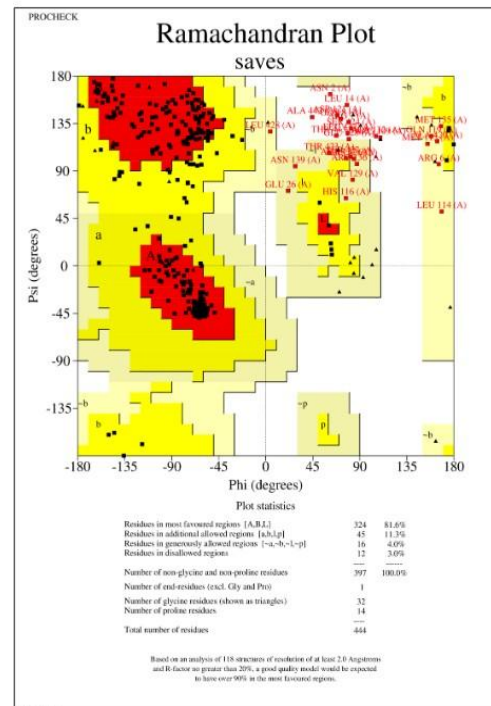
Pada Sheet Errat bertugas untuk memverifikasi keakuratan interaksi-interaksi yang terjadi pada ikatan antara berbagai jenis atom di dalam struktur model berdasarkan perbandingan parameter statistic menggunakan struktur eksperimental dengan resolusi tinggi (Colovos & Yeates, 1993). Hasil analisis Errat menunjukkan grafik antara residu dan nilai kesalahan yang dapat dilihat pada gambar 3.3. Skor kualitas keseluruhan dari struktur input ini adalah 94,52%. Dalam grafik ERRAT, daerah dengan warna merah dan kuning mewakili bagian yang bermasalah, sedangkan warna putih mewakili bagian normal dalam struktur. Sedangkan Procheck menilai kualitas stereokimia protein berdasarkan analisis geometri residu-residu asam amino penyusun model struktur yang dibandingkan dengan struktur protein eksperimental resolusi tinggi dan menampilkannya dalam bentuk plot Ramachandran (Laskowski, et al., 1993).

Program: ERRAT2
File: struktur 3 D baru.pdb
Chain#A
Overall quality factor*: 84.579



*On the error axis, two lines are drawn to indicate the confidence with which it is possible to reject regions that exceed that error value.
**Expressed as the percentage of the protein for which the calculated error value falls below the 95% rejection limit. Good high resolution structures generally produce values around 95% or higher. For lower resolutions (2.5 to 3 Å), the average overall quality factor is around 91%.

(a)



(b)

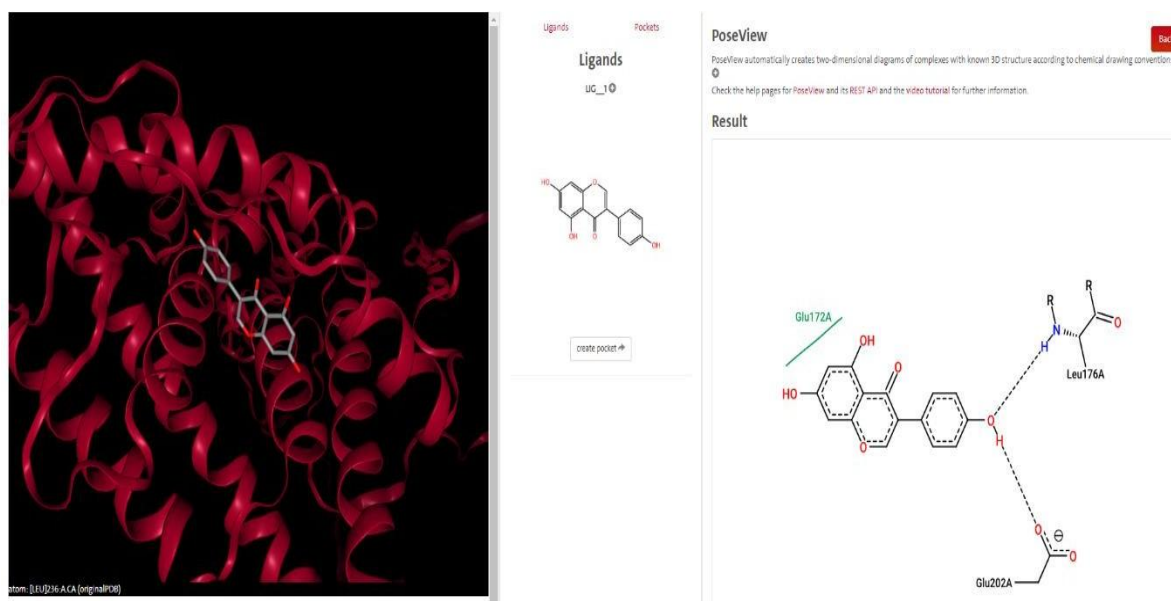
Gambar 7. a. Hasil analisis dengan Errat, b. Hasil analisis dengan Procheck

Hasil validasi internal yang dilakukan sebelum molecular docking menunjukkan nilai rata rata Estrogen Receptor Alpha (ESR 1 Model 1 yang telah divalidasi menggunakan Errat dan Procheck, perlu divisualisasikan menjadi struktur 3D menggunakan PyMOL 1.7. Stuktur 3D ESR1 tersebut akan ditambatkan dengan senyawa Genestein (dikenal dengan molecular docking) menggunakan PyRx. PyRx merupakan aplikasi docking yang sederhana dan mudah digunakan, yang menggunakan AutoDock Vina untuk melakukan perhitungan docking dan memvisualisasikan hasil docking.

Tabel 3. Hasil Validasi Metode Docking

Parameter	Hasil	Keterangan
Nilai RMSD	0,0	Nilai RMSD yang didapat memenuhi syarat karena < 2. Dan semakin kecil nilai Binding
Binding Affinity	-7,7	Energi yang didapat maka ikatan antara ligand dengan reseptor nya akan semakin stabil

Berdasarkan tabel 3. Mengenai hasil validasi dengan menggunakan metode docking diperoleh nilai Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yaitu 0. Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan nilai konformasi 3D. Semakin mendekati nilai 0 maka nilai RMSD akan lebih baik dan dapat diterima. Selain nilaiRMSD, hasil moluculad docking yang dilakkukan menunjukkan angka Binding affinity sebesar -7,7. Binding affinity adalah nilai yang menunjukkan kemampuan ligan berikatan dengan reseptor dalam satuan kkal/mol. Semakin kecil nilai afinitasikatan, maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin besar. Begitupulasebaliknya, semakin besar nilai afinitas ikatan, maka afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin kecil (Ningrat, 2022).) sehingga plug-in Autodock Vinadapat digunakan untuk simulasi docking.



(a) (b)
Gambar 8. Hasil molecular docking ligan internal ESR 1, (a). Pengamatan 3 Dimensi, (b) Pengamatan 2 Dimensi

Visualisasi dan analisis interaksi hasil docking dilakukan untuk melihat hasil penambatan antara ligan pembeding dan ligan uji yang digunakan. Hasil visualisasi ini berupa interaksi residu ESR 1 dengan ligan. Adanya interaksi memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor Estrogen Receptor Alpha sehingga memiliki aktivitas penghambatan. Area ikatan (Binding site) merupakan area dari pengikatan protein terhadap ligan yang akan mempengaruhi konformasi maupun fungsi dari protein. Binding site memperlihatkan residu- residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik (Arwansyah dkk, 2014).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa senyawa Genistein pada Ekstrak bunga lili berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat kanker payudara.

Daftar Pustaka

- J. D . Yager., N. E. Davidson. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. N Engl J Med.354: 270-282 (2006)
- Andrew, K, Shiau., Danielle, Barstad., Paula, M, Loria., Lin, Cheng., Peter, J, Kushner.,David, A, Agard., Geoffrey, L, Greene. (1998) : The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and the Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. CellPress, Vol. 95, 927–937.
- Anonymous, 2004, ArgusLab 4.0.1., Tutorial and FAQs, Mark Thompson and Plannaria Software LLC. Dhananjaya, K., Sibi, G., H, Mallesha., K.R, Ravikumar., Saurabh,
- Awatshi. (2012) : Insilico Studies of Daidzein and Genistein with HER. India: R&D Centre Robust Material Technologi. Elsevier.Asian Pacific Journal of TropicalBiomedicine.SI747- SI753.
- Glover A. and Assinder, S.J. (2006) : Acute Exposure of Adult Male Dats to Dietary Phytoestrogen Reduces Fecundity and Alters Epididymal Steroid Hormon ReceptorExpression.Journal Endoc.189. 565-573.
- Jane, LL and Valerie, S. (2004) : Phytoestrogen and Breast Cancer Chemoprevention.Molecular Medicine Unit, University of Leeds, St James, University Hospital, Leeds, UK.Breast

- Cancer Research 6.119-127.
- Kartasmita, Emran, Rahmana., Herowati, Rina., Harmastuti, Nuraeni., Gusdiar, Tutus. (2009) : Quercetin Derivatives Docking Based on Study Of Flavonoids Interaction To Cyclooxygenase-2. *Indo. J. Chem*, 9 (2): 297- 302.
- Manas, Eric, S., Zhang, B, Xu., Rayomand, J, Uwalla., William, S, Somers. (2004) : Understanding The Selectivity of Genistein for Human Estrogen Receptor- β Using X-Ray Crystallography and Computational Methods. Elsevier Ltd. *Structure*, Vol. 12. 2197-2207.
- Radharani, M., Madhan, A., Ravi, A., Vered, S., Christopher, BU., and Saed, K. (2011) : Potent Genistein Derivatives as Inhibitor of Estrogen Receptor Alpha-Positive Breast Cancer. Departemen of Surgery. John Hopkins University School of Medicine. Cancer Research Building. Baltimore MD. USA. *Cancer Biology and Therapy* 11 (10): 883-892.
- Tanebaum, M, Davud., Wang, Yong., Williams, P, Shawn., Sigler, R, Paul. (1998) : Crystallographic Comparison of The Estrogen and Progesterone Receptor's Ligand Binding Domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 95, pp. 5998–6003.
- Turner, JV., Agatonovic-Kustrin, S., Glass, BD. (2007) : Molecular Aspect of Phytoestrogen Selective Binding at Estrogen Receptors. *J. Pharm Sci* 96 (8): 1879-1888.

