



Studi in Silico Senyawa Aktif Rimpang Jahe (Zingiberis Officinalis Rhizoma) sebagai Antikanker Payudara terhadap Progesterone Receptor

Shafa Shaomi Maharani^{1*}, Ratnadani Amalia Safitri², Khalisa Wahidani

Aufhanggi³, Amira Hasna Azis⁴, Sasha Nurhalisa⁵

¹⁻⁵Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Alamat: Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45363

Korespondensi penulis: shafa21008@mail.unpad.ac.id*

Abstract. Breast cancer is one of the highest causes of death worldwide. Breast cancer is a malignant tumor that attacks the breast tissue which consists of the mammary glands (milk-making glands), glandular ducts (milk ducts), and breast supporting tissues. This study aims to look at the interaction of ginger compounds against progesterone receptors as anticancer of the breast. This research method includes Lipinski prediction, admetox prediction, pharmacophore screening, and molecular docking. Lipinski's prediction results show that of the 15 compounds tested, only 13 compounds were obtained that fulfilled the Lipinski rule. Admethox prediction results showed that the compounds with the best HIA, CaCO₂, PPB, and BBB values were Zingiberene, beta-carotene, and Zingiberenol. The pharmacophore screening results showed model 8 as the best model with an AUC value of 100%, namely 0.71. From the results of molecular docking, it was found that Zingiberenol compound is the best drug candidate with the lowest binding energy value and KI value, namely -8.38 kcal/mol and 4.36 μ M with van der waals bonds that occur in the Phe778 amino acid residue.

Keywords: Anticancer, Ginger, Molecular Docking, Progesterone Receptor.

Abstrak. Kanker payudara adalah salah satu penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia. Kanker payudara termasuk salah satu tumor ganas yang menyerang jaringan payudara yang terdiri atas saluran kelenjar (saluran air susu), jaringan penunjang payudara, dan kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu). Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi senyawa jahe terhadap reseptor progesteron sebagai antikanker payudara. Metode penelitian ini meliputi prediksi Lipinski, prediksi admetoks, penapisan farmakofor, dan penambatan molekul. Hasil prediksi Lipinski menunjukkan dari 15 senyawa yang diuji hanya diperoleh 13 senyawa yang memenuhi aturan Lipinski. Hasil prediksi admetoks menunjukkan senyawa dengan nilai HIA, CaCO₂, PPB, dan BBB paling baik adalah Zingiberene, beta-caroten, dan Zingiberenol. Hasil penapisan farmakofor menunjukkan model 8 sebagai model terbaik dengan nilai AUC 100% yaitu 0,71. Dari hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa Zingiberenol merupakan kandidat obat yang paling baik dengan nilai *binding energy* serta nilai KI paling rendah yaitu sebesar, -8.38 kkal/mol dan 4.36 μ M dengan ikatan van der waals yang terjadi pada residu asam amino Phe778.

Kata kunci: Antikanker, Jahe, Reseptor Progesteron, Penambatan Molekul

1. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia. Dilansir dari data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus. Dimana 70% dari total kasus baru dideteksi pada tahap lanjut (Kemenkes RI, 2022). Kanker payudara merupakan salah satu tumor ganas yang menyerang jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar susu (kelenjar pembuat air susu), saluran kelenjar (saluran air susu), dan jaringan penunjang payudara. Kanker payudara menyebabkan sel dan jaringan payudara berubah bentuk menjadi abnormal dan bertambah banyak secara tidak

terkontrol (*American Cancer Society*, 2017). Pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali disebabkan kerusakan *deoxyribose nucleic acid* (DNA) sehingga menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel.

Pasien yang didiagnosis menderita kanker seringkali mengalami penurunan kualitas hidup karena efek samping terkait kanker. Kemoterapi adalah pendekatan alternatif yang efektif untuk mencegah kanker berkembang dan memberantasnya. Namun, banyak pasien yang menerima kemoterapi mengalami efek samping seperti mual, muntah, lesu, dan penyerapan oral yang buruk. Oleh karena itu, bahan aktif baru yang efektif melawan kanker terus dicari dan dikembangkan lebih lanjut (*Dona et al.*, 2017).

Upaya guna mencegah serta menangani kanker payudara masih alami hambatan yang cukup besar di dunia medis. Walaupun banyaknya jenis terapi termasuk radiasi, kemoterapi, dan terapi hormonal sudah dimanfaatkan, semua memiliki dampak negatif yang serius. Kesuksesan pengobatan biasanya menyesuaikan pada tingkat keparahan kanker hingga respons tubuh terhadap metode terapi itu. Oleh karena itu, pendekatan lain secara lebih aman, ekonomis, serta tetap mempunyai efektivitas tinggi menjadi sangat diperlukan. Salah satu bentuk pendekatan ini yakni pemanfaatan kandungan bioaktif dari tanaman obat alaminya. Bahan alami dari tumbuhan mempunyai potensi guna berinteraksi dengan target biologis dengan spesifik tanpa merusak sel tubuh lainnya (*Marselina*, 2022).

Jahe (*Zingiberis officinalis Rhizoma*) yaitu tanaman tradisional yang telah dikenal luas punya khasiat untuk kesehatan. Rimpang jahe memiliki kandungan senyawa bioaktif termasuk *gingerol*, *shogaol*, serta *zingeron* yang mempunyai beragam aktivitas biologis. Komponen-komponen inipun sudah lama dipakai dalam pengobatan herbal untuk menyelesaikan masalah seperti mual, peradangan, serta gangguan sistem pencernaan. Sementara itu, senyawa dalam jahe juga memperlihatkan sifat antioksidan serta antiinflamasi dengan cukup kuat. Karakteristik itu menjadikan jahe sebagai kandidat ideal guna dikaji lebih jauh dalam pengobatan banyaknya penyakit kronis, seperti kanker. Potensi kerja senyawa herbal bagi target molekuler tubuhnya membuka ruang terhadap pengembangan agen terapi baru (*Tahir et al.*, 2024).

Pada konteks kanker payudara, strategi molekuler bisa terfokus pada penghambatan fungsi reseptor progesteron dengan ikut memacu pertumbuhan sel kanker. Penargetan reseptor khusus menghadirkan peluang dalam menciptakan terapi yang lebih selektif dan minim efek samping. Dengan demikian, penting agar mengevaluasi senyawa yang mempunyai kemampuan mengikat reseptor ini dengan efektif. Perkembangan teknologi digital bisa saja penggunaan metode *in silico* saat mensimulasikan dan

memperkirakan interaksi senyawa secara akurat. Lewat pendekatan ini, potensi serta kekuatan interaksi antara senyawa hingga target molekul bisa dianalisis tanpa eksperimen biologis langsung. Metode inipun bisa saja penyaringan awal senyawa-senyawa prospektif dengan efisien dan ekonomis (Gondokesumo & Rasyak, 2024).

Studi *in silico* sebagai tahap permulaan yang krusial di proses penemuan obat-obatan modern. Cara inipun menggunakan teknologi perangkat lunak berbasis struktur tiga dimensi ligan serta protein target dalam menilai kemungkinan interaksi molekuler. Dengan data struktur reseptor dengan akurat, dilaksanakan simulasi *docking* dalam menilai seberapa baik senyawa bisa menempati serta berinteraksi pada situs aktif protein tersebut. Perolehan simulasi membantu saat mengidentifikasi senyawa dengan paling potensial guna dikembangkan sebagai agen terapi. Senyawa miliki kandungan dalam jahe dapat diseleksi lewat simulasi ini untuk melihat efek penghambatannya bagi reseptor progesteron. Apabila perolehannya menjanjikan, maka senyawa itu dapat diarahkan sebagai bahan dasar pada pengembangan terapi kanker payudara berbasis alaminya (Elekofehinti *et al.*, 2025).

Pemanfaatan sumber daya alam, utamanya pada tanaman obat lokal, yakni langkah strategis dalam membuat inovasi di bidang farmasi. Indonesia yang punya kekayaan hayati tropis menyimpan berbagai tanaman dengan potensi terapeutiknya yang belum banyak diteliti. Pemanfaatan tanaman termasuk jahe tak hanya menghadirkan dampak positif untuk kesehatan, tetapi juga memotivasi ekonomi lokal serta kelestarian lingkungan. Dengan kajian ilmiah yang mendalam, nilai yang berguna dari tanaman ini bisa menaikkan tingkatan dalam industri kesehatan modern. Teknologi *in silico* sebagai alat bantu penting dalam menjembatani pemanfaatan tanaman obat dengan ilmiah serta sistematis. Harapan selanjutnya, metode ini dapat mengaitkan praktik pengobatan tradisional bersama inovasi medis masa sekarang untuk pengobatan kanker payudara (Amalia *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilaksanakan dari (Lukiyono 2022) terkait Pengaruh Aromaterapi Jahe (*Zingiber officinale*) bagi Mual Muntah Pasien Kanker Pasca Kemoterapi, penelitian inipun terfokus pada pemanfaatan aromaterapi jahe menjadi intervensi nonfarmakologis. Penelitian inipun menilai efektivitas aromaterapi dengan menurunkan keluhan mual serta muntah akibat kemoterapi. Selain itu, penelitian yang sedang dilaksanakan menitikberatkan bagi pasien kanker payudara menjadi subjek utama. Perbedaan letaknya pada fokus objek penelitian, di mana penelitian terdahulu meliputi pasien kanker dengan umumnya, sedangkan penelitian ini secara spesifik bagi penderita kanker payudara. Sementara itu, lokasi dan jadwal penelitian juga berbeda, di mana

penelitian ini dilakukan di tahun 2025. Dengan demikian, penelitian ini memperbanyak hasil studi awalnya melalui pendekatan dengan lebih terarah dan spesifik bagi jenis kanker tertentu. Oleh sebab itu, penelitian ini diinginkan bisa memberikan kontribusi baru saat mengelola gejala mual serta muntah pada pasien kanker payudara pasca kemoterapinya.

Hormon steroid seks estrogen dan progesteron adalah komponen utama terapi penggantian hormon (TSH). Selama dekade terakhir, TSH telah digunakan, awalnya hanya untuk penggunaan jangka pendek, sebagai pengobatan pencegahan jangka panjang terhadap berbagai penyakit yang mungkin terkait dengan penurunan hormon steroid seks yang terkait dengan menopause. Beberapa data dari uji klinis jangka panjang menunjukkan bahwa TSH tidak membantu mencegah kejadian kardiovaskular. Selain itu, penggunaan TSH dalam jangka panjang meningkatkan risiko kanker payudara. Seperti hormon lainnya, estrogen dan progesteron bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor di organ targetnya. Reseptor estrogen ditemukan di membran inti sel target sedangkan reseptor progesteron ditemukan di sitoplasma sel target (Suparman, E., 2014).

Progesteron masuk ke dalam sel melalui proses difusi. Terdapat 2 jenis reseptor progesteron, yaitu progesteron *receptor* A (PRA) dan progesteron *receptor* B (PRB). Diduga bahwa PRA menghambat efek PRB, dan inhibisi tersebut ternyata meluas hingga memengaruhi estrogen (Suparman, E. 2014). Reseptor progesteron (PR) adalah regulator utama dalam jaringan reproduksi wanita yang mengontrol proses perkembangan serta proliferasi dan diferensiasi selama siklus reproduksi dan kehamilan. Reseptor progesteron berperan penting dalam mengetahui pertumbuhan sel kanker payudara karena pada kanker payudara terjadi ketidakseimbangan antara rasio *isoform* protein PR yaitu PRA dan PRB yang memiliki kapasitas berbeda dalam mengaktifkan gen target yang didominasi oleh PRA. Reseptor progesteron mengatur ekspresi jaringan gen untuk mengontrol perkembangan, diferensiasi, dan proliferasi jaringan target serta proses patologis pada kanker berbasis endokrin (SITASII). Jahe (*Zingiber officinale Rosc.*) adalah salah satu tanaman rempah-rempah yang berasal dari Asia Selatan dan telah tersebar luas ke seluruh dunia, termasuk Indonesia. Berdasarkan hasil uji fitokimia terhadap ekstrak total metanol dari rimpang jahe, jahe memiliki kandungan banyak kelompok senyawa metabolit sekunder, diantaranya alkaloid, flavonoid, fenolik, triterpenoid, dan saponin. Kandungan flavonoid pada rimpang jahe mempunyai manfaat sebagai analgesik, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antibiotik, anti alergi, dan diuretik (Sari & Nasuha, 2021).

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan diantaranya komputer dengan sistem Microsoft Windows, *Software* LigandScout, Discovery Studio, dan Autodock, serta koneksi internet. Bahan yang digunakan adalah struktur molekul senyawa aktif dari tanaman rimpang jahe (*Zingiberis officinale Rhizoma*) serta protein target 1A28 yang diunduh dari website resmi Protein Data Bank (PDB).

Prediksi *Lipinski*

Prediksi *Lipinski Rules of Five* dilakukan dengan mencari semua senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman rimpang jahe (*Zingiberis officinale Rhizoma*). Setelah itu, melakukan pemodelan molekul senyawa uji dengan mengubah struktur molekul dua dimensi senyawa uji menjadi tiga dimensi menggunakan *Software* Chem3D, LigandScout, Hyperchem. Pemodelan senyawa 2D menggunakan *input* data *Canonical SMILES* dari masing-masing senyawa aktif pada *website* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> ke *website* <http://www.swissadme.ch/index.php> untuk kemudian menyimpan strukturnya dalam format .png. Kemudian, melakukan prediksi sifat fisikokimia masing-masing senyawa melalui situs SwissADME berupa berat molekul, MlogP, ikatan hidrogen donor, dan ikatan hidrogen akseptor. Menganalisis hasil dan menentukan senyawa uji mana saja yang masuk ke dalam aturan *Lipinski Rules of Five*.

Prediksi Admetoks

Prediksi Admetoks atau ADME/Tox dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui daripada prediksi sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas suatu senyawa. Prediksi Admetoks ini dilakukan dengan menggunakan *website* PreADMET <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/> pada browser seperti google chrome atau mozilla firefox, pada *website* ini terdapat fitur “*ADME Prediction*” dan “*Toxicity Prediction*”, keduanya sama-sama dilakukan. Penggunaannya sangat sederhana, tekan menu “*ADME Prediction*” kemudian menggambarkan struktur senyawa yang akan di prediksi pada *box* yang telah disediakan hingga diperoleh hasil berupa (HIA) *Human Intestinal Absorption*, CaCO-2, (PPB) *Plasma Protein Binding*, (BBB) *Brain-blood Barrier* dan pada “*Toxicity Prediction*” didapatkan data berupa mutagen dan karsinogen.

Penapisan Farmakofor

Melakukan preparasi *database* dengan membuat *database active* dan *decoy* serta *database* senyawa uji. Preparasi *database active* dan *decoy* dilakukan dengan membuat *database active* dan *decoy* dengan mengunduhnya terlebih dahulu di <https://dude.docking.org/targets>, membuka file yang telah diunduh menggunakan *ligandscout* pada “*ligand based perspective*”, lalu mengubah semua tipe *decoy* dan *active* menjadi “*training*” dan simpan *database* dengan format *.ldb*.

Preparasi senyawa uji dilakukan dengan menekan “*restore default*” pada bagian “*file*” untuk mengatur ulang *ligandscout* pada laman semua atau kosong, menekan “*ligand based perspective*”, memasukkan satu persatu senyawa uji menggunakan fitur “*Insert*”, mengubah semua tipe senyawa uji menjadi “*Test*”, dan simpan dengan format *.ldb*.

Setelah *database active* dan *decoy* serta *database* senyawa uji telah didapatkan, melakukan pemodelan farmakofor dengan membuka *Ligandscout* dan menekan “*restore default*” pada bagian “*File*” untuk mengatur ulang *ligandscout* pada laman semua atau kosong, membuka file *database active* yang telah disiapkan sebelumnya dan pastikan semua telah diminimisasi, menekan “*cluster*” untuk membuat *cluster* pada semua senyawa, menekan “*ok/next*” pada setiap senyawa, tahap pop-up yang diminta lalu setelah *cluster* terbuat, urutkan senyawa dengan menekan kolom “*cluster id*” dan ubah tipe dari *training* menjadi *ignored* dan sisakan satu saja yang tipenya *training*, setelah mendapatkan 1 tipe *training* di setiap *cluster*, tekan “*Create Pharmacophore*” dan tunggu hingga didapatkan 1-10 model farmakofor dan simpan dalam bentuk *.pmz*. 10 model yang telah didapatkan kemudian divalidasi dengan memindahkan 10 model farmakofor dengan fitur “*copy to other perspective*” ke “*screening perspective*”, memasukan *database active* dan *decoy* dengan menekan “*load screening database*”, menandai *database active* dengan warna hijau dan *decoy* dengan warna merah, melakukan *screening* dengan menekan tombol “*perform screening*”, melihat plot kurva ROC dengan menekan tombol “*plot ROC Curve*” pada kesepuluh model dan pilih ROC yang terbaik, pada *Screening Perspective*, masukan *database* senyawa uji dengan menekan “*Load Screening Database*”, memberi tanda hijau pada *database* senyawa uji dan menghilangkan tanda warna pada *database* lain, memindahkan model terbaik ke “*screening perspective*” pada “*ligand based perspective*”, kemudian “*perform screening*” dan menunggu hingga didapatkan senyawa yang hit.

Penambatan Molekul

Pengujian diawali dengan mengunduh *Software* BIOVIA Discovery Studio, Autogrid4, Autodock4, dan AutoDock Tools-1.5.6. Diinstal *Software* Autogrid4 dan Autodock4 pada perangkat yang digunakan dan menaruhnya di folder yang sama dengan ligan yang diberi nama *working_folder*.

Kemudian, dilakukan pemisahan ligan alami dan reseptor target. Pada laman <http://www.rcsb.org/> makromolekul (reseptor) 1A38 diunduh menggunakan format .pdb. Tekan *file tab* pada *Software* BIOVIA Discovery Studio, lalu buka file 1A38. Kemudian, dipisahkan reseptor dengan ligan serta menghapus molekul air pada reseptor. Ligan disiapkan dengan prosedur yang sama dengan persiapan reseptor, masing-masing file disimpan dalam format .pdb pada folder yang sebelumnya telah dibuat.

Kemudian, dilakukan preparasi ligan. Ligan atau Senyawa yang diuji dalam penelitian ini merupakan senyawa flavonoid yang sudah memenuhi syarat *farmakofor* yaitu *beta-caroten*, *Zingiberene*, dan *Zingiberenol* serta obat pembanding yaitu *Tamoxifen* dan *Mifepristone* dan juga ligan alami dari reseptor yaitu STR. Ligan digambar ulang dengan menggunakan program ChemDraw® Ultra 12.0 dan diminimasi energi menggunakan program Chem3D® Pro 12.0 kemudian disimpan dengan format .pdb.

Software AutoDockTools-1.5.6 dibuka, dan dipilih *read molecule ligand.pdb* pada File tab. Selanjutnya, dipilih *Compute Gasteiger* yang tersedia pada *charges* dalam Edit tab. Pada edit tab, ditambahkan hidrogen dengan memilih *all hydrogens* dan dilakukan pengaturan *merge non polar*. Ligan yang telah siap kemudian disimpan dengan format .pdbqt pada folder yang telah dibuat. Pada *Software* AutoDockTools-1.5.6, dilakukan preparasi protein dengan ditambahkan muatan kollman dan atom hidrogen polar. Protein yang telah disiapkan kemudian disimpan dengan format nama “Ligan_Uji_Nama Senyawa” dan tipe file .pdbqt pada folder yang telah dibuat.

Kemudian, dilakukan validasi metode dengan cara *Redocking* menggunakan perangkat lunak AutoDockTools. Analisis yang digunakan untuk mengevaluasi hasil validasi adalah nilai RMSD. Dilakukan pengaturan *grid box* dengan aplikasi yang sama Autodock 4.0. Pertama - tama kombinasikan file ligan dengan *reseptor.pdbqt* dengan cara mengklik File, *Read Molecule*, *File .pdbqt receptor* dan *ligan*, lalu klik *open*. Setelah itu, pilih reseptor untuk diatur dengan *grid box* nya, klik *Grid* lalu *Macromolecules* lalu *Choose* lalu *Choose Receptor* lalu *Select molecule* lalu *Yes*, dan klik Ok. Lalu, pilih ligan untuk diatur *grid box* nya dengan mengklik *Grid*, *Set map types*, *Choose ligand*, *Choose ligand name*, *Select ligand*. Selanjutnya atur *grid box* dengan mengklik *Grid*, *Grid box*,

Center, Center on ligand dan mencatat data yang ada. Kemudian, menyimpan parameter dengan format *name dock.gpf*.

Pada simulasi penambatan molekuler dilakukan proses *docking* antara protein reseptor 1A38 dengan senyawa uji menggunakan Autogrid4 dan Autodock4. Hal pertama yang harus dilakukan adalah memilih reseptor untuk proses *docking* dengan mengklik *option docking, macromolecules, set rigid filename, choose file.pdbqt receptor*, dan klik *open*. Selanjutnya, pilih ligan dengan cara mengklik *option docking, ligand, choose, choose ligand name, select ligand*, dan klik *Accept*. Setelah itu mengatur parameter dengan cara mengklik *option Docking, search parameter, genetic Algorithm, set parameter, accept, docking parameter*, dan klik *Accept*. Setelah itu disimpan dengan format *dock.gpf*. Kemudian, melakukan proses *docking* dengan *Command Prompt*. Pertama buka folder *docking* dan pastikan kedua file telah berada di dalam folder yang sama, yaitu Autodock 4 dan Autogrid 4. Lalu, buka CMD dengan mengetik pada *Address Bar* di dalam folder tersebut. Setelah itu, sistem *grid* diproses dengan cara mengklik *option autogrid4 -p dock.gpf -l dock.glg*, enter dan tunggu hingga selesai. Lalu sistem *docking* diproses dengan cara mengklik *autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg*, enter dan tunggu hingga selesai. Setelah selesai, jangan lupa untuk didokumentasikan agar tidak ada kesalahan pada tahap selanjutnya. Setelah itu, melakukan analisis hasil *docking*. Hal pertama yang dilakukan adalah menganalisis ligan dengan cara mengklik *Analyze, dockings, open, open dlg file*, dan melihat data *clustering* histogram dari file tersebut dan menginterpretasi data.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Prediksi Lipinski Rules of Five

Tabel 1. Hasil Prediksi Lipinski Rule of Five

No	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1	Gingerol	294.39 g/mol	2.14	2	4	Memenuhi
2	Shogaol	276.36 g/mol	2.90	1	3	Memenuhi
3	Paradol	278.39 g/mol	2.99	1	3	Memenuhi

No	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
4	Zingerone	194.23 g/mol	1.42	1	3	Memenuhi
5	Kuersetin	302.24 g/mol	- 0,56	5	7	Memenuhi
6	Rutin	610.52 g/mol	- 3.89	10	16	Tidak memenuhi
7	Epikatekin	290.27 g/mol	0,24	5	6	Memenuhi
8	Katekin	290.27 g/mol	0.24	5	6	Memenuhi
9	Kaempferol	286.24 g/mol	- 0.03	4	6	Memenuhi
10	Naringenin	272.5 g/mol	0.71	3	5	Memenuhi
11	<i>Zingiberene</i>	204.35 g/mol	4.53	0	0	Memenuhi
12	Beta-caroten	536.87 g/mol	8.96	0	0	Tidak memenuhi
13	Capsaicin	305.41 g/mol	2.69	2	3	Memenuhi
14	Gingerenone	356.41 g/mol	2.44	2	5	Memenuhi
15	<i>Zingiberenol</i>	222.37 g/mol	3.56	1	1	Memenuhi

Pada prediksi Lipinski, dari 15 senyawa yang diuji hanya diperoleh 13 senyawa yang memenuhi aturan Lipinski Rules of Five. Berdasarkan aturan Lipinski (Lipinski's rule of five) yang menyatakan bahwa bahwa suatu senyawa mempunyai sifat yang mirip dengan obat apabila, berat molekul (BM) senyawa kurang dari 500 Dalton, nilai koefisien partisi log P kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen (hydrogen bond donor, HBD) kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (hydrogen bond acceptor, HBA) kurang dari 10 . Suatu senyawa dikatakan memenuhi RO5 jika dan hanya jika senyawa

tersebut memenuhi paling sedikit tiga kriteria dari 4 kriteria yang ditentukan (Lipinski, 2016).

Tabel 2. Hasil Prediksi ADME

No	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksitas		
		HIA (%)	CaCO-2 (nm/se)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen	
							Mouse	Rat
1	Gingerol	91,5	21,9	100	3,04	No	-	+
2	Shogaol	95.181178	51.8587	100	4.25926	No	+	+
3	Paradol	95.084600	51.9974	100	4.22208	No	+	+
4	Zingerone	94.251826	29.045	79.004807	0.587171	Yes	-	+
5	Kuersetin	63.5%	3.4	93.25	0.172	Yes	-	+
6	Rutin	2,861176	7,91267	43,897909	0,0285642	No	-	-
7	Epikatekin	66.707957	0.656962	100	0.394913	Yes	-	-
8	Katekin	63.62%	0.66	82.54%	0.15	Yes	-	-
9	Kaempferol	79.4	9.57	89.6	0.28	Yes	-	+
10	Naringenin	87.318	10.5211	100	0.59697	Yes	-	-
11	<i>Zingiberene</i>	100	23,4036	100	15,1953	Yes	+	+
12	Beta-caroten	100	23,2253	100	25,9948	No	-	-
13	Capsaicin	92.484626	37.371	92.856444	4.09871	Yes	-	-
14	Gingerenone	93.461352	32.6241	91.060357	2.07766	Yes	-	+
15	<i>Zingiberenol</i>	100	42.7754	100	9.70693	No	+	-

Hasil Prediksi Admetoks

Prediksi Admetoks dilakukan kepada 15 senyawa aktif tanaman rimpang jahe (*Zingiberis officinalis Rhizoma*). HIA (*Human Intestinal Absorption*) merupakan hasil prediksi kemampuan penyerapan suatu senyawa untuk diserap melalui dinding usus dan masuk ke dalam sirkulasi darah manusia. HIA yang termasuk ke dalam kategori yang tinggi memiliki hasil persentase di atas 70 - 80%, semakin tinggi persentase maka

penyerapan suatu senyawa semakin baik (Zhang *et al.*, 2016). Dari 15 senyawa aktif tanaman jahe (*Zingiberis officinalis Rhizoma*) diperoleh 3 senyawa yang memiliki persentase HIA paling tinggi yaitu *Zingiberene*, *beta-caroten*, dan *Zingiberenol* dengan nilai 100%.

CaCO-2 cell permeability adalah pengukuran kemampuan suatu senyawa untuk menembus membran *CaCO-2* yang berasal dari usus manusia. *CaCO-2 cell permeability* dapat digunakan untuk memprediksi kemampuan penyerapan senyawa obat pada manusia. Dikatakan rendah jika memiliki nilai <4 nm/s; sedang 4 nm/s -70 nm/s; dan tinggi > 70 nm/s (Hartanti *et al.*, 2022). Dari ketiga senyawa *Zingiberene*, *beta-caroten*, dan *Zingiberenol* termasuk ke dalam kategori sedang.

PPB (*Plasma Protein Binding*) ini memprediksi tingkat pengikatan protein plasma terhadap obat. Biasanya hanya obat yang tidak terikat yang tersedia untuk difusi atau transpor melintasi membran sel, dan juga interaksi dengan target farmakologis. Ikatan kimia kuat memiliki nilai PPB $> 90\%$, ikatan kimia lemah $< 90\%$ (Hartanti *et al.*, 2022). *Zingiberene*, *beta-caroten*, dan *Zingiberenol* memiliki ikatan kimia yang kuat yaitu sebesar 100%.

BBB (*Brain-blood Barrier*) adalah penghalang fisik yang terletak pada pembuluh darah di otak dan mencegah beberapa senyawa masuk ke dalam otak. Penyerapan tinggi ke SSP memiliki nilai BBB lebih dari 2,0; penyerapan medium ke SSP 2,0-0,1; dan penyerapan rendah ke SSP kurang dari 0,1 (Hartanti *et al.*, 2022). *Beta-caroten* memiliki nilai BBB paling tinggi yaitu 25,9948.

Tabel 3. Hasil Pemodelan Farmakofor

Model	AUC 100%
1	0,60
2	0,62
3	0,57
4	0,64
5	0,63
6	0,65
7	0,65
8	0,71
9	0,69
10	0,61

Hasil Penapisan Farmakofor

Pada penapisan farmakofor, diperoleh 10 model dengan nilai AUC 100% masing-masing yang bisa dilihat pada tabel 3. Klasifikasi nilai AUC 100% yaitu 0,9-1 (*excellent*); 0,8-0,9 (*good*); 0,7-0,8 (*fair*); 0,6-0,7 (*poor*); 0,5-0,6 (*fail*). Berdasarkan hasil dari 10 permodelan, diperoleh model terbaik yaitu model 8 sebagai model farmakofor yang paling mewakili karena memiliki nilai AUC 100% pada 0,71 dan memiliki 250 senyawa hits.

Hasil Penambatan Molekul

Molecular docking merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi model pengikatan berbagai ligan dalam alur molekul target, yang berguna dalam pengembangan suatu obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. *Molecular docking* memerlukan dua komponen penting yaitu reseptor dan ligan.

Pada penelitian ini dipilih struktur 3D protein dari reseptor *progesterone* dengan kode pdb 1A38 serta digunakan 3 senyawa alami dari rimpang jahe, yaitu *beta-caroten*, *Zingiberene*, *Zingiberenol*, serta STR sebagai ligan uji.

Struktur 3D protein yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) pada umumnya mengandung air dan residu-residu yang merupakan molekul pelarutnya yang dapat menghalangi proses simulasi *docking*. Oleh karena itu, dilakukan preparasi protein terlebih dahulu dengan menghilangkan molekul air dan residu-residu tersebut agar dapat dipastikan yang berinteraksi hanyalah ligan dan protein target. Pada tahap ini, dilakukan juga pemisahan protein (reseptor) dengan *native ligand* dari protein tersebut yang bertujuan untuk menyediakan ruang untuk terjadinya ikatan atau interaksi.

Validasi metode *molecular docking* merupakan tahap dilakukannya penambatan ulang *native ligand* protein dengan protein yang telah dipreparasi dengan menggunakan perangkat lunak Autodock Tools. Interaksi antara ligan dan protein umumnya berupa ikatan hidrogen sehingga dilakukan penambahan hidrogen agar interaksi terjadi secara optimal dan ikatan hidrogen yang terbentuk dapat diamati serta agar suasana *docking* memiliki suasana yang mirip dengan suasana pH dalam tubuh manusia (pH=7).

Selain penambahan hidrogen, diperlukan juga suatu ruang untuk berlangsungnya interaksi antara *native ligand* dengan residu asam amino pada protein target, yang dinamakan *grid box*. Pengaturan *grid box* diperlukan agar terbentuk suatu konformasi antara *native ligand* dengan protein target pada saat proses *docking* yang dilakukan dengan mengatur koordinat *grid center* dan *grid size* agar dapat diketahui titik koordinat *binding site* suatu protein. Ligan uji umumnya bersifat fleksibel, karena itu diperlukan metode

semirigid untuk mencegah adanya perubahan *binding site* dengan mengatur agar makromolekul bersifat *rigid* pada saat *redocking*.

Kemudian, melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD merupakan parameter yang menyatakan derajat perubahan interaksi antara protein dan ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah dilakukan *docking*.

Berdasarkan hasil validasi, didapatkan posisi $x = 22.853$ $y = 10.139$ $z = 60.282$ dengan RMSD 0.37 \AA , dan nilai ΔG -11.91 kkal/ mol konstanta inhibisi 1.83 nM. Dari hasil *re-docking* didapatkan nilai RMSD sebesar 0.37 \AA yang artinya reseptor tersebut memenuhi syarat karena nilai hasil RMSD $< 2 \text{ \AA}$ dan dapat digunakan untuk menambatkan senyawa uji.

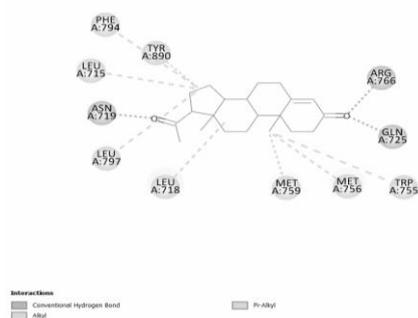
Melihat hasil validasi metode *docking* yang telah memenuhi syarat. Oleh karena itu, prosedur dilanjutkan dengan *docking* senyawa uji pada *progesterone receptor* dengan menggunakan Autodock Tools 4.2. Dari hasil *docking* didapatkan data seperti energi ikatan, konstanta inhibisi, dan ikatan ikatan yang terbentuk seperti ikatan hidrogen, ikatan *van der waals* maupun ikatan lainnya. Dengan menggunakan *Software Discovery Studio 2020*. Hasil ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Luaran Simulasi *Docking*

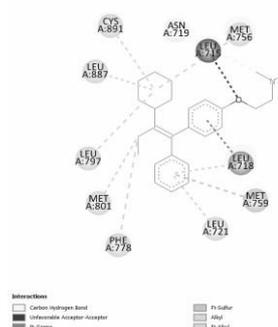
No	Senyawa	Cluster	Binding Energy (kkal/mol)	KI (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
					Ikatan Hidrogen	Ikatan Van Der Waals	Lain-lain
1.	STR (<i>Native ligand</i>)	0.0	-11.91	1.83	Asn719, Gln725, Arg766	-	Alkyl (Phe794, Tyr890, Leu797, Leu715, Cys891, Leu718, Met759, Met756, Trp755)
2.	Tamoxifen (Senyawa Obat)	0.0	-10.05	42.69	Asn719	Phe778	Alkyl & Pi-Alkyl (Cys891, Leu887, Leu797, Met801, Phe778, Met756);

No	Senyawa	Cluster	Binding Energy (kkal/mol)	KI (μ M)	Interaksi dengan Asam Amino		
					Ikatan Hidrogen	Ikatan Van Der Waals	Lain-lain
							Pi-Sigma (Leu718); Pi-Sulfur (Met759); Unfavorable Acceptor-Acceptor (Leu715)
3.	Mifepristone (Senyawa Obat)	0.0	5.8	-	Leu718, Cys891, Asn719	-	Alkyl & Pi-Alkyl (Phe905, Val903, Leu715, Met909, Leu721, Phe778, Trp755, Met759, Leu887, Met801)
4.	Betacaroten	0.0	438000.0	-	-	Phe778	Unfavorable Bump (Met789, Leu784, Leu714); Ikatan Kovalen (Arg788, Leu784, Leu718, Trp755, Met758, Ile751); Alkyl & Pi-Alkyl (Arg788, Cys798, Leu782, Leu718, Leu721, Met756, Met759, Ile751, Trp755, Val729)

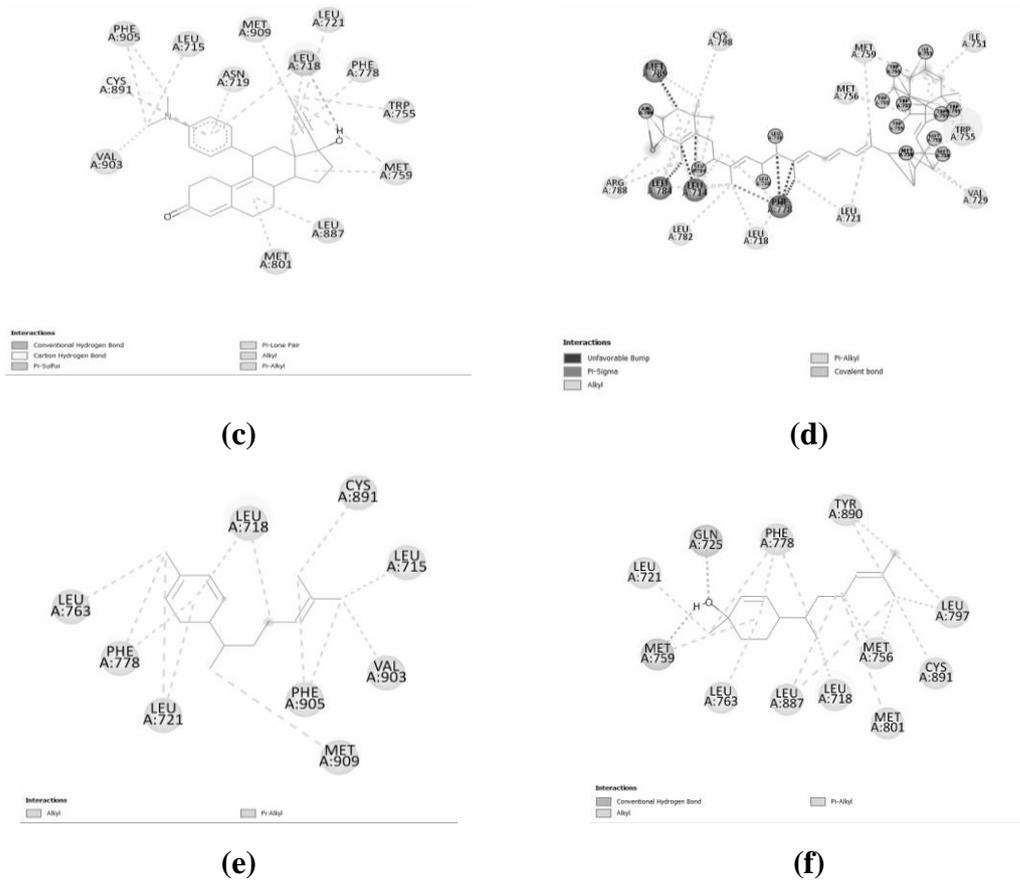
No	Senyawa	Cluster	Binding Energy (kkal/mol)	KI (μM)	Interaksi dengan Asam Amino		
					Ikatan Hidrogen	Ikatan Van Der Waals	Lain-lain
5.	<i>Zingiberene</i>	0.0	-7.31	4.36	Gln725, Met759	Phe778	Alkyl & Pi-Alkyl (Leu763, Leu721, Leu718, Cys891, Leu715, Phe905, Met909, Val903)
6.	<i>Zingiberenol</i>	0.0	-8.38	724.43	-	Phe778	Alkyl & Pi-Alkyl (Leu721, Leu763, Leu887, Tyr890, Leu718, Met756, Met801, Cys891, Leu797)



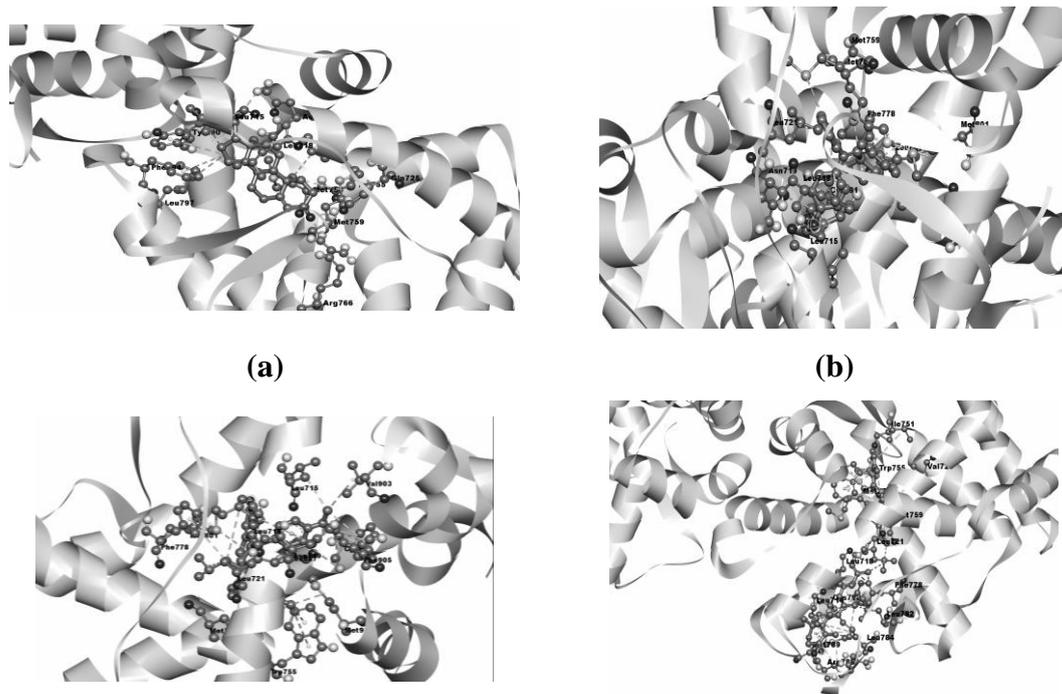
(a)

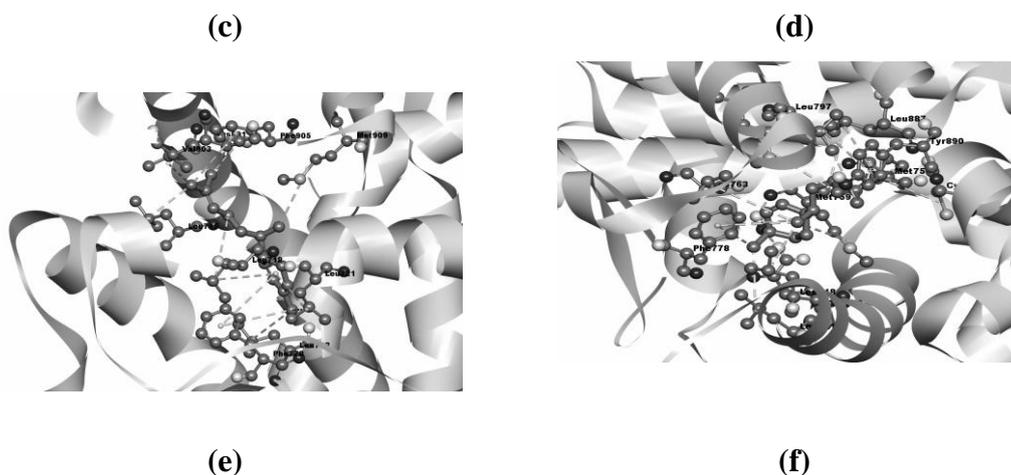


(b)



Gambar 1. Visualisasi interaksi 2D antara *Progesterone Receptor* dengan senyawa (a) STR (*native ligand*); (b) *Tamoxifen* (obat pembanding); (c) *Mifepristone* (obat pembanding); (d) *Betacaroten*; (e) *Zingiberene*; (f) *Zingiberenol*





Gambar 2. Visualisasi interaksi 3D antara Progesterone Receptor dengan senyawa (a) STR (*native ligand*); (b) *Tamoxifen* (obat perbandingan); (c) *Mifepristone* (obat perbandingan); (d) *Betacaroten*; (e) *Zingiberene*; (f) *Zingiberenol*

Energy binding merupakan nilai yang menggambarkan kekuatan interaksi antar dua molekul atau lebih. *Energy binding* yang paling baik adalah yang memiliki nilai paling kecil karena semakin kecil *energy binding* artinya energi yang dibutuhkan untuk berikatan dengan protein target lebih kecil sehingga potensi yang dihasilkan akan lebih efektif (Azis *et al.*, 2016). Sementara itu, nilai K_i merupakan konsentrasi inhibitor yang dibutuhkan untuk menurunkan setengah aktivitas enzim. Jika nilai K_i semakin kecil maka kemampuan inhibitor senyawa tersebut semakin kuat pula (Pannindriya *et al.*, 2021).

Berdasarkan Tabel 4., senyawa uji yang memiliki potensi terbaik adalah *Zingiberenol*. *Zingiberenol* menunjukkan afinitas tertinggi terhadap *progesterone receptor* dibanding senyawa uji lainnya yang dapat dilihat dari nilai *binding energy* dan nilai K_i (konstanta inhibisi) terendah, yaitu sebesar -8.38 kkal/mol dan 4.36 nm.

Selain itu, dilakukan visualisasi dari setiap hasil *docking* yang bertujuan untuk mengetahui asam amino apa saja yang berperan dalam interaksi kedua senyawa yang diujikan. Berdasarkan Gambar 6., dapat dilihat bahwa senyawa memiliki *Zingiberenol* asam amino penting yaitu Phe778 yang berperan pada ikatan *van der waals*.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap 15 senyawa uji, terdapat 1 senyawa yang memenuhi kriteria berdasarkan parameter prediksi ADME dan toksisitas, parameter penambatan molekuler, serta parameter *Lipinski's Rule of Five*. Dari 15 senyawa tersebut, diketahui bahwa senyawa *Zingiberenol* yang terkandung di dalam

rimpang jahe (*Zingiberis officinalis Rhizoma*) dapat berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat anti kanker payudara melalui mekanisme penghambatan reseptor progesteron. Untuk membuktikan potensi dari senyawa ini, diperlukan penelitian lebih lanjut melalui penelitian secara *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR REFERENSI

- Amalia, R., Marwansyah, M., & Ningsih, E. S. P. (2021). Literature review pengaruh ekstrak jahe terhadap mual muntah pasien kanker paska kemoterapi. *Jurnal Citra Keperawatan*, 9(2), 61–72. <http://www.ejurnal-citrakeperawatan.com/index.php/JCK/article/view/255>
- American Cancer Society. (2017). *Breast cancer treatment guideline*. American Cancer Society.
- Azis, F. K., Pratiwi, D. Y., & Sahar, N. N. (2016). Hasil *in silico* senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan turunan zerumbone terhadap human liver glycogen phosphorylase (115Q) sebagai antidiabetes. *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitian dan Pengembangan*, 2(2), 120–124.
- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F., & Silalahi, N. T. (2019). Studi *in silico*, sintesis, dan uji sitotoksik senyawa *p*-metoksi kalkon terhadap sel kanker payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 243–249.
- Elekofehinti, O. O., Ayodeji, F. O., Adetoyi, I. R., Taiwo, F. A., Oluwatuyi, A. O., Aigbokheo, I. F., & Akinjiyan, M. O. (2025). Insight into estrogen receptor inhibitory activity of *Zingiber officinale*-derived compounds: *In silico* studies. *Letters in Applied NanoBioScience*, 14(1). <https://doi.org/10.33263/LIANBS141.049>
- Gondokesumo, M. E., & Rasyak, M. R. (2024). *In-silico* prediction of anti-breast cancer activity of ginger (*Zingiber officinale*) using machine learning techniques. *Breast Disease*, 43(1), 99–110. <https://doi.org/10.3233/BD-249002>
- Hartanti, I. R., Putri, A. A., Auliya, N. N., Triadenda, A. L., Laelasari, E., Suhandi, C., & Muchtaridi, M. (2022). *Molecular docking* senyawa xanton, benzofenon, dan triterpenoid sebagai antidiabetes dari ekstrak tumbuhan *Garcinia cowa*. *Jurnal Kimia*, 16(1), 72–83.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). *Kanker payudara paling banyak di Indonesia, Kemenkes targetkan pemerataan layanan kesehatan*. <https://www.kemkes.go.id/article/view/22020400002/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan.html>
- Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 34–41.

- Lukiyono, Y. T., Nidianti, E., & Zulfikar, S. S. (2023). Pengaruh aromaterapi jahe (*Zingiber officinale*) terhadap mual muntah pasien kanker pasca kemoterapi. *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 4(1).
- Miyada Nur Ahnafani, N., Nasiroh, N., Aulia, N., Lestrari, N. L. M., & Ngongo, M. (2022). Jahe (*Zingiber officinale*): Tinjauan fitokimia, farmakologi dan toksikologi. *Pharmaceutical Journal*, 74(1), 98–101. <https://doi.org/10.36684/74-1-2022-98-101>
- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. (2021). Analisis *in silico* senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 70–77.
- Sari, D., & Nasuha, A. (2021). Kandungan zat gizi, fitokimia, dan aktivitas farmakologis pada jahe (*Zingiber officinale* Rosc.): Review. *Journal of Biological Science*, 1(2), 11–18.
- Suparman, E., & Suparman, E. (2014). Peran estrogen dan progesteron terhadap kanker payudara. *Jurnal Biomedik: JBM*, 6(3).
- Tahir, M., Maryam, S., & Farmasi, F. (2024). Studi *in silico* senyawa aktif dari jahe (*Zingiber officinale*) dan kersen (*Muntingia calabura* L.) sebagai inhibitor main protease (Mpro) dari SARS-CoV-2. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 16(1), 35–44.
- Zhang, H., Hao, C., & Han, B. (2016). Prediction of human oral pharmacokinetics of small molecules using a mechanistic absorption model. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(10), 1686–1695.