

Studi Komputasi Kompleks Logam BESI (III) -Tiourea sebagai Kandidat Antikanker

Rifki Aliyusidik*, Ruswanto, Hendy Suhendy
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: ruswanto@universitas-bth.ac.id

Abstract

Cancer is an abnormal cell that can metastasize and spread to other organs. In previous studies, thiourea was known to have anticancer activity *in silico* and *in vitro*. The purpose of the study was to make a complex compound of iron (III)-thiourea *in silico* and to determine the pharmacokinetic profile and toxicity. The methods used are pharmacokinetics and toxicity studies, *molecular docking* and *molecular dynamic* simulation. Testing eighteen iron (III)-thiourea complex compounds against pharmacokinetic profiles and toxicity there were eight compounds that had good absorption and distribution, while toxicity results showed that there were eleven compounds predicted to be non-toxic. *Molecular docking* results from the eighteen compounds of the ferrous metal complex (III)-thiourea which have a low free energy value (ΔG), including three compounds at the prostate cancer receptor (1T7F), seventeen compounds at the lung cancer receptor (2ITO) and eighteen compounds at the breast cancer receptor (3ERT). The best *molecular dynamic* results of *bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)* iron-(III) compounds at prostate cancer receptors (1T7F) for 50 ns showed low and stable RMSD and RMSF values. The complex compound iron (III)-thiourea has a good pharmacokinetic profile that *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)* iron (III) is predicted to be the most potential candidate with better affinity and stability but has *mutagenic* toxicity.

Keywords: Prostate Cancer. Lung Cancer. Breast Cancer. Computational studies. Iron Complex (III)-thiourea.

Abstrak

Kanker merupakan sel abnormal yang dapat bermetastasis dan menjangkit ke organ lain. Pada penelitian sebelumnya tiourea diketahui memiliki aktivitas sebagai antikanker secara *in silico* dan *in vitro*. Tujuan penelitian untuk membuat senyawa kompleks besi (III)-tiourea secara *in silico* serta mengetahui profil farmakokinetik dan toksisitas. Metode yang digunakan ialah studi farmakokinetik dan toksisitas, *molecular docking* dan simulasi *molecular dynamic*. Pengujian delapan belas senyawa kompleks besi(III)-tiourea terhadap profil farmakokinetik dan toksisitas terdapat delapan senyawa yang memiliki absorpsi dan distribusi yang baik, sedangkan hasil toksisitas menunjukkan bahwa ada sebelas senyawa diprediksi tidak toksik. Hasil *molecular docking* dari ke delapan belas senyawa kompleks logam besi (III)-tiourea yang memiliki nilai energi bebas (ΔG) yang rendah, antara lain tiga senyawa pada reseptor kanker prostat (1T7F), tujuh belas senyawa pada reseptor kanker paru (2ITO) dan delapan belas senyawa pada reseptor kanker payudara (3ERT). Hasil *molecular dynamic* terbaik senyawa *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)* besi-(III) pada reseptor kanker prostat (1T7F) selama 50 ns menunjukkan nilai RMSD dan RMSF yang rendah dan stabil. Senyawa kompleks besi (III)-tiourea memiliki profil farmakokinetik yang baik bahwa *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)* besi (III) diprediksi menjadi kandidat yang paling berpotensi dengan afinitas dan kestabilan yang lebih baik namun memiliki toksisitas yang *mutagenic*.

Kata Kunci: Kanker Prostat. Kanker Paru. Kanker Payudara. Studi komputasi. Kompleks Besi (III)-tiourea.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan sekelompok dari suatu penyakit, dimana terjadi pertumbuhan suatu sel abnormal di dalam tubuh yang dapat bermetastasis hingga menginvasi sel – sel

dalam jaringan disekitarnya dan menjangkit ke organ lain (Balatif et al., 2021).

Pengobatan penyakit kanker telah dilakukan guna menekan angka kematian pada penderita kanker, namun penggunaan obat-

obatan untuk penyakit kanker masih terbatas, penyakit tersebut kini menjadi masalah besar bagi kesehatan (Ghanbari et al., 2014). Sehingga masih diperlukan pengembangan obat untuk memperoleh obat kanker yang memiliki aktivitas lebih baik, aman dan toksisitas yang lebih rendah. Salah satu pengembangan obat berbasis logam untuk pengobatan kanker dimulai dengan kompleks platinum Cisplatin, yang sangat berhasil untuk aplikasi dalam onkologi klinis bahkan masih digunakan sampai sekarang. Namun penggunaan obat berbasis platinum memiliki banyak kelemahan sehingga banyak pertimbangan dalam penggunaannya sebagai anti kanker, kelemahan yang dimiliki dari obat berbasis platinum salah satunya memiliki sifat toksik terhadap neurotoksik, ototoksik, dan nefrotoksik bagi manusia. Oleh karena itu banyak penelitian untuk mengembangkan kompleks logam menggunakan logam transisi lain yang berpotensi memiliki aktivitas antikanker dengan toksisitas yang lebih rendah (Zhang et al., 2017)

Ligan yang akan dikomplekskan dengan logam besi yaitu senyawa turunan *thiourea*. Turunan *thiourea* diketahui memiliki banyak sifat biologis seperti antituberculosis (Doğan et al., 2020), antimalaria (Mishra et al., 2014; Pingaew et al., 2017), antivirus (Burgeson et al., 2012), antibakteri dan antimikroba (Bielenica et al., 2018), *Thiourea* juga banyak digunakan dalam penelitian penemuan obat baru, seperti antikanker dan antitumor (Abbas et al., 2020). Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menguji aktivitas antikanker dari turunan senyawa *thiourea* salah satunya yaitu pengujian aktivitas antikanker dari empat belas senyawa turunan *1-benzoyl-3-methylthiourea* menunjukkan energi ikat bebas yang lebih baik daripada hidroksiurea dan didapatkan bahwa semua senyawa memiliki absorpsi dan distribusi yang baik dan enam senyawa memiliki toksisitas yang rendah (Ruswanto et al., 2017).

METODE PENELITIAN

Alat

Hardware komputer spesifikasi (AMD Ryzen 3 5300U with Radeon Graphics 2.60 GHz 8GB

64-bit RAM, sistem operasi Windows 11 Profesional). Software MarvinSketch, AutodockTools, PyRx, Molegro Molecular Viewer, Pymol, Ligplot, Desmond pkCSM, Protein Data Bank (PDB).

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah delapan belas ligan uji senyawa kompleks besi (III)-*thiourea* dan reseptor kanker yang telah terbentuk dan teridentifikasi, yang diunduh dari Bank Data Protein (PDB) dengan kode 1T7F untuk kanker prostat (Pratama et al., 2021), 2ITO untuk kanker paru (Ruswanto, et al., 2015) dan 3ERT untuk kanker payudara (Shyamsivappan et al., 2021).

Preparasi Ligan

Preparasi ligan menggunakan Software *MarvinSketch*, dilakukan preparasi geometri serta protonasi pada pH 7,4 dan konformasi pada struktur paling stabil dengan energi paling minimum (Ruswanto et al., 2015).

Identifikasi dan Analisis Reseptor Target

Analisis reseptor target dilakukan dengan melihat profil protein PDB dengan kode 1T7F, 2ITO, dan 3ERT pada website <http://www.Ebi.ac.uk/pdbsum>. Hasil analisis reseptor yang digunakan untuk melihat bahwa protein yang digunakan baik adalah plot Ramachandran (Ruswanto et al., 2018).

Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan terhadap senyawa kompleks besi (III)-*thiourea*. dengan menggunakan *pkCSM* diakses melalui <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>. (Krihariyani et al., 2020.)

Preparasi Reseptor Dengan Ligan Alami

Preparasi reseptor dengan ligan alami dilakukan dengan menghilangkan molekul air, dan memisahkan ligan alami menggunakan software *AutodockTools* dan *Molegro Molecular Viewer* (MMV) (Ruswanto et al., 2015).

Validasi Reseptor

Validasi reseptor untuk mengetahui tingkat kesalahan dengan melihat parameter RMSD harus $< 2 \text{ \AA}$ (Dermawan et al., 2019).

Virtual Screening Docking Ligan Terhadap Reseptor Target

Proses *Virtual screening* semua senyawa kompleks besi (III)-tiourea dilakukan melalui *software PyRx* sebagai alat untuk proses *docking* (Ruswanto et al., 2015). Hasil *Virtual Screening* dipilih dengan nilai *binding affinity* terkecil.

Analisis Hasil Docking

Hasil *Virtual screening* senyawa kompleks besi(III)-thiourea dipilih dengan nilai *binding affinity* terkecil..

Molecular Dynamic

Senyawa kompleks besi (III)-tiourea dilakukan simulasi *molecular dynamic* menggunakan perangkat lunak *Desmond* dengan beberapa tahapan yaitu preparasi reseptor dan ligan, penyiapan sistem builder untuk menentukan box ortorombik dengan buffer dimensi $10 \text{ \AA} \times 10 \text{ \AA} \times 10 \text{ \AA}$ dan NPT ensemble kemudian meminimalisasi menggunakan T1P3P water model model dan 0,15 M NaCl, energi minimisasi dilakukan *molecular dynamic* dengan dilakukan *running* selama 50 pada temperatur 300K dan tekanan standar (1,01235 bar) (Chintha et al., 2020)

Analisis Molecular Dynamik

Dilakukan analisis hasil dari MD yaitu nilai RMSD dan RMSF serta Visualiasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Farmakokinetik dan Toksisitas

Prediksi farmakokinetik ke delapan belas senyawa kompleks besi (III)-tiourea menggunakan pkCSM yang diakses menggunakan website www.biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediccttion. Parameter yang dianalisis yaitu Caco-2 permeability $> 0,90$, Human Intestinal Absorption $< 30\%$, Volume

distribusi (VDss) sedang $< -0,15$ dan tinggi $> 0,45$, Blood Brain Barrier (BBB) Log BB $> 0,3$ dan Log BB < -1 , Renal OCT2 substrate (Krihariyani et al., 2020). Hasil pengujian parameter farmakokinetik pada senyawa kompleks besi (III)-thiourea dapat dilihat pada Tabel 1.

Caco-2 *permeability* untuk memprediksi penyerapan obat melalui epitel intestinal pada sel adenokarsinoma kolon manusia (Tandi Toding et al., 2016).

HIA (*Human Intestinal Absorption*) digunakan untuk memprediksi baik tidaknya penyerapan senyawa manusia obat. Suatu senyawa dikatakan mempunyai absorpsi yang baik apabila memiliki nilai $> 80\%$ dan kurang baik apabila memiliki nilai $< 30\%$ (Pires et al., 2015)

Volume distribusi (VDss) dilakukan untuk memprediksi konsentrasi obat dalam plasma darah, semakin tinggi nilai volume distribusi, semakin banyak obat yang didistribusikan dalam jaringan daripada dalam plasma, suatu senyawa dikatakan mempunyai VDss rendah apabila $< -0,15$ dan tinggi apabila $> 0,45$ (Pires et al., 2015).

BBB (*Blood Brain Barrier*) digunakan untuk memprediksi suatu obat untuk dapat menembus sawar darah otak. Parameter ini penting untuk membantu mengurangi efek samping dan toksisitas obat. Suatu senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik apabila mempunyai nilai Log BB $> 0,3$ dan tidak mampu menembus sawar darah otak dengan baik apabila nilai Log BB < -1 (Pires et al., 2015).

Renal OCT2 substrate adalah transporter pada ginjal yang memegang peran penting dalam pembersihan ginjal dari obat. Renal OCT2 juga berpotensi menimbulkan interaksi pada inhibitor OCT2 yang diberikan bersama (Pires et al., 2015).

Tabel 1 Hasil Pengujian Farmakokinetik Pada Senyawa Kompleks besi (III)-Tiourea

No	Nama Senyawa	Parameter						
		Caco2	HIA	VD _{ss}	BBB	CYP3A4 Substrat	CYP3A4 Inhibitor	Renal OCT2 substrat
1	<i>Bis</i> -(1-benzoyl-3-methylthiourea) Iron (III)	1,324	90,215	1,123	0,277	Yes	No	No
2	<i>Bis</i> -(1-(4-tert-butylbenzyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,44	86,602	1,076	0,135	Yes	No	No
3	<i>Bis</i> -(1-(3,5-dinitrobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	0,128	100	0,138	-1,672	Yes	Yes	No
4	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Iron (III)	1,455	88,327	0,808	0,456	Yes	Yes	No
5	<i>Bis</i> -(1-(4-hexyl benzyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	0,914	84,21	0,838	-0,079	Yes	Yes	No
6	<i>Bis</i> -(1-(4-methylbenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	0,905	83,525	0,659	-0,163	Yes	No	No
7	<i>Bis</i> -(1-(4-methylbenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	0,878	81,463	0,021	-0,417	Yes	No	No
8	<i>Bis</i> -(1-(4-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,317	87,756	1,095	0,192	Yes	Yes	No
9	<i>Bis</i> -(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,312	88,635	1,106	0,238	Yes	No	No
10	<i>Bis</i> -(1-(3,4-dichlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,298	87,059	1,072	0,179	Yes	Yes	No
11	<i>Bis</i> -(1-(4-fluorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,725	89,79	0,869	-0,18	Yes	No	No
12	<i>Bis</i> -(1-(4-bromobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	1,312	87,622	1,114	0,189	Yes	Yes	No
13	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-[4-(trifluoromethyl) benzoyl thiourea) Iron (III)	1,351	83,668	0,804	0,3	Yes	Yes	No
14	<i>Bis</i> -(1-(2,4-	1,298	84,314	0,952	0,1	Yes	Yes	No

	<i>dichlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>							
15	<i>Bis-(1-(4-methoxybenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	1,183	88,808	0,674	-0,288	Yes	Yes	Yes
16	<i>Bis-(3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)</i>	1,032	100	0,692	-0,912	Yes	No	No
17	<i>Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)</i>	1,043	100	0,718	-0,887	Yes	No	No
18	<i>Bis-(1-(2-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	1,32	87,69	1,022	0,218	Yes	Yes	No

Tabel 2 Hasil Pengujian Toksisitas Pada Senyawa Kompleks besi (III)-Thiourea

No	Nama Senyawa	Parameter		
		AMES toxicity	LD50	Hepato toxicity
		Yes/No	Mol/kg	Yes/No
1	<i>Bis-(1-benzoyl-3-methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,757	No
2	<i>Bis-(1-(4-tert-butylbenzyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	Yes	2,783	No
3	<i>Bis-(1-(3,5-dinitrobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	Yes	2,508	No
4	<i>Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Iron (III)</i>	Yes	3,112	Yes
5	<i>Bis-(1-(4-hexyl benzyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	3,027	No
6	<i>Bis-(1-(4-methylbenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,971	No
7	<i>Bis-(1-(4-methylbenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,721	No
8	<i>Bis-(1-(4-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,815	No
9	<i>Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,812	No
10	<i>Bis-(1-(3,4-dichlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,877	No
11	<i>Bis-(1-(4-fluorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	Yes	2,799	No
12	<i>Bis-(1-(4-bromobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,826	No
13	<i>Bis-(3-methyl-1-[4-(trifluoromethyl) benzoyl] thiourea) Iron (III)</i>	No	2,777	No
14	<i>Bis-(1-(2,4-dichlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,748	No
15	<i>Bis-(1-(4-methoxybenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	3,047	Yes
16	<i>Bis-(3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)</i>	Yes	2,391	No
17	<i>Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)</i>	Yes	2,389	No
18	<i>Bis-(1-(2-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)</i>	No	2,784	No

Berdasarkan hasil pengujian farmakokinetik pada senyawa kompleks besi (III)-tiourea dari parameter - parameter yang digunakan terdapat dua senyawa yang tidak memenuhi parameter Caco-2 yaitu senyawa no 3 dan 7. Untuk parameter HIA (*Human Intestinal Absorption*) dan VDss ke delapan belas senyawa kompleks logam besi (III)-tiourea semuanya memiliki absorpsi yang baik >80% dan volume distribusi yang tinggi >0,45. Pada parameter BBB (*Blood Brain Barrier*) terdapat satu senyawa yang tidak mampu menembus sawar darah otak yaitu senyawa no 3. Untuk parameter *Renal OCT2 Substrate* terdapat satu senyawa yang berpotensi menimbulkan interaksi dengan inhibitor OCT2 yaitu senyawa no 15, hasil pengujian dari parameter yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Toksistas merupakan kemampuan bahan kimia untuk menyebabkan kerusakan sebagai racun. Obat memiliki efek terapi dan efek samping atau racun, sehingga prediksi toksistas dari obat diperlukan untuk mengetahui potensi racun dari obat sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaannya, Parameter yang dianalisis yaitu AMES toxicity, Oral Rat Acute Toxicity (LD50) dan Hepatotoxicity pada senyawa kompleks besi(III)-tiourea dapat dilihat pada Tabel 2.

AMES Toxicity bertujuan untuk memprediksi senyawa yang berpotensi mutagenic dengan menggunakan bakteri, hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenic dan dapat bertindak sebagai karsinogenik (Krihariyani et al., 2020).

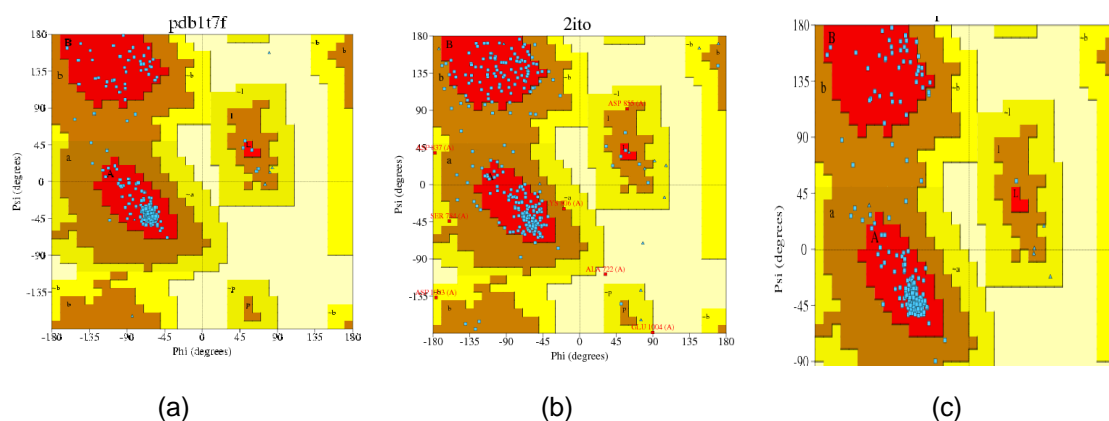
Oral Rat Acute Toxicity (LD50) bertujuan untuk mengetahui pengukuran standar toksistas akut untuk menilai toksistas relatif dari berbagai senyawa. LD50 merupakan dosis senyawa diberikan sekaligus yang menyebabkan kematian 50% kelompok hewan uji (Pires et al., 2015).

Hepatotoxicity bertujuan untuk memprediksi senyawa bersifat toksik terhadap organ hati, hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa bersifat toksik terhadap organ hati. (Krihariyani et al., 2020).

Berdasarkan hasil pengujian toksistas dari parameter AMES Toxicity terdapat sebelas senyawa yang aman tidak bersifat *mutagenic* dan hasil pengujian *Oral Rate Acute Toxicity* (LD50) yang dikategorikan kelas 4 dan terdapat dua senyawa yang bersifat hepato toxicity yaitu senyawa no 4 dan 15, hasil pengujian toksistas dapat dilihat pada Tabel 2.

Identifikasi dan Analisis Reseptor Target

Reseptor yang di analisis yaitu reseptor androgen dengan kode pdb 1T7F untuk kanker prostat, receptor epidermal growth factor receptor (EGFR) kode pdb 2ITO untuk kanker paru dan reseptor human estrogen receptor (hER) kode pdb 3ERT. Analisis reseptor dengan melihat profil protein pada Plot Ramachandran.



Gambar 1 Hasil plot ramachandran (a) 1T7F (b) 2ITO (c) 3ERT

Gambar 1 menunjukkan hasil dari analisis Plot Ramachandran pada struktur reseptor 1T7F memiliki jumlah asam amino pada most favoured regions (daerah yang diinginkan) sebesar 95% dan asam amino pada disallowed regions itu 0,0%, reseptor 2ITO memiliki 79,8% asam amino pada most favoured regions dan pada disallowed regions 0,4%, pada reseptor 3ERT memiliki asam amino pada most favoured regions 91,2% serta asam amino pada disallowed regions itu 0,0% sehingga ketiga reseptor tersebut dapat dikatakan stabil (Ruswanto et al., 2019.)

Tabel 3 Pengaturan *Grid Box*

Kode PDB		1T7F	2ITO	3ERT
Center (Å)	x	-0,028	-48,74	30,11
	y	2,233	-0,753	-1,913
	z	38,83	-	24,207
			21,855	
Box Dimension (Å)	x	40	40	40
	y	40	40	40
	z	40	40	40
Spacing		0,375	0,375	0,375

Preparasi Reseptor Dengan Ligan Alami

Preparasi reseptor dengan ligan alami dilakukan dengan menghilangkan molekul air, dan memisahkan ligan alami menggunakan *software AutodockTools* dan *Molegro Molecular Viewer* (MMV). Hal ini dilakukan karena molecular air dapat berinteraksi dengan senyawa uji melalui ikatan hidrogen sedangkan ligan alami yang terikat pada sisi aktif menghalangi ligan uji untuk berikatan dengan reseptor (Fakih et al., 2021; Muttaqin et al., 2019)

Validasi Reseptor Metode *Docking*

Dari hasil *virtual screening* terhadap senyawa kompleks logam besi (III)-tiourea terhadap reseptor 1T7F, 2ITO dan 3ERT diperoleh nilai binding affinity dan beberapa interaksi yang

Untuk memperoleh nilai RMSD diperlukan pengaturan *grid box* yang sesuai berdasarkan letak posisi ligan dengan situs aktif reseptor pada proses *docking* dengan titik pusat x,y,z pada Tabel 3 dan Tabel 4 (Noviardi et al., 2015). Parameter reseptor dikatakan valid jika RMSD <2 Å.

Struktur kristalografi dan hasil *Redocking* dapat dilihat pada Gambar 2 menunjukkan kemiripan berdasarkan perubahan jarak dan konformasi ligan terbaik hasil simulasi dengan jarak dan konformasi ligan awal

Tabel 4 Hasil Validasi *Docking*

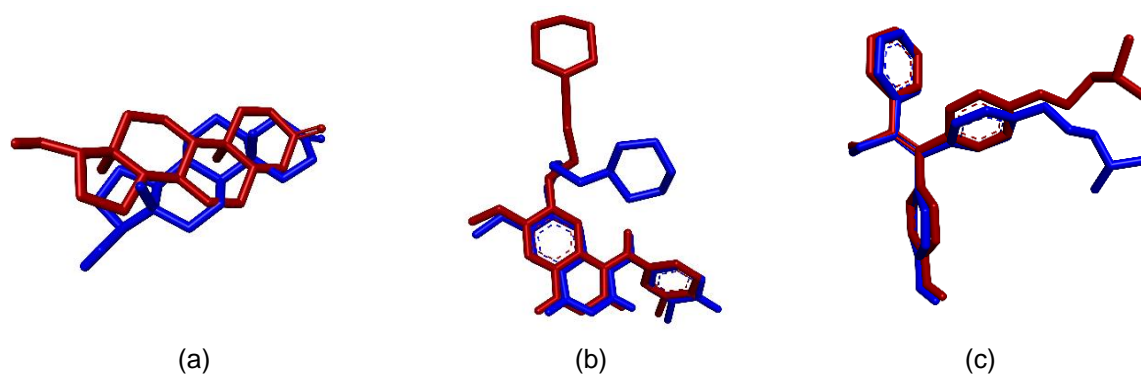
Kode PDB	1T7F	2ITO	3ERT
RMSD (Å)	1,81	1,86	1,01
Binding Affinity (kkal/mol)	-11,21	-6,60	-11,85

Virtual Screening dan *Docking* Ligan Uji Terhadap Reseptor Target

Virtual screening dimana dilakukan *docking* dengan menggunakan program Autodock pada software PyRX parameter yang digunakan untuk menentukan energi bebas (ΔG). Kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor target diprediksi dengan analisis ikatan energi bebas yang ditunjukkan dengan nilai ΔG yang rendah. Hasil *Virtual screening* dari ke delapan belas dapat dilihat pada Tabel 5. Semakin negatif nilai ΔG menyebabkan semakin tinggi afinitas kompleks ligan protein dengan interaksi yang stabil antara senyawa dan reseptor. Pengikatan protein pada senyawa ligan yang melibatkan residu asam amino dengan membentuk struktur konformasi yang stabil dari interaksi ligan-reseptor.

Analisis dan Visualisasi Hasil *Docking*

terjadi antara senyawa kompleks logam besi(III)-tiourea terbaik dari masing-masing reseptor seperti yang terdapat pada Tabel 6 dan Gambar 3

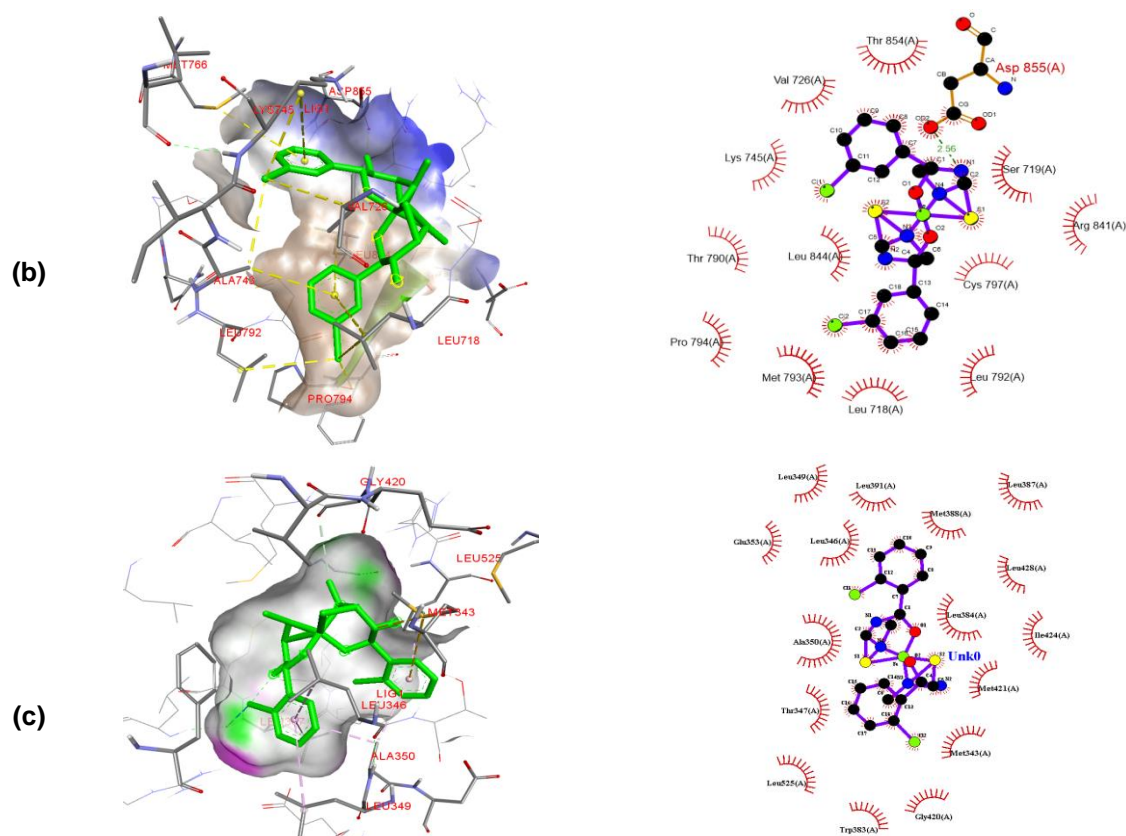


Gambar 2 Overlay struktur ligan alami (merah) dan struktur hasil Redocking (biru). (a) 1T7F, (b) 2ITO, (c) 3ERT

Tabel 5 Perbandingan Ikatan Hidrofilik dan Ikatan Hidrofobik Pada Reseptor 1T7F, 2ITO dan 3ERT

No	Nama Senyawa	1T7F	2ITO	3ERT
		ΔG (kkal/mol)	ΔG (kkal/mol)	ΔG (kkal/mol)
1	Ligan alami	-11,21	-7,32	-11,85
2	Cisplatin	-3,76	-3,80	-4,78
3	<i>Bis</i> -(1-benzoyl-3-methylthiourea) Iron (III)	-2,99	-8,33	-8,55
4	<i>Bis</i> -(1-(4-tert-butylbenzyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	72,41	-7,83	-7,17
5	<i>Bis</i> -(1-(3,5-dinitrobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	41,96	-8,35	-2,43
6	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Iron (III)	0,33	-9,8	-9,73
7	<i>Bis</i> -(1-(4-hexylbenzene)-3-methylthiourea) Iron (III)	62,01	-8,23	-8,86
8	<i>Bis</i> -(1-(4-methylbenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	46,39	-8,0	-7,79
9	<i>Bis</i> -(1-(4-methylbenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	38,61	-6,28	-6,12
10	<i>Bis</i> -(1-(4-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	10,3	-8,53	-9,80
11	<i>Bis</i> -(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	8,85	-9,48	-8,78
12	<i>Bis</i> -(1-(3,4-dichlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	24,09	-9,82	-7,89
13	<i>Bis</i> -(1-(4-fluorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	-1,51	-8,03	-8,10
14	<i>Bis</i> -(1-(4-bromobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	10,2	-8,66	-9,87
15	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-[4-(trifluoromethyl) benzoyl thiourea) Iron (III)	17,96	-6,96	-8,06
16	<i>Bis</i> -(1-(2,4-dichlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	10,42	-8,24	-8,71
17	<i>Bis</i> -(1-(4-methoxybenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	15,01	-8,27	-8,19
18	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)	32,31	-8,19	-6,79
19	<i>Bis</i> -(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)	-6,1	-8,87	-7,01
20	<i>Bis</i> -(1-(2-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)	-0,28	-8,66	-9,59

Tabel 6 Perbandingan Ikatan Hidrofilik dan Ikatan Hidrofobik Pada Reseptor 1T7F, 2ITO dan 3ERT



Gambar 3 Visualisasi 2D/3D hasil 2D/3D hasil *virtual screening* terbaik dari masing reseptor (a) *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)* (b) *Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)* (c) *Bis-(1-(2-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Iron (III)*

Simulasi *Molecular Dynamic*

Simulasi *molecular dynamic* dilakukan pada senyawa dengan ikatan terbaik hasil *virtual screening*. Simulasi *molecular dynamic* dilakukan untuk memprediksi dan menentukan kestabilan dari interaksi kompleks ligan-reseptor hasil *docking* sesuai keadaan fisiologis dalam jangka waktu tertentu melalui pendekatan secara fisik dari gerak dan partikel. Pada proses *molecular docking* protein yang digunakan tidak berada dalam keadaan fleksibel yang mengakibatkan pergerakan.

protein tidak dapat menyesuaikan konformasi terhadap ligan (Ruswanto et al., 2019.) Analisis hasil *molecular dynamic* dengan melihat parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*), dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*), parameter RMSD ini untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul selama proses simulasi *molecular dynamic* sehingga dapat terlihat

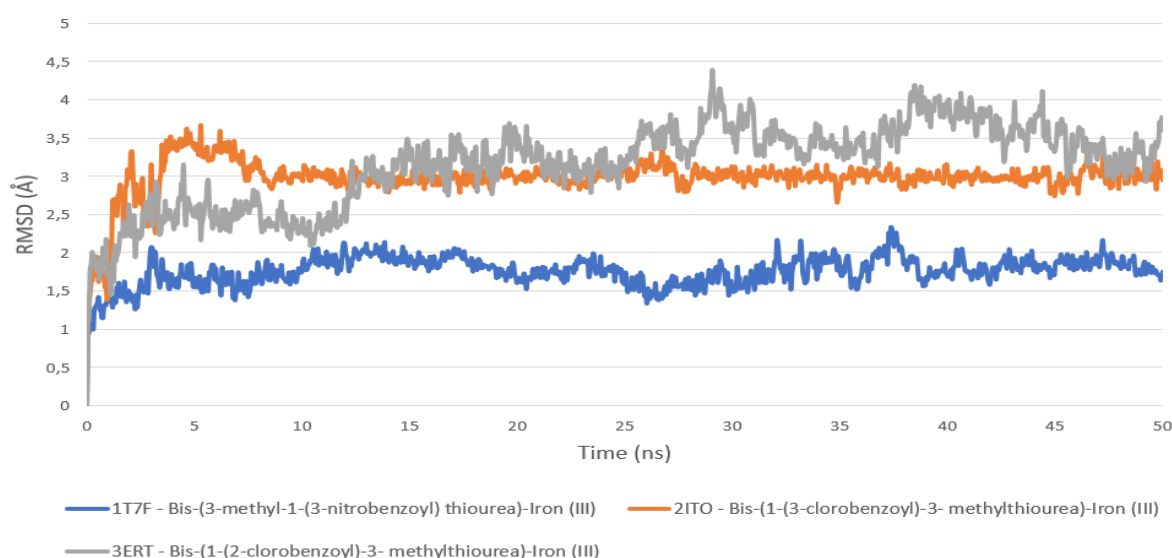
kestabilan ikatan yang terjadi antara ligan dengan reseptor (Prayoga et al., 2018).

Berdasarkan grafik RMSD pada Gambar 4 menunjukkan senyawa kompleks terbaik dari masing – masing reseptor yang digunakan yaitu senyawa *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)*-1T7F, *Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methyl thiourea) Iron (III)*-2ITO dan *Bis-(1-(2-chlorobenzoyl)-3-methyl thiourea) Iron (III)*-3ERT selama simulasi *molecular dynamic* 50 ns. Kompleks dengan stabilitas interaksi paling stabil adalah kompleks *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)*-1T7F dibandingkan dengan senyawa terbaik lainnya. Hasil ini didukung oleh nilai rata-rata, minimum dan maksimum RMSD selama 50 ns dari setiap kompleks, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 7.

Pada Gambar 5 menunjukkan grafik RMSF ligan-1T7F dapat digunakan untuk melihat kestabilan interaksi dimana senyawa dari *Bis-*

(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)-1T7F memiliki nilai fluktuasi yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa terbaik lainnya jika dilihat dari rata-rata RMSF senyawa *Bis*-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)-1T7F (0,980 Å). Hal ini menunjukkan bahwa

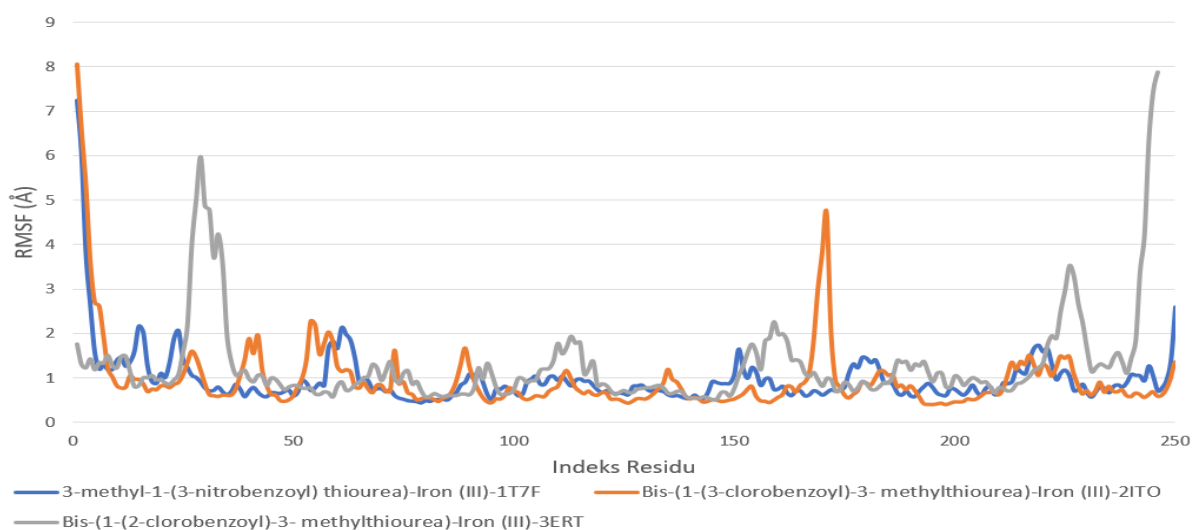
kandidat dari senyawa kompleks besi-tiorea yaitu *Bis*-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) dengan di tandai garis warna (biru) memiliki kestabilan yang baik dari pada sistem kompleks ligan 2ITO dan 3ERT.



Gambar 4 (a) RMSD ligan dari senyawa *Bis*-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)-1T7F (biru), *Bis*-(1-(3-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)-2ITO (oranye) dan *Bis*-(1-(2-chlorobenzoyl)-3- methyl thiourea) Iron (III)-3ERT (abu);

Tabel 7 Nilai Rata-rata, minimum dan maksimum dari RMSD kompleks ligan-3ERT

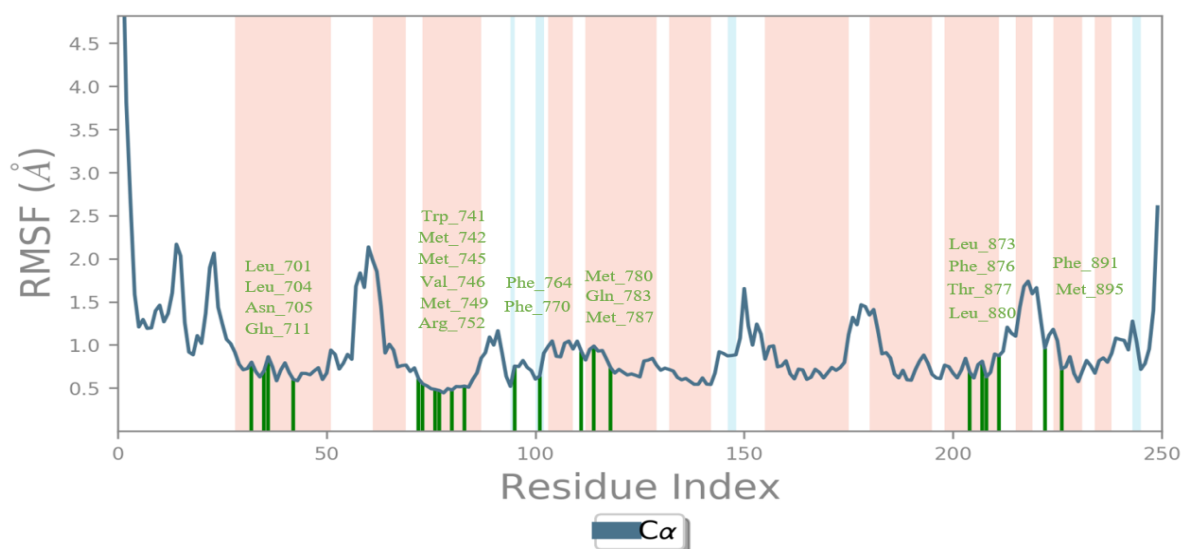
System kompleks	Rata-rata	Minimum	Maximum
<i>Bis</i> -(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) 1T7F kompleks	1,754	1,03	3,129
<i>Bis</i> -(1-(3-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III) 2ITO kompleks	2,981	0,995	3,67
<i>Bis</i> -(1-(2-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III) 3ERT kompleks	3,159	1,115	4,393



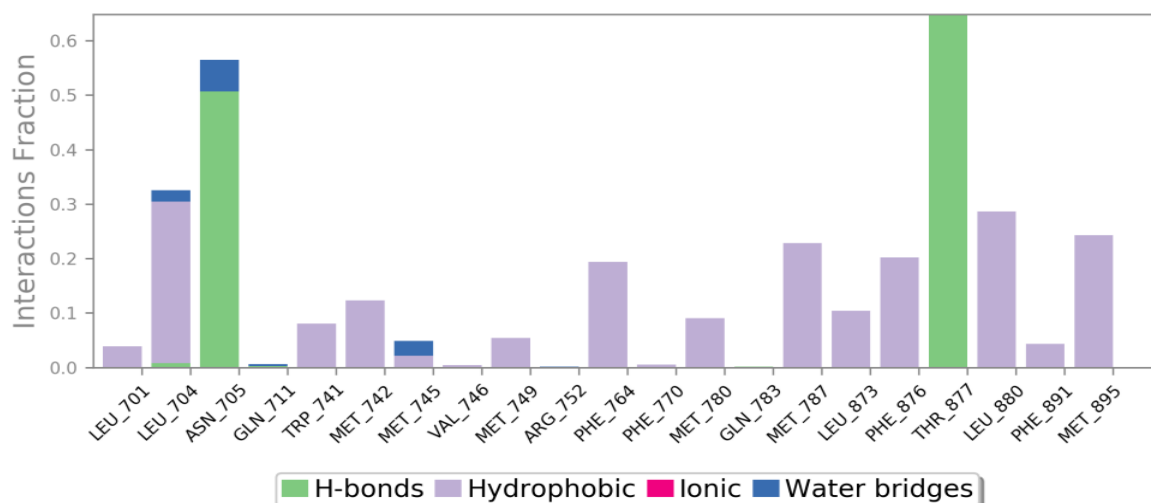
Gambar 5 RMSF dari ligan dari senyawa *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)-1T7F* (biru), *Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3- methylthiourea) Iron (III)-2ITO* (oranye) dan *Bis-(1-(2-chlorobenzoyl)-3- methyl thiourea) Iron (III)-3ERT* (abu)

Dari analisis grafik RMSF juga dapat digunakan untuk melihat residu-residu asam amino yang mempunyai kontak dengan ligan dari fluktuasi pada RMSF yang mempunyai

kontak dengan senyawa *Bis-(3-methyl- 1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)* pada Gambar 6

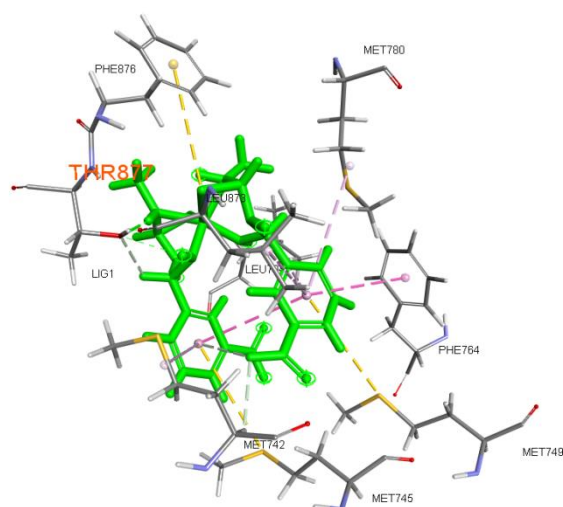


Gambar 6 Grafik RMSF dan kontak residu pada sistem kompleks senyawa *Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III)*



Gambar 7 Histogram dari interaksi residu senyawa Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)-Iron (III)

Pada Gambar 6 dapat dilihat dari analisis kontak residu pada sistem kompleks senyawa Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea)-iron (III) – 1T7F terdapat residu yang memiliki kontak sebanyak (22 residu) (Leu_701, Leu_704, Asn_705, Gln_741, Trp_741, Met_742, Met_745, Val_746, Met_749, Arg_752, Phe_746, Phe_770, Met_780, Gln_783, Met_787, Leu_873, Leu_873, Phe_876, Thr_877, Leu_880, Phe_891, Met_895). kontak baik yang berinteraksi melalui ikatan *hydrogen*, ikatan *hydrofobik*, ionic maupun jembatan air, yang dapat dilihat pada Gambar 7



Gambar 8 kompleks ligan Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) – 1T7F pada akhir 50 ns simulasi MD

Visualisasi Hasil *Molecular Dynamic*

Visualisasi 3D senyawa Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) – 1T7F reseptor kanker prostat terlihat bahwa residu THR_877 berinteraksi baik dengan baik dan paling stabil dari hasil *molecular docking* sampai akhir *molecular dynamic* Gambar 8

Kesimpulan

Dari pengujian farmakokinetik dan toksisitas ke delapan belas senyawa kompleks besi (III)-thiourea terdapat delapan senyawa yang memiliki absorpsi dan distribusi yang baik dan prediksi toksisitas menunjukkan bahwa ada sebelas senyawa (1,5,6,7,8,9, 10,12,13,14,18) tidak toksik

Senyawa Bis-(3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) pada reseptor kanker prostat (1T7F) senyawa Bis-(1-(3-chloro benzoyl)-3-methyl thiourea) Iron (III) pada reseptor kanker paru-paru (2ITO) dan senyawa Bis-(1-(2-chloro benzoyl)-3-methyl thiourea) Iron (III) pada reseptor kanker payudara (3ERT). Hasil *molecular dynamic* pada senyawa kompleks besi (III)-thiourea senyawa Bis-(3 methyl-1-(3-nitrobenzoyl) thiourea) Iron (III) yang berinteraksi dengan reseptor kanker prostat (1T7F) memiliki interaksi paling stabil dibandingkan dengan senyawa kompleks besi (III)-thiourea terbaik yang terikat pada reseptor kanker paru-paru (2ITO) dan kanker payudara (3ERT).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, S. Y., Al-Harbi, R. A. K., & Sh El-Sharief, M. A. M. (2020). Synthesis And Anticancer Activity Of Thiourea Derivatives Bearing A Benzodioxole Moiety With Egfr Inhibitory Activity, Apoptosis Assay And Molecular Docking Study. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 198. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112363>
- Balatif, R., & Sukma, A. A. M. (2021). Memahami Kaitan Gaya Hidup Dengan Kanker: Sebagai Langkah Awal Pencegahan Kanker. *Scripta Score Scientific Medical Journal*, 3(1), 40–50. <https://doi.org/10.32734/Scripta.V3i1.4506>
- Bielenica, A., Drzewiecka-Antonik, A., Rejmak, P., Stefańska, J., Koliński, M., Kmiecik, S., Lesyng, B., Włodarczyk, M., Pietrzyk, P., & Struga, M. (2018). Synthesis, Structural And Antimicrobial Studies Of Type Ii Topoisomerase-Targeted Copper(Ii) Complexes Of 1,3-Disubstituted Thiourea Ligands. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 182, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.01.005>
- Burgeson, J. R., Moore, A. L., Boutilier, J. K., Cerruti, N. R., Gharaibeh, D. N., Lovejoy, C. E., Amberg, S. M., Hruby, D. E., Tyavanagimatt, S. R., Allen, R. D., & Dai, D. (2012). Sar Analysis Of A Series Of Acylthiourea Derivatives Possessing Broad-Spectrum Antiviral Activity. *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 22(13), 4263–4272. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.035>
- Chintha, C., Carlesso, A., Gorman, A. M., Samali, A., & Eriksson, L. A. (2020). Molecular Modeling Provides A Structural Basis For Perk Inhibitor Selectivity Towards Ripk1. <https://doi.org/10.5281/Zenodo.3403679>
- Doğan, Ş. D., Gündüz, M. G., Doğan, H., Krishna, V. S., Lherbet, C., & Sriram, D. (2020). Design And Synthesis Of Thiourea-Based Derivatives As Mycobacterium Tuberculosis Growth And Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA) Inhibitors. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 199. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112402>
- Ghanbari, Z., Housaindokht, M. R., Izadyar, M., Bozorgmehr, M. R., Eshtiagh-Hosseini, H., Bahrami, A. R., Matin, M. M., & Khoshkholgh, M. J. (2014). Structure-Activity Relationship For Fe(III)-Salen-Like Complexes As Potent Anticancer Agents. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/745649>
- Krihariyani, D., Sasongkowati, R., & Haryanto, . Edy. (N.D.). *Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Immunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus*.
- Mishra, A., Batchu, H., Srivastava, K., Singh, P., Shukla, P. K., & Batra, S. (2014). Synthesis And Evaluation Of New Diaryl Ether And Quinoline Hybrids As Potential Antiplasmodial And Antimicrobial Agents. *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 24(7), 1719–1723. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.02.044>
- Pingaew, R., Sinthupoom, N., Mandi, P., Prachayasittikul, V., Cherdtrakulkiat, R., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2017). Synthesis, Biological Evaluation And In Silico Study Of Bis-Thiourea Derivatives As Anticancer, Antimalarial And Antimicrobial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(12), 3136–3148. <https://doi.org/10.1007/S00044-017-2008-5>
- 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>
- Pratama, N. A. L., Meilani, A., & Fakhri, T. M. (2021). Studi In Silico Senyawa Turunan Kurkuminoid Terhadap Reseptor Androgen Sebagai Kandidat Terapi Kanker Prostat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), 29–38. <https://doi.org/10.29313/Jiff.V4i2.7783>

- Ruswanto, R. M. (2015). *Sintesis Dan Analisis Spektrum Senyawa 3-Benzoil-1-Feniltiourea Serta Uji Interaksinya Pada Reseptor Kanker*.
- Ruswanto, R., Stikes, R., Tunas, B., & Tasikmalaya, H. (N.D.). *Simulasi Dinamika Molekular Senyawa Pyridin Pada Protein 2xbn Sebagai Antikanker Menggunakan Aplikasi Gromas Qsar And Molecular Modeling Of Urea And Thiourea Derivatives View Project*.
<https://www.researchgate.net/publication/335601273>
- Ruswanto, Siswandono, Richa M, Tita N, & Tresna L. (N.D.). *Molecular Docking Of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea As Anti Cancer Candidate And Its Absorption, Distribution, And Toxicity Prediction*.
<http://preadmet.bmdrc.org/>.
- Shyamsivappan, S., Vivek, R., Suresh, T., Kaviyarasu, A., Amsaveni, S., Athimoolam, S., & Subramaniam Mohan, P. (N.D.). *Novel Thiadiazoline Spiro Quinoline Analogues Induced Cell Death In MCF-7 Cells Via G2/M Phase Cell Cycle Arrest*.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-289802/v1>
- Tandi Toding, A., Awaluddin Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, A., & Kemerdekaan, J. P. (2016). *In-Silico Study Chalcone And Pyrimidine Analog Derivatives As Anti-Inflammatory: Prediction Of Absorption, Distribution, And Toxicity*. 13(01).
<http://www.chemaxon.com/>
- Zhang, P., & Sadler, P. J. (2017). Redox-Active Metal Complexes For Anticancer Therapy. In *European Journal Of Inorganic Chemistry* (Vol. 2017, Issue 12, Pp. 1541–1548). Wiley-Vch Verlag.
<https://doi.org/10.1002/ejic.201600908>