

Computational Toxicology: Endocrine Disrupting Effects of Lavender and Tea Tree Metabolites

Selvira Anandia Intan Maulidya¹, Baiq Risky Wahyu Lisnasari¹, Indra Purnomo¹, Tuhfatul Ulya¹, Wayan Cintya Ganes Budastra^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

²Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

Article History

Received : May 15th, 2025

Revised : May 27th, 2025

Accepted : June 01th, 2025

*Corresponding Author:

Wayan Cintya Ganes

Budastra,

Universitas Mataram, Mataram,
Indonesia;

Email:

cintyaganes@staff.unram.ac.id

Abstract: While *Lavandula angustifolia* (lavender) and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) are widely utilized in diverse products for their rich bioactive secondary metabolites, emerging evidence now fuels concerns about their potential endocrine-disrupting activities. This study aimed to investigate the endocrine-disrupting potential of selected secondary metabolites from lavender and tea tree via an in silico molecular docking approach. Molecular interactions were evaluated against 18 human endocrine receptors using Endocrine Disruptome in silico tools and binding affinities were analyzed to assess potential toxicity. Docking analysis revealed that all lavender and tea tree secondary metabolites have the potential to interact as androgen receptor antagonists, exhibiting minor, medium, and high probabilities of such activity. Additionally, more than 20% of lavender secondary metabolites and 10% of tea tree secondary metabolites are predicted to be capable of binding to the mineralocorticoid receptor, as well as thyroid receptors alpha and beta. These findings suggest a plausible mechanism by which these phytochemicals could exert endocrine-disruptor effects. In conclusion, the study provides preliminary computational evidence supporting the hypothesis that certain lavender and tea tree secondary metabolites may act as endocrine-disrupting agents. Further in vitro and in vivo studies are warranted to assess their toxicological implications for long-term human exposure.

Keywords: endocrine disrupting chemicals; essential oil; lavender; tea tree

Pendahuluan

Minyak esensial (*essential oil*) merupakan komponen yang lazim ditemukan dalam produk perawatan tubuh maupun wajah. Minyak ini kerap kali dipersepsikan memiliki tingkat keamanan yang lebih tinggi dibandingkan dengan bahan sintesis karena diperoleh dari sumber alami. Di antara berbagai jenis minyak esensial, lavender (*Lavandula angustifolia*) dan tea tree (*Melaleuca alternifolia*) termasuk yang paling umum digunakan dalam beragam produk (Hawkins et al., 2020). Minyak lavender merupakan minyak dengan penggunaan terbanyak baik pada pria maupun wanita, sedangkan minyak tea tree berada pada peringkat ketiga minyak esensial terpopuler yang digunakan saat ini (Dornic et al., 2016).

Konsumsi minyak esensial terus meningkat karena banyaknya aktivitas

farmakologi yang dimiliki, antara lain insektisida, antijamur, antivirus, antibakteri, antiinflamasi, antimikroba, ansiolitik, dan antidepresan yang telah diuji secara in vitro (Yasin et al., 2021; Nascimento et al., 2023). Berbagai senyawa kimia seperti flavonoid (quercetin), glikosida (chrysoeriol 7-O-glucopyranoside), alkaloid (terpinene), dan fenolik (timol) berkontribusi terhadap aktivitas minyak esensial yang disebutkan di atas (Yasin et al., 2021). Minyak tea tree banyak diformulasikan ke dalam berbagai bentuk sediaan kosmetik, seperti emulsi, gel, pasta dan mikrokapsul padat. Meskipun memiliki potensi terapeutik, minyak ini juga diketahui dapat memicu reaksi alergi pada sebagian individu. Minyak tea tree dengan konsentrasi di bawah 5% teruji efektif dalam mengatasi jerawat (Aprianti et al., 2024).

Meskipun penggunaan minyak esensial cukup luas, masih sedikit informasi yang

tersedia mengenai dampak paparan kronisnya terhadap kesehatan manusia. Tidak sedikit senyawa alami maupun sintetis telah diidentifikasi dan dilaporkan mengganggu fungsi normal sistem endokrin dan menghasilkan efek yang tidak diinginkan pada jaringan dan organ target yang responsif terhadap hormon pada manusia dan hewan. Bahan kimia ini secara luas disebut sebagai senyawa pengganggu endokrin atau *Endocrine Disrupting Chemicals* (EDC) dan terdiri dari banyak senyawa yang berbeda secara fisik dan kimia. Perbedaan sifat fisikokimia EDC menghasilkan efek biologis dan mekanisme kerja yang berbeda pada setiap golongan senyawa ini. EDC diduga menyebabkan efek merugikan pada sistem endokrin dengan mengganggu sintesis, transpor, degradasi atau aksi ligan endogen. Minyak esensial lavender dan tea tree, baru-baru ini dideskripsikan sebagai EDC (Henley & Korach, 2010); (Schneider et al., 2019). Paparan inhalasi terhadap minyak lavender selama periode prapubertas dapat memicu pubertas dini pada tikus betina (Kim & Lim, 2021). Penelitian lainnya juga telah mengungkapkan bahwa kedua minyak esensial ini dapat menyebabkan ginekomastia prapubertas pada anak laki-laki. Laporan yang sama juga mengidentifikasi linalool dalam minyak lavender, serta senyawa α -terpineol dan 4-terpinenol yang terdapat pada kedua minyak tersebut, menunjukkan aktivitas anti-androgenik dan estrogenik pada pengujian *in vitro* (Ramsey et al., 2019).

Mengingat status toksikologi metabolit sekunder lavender dan tea tree yang belum jelas, maka dilakukan pengujian *in silico* untuk mengevaluasi potensi aktivitas disruptor endokrin dari senyawa metabolit sekunder lavender dan tea tree. Fokus penelitian ini dalam hal kemungkinan senyawa metabolit sekunder untuk berikatan dengan reseptor endokrin manusia secara kuat. Data yang diperoleh secara *in silico* kemudian dibandingkan dengan hasil pengujian *in vitro/in vivo* dari referensi yang tersedia.

Bahan dan Metode

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan

April hingga Mei 2025 secara *in silico* di Laboratorium Komputasi Farmasi, Universitas Mataram.

Jenis Penelitian

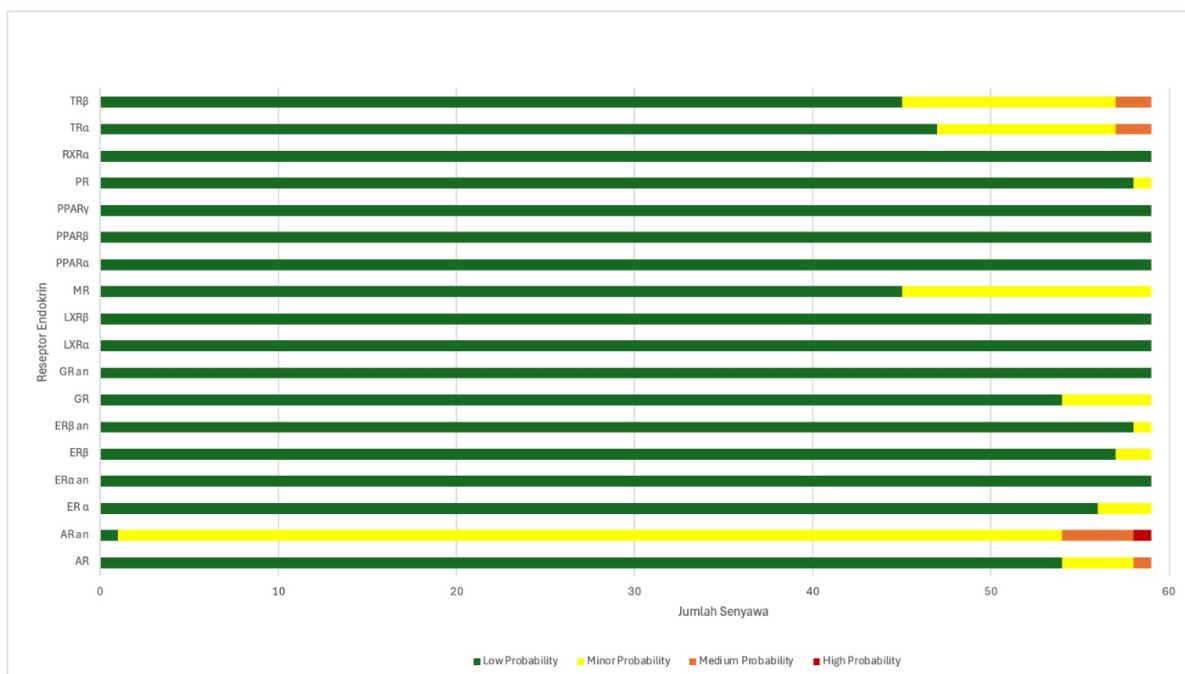
Penelitian ini merupakan studi eksploratif dengan pendekatan *in silico* yang menggunakan metode penambatan molekul (*molecular docking*) untuk mengevaluasi potensi aktivitas pengganggu endokrin dari metabolit sekunder tanaman lavender dan tea tree.

Ligan uji

Ligan uji yang digunakan dalam penelitian ini merupakan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman lavender (*Lavandula angustifolia*) dan tea tree (*Melaleuca alternifolia*) dengan jumlah masing-masing 59 dan 9 senyawa. Struktur ligan uji dan SMILES (*Simplified Molecular-Input Line-Entry System*) diperoleh dari basis data KNApSACk (<http://www.knapsackfamily.com/KNApSACk/>) (Afendi et al., 2012).

Endocrine Disruptome

Potensi aktivitas disruptor endokrin dari senyawa uji dievaluasi menggunakan *Endocrine Disruptome* (ED) (Kolšek et al., 2014). ED merupakan laman *open source* yang dapat diakses di <http://endocrinedisruptome.ki.si/>. Simulasi penambatan molekuler (*docking*) dilakukan pada 18 reseptor endokrin manusia secara simultan. Laman tersebut memprediksi pengikatan sebagai agonis pada: reseptor androgen (AR); reseptor estrogen α (ER α) dan β (ER β); reseptor glukokortikoid (GR); reseptor X hati α (LXR α) dan β (LXR β); reseptor pengaktif proliferasi peroksisom α (PPAR α), β (PPAR β), dan γ (PPAR γ); reseptor retinoid X α (RXR α); reseptor mineralokortikoid (MR), reseptor progesteron (PR) dan reseptor tiroid α (TR α) dan β (TR β) dan pada reseptor AR, ER α , ER β , dan GR, juga disertai antagonisnya (an.). Senyawa dimasukkan ke ED dengan menuliskan SMILES kemudian hasil docking akan muncul sebagai skor *binding energy* (kkal.mol⁻¹) senyawa pada setiap struktur reseptor dan dikodekan dalam skala empat warna (Nowak & Jakopin, 2023).



Gambar 1. Hasil penambatan senyawa metabolit sekunder lavender terhadap reseptor endokrin

Hasil dan Pembahasan

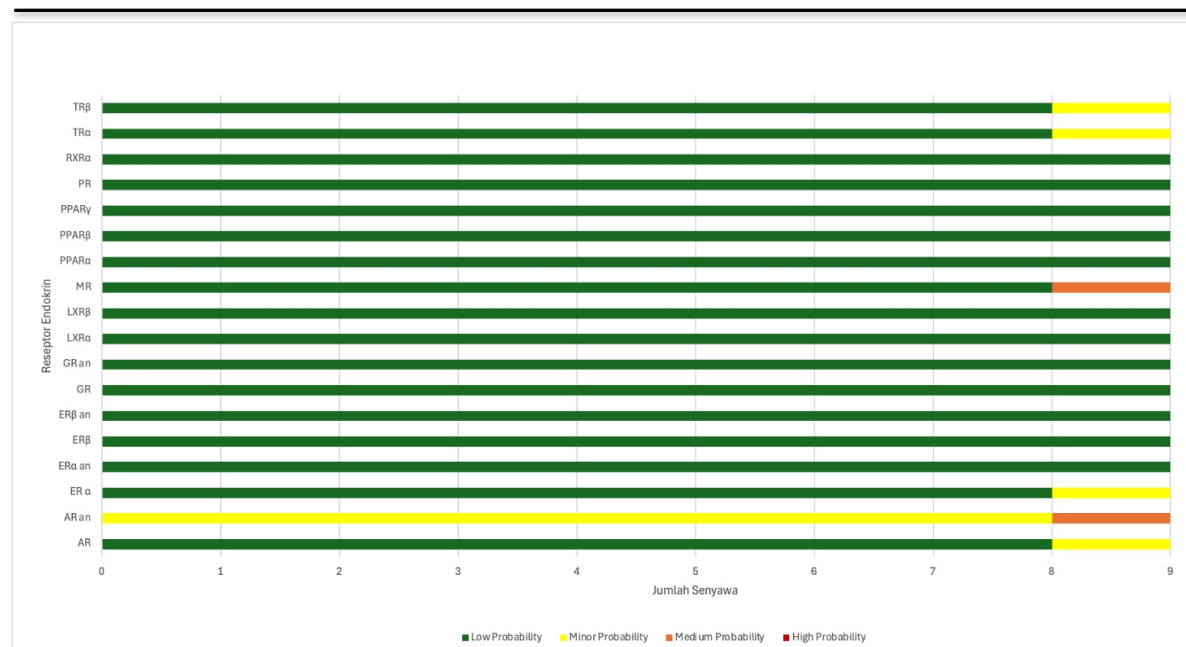
Metode *in silico* saat ini banyak digunakan untuk mengisi kekosongan data, melakukan *screening*, serta menyeleksi senyawa yang potensial untuk diteliti lebih lanjut. Metode-metode ini lebih menghemat waktu, biaya serta jumlah hewan uji yang digunakan sembari tetap memaksimalkan penilaian keamanan (*safety assessment*) (Jurowski et al., 2025; Wang et al., 2017). Interaksi atau ikatan antara senyawa uji dengan target potensialnya dapat dikarakterisasi melalui metode *in silico* untuk mengetahui potensi toksisitas sejumlah besar senyawa. Sebanyak 59 senyawa metabolit sekunder lavender dan 9 senyawa metabolit sekunder tea tree dilakukan penambatan molekuler terhadap 18 reseptor endokrin dengan bantuan *Endocrine Disruptome*.

Hasil penambatan molekuler pada uji *in silico* berupa nilai energi bebas ikatan (*free binding energy*). Jika afinitas ikatan dapat diprediksi, maka dapat memungkinkan untuk melakukan prioritas terkait senyawa yang kemungkinan akan menyebabkan efek merugikan melalui jalur yang dimediasi oleh HNR (*Human Nuclear Receptor*) (Wang et al., 2017). Nilai tersebut kemudian diklasifikasikan ke dalam empat kategori warna. Warna merah mengindikasikan tingginya probabilitas ikatan,

warna oranye mengindikasikan probabilitas ikatan di tingkat menengah atau *medium*, warna kuning mengindikasikan probabilitas ikatan minor, dan warna hijau mengindikasikan rendahnya probabilitas ikatan. Nilai ambang batas probabilitas berbeda untuk setiap reseptor dan telah dihitung berdasarkan penilaian dan validasi penelitian (Nowak dan Jakopin 2023).

Penambatan Molekuler Metabolit Sekunder Lavender

Hasil penambatan molekuler senyawa lavender dengan *Nuclear Human Receptor* (NHR) dapat dilihat pada Gambar 1. Secara keseluruhan, reseptor utama target senyawa adalah antagonis androgenik reseptor (AR), mineralokortikoid reseptor (MR), reseptor tiroid α (TR α) dan β (TR β). 100% senyawa metabolit sekunder lavender berikatan secara antagonis dengan androgenik reseptor; 23,7% senyawa berikatan dengan reseptor mineralokortikoid dan TR β ; dan 20,3% senyawa berikatan dengan TR α . Beberapa senyawa dalam lavender yang diprediksi mampu berikatan dengan 5 atau lebih NHR yaitu espatulenol, beta-caryophyllene, beta-caryophyllene epoxide, epi-alpha-cadinol, beta-bourbonene, gamma-cadinene, neptoidin A dan neptoidin B.



Gambar 2. Hasil penambatan senyawa metabolit sekunder tea tree terhadap reseptor endokrin

MR sebagai reseptor hormon kortikal adrenal utama berkaitan dengan penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa aktivasi berlebih pada MR berperan dalam patofisiologi komponen-komponen lain dari sindrom metabolik, dengan mendorong adipositas (penumpukan lemak), inflamasi, dan intoleransi glukosa (Thuzar & Stowasser, 2021). Hormon tiroid dan reseptornya (TR α dan TR β) menjalankan fungsi pleiotropik di hampir semua sel dan jaringan. Otot rangka merupakan jaringan target utama hormon tiroid, dan perubahan kadar THs memiliki berbagai pengaruh pada jaringan tersebut. Perubahan metabolisme otot rangka secara langsung berkaitan dengan berbagai patologi dan gangguan (Nappi et al., 2022).

Selain itu, beberapa senyawa dalam persentase yang lebih kecil mengalami interaksi dengan reseptor target antara lain 8,5% senyawa berikatan dengan reseptor AR dan GR; 5% Er α ; 3,3% ER β , dan 1,7% metabolit sekunder berikatan dengan reseptor Er β antagonis, PPAR α dan PR. AR dan ER merupakan reseptor hormon reproduksi utama dalam tubuh manusia yang berkaitan dengan pertumbuhan perkembangan pada pria dan wanita termasuk kanker prostat, kanker ovarium dan kanker lainnya (Lemaire et al., 2006); (Shao et al., 2021). Reseptor

glukokortikoid (GR) merupakan reseptor hormon kortikal adrenal utama lainnya di mana berperan dalam mempengaruhi sistem reproduksi, sistem kardiovaskular dan fungsi sistem imun (Kadmiel & Cidlowski, 2013). Interaksi protein di sistem saraf pusat padat mengubah ekspresi dan aktivitas GR yang pada akhirnya akan mempengaruhi fungsi kognitif seseorang. Tingkat ekspresi GR atau paparan glukokortikoid yang berlebihan dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan kognitif, seperti Alzheimer, Parkinson, depresi stroke dan sebagainya (Su et al., 2025). PR terlibat dalam perkembangan payudara selama masa pubertas dan kehamilan pada wanita, dan pada pasien kanker payudara diketahui memiliki ekspresi PR dan ER yang tinggi (Obr & Edwards, 2012). Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) merupakan reseptor yang terlibat dalam metabolisme lipid di berbagai jaringan. Berbagai metabolit asam lemak dan agonis seperti fibrat mengaktivasi PPAR α untuk transaktivasi atau represifnya. PPAR α diketahui memengaruhi beragam penyakit pada manusia (Lin et al., 2022).

Beberapa studi, termasuk penelitian *in vitro* dan *in vivo*, menunjukkan bahwa minyak lavender memiliki aktivitas estrogenik (meniru estrogen) dan anti-androgenik (menghambat androgen). Hal ini menjadi perhatian khusus terkait laporan kasus ginekomastia prepubertas

(perkembangan jaringan payudara pada anak laki-laki sebelum pubertas) yang dikaitkan dengan paparan produk yang mengandung minyak lavender (Ramsey et al., 2019). Pengujian pada tikus betina juga menunjukkan bahwa paparan inhalasi terhadap stimulan eksogen (minyak lavender) selama periode prapubertas mungkin memicu onset pubertas dini pada tikus betina (Kim dan Lim, 2021).

Penambatan Molekuler Metabolit Sekunder Tea Tree

Hasil penambatan molekuler metabolit sekunder tea tree dengan *Nuclear Human Receptor* (NHR) dapat dilihat pada Gambar 2. Reseptor utama target senyawa yakni antagonis androgenik reseptor (AR an), di mana 100% senyawa metabolit sekunder tea tree memiliki probabilitas medium maupun minor untuk berikatan. Selain AR, sebanyak 11% senyawa metabolit sekunder tea tree juga diprediksi berikatan dengan MR dengan probabilitas medium, dan 11% metabolit sekunder akan berikatan dengan AR, ER α , TR α dan TR β dengan probabilitas minor. Hasil ini sejalan dengan pengujian *in vitro*. Studi pada sel manusia menunjukkan bahwa minyak lavender dan minyak tea tree memiliki aktivitas estrogenik dan antiandrogenik. Paparan topikal berulang minyak lavender dan tea tree kemungkinan menyebabkan ginekomastia prapubertas pada anak laki-laki (Henley dan Korach, 2010). Senyawa viridiflorene yang terkandung dalam tanaman tea tree diketahui memiliki potensi berikatan sebagai agonis reseptor AR, ER α , MR, TR α dan TR β serta sebagai antagonis AR. Menurut Sanajou et al (2024), penggunaan minyak tea tree dalam kadar tinggi dapat memberikan efek fitotoksik dan menimbulkan sejumlah dampak negatif seperti alergi, inflamasi, iritasi dan dermatitis. Walaupun alami, minyak esensial ini dapat berbahaya apabila tidak digunakan dengan benar, dengan mempertimbangkan beberapa faktor seperti rute pemberian, dosis paparan dan kualitas bahan.

Dibandingkan dengan metabolit lavender, senyawa tea tree menunjukkan profil interaksi yang lebih terbatas terhadap reseptor endokrin. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah enyawa yang lebih sedikit atau perbedaan struktur kimia. Meskipun demikian, prediksi

ini tetap menunjukkan kemungkinan risiko paparan terhadap sistem hormon manusia. Implikasi dari hasil ini adalah pentingnya evaluasi keamanan senyawa herbal dalam produk konsumen, serta perlunya kebijakan regulasi berbasis bukti ilmiah.

Kesimpulan

Penelitian ini memberikan data komputasi bahwa beberapa kandungan senyawa dalam tanaman lavender dan tea tree berpotensi sebagai zat endokrin disruptor (*endocrine disrupting chemicals*) melalui interaksi dengan beberapa *human nuclear receptor* antara lain sebagai antagonis AR serta agonis ER α , MR, TR α dan TR β .

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada semua peneliti yang terlibat dan telah membantu dalam penelitian ini baik secara moral maupun materil.

Referensi

- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Darusman, L. K., Saito, K., & Kanaya, S. (2012). KNApSACk family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2). <https://doi.org/10.1093/pcp/pcr165>
- Aprianti, A., Hasrawati, A., & Mirawati (2024). Dosage forms and safety of Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Oil in Cosmetics. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 2(1), 169-181. <https://doi.org/10.33096/mpsj.v2i1.193>
- Dornic, N., Ficheux, A. S., Roudot, A. C., Saboureaux, D., & Ezzedine, K. (2016). Usage patterns of aromatherapy among the French general population: A descriptive study focusing on dermal exposure. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 76, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.016>
- Hawkins, J., Hires, C., Dunne, E., & Baker, C. (2020). The relationship between lavender and tea tree essential oils and pediatric

- endocrine disorders: A systematic review of the literature. *Complementary Therapies in Medicine*, 49. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102288>
- Henley, D. V., & Korach, K. S. (2010). Physiological effects and mechanisms of action of endocrine disrupting chemicals that alter estrogen signaling. *Hormones*, 9(3), 191–205. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1270>
- Jurowski, K., Niznik, T., Frydrych, A., Kobylarz, D., Noga, M., Krosniak, A., Fijatowska, O., Swidniak, A. & Ahuja, V. (2025). Toxicological profile of Acovenoside A as an active pharmaceutical ingredient – prediction of missing key toxicological endpoints using *in silico* toxicology methodology. *Chembo-Biological Interactions*, 408, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111404>
- Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(9), 518–530. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>
- Kim, Y. & Lim, H. H. (2021). Association of Early Pubertal Onset in Female Rats With Inhalation of Lavender Oil. *Journal of Korean Medical Science*, 37(2). <https://doi.org/10.3346/JKMS.2022.37.E9>
- Kolšek, K., Mavri, J., Dolenc, M. S., Gobec, S., & Turk, S. (2014). Endocrine disruptome—an open source prediction tool for assessing endocrine disruption potential through nuclear receptor binding. *J. Chem. Inf. Model.* 54: 1254–1267. <https://doi.org/10.1021/ci400649p>
- Lemaire, G., Mnif, W., Mauvais, P., Balaguer, P., & Rahmani, R. (2006). Activation of α - and β -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences*, 79(12), 1160–1169. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.03.023>
- Lin, Y., Wang, Y., & Li, P. F. (2022). PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.107491>
- Nappi, A., Murolo, M., Cicatiello A.G., A., Sagliocchi, S., Cicco, E. Di, Raia, M., Stornaiuolo, M., Dentice, M., & Miro, C. (2022). Thyroid Hormone Receptor Isoforms Alpha and Beta Play Convergent Roles in Muscle Physiology and Metabolic Regulation. *Metabolites*, 12(5), 405. <https://doi.org/10.3390/metabo12050405>
- Nascimento, T., Gomes, D., Simões, R., & da Graça Miguel, M. (2023). Tea Tree Oil: Properties and the Therapeutic Approach to Acne—A Review. In *Antioxidants*, 12(6), 1264. <https://doi.org/10.3390/antiox12061264>
- Nowak, K., & Jakopin, Ž. (2023). In silico profiling of endocrine-disrupting potential of bisphenol analogues and their halogenated transformation products. *Food and Chemical Toxicology*, 173. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113623>
- Obr, A. E., & Edwards, D. P. (2012). The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 357(1), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.030>
- Ramsey, J. T., Li, Y., Arao, Y., Naidu, A., Coons, L. A., Diaz, A., & Korach, K. S. (2019). Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: Case reports and EDC activities. *J Clin Endocrinol Metab*, 104(11), 5393–5405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880/5544509>
- Sanajou, S., Ozkan, R.U., Erkekoglu, P., Girgin, G., & Baydar, T. (2024). Safety and possible risks of tea tree oil from a toxicological perspective. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 54(3), 488–495. <https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2024.1434421>
- Schneider, M., Pons, J. L., Labesse, G., & Bourguet, W. (2019). In silico predictions of endocrine disruptors properties. *Endocrinology*, 160(11), 2709–2716. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00382>
- Shao, M., Lu, L., Wang, Q., Ma, L., Tian, X., Li, C., Li, C., Guo, D., Wang, Q., Wang, W., & Wang, Y. (2021). The multi-faceted role of retinoid X receptor in cardiovascular diseases. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 137.

- <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111264>
- Su, C., Huang, T., Zhang, M., Zhang, Y., Zeng, Y., & Chen, X. (2025). glucocorticoid receptor signaling in the brain and its involvement in cognitive function. *Neural Regeneration Research*, 20(9), 2520-2537. DOI: [10.4103/NRR.NRR-D-24-00355](https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00355)
- Thuzar, M., & Stowasser, M. (2021). The mineralocorticoid receptor—an emerging player in metabolic syndrome? *Journal of Human Hypertension*, 35(2), 117–123. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00467-3>
- Wang, X., Zhang, X., Xia, P., Zhang, J., Wang, Y., Zhang, R., Giesy, J. P., Shi, W., & Yu, H. (2017). A high-throughput, computational system to predict if environmental contaminants can bind to human nuclear receptors. *Science of the Total Environment*, 576, 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.093>
- Yasin, M., Younis, A., Javed, T., Akram, A., Ahsan, M., Shabbir, R., Ali, M. M., Tahir, A., El-ballat, E. M., Sheteiwy, M. S., Sammour, R. H., Hano, C., Alhumaydhi, F. A., & El-Esawi, M. A. (2021). River tea tree oil: Composition, antimicrobial and antioxidant activities, and potential applications in agriculture. *Plants*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/plants10102105>