

Studi Penambatan Molekuler In Silico Senyawa Bioaktif *Zingiber officinale* Terhadap Reseptor 3ERT pada Kanker Payudara

Syahrizal Husni Mubarak Malawat¹, Winda Piskariannisa², Nadila Aulia³, Najwa Khalisa⁴, Rizki Rahmadi Pratama⁵, Muhammad Fauzi⁶, M. Hasan Andryanto⁷, Aris Fadillah⁸

^{1,2,3,4,5,7}Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al-banjari Banjarmasin, Indonesia

^{6,8}Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al-banjari Banjarmasin, Indonesia

Alamat: Jl. Adhyaksa No.2 Kayutangi Banjarmasin, Kalimantan Selatan 70123

Korespondensi penulis: rizkirahmadip@uniska-bjm.ac.id

Abstract. Breast cancer represents a significant public health challenge in Indonesia, accounting for the highest incidence with 68,858 new cases annually (16.6%). This study aimed to evaluate the therapeutic potential of bioactive compounds derived from *Zingiber officinale* (ginger) as anticancer agents, specifically against estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer through the inhibition of estrogen receptor alpha (ER α). Utilizing molecular docking simulations, six active ginger compounds were assessed against the 3ERT receptor. Dihydrocurcumin and tetrahydrocurcumin were identified as the most promising candidates, exhibiting superior binding affinities of -8.091 kcal/mol and -7.565 kcal/mol, respectively, indicative of stable ligand-receptor interactions. A complementary in silico pharmacokinetic evaluation using pkCSM for zingerone, dihydrocurcumin, and tetrahydrocurcumin revealed favorable ADMET profiles, characterized by good intestinal absorption, adequate tissue distribution, low toxicity, and non-mutagenicity. Collectively, these findings underscore the significant potential of these ginger-derived compounds as promising lead candidates for the development of natural product-based breast cancer therapies

Keywords: Breast Cancer, *Zingiber Officinale*, Molecular Docking, 3ERT, Ginger

Abstrak. Kanker payudara merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di Indonesia, menyumbang insiden tertinggi dengan 68.858 kasus baru setiap tahun (16,6%). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi terapeutik senyawa bioaktif dari *Zingiber officinale* (jahe) sebagai agen antikanker, khususnya terhadap kanker payudara positif reseptor estrogen (ER+) melalui penghambatan reseptor estrogen alfa (ER α). Dengan menggunakan simulasi molecular docking, enam senyawa aktif jahe dievaluasi terhadap reseptor 3ERT. Dihidrokurkumin dan tetrahidrokurkumin teridentifikasi sebagai kandidat paling menjanjikan, menunjukkan afinitas pengikatan superior masing-masing sebesar -8,091 kcal/mol dan -7,565 kcal/mol, yang mengindikasikan interaksi ligan-reseptor yang stabil. Evaluasi farmakokinetik in silico komplementer menggunakan pkCSM untuk zingeron, dihidrokurkumin, dan tetrahidrokurkumin mengungkapkan profil ADMET yang menguntungkan, ditandai dengan absorpsi usus yang baik, distribusi jaringan yang memadai, toksitas rendah, dan non-mutagenitas. Secara kolektif, temuan ini menggarisbawahi potensi signifikan senyawa turunan jahe ini sebagai kandidat utama yang menjanjikan untuk pengembangan terapi kanker payudara berbasis produk alami.

Kata kunci: Kanker Payudara, *Zingiber officinale*, Molecular Docking, 3ERT, Jahe

Received: January 15, 2026; Revised: January 28, 2026; Accepted: January 28, 2026; Online Available: January 30, 2026; Published: January 30, 2026;

*Corresponding author, e-mail address: rizkirahmadip@uniska-bjm.ac.id

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara atau yang juga dikenal sebagai *carsinoma mammae*, adalah salah satu kondisi ganas pada payudara pada wanita yang timbul dari sel epitel duktal (saluran susu) atau lobulus (kelenjar penghasil susu). Hal ini terjadi ketika terjadi perubahan abnormal pada sel yang kehilangan kemampuannya untuk mengatur pertumbuhan, yang berkembang dengan cepat, tumbuh tanpa terkendali, dan menyebar ke organ lain melalui metastasis (Łukasiewicz *et al.*, 2021). Penyakit ini terjadi pada wanita di seluruh dunia, 2,3 juta kasus baru dan 685.000 kematian dilaporkan pada tahun 2020 (Bray *et al.*, 2024). Prevalensi tertinggi terjadi di negara-negara maju, sementara lebih banyak kematian terjadi di negara berkembang karena mekanisme diagnosis dan terapi yang tidak efisien. Di Indonesia, kanker ini menduduki peringkat tertinggi dengan 68.858 kasus baru (16,6%) dan lebih dari 22.000 kematian pada tahun yang sama (Kementerian Kesehatan RI, 2021).

Kanker payudara, terutama yang tipe ER+, tumbuh karena stimulasi proliferasi sel oleh hormon estrogen melalui ikatan reseptor estrogen. ER α , dengan kode struktur PDB ID: 3ERT, memainkan peran penting dalam regulasi transkripsi gen yang mendorong pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, menyerang ER α menjadi strategi utama dalam terapi hormonal untuk kanker payudara (Lakshmi *et al.*, 2022). Pentingnya bahan alam sebagai alternatif dalam terapi kanker semakin mendapat perhatian. Herbal, termasuk *Zingiber officinale* (jahe), digunakan dalam sistem pengobatan tradisional dan memiliki potensi sebagai agen antikanker. Studi menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam jahe bersifat antiproliferatif terhadap sel kanker (Sari & Nasuha 2021).

Zingiber officinale (jahe) mengandung banyak zat bioaktif, yang dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antikanker (Faradila *et al.*, 2024). Beberapa zat utama jahe seperti z-citral, fenilalamin, isoleusin, dihidrokurkumin, zingeron, dan tetradihidrokurkumin telah terbukti memiliki aktivitas antikanker dengan cara menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, dan menghambat angiogenesis pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara. Sebagai contoh, zingerone menghambat pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi. Aktivitas tersebut menjadikan zat-zat jahe ini kandidat kuat untuk dikembangkan sebagai agen kemopreventif atau agen terapeutik pendukung terhadap kanker pada manusia (Famurewa *et al.*, 2025).

Pendekatan *in silico* seperti *molecular docking* menawarkan prediksi interaksi yang efektif dan murah antara senyawa bioaktif dan target protein. Metode ini memungkinkan para peneliti menskrining kandidat senyawa potensial untuk tahap berikutnya yang melibatkan pengujian secara laboratorium, sehingga mempercepat seluruh proses penemuan obat. Adapun dalam penelitian ini, *molecular docking* bisa dipakai untuk mengevaluasi afinitas senyawa jahe terhadap reseptor ER α (3ERT) (Nurlelasari *et al.*, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dari *Zingiber officinale* terhadap reseptor estrogen alfa (ER α) dengan kode PDB ID: 3ERT menggunakan pendekatan *molecular docking*, guna menilai potensi senyawa tersebut sebagai agen antikanker payudara.

2. METODE PENELITIAN

Alat

Penelitian ini dilaksanakan dengan dukungan perangkat keras berupa laptop HP 14S-DQ3110TU, yang dikonfigurasi dengan prosesor Intel® Celeron® N4500 yang memiliki frekuensi burst hingga 2.8 GHz, cache L3 4 MB, 2 core, dan 2 thread. Perangkat ini juga dilengkapi dengan kartu grafis Intel® UHD Graphics dan memori RAM 4 GB DDR4-2933 MHz. Untuk mendukung analisis komputasi, perangkat lunak yang digunakan mencakup ChemDraw 2D dan ChemDraw 3D untuk manipulasi struktur molekuler, AutoDockTools untuk simulasi penambatan molekuler, Discovery Studio untuk preparasi dan visualisasi makromolekul, serta akses ke Web Protein Data Bank (PDB) sebagai sumber basis data struktur protein.

Bahan

1. Ligand uji

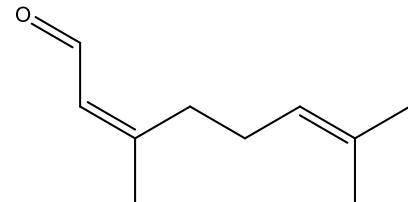
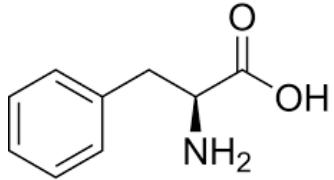
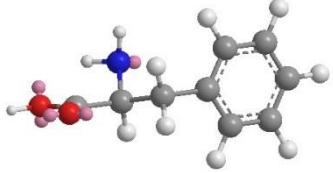
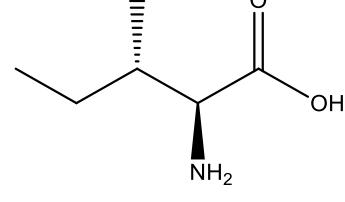
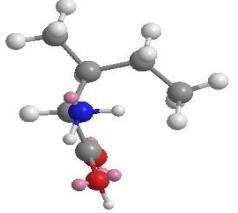
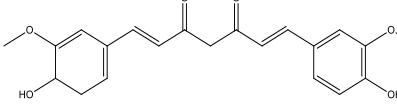
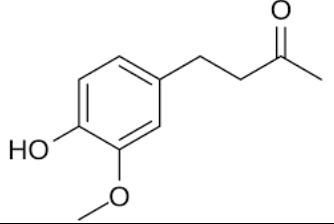
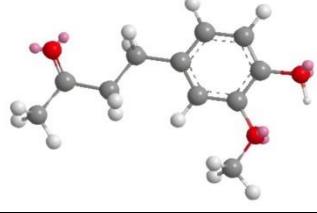
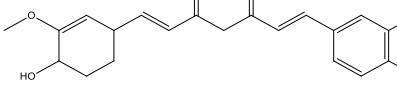
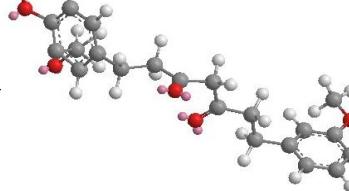
Bahan uji pada table 1 yang digunakan adalah struktur dua dan tiga dimensi dari tanaman jahe yaitu senyawa z-citral, fenilalamin, isoleusin, dihidrokurkumin, zingeron, dan tetradihidrokurkumin yang diperoleh dari artikel (Lu *et al.*, 2022)

2. Struktur dua dan tiga dimensi protein target

Bahan yang digunakan adalah struktur dua dan tiga dimensi (2D dan 3D), terlihat pada gambar 1, dari reseptor 3ERT *Human Estrogen Receptor Alpha Ligand-Binding*

Domain in Complex with 4-Hydroxytamoxifen dengan kode PDB ID : (<https://www.rcsb.org/>).

Tabel 1. Senyawa Uji

No	Senyawa	Struktur 2D	Struktur 3D
1	Z-citral		
2	Phenylamine		
3	Isoleucine		
4	Dihydrocurcumin		
5	Zingerone		
6	Tetrahydrocurcumin		



Gambar 1. Struktur reseptor 3ERT diunduh dari protein data bank (PDB), dengan kode PDB ID: 3ERT

Penelitian ini menguraikan studi penambatan molekuler untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa tanaman jahe dan protein reseptor 3ERT. Senyawa ligan dari tanaman jahe diperoleh berdasarkan penelitian Lu *et al.* (2022). Struktur 2D dan 3D ligan kemudian dibuat menggunakan perangkat lunak ChemDraw 2D dan ChemDraw 3D, dan disimpan sesuai dengan nomenklatur masing-masing. Untuk struktur reseptor, protein 3ERT diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) menggunakan kode PDB ID: 3ERT. Reseptor 3ERT selanjutnya dipreparasi menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio* untuk memastikan kesesuaian untuk penambatan, dan disimpan dalam format PDB.

Proses penambatan molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDockTools, sebuah program terintegrasi yang memfasilitasi prediksi interaksi ligan-protein, penentuan situs aktif pengikatan, dan prediksi model pengikatan. Preparasi molekul dalam AutoDockTools meliputi penambahan muatan Kollman dan atom hidrogen polar pada makromolekul, yang kemudian disimpan dalam format PDBQT. Penyiapan kotak grid dilakukan dengan menetapkan koordinat pusat pada $x = 30.282$, $y = -1.913$, dan $z = 24.207$, dan file parameter grid (GPF) disimpan sebagai 'grid.gpf'. Parameter kunci untuk analisis hasil penambatan adalah Root Mean Square Deviation (RMSD) kurang dari 2 Å dan energi pengikatan (kcal/mol).

Tahap penambatan melibatkan konfigurasi makromolekul dan ligan dalam AutoDockTools, dengan parameter pencarian diatur ke algoritma genetik, dan file parameter penambatan (DPF) disimpan sebagai 'dock.dpf'. Eksekusi penambatan dilakukan melalui program autogrid4 dan autodock4 di lingkungan *command prompt*. Setelah penambatan selesai, hasil dianalisis kembali dalam AutoDockTools dengan membuka file 'dock.dlg'. Konformasi pengikatan dievaluasi, dan kompleks ligan-reseptor yang dihasilkan disimpan sebagai 'complex.pdbqt'. Visualisasi dan analisis interaksi ligan-reseptor lebih lanjut dilakukan menggunakan Discovery Studio, di mana file 'complex.pdbqt' diimpor untuk menghasilkan diagram interaksi 2D dan memvisualisasikan residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan.

Analisis ini difokuskan pada hasil *molecular docking* antara senyawa aktif dari tanaman jahe (*Zingiber officinale*) dengan reseptor estrogen α (3ERT), yang terlibat dalam perkembangan kanker payudara. Parameter utama yang diamati adalah nilai afinitas pengikatan (*binding energy*) yang mengindikasikan kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor.

Analisis ini juga mencakup penentuan jenis interaksi molekuler, seperti ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik, dan residu asam amino penting yang terlibat dalam pengikatan ligan di dalam kantong aktif reseptor. Evaluasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif jahe yang memiliki afinitas yang kuat dan interaksi yang stabil dengan 3ERT untuk pengembangan lebih lanjut sebagai kandidat anti-kanker dengan menggunakan pendekatan *in silico*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Afinitas Pengikatan dan Stabilitas Kompleks

Proses docking menghasilkan nilai energi pengikatan, yang diimprovisasi secara awal untuk memahami stabilitas dan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target. Nilai energi ikat bebas yang lebih rendah berarti lebih besar kemungkinan ligan ini berikatan dengan kuat dan stabil dengan target reseptor (Ikhtira *et al.*, 2022). Penelitian ini menguji enam senyawa dari jahe, yaitu

zingerone, dihidrokurkumin, tetrahidrokurkumin, z-citral, fenilalanin, dan isoleusin. Nilai energi pengikatan yang diperoleh setelah docking molekuler.

Tabel 2. Hasil Moleculer Docking

Senyawa	Energi Ikatan Kcal/mol	Rata-rata
<i>Z-citral</i>	-5.10	-4.879
	-5.08	
	-5.06	
	-4.91	
	-4.89	
	-4.76	
	-4.73	
	-4.71	
	-4.79	
	-4.76	
<i>Phenylanine</i>	-5.55	-5.291
	-5.55	
	-5.48	
	-5.44	
	-5.81	
	-5.09	
	-5.05	
	-4.93	
	-5.02	
	-4.99	
<i>Isoleucine</i>	-4.43	-4.147
	-4.37	
	-4.30	
	-4.23	
	-4.14	
	-4.08	
	-4.05	
	-3.93	
	-3.89	
	-4.05	
<i>Dihydrocurcumin</i>	-8.62	-8.091
	-8.20	
	-8.10	
	-7.90	
	-8.18	
	-8.15	
	-8.07	
	-7.98	
	-8.06	
	-7.65	
<i>Zingerone</i>	-5.80	-5.721
	-5.79	
	-5.72	
	-5.67	
	-5.73	
	-5.73	

	-5.71 -5.69 -5.60 -5.57	
<i>Tetrahydrocurcumin</i>	-8.73 -7.91 -7.76 -7.59 -7.76 -7.30 -7.58 -7.50 -7.13 -6.39	-7.565

Pada Tabel 2, dihidrokurkumin mencatat sisi energi pengikatan terendah sebesar -8,091 kkal/mol, diikuti oleh tetrahidrokurkumin (-7,565 kkal/mol). Ini berarti kedua molekul tersebut menunjukkan afinitas terkuat dan interaksi paling stabil untuk reseptor 3ERT, dibandingkan dengan molekul seperti zingerone dan isoleusin. Oleh karena ini, dihidrikurkumin dan tetrahidrokurkumin harus menjadi ligan yang paling mungkin untuk bertindak sebagai penghambat estrogen untuk terapi kanker payudara.

2. Evaluasi Sifat Kimia Fisik Berdasarkan Lipinski's Rule of Five

Evaluasi kelayakan suatu senyawa sebagai obat oral dilakukan dengan mempertimbangkan parameter menurut *Lipinski's Rule of Five*, yaitu:

1. Berat molekul (BM) \leq 500 Dalton
2. Log P \leq 5
3. Jumlah donor atom hidrogen (H-donor) \leq 5
4. Jumlah akseptor atom hidrogen (H-acceptor) \leq 10

Tabel 3. Parameter kimia fisik dari senyawa-senyawa

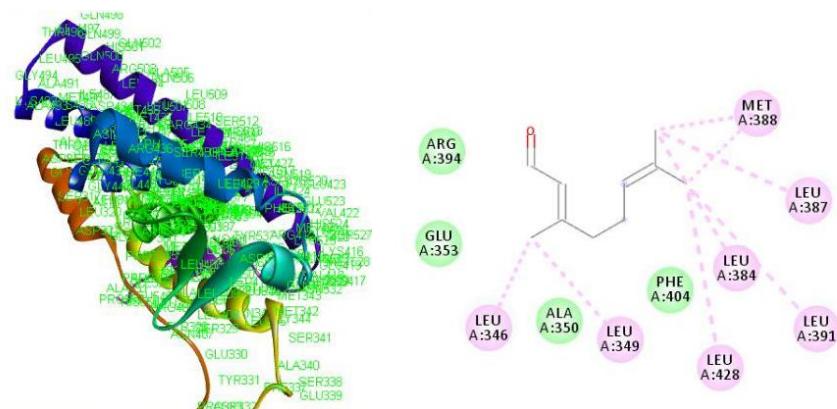
Senyawa	BM	Log P	H Donor	H Acceptor	Kepatuhan Lipinski
Z-citral	152,23	2,5	0	1	Sesuai
Phenylanin	165,19	-1,1	2	3	Sesuai
Isoleucin	131,17	-0,6	2	2	Sesuai
Dihydrocurcumin	368,38	2,8	2	5	Sesuai
Zingeron	194,23	1,9	1	3	Sesuai
Tetrahydrocurcumin	372,4	2,3	3	5	Sesuai

Seluruh senyawa yang digunakan dalam penelitian ini telah memenuhi persyaratan berdasarkan Lipinski's Rule of Five: berat molekul ≤ 500 Da, $\log P \leq 5$, *hydrogen donor* ≤ 5 , dan *hydrogen acceptor* ≤ 10 , yang menunjukkan potensi yang sangat baik untuk dikembangkan menjadi obat oral (Lipinski *et al.*, 1997). Nilai $\log P$ yang moderat memberikan keseimbangan baik antara kelarutan dalam air dan penetrasi membran yang dibutuhkan dalam proses absorpsi dalam saluran pencernaan. Oleh karena itu, senyawa seperti dihydrocurcumin dan tetrahydrocurcumin bukan hanya akan efektif terhadap target biologis, tapi juga mempunyai kelayakan farmakokinetika dasar untuk dikembangkan menjadi agen antikanker oral (Sifaiya *et al.*, 2024; Moetlediwa *et al.*, 2024).

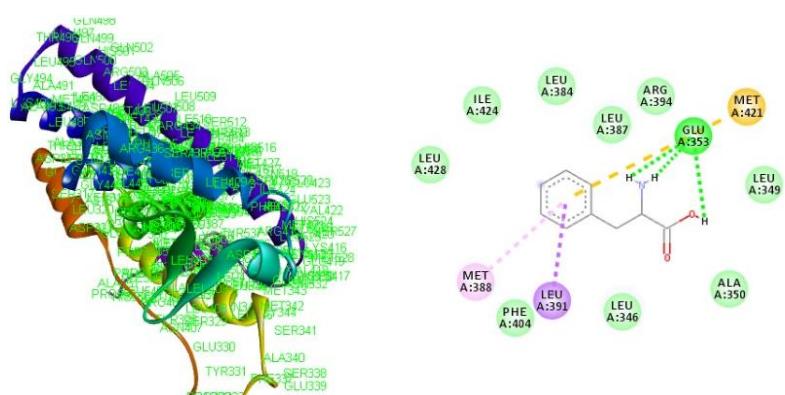
3. Interaksi Ligand-Reseptor dan Residual Asam Amino

Hasil visualisasi docking menunjukkan bahwa interaksi senyawa aktif dengan reseptor estrogen alfa tidak hanya ditentukan oleh energi pengikatan tetapi juga oleh jenis dan lokasi interaksi molekuler yang terbentuk. Beberapa senyawa seperti dihidrokurkumin, tetrahidrokurkumin, dan zingeron membentuk ikatan H dengan beberapa residu asam amino kunci, yaitu GLU 353, ARG 394, dan HIS 524, yang merupakan bagian dari kantong aktif reseptor. Ikatan H ini sangat penting untuk menstabilkan kompleks dan mengorientasikan ligan ke dalam konformasi yang tepat dengan situs aktif protein (Kai *et al.*, 2021).

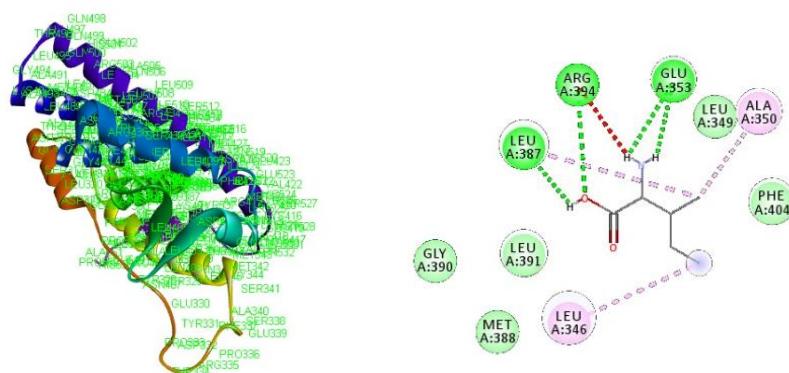
Selain itu, interaksi hidrofobik muncul dengan residu seperti LEU 346, LEU 384, dan ALA 350, yang selanjutnya menstabilkan kompleks melalui gaya van der Waals. Isoleusin dan z-sitral memiliki afinitas pengikatan yang lebih rendah dan interaksi yang terbatas, terutama hidrofobik, tanpa keterlibatan residu kritis di situs pengikatan, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini kemungkinan besar memiliki aktivitas biologis yang lebih lemah terhadap 3ERT dibandingkan dengan senyawa-senyawa superstar seperti dihidrokurkumin (Patil *et al.*, 2010).



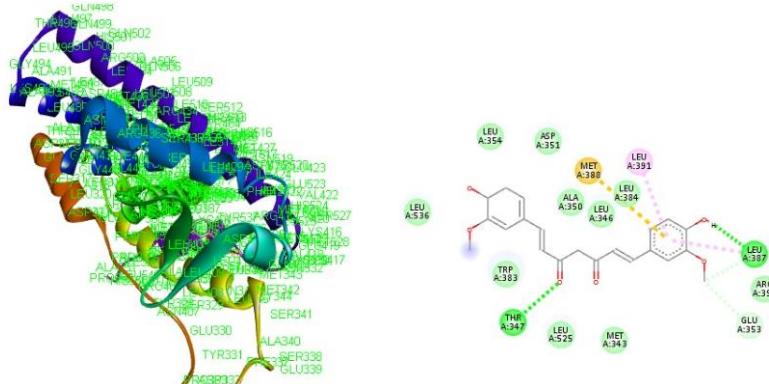
Gambar 2. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Z-citral dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*



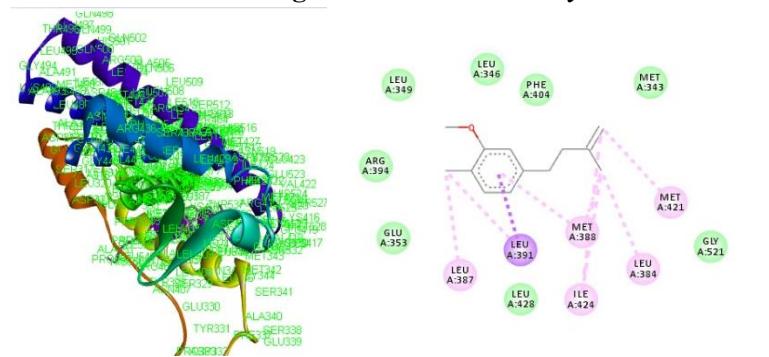
Gambar 3. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Phenylalanine dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*



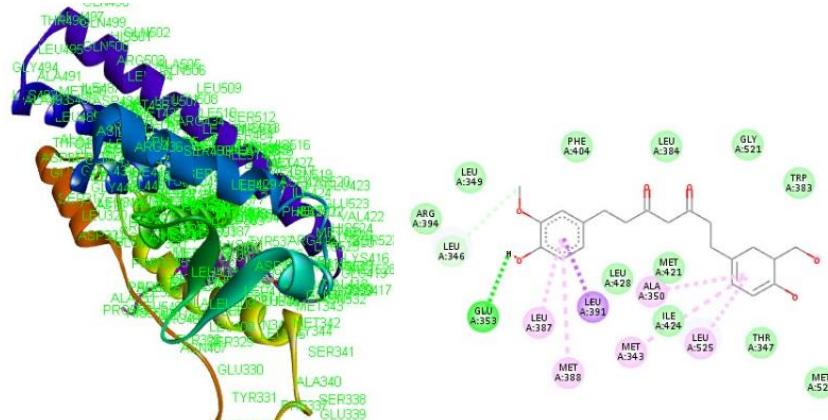
Gambar 4. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Isoleucine dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*



Gambar 5. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Dihydrocurcumin dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*



Gambar 6. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Zingerone dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*

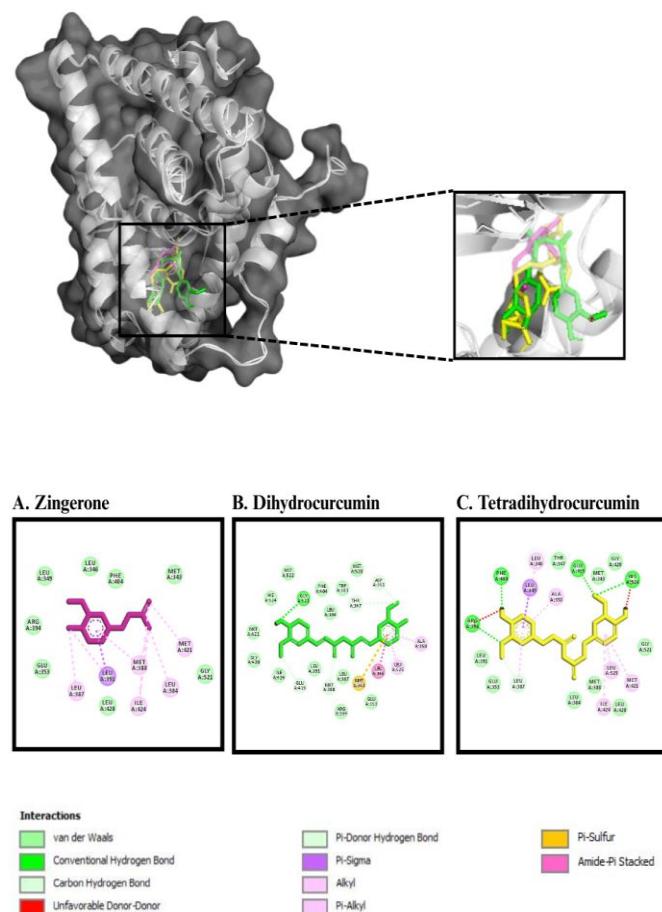


Gambar 7. Visualisasi Asam Amino kompleks dengan Tetrahydrocurcumin dari Protein Data Bank dengan Software *Discovery Studio*

4. Analisis Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas (ADMET)

Visualisasi interaksi antara senyawa aktif dan residu asam amino kunci pada kantong aktif reseptor estrogen α (3ERT) menunjukkan potensi awal yang menjanjikan dalam penghambatan target biologis terkait kanker payudara. Namun, efektivitas senyawa sebagai kandidat obat tidak hanya bergantung pada afinitas ikatan dan jenis interaksi molekul, tetapi juga pada parameter farmakokinetik dan toksikologinya di

dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi sifat Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) menggunakan metode in silico. Analisis ADMET dilakukan dengan bantuan platform berbasis web seperti pkCSM (*Pharmacokinetics Chemistry Space Modeling*) pendekatan ini telah digunakan secara luas dalam penemuan dan penyaringan awal kandidat obat karena mampu mengurangi kegagalan pada tahap pra-klinik dan klinik akibat profil farmakokinetik atau toksitas yang buruk (Pires et al., 2015). Prediksi ADMET terhadap tiga senyawa utama zingerone, dihydrocurcumin, dan tetrahydrocurcumin dilakukan untuk memperkuat hasil molecular docking sebelumnya dan menilai kelayakan farmasetik dari senyawa-senyawa tersebut. Hasil evaluasi akan memberikan gambaran komprehensif mengenai kemampuan senyawa diserap tubuh secara oral, distribusi ke jaringan target, kemungkinan metabolisme oleh enzim hati, ekskresi melalui ginjal atau empedu, serta tingkat toksitasnya.



Gambar 8. Struktur Visualisasi Kompleks Zingerone, Dihydrocurcumin, dan Tetrahydrocurcumin dalam Situs Aktif 3ERT sebagai Persiapan Analisis ADMET

Tabel 4. Hasil analisis ADMET senyawa aktif terhadap Reseptor 3ERT

ADMET	Parameter	Senyawa			Standar
		Zingerone	Dihydrocurcumin	Teteradihydricurcumin	
Absorbsi	Kelarutan dalam air	-4.056	-3.703	-3.308	> -4.0 = Dapat larut baik
	Permeabilitas CaCO ₂	1.642	1.068	0.896	> 0.90 = Sangat permeabel
	Penyerapan Usus (Manusia)	93.637%	76.863%	71.857%	> 80% = Sangat baik
	Permeabilitas Kulit	-1.288	-3.229	-3.193	< -2.5 = Permeabilitas rendah (baik untuk topikal)
	Substrat Glikoprotein P	No	Yes	Yes	No lebih baik (tidak dipompa keluar oleh P-gp)
	Penghambat Glikoprotein P I	No	Yes	No	No = tidak mengganggu transporter
Distribusi	Penghambat Glikoprotein P II	No	Yes	Yes	No = tidak mengganggu transporter
	Vdss (Manusia)	0.602	-0.209	-0.41	> 0.45 = Distribusi tinggi ke jaringan
	Pecahan tak terikat (Manusia)	0.162	0.204	0.207	> 0.1 = Cukup banyak bentuk aktif yang tersedia
	Permeabilitas BBB	0.63	-0.581	-1.031	> 0.3 = Menembus BBB
Metabolisme	Permeabilitas SSP	-1.73	-3.109	-3.402	< -3 = Tidak menembus sistem saraf pusat (baik untuk non-CNS drug)
	Substrat CYP2D6	No	No	No	No = Tidak cepat dimetabolisme
	Substrat CYP3A4	No	Yes	Yes	No = Tidak cepat dimetabolisme
	Penghambat CYP1A2	Yes	No	No	No = Aman dari interaksi obat
	Penghambat CYP2C19	No	Yes	No	No = Aman dari interaksi obat
	Penghambat CYP2C9	No	No	No	No = Aman dari interaksi obat
	Penghambat CYP2D6	No	No	No	No = Aman dari interaksi obat

	Penghambat CYP3A4	No	Yes	No	No = Aman dari interaksi obat
Ekskresi	Total Izin	0.33	0.114	1.337	> 0.3 = Ekskresi cepat
	Substrat OCT2 Ginjal	No	No	No	No = tidak mengganggu transport ginjal
Toksisitas	Toksisitas AMES	No	No	No	No = Tidak mutagenik
	Dosis Maksimum yang Dapat Ditoleransi (Manusia)	0.789	0.409	0.588	> 0.5 = Aman untuk penggunaan jangka panjang
	Penghambat hERG I	No	No	No	No = Aman untuk jantung (tidak memblokade kanal ion K ⁺)
	Penghambat hERG II	No	No	No	No = Aman untuk jantung (tidak memblokade kanal ion K ⁺)
	Toksisitas Akut Oral Tikus (LD50)	1.792	2.333	2.308	> 500 mg/kg = Kelas IV ke atas (relatif aman)
	Toksisitas Kronis Oral pada Tikus (LOAEL)	1.254	1.628	2.53	> 1.0 = Aman
	Hepatotoksis	No	No	No	No = aman pada kontak kulit
	Sensitiasi Kulit	Yes	No	No	No = aman pada kontak kulit
	Toksisitas <i>T.Pyriformis</i>	1.643	0.756	0.636	> -0.5 = rendah toksisitas
	Keracunan Ikan Kecil	0.65	0.847	2.15	> 0.5 = rendah toksisitas terhadap lingkungan perairan

Absorbsi

Kelarutan dalam air ketiga senyawa tergolong baik dengan nilai log solubilitas lebih besar dari -4, menunjukkan bahwa mereka masih tergolong dapat larut secara optimal untuk formulasi oral. Zingerone menunjukkan profil penyerapan paling ideal dengan kelarutan air -4.056 log mol/L dan tingkat penyerapan usus 93.637%, disertai

nilai permeabilitas Caco-2 mencapai 1.642 log Papp, yang jauh di atas batas minimum (0.9) untuk kategori sangat permeabel. Dihydrocurcumin dan Tetrahydrocurcumin menunjukkan penyerapan usus yang sedikit lebih rendah dari standar ideal (>80%), yakni 76.863% dan 71.857%, namun masih dapat dikategorikan cukup. Namun, keduanya merupakan substrat glikoprotein P, yang berperan sebagai transporter efflux dan dapat menghambat ketersediaan hayati senyawa aktif secara oral. Hal ini dapat menjadi tantangan dalam pengembangan sediaan oral, sebagaimana juga dijelaskan oleh Pires *et al.* (2015) bahwa interaksi dengan P-gp merupakan penyebab umum rendahnya bioavailabilitas senyawa alami.

Distribusi

Parameter distribusi ditinjau melalui nilai VDss dan kemampuan menembus sawar darah otak (BBB). Zingerone mencatat nilai log VDss sebesar 0.602, menunjukkan kemampuannya untuk tersebar luas dalam jaringan tubuh, dibandingkan dua senyawa lainnya yang mencatat nilai < 0. Sebaliknya, hanya Zingerone yang menunjukkan penetrasi BBB ($\log BB = 0.63$), yang dapat berguna untuk aplikasi CNS, namun kurang diinginkan untuk obat non-saraf karena berpotensi menimbulkan efek sistemik. Dihydrocurcumin dan Tetrahydrocurcumin tidak menembus BBB dan juga menunjukkan nilai $\log PS < -3$, mengindikasikan bahwa senyawa ini aman dari efek CNS yang tidak diinginkan, sebagaimana dinyatakan oleh Banerjee *et al.* (2018) bahwa senyawa non-CNS idealnya tidak menembus sawar saraf pusat. Ketiganya memiliki pecahan tak terikat di atas 0.1, menandakan bahwa fraksi senyawa yang tersedia aktif dalam plasma cukup tinggi.

Metabolisme

Dari segi metabolisme, ketiga senyawa bukan substrat CYP2D6, yang berarti tidak mengalami metabolisme cepat oleh jalur ini, serta cenderung lebih stabil. Namun, Dihydrocurcumin dan Tetrahydrocurcumin adalah substrat CYP3A4, enzim hati utama yang memetabolisme lebih dari 50% obat, sehingga berpotensi mengalami degradasi cepat di hati jika tidak diformulasikan dengan baik. Dalam hal inhibisi enzim, hanya Zingerone yang menghambat CYP1A2, sementara dua senyawa lainnya tidak menghambat enzim CYP utama lainnya, seperti CYP2C19, CYP2D6, dan CYP3A4. Profil ini menandakan kemungkinan rendahnya interaksi obat yang tidak diinginkan, sebuah keuntungan dalam desain farmakokinetik awal (Pires *et al.*, 2015).

Ekskresi

Berdasarkan total clearance, Tetrahydrocurcumin menunjukkan ekskresi yang paling cepat (1.337 log mL/min/kg), sementara Zingerone juga tergolong cukup (0.33), dan Dihydrocurcumin berada di bawah batas ideal. Clearance yang cepat penting untuk mencegah akumulasi toksik, namun juga harus disesuaikan dengan kebutuhan durasi aksi senyawa. Selain itu, semua senyawa bukan substrat dari OCT2 ginjal, transporter yang sering memediasi interaksi obat saat ekskresi renal, sehingga senyawa ini cenderung aman dari interaksi pada jalur ekskresi ginjal.

Toksitas

Semua senyawa menunjukkan profil toksitas yang baik. Tidak ada yang menunjukkan potensi mutagenik berdasarkan uji Ames, tidak menghambat kanal hERG tipe I dan II yang terkait dengan aritmia jantung, serta tidak hepatotoksik. Nilai LD50 seluruh senyawa di atas 1.700 mg/kg mengindikasikan klasifikasi toksitas akut rendah (kelas IV), dan nilai LOAEL yang tinggi menunjukkan bahwa efek toksik tidak muncul dalam dosis rendah. Sensitisasi kulit hanya ditemukan pada Zingerone, sementara dua senyawa lainnya aman. Selain itu, toksitas terhadap organisme air seperti *Tetrahymena pyriformis* dan ikan kecil (minnow) juga rendah, menunjukkan bahwa ketiga senyawa berpotensi ramah lingkungan dalam aplikasi farmasetik jangka panjang (Banerjee et al., 2018).

4. KESIMPULAN

Dari analisis in silico, dihidrokurkumin dan tetrahidrokurkumin dari jahe menunjukkan potensi terbaik sebagai penghambat ER α dengan energi pengikatan yang paling stabil (rata-rata -8,09 dan -7,57 kkal/mol) dan memenuhi sifat seperti obat oral (Aturan Lipinski). Senyawa-senyawa tersebut berikatan kuat dengan residu kritis (GLU353, ARG394) melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik, oleh karena itu merupakan kandidat utama yang dipertimbangkan untuk pengembangan obat kanker payudara. Dari analisis in silico, dihydrocurcumin dan tetrahydrocurcumin menunjukkan afinitas paling tinggi terhadap ER α serta profil ADMET yang baik, terutama dalam aspek toksitas dan distribusi jaringan. Zingerone unggul dalam penyerapan dan distribusi ke otak, namun perlu perhatian terhadap potensi sensitisasi kulit. Ketiga senyawa layak dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat agen

antikanker payudara berbasis jahe, dan hasil ini perlu divalidasi dengan uji laboratorium lanjutan secara in vitro dan in vivo.

DAFTAR REFERENSI

- Amalia, L. R., & Lismidiati, W. (2025). Faktor Penyebab Insiden *Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting* (CINV). *Jurnal Mitrasehat*, 15(1), 758-765. <https://doi.org/10.51171/jms.v15i1.515>
- Banerjee, P., Eckert, A.O., Schrey, A.K. & Preissner, R., 2018. *ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals*. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), pp.W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Faradila, D., Aningrum, K. R., Hakiki, F. D. N., Sa'adah, A. Z., Zahroh, U. F., Soepriandono, H., & Manuhara, Y. (2024). *Potential of Jahe Merah (Zingiber officinale) and Temu Kunci (Boesenbergia rotunda): As Stimulator of Antioxidant Enzyme Activity and Anticancer in HepG2 Cell Line*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 17(8), 3599-3606. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00562>
- Famurewa, A. C., Akhigbe, R. E., George, M. Y., Adekunle, Y. A., Oyedokun, P. A., Akhigbe, T. M., & Fatokun, A. A. (2025). *Mechanisms of ferroptotic and non-ferroptotic organ toxicity of chemotherapy: Protective and therapeutic effects of ginger, 6- gingerol and zingerone in preclinical studies*. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(5), 4747–4778. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03623-5>
- Ikhtira, D. A., Rohman, F., & Lestari, S. R. (2023). Evaluasi Senyawa Bioaktif Nasturtium Montanum Wall. Sebagai Kandidat Agen Antipiretik Terhadap Reseptor Prostaglandin Syntase 2 (PTGS2) Secara *In Silico*. *Berita Biologi*, 22(3), 323-334. <https://doi.org/10.14203/beritabiologi.v20i1.3991>
- Kai, Q. X. A., Rumengan, I. F., Lintang, R. A., Wullur, S., Sumilat, D. A., Pangkey, H., & Luntungan, H. A. (2021). Penambatan molekul glutation fauna laut

- terhadap reseptor dari beberapa penyakit virus. *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, 9(2), 53-58. <https://doi.org/10.35800/jplt.9.2.2021.34853>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Situasi penyakit kanker*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin_kanker-2021.pdf
- Lakshmi, S., Shanitha, A., Dv, S., Bs, R., Saikant, R., Sharaf, S., ... & Rajmohan, G. (2022). *Comparative differential cytotoxicity of clinically used SERMs in human cancer lines of different origin and its predictive molecular docking studies of key target genes involved in cancer progression and treatment responses*. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 3, 100080. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100080>
- Lu, F., Cai, H., Li, S., Xie, W., & Sun, R. (2022). *The chemical signatures of water extract of zingiber officinale*. *Rosc. Molecules*, 27(22), 7818.
- Lukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). *Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review*. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Moetlediwa, M. T., Jack, B. U., Mazibuko- Mbeje, S. E., Pheiffer, C., Titinchi, S. J., Salifu, E. Y., & Ramharack, P. (2024). *Evaluating the therapeutic potential of Curcumin and synthetic Derivatives: a computational approach to anti-obesity treatments*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2603. <https://doi.org/10.3390/ijms25052603>
- Nurlelasari, N., Widyana, A., Julaeha, E., Hardianto, A., Huspa, D. H. P., Maharani, R., ... & Supratman, U. (2023). Studi In Silico Aktivitas Senyawa Steroid Terhadap Antikanker Payudara Menggunakan Estrogen Alfa (ER- α). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(1), 44-52. <https://doi.org/10.20961/alchemy.19.1.62384.44-52>

- Patil, R., Das, S., Stanley, A., Yadav, L., Sudhakar, A., & Varma, A. K. (2010). Optimized hydrophobic interactions and *hydrogen bonding at the target-ligand interface leads the pathways of drug-designing*. *PLoS one*, 5(8), e12029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012029>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: *Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Sari, D., & Nasuha, A. (2021). kandungan zat gizi, fitokimia, dan aktivitas farmakologis pada jahe (*Zingiber officinale* Rosc.). *Tropical Bioscience: Journal of Biological Science*, 1(2), 11-18. <https://doi.org/10.32678/tropicalbiosci.v1i2.5246>
- Sifaiya, L., Hasan, R., & Choirunniza, A. N. (2024). Kajian molekular docking, farmakokinetik dan toksisitas tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap target terapi antidepresan. *Pharmasipha: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 26-40. <http://dx.doi.org/10.21111/pharmasipha.v5i1.5073>