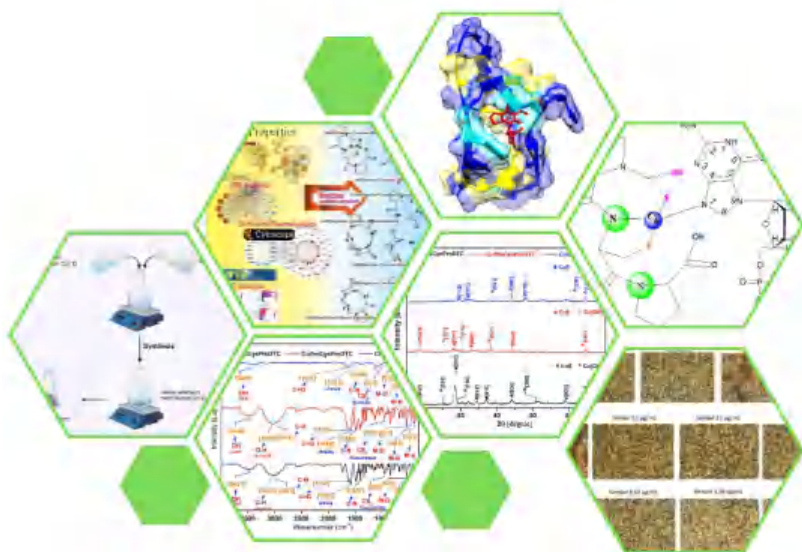


**SINTESIS DAN EKSPLORASI AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA
(MCF-7) DARI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II),
Zn(II) DENGAN LIGAN PEPTIDA-DITIOKARBAMAT MELALUI
KAJIAN IN-VITRO, MOLECULAR DOCKING DAN
MOLECULAR DYNAMIC**

**SYNTHESIS AND EXPLORATION OF BREAST ANTICANCER
ACTIVITY (MCF-7) FROM COMPLEX COMPOUNDS Mn(II), Co(II),
Ni(II), Cu(II), Zn(II) WITH PEPTIDE-DITHIOCARBAMATE LIGANDS
THROUGH IN-VITRO, MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR
DYNAMICS STUDY**



**RIZAL IRFANDI
H013211007**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

Optimized using
trial version
www.balesio.com

**SINTESIS DAN EKSPLORASI AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA
(MCF-7) DARI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II),
Zn(II) DENGAN LIGAN PEPTIDA-DITIOKARBAMAT MELALUI
KAJIAN IN-VITRO, MOLECULAR DOCKING DAN
MOLECULAR DYNAMIC**

Disertasi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar doktor

Program Studi Ilmu Kimia

Disusun dan diajukan oleh

RIZAL IRFANDI
H013211007

kepada



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

DISERTASI

SINTESIS DAN EKSPLORASI AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA (MCF-7) DARI SENYAWA KOMPLEKS Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) DENGAN LIGAN PEPTIDA-DITIOKARBAMAT MELALUI KAJIAN IN- VITRO, MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC

RIZAL IRFANDI
H013211007

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Doktor pada tanggal
26 Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

Program Studi Doktor Ilmu Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Promotor,

Prof. Dr. Indah Raya, M.Si.
NIP. 196411251990022001

Ko-promotor,

Prof. Dr. Ahyar Ahmad
NIP. 196712311991031000

Ko-promotor,

Ahmad Fudholi, Ph.D.
NIP. 198004292020121001

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. Paulina Taba, M.Phil.
NIP. 195711151988102001

Dekan Fakultas MIPA,

Dr. Eng. Amiruddin, M.Si.
NIP. 197205151997021002

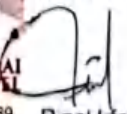


PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, disertasi berjudul "Sintesis Dan Eksplorasi Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7) Dari Senyawa Kompleks Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat Melalui Kajian In-Vitro, Molecular Docking Dan Molecular Dynamic" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr. Indah Raya, M.Si. sebagai promotor, Prof. Dr. Ahyar Ahmad sebagai co-promotor-1 serta Ahmad Fudholi, Ph D sebagai co-promotor-2). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka disertasi ini. Sebagian dari isi disertasi ini telah dipublikasikan pada jurnal internasional bereputasi pada Journal of Molecular Structure, dengan judul "Study of new Zn (II) Prolinedithiocarbamate as a potential agent for breast cancer: Characterization and molecular docking", published pada tanggal 15 Maret 2022. Kedua, publikasi pada Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, publisher Taylor & Francis, dengan judul "Anticancer potential of Cu(II)prolinedithiocarbamate complex: design, synthesis, spectroscopy, molecular docking, molecular dynamic, ADMET, and in-vitro studies", published pada tanggal 23 Januari 2023. Ketiga, pada Molecular Diversity, publisher Springer Nature, dengan judul "Design anticancer potential of Zn(II)isoleucinedithiocarbamate complex on MCF-7 cell lines: synthesis, characterization, molecular docking, molecular dynamic, ADMET, and in-vitro studies", published pada tanggal 27 Oktober 2023. Keempat, publikasi pada Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, publisher West Asia Organization for Cancer Prevention (WAOCP), dengan judul "A New Complex Design of Fe(II) Isoleucine Dithiocarbamate as a Novel Anticancer and Antivirus against SARSCOV-2 (COVID-19)", published pada tanggal 1 September 2022. Kelima, publikasi pada Indonesian Journal of Chemistry, publisher Gadjah Mada University, dengan judul "Review on Anticancer Activity of Essential Metal Dithiocarbamate Complexes", published pada tanggal 29 Desember 2022. Penelitian ini telah didesiminasikan pada the 5th International Conference on Science 2022 (ICoS 2022) dengan luaran berupa artikel prosiding terindex SCOPUS publisher AIP dengan judul Evaluation of Anticancer and Anticovid Potential of Zn(II)prolinedithiocarbamate Complex: Molecular Docking Simulation. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa disertasi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 01 Oktober 2024


Rizal Irfandi
NIM H013211007





UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan taufiq beserta hidayah-Nya. Selawat dan salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan nabi agung Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya. Penulis melakukan kajian tentang potensi kompleks logam sebagai antikanker dengan judul penelitian “Sintesis dan Eksplorasi Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7) dari Senyawa Kompleks Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat Melalui Kajian *In-Vitro*, *Molecular Docking* Dan *Molecular Dynamic*”. Penelitian ini mengkaji karakteristik senyawa kompleks yang akan disintesis serta mempelajari potensi senyawa kompleks sebagai antikanker payudara (MCF-7).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait potensi senyawa kompleks Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat serta Potensinya Sebagai Antikanker Payudara (MCF-7). Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses penulisan disertasi ini, terutama terima kasih kepada Ibu Prof. Dr. Indah Raya, M.Si. sebagai promotor, bapak Prof. Dr. Ahyar Ahmad dan bapak Ahmad Fudholi, Ph.D. sebagai ko-promotor, Ibu Dr. Ramlawati, M.Si. sebagai penguji eksternal, Ibu Prof. Dr. Nunuk Hariani Soekamto, M.S., Ibu Prof. Dr. Hasnah Natsir, M.Si., dan bapak Dr. Maming, M.Si. sebagai penguji. Semoga ilmu yang diberikan dapat menjadi amal jariyah.

Kami mengucapkan terima kasih kepada para penyandang dana, Pusat Layanan Keuangan Pendidikan (PUSLAPDIK) dan Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP). Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada bapak Dekan Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin, bapak Dr. Eng. Amiruddin, M.Si beserta seluruh jajarannya yang telah memfasilitasi penulis menempuh program doktor, serta kepada teman-teman yang telah berkontribusi membantu dalam penyusunan disertasi ini. Barakkallahu Fiikum.

Permohonan maaf penulis yang sebesar-besarnya, terutama dalam penulisan disertasi ini, penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari kesempurnaan dengan berbagai kekurangan dan keterbatasan yang ada, oleh karena itu diharapkan kritikan dan saran dari pembaca pada riset-riset mendatang.

Makassar, 09 Agustus 2024
Penulis

Rizal Irfandi



Optimized using
trial version
www.balesio.com

ABSTRAK

RIZAL IRFANDI. Sintesis dan Eksplorasi Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7) dari Senyawa Kompleks Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat Melalui Kajian *In-Vitro*, *Molecular Docking* Dan *Molecular Dynamic* (Dibimbing oleh Promotor: Prof. Indah Raya, M.Si., Co-Promotor I: Prof. Dr. Ahyar Ahmad, Co-Promotor II: Ahmad Fudholi, Ph.D.)

Data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Kemoterapi adalah metode pengobatan yang menggunakan obat kimia untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker. Cisplatin sering digunakan sebagai obat kimia namun memiliki beberapa permasalahan antara lain kurangnya selektivitas, efek samping yang tidak diinginkan, resistensi, dan toksisitas dalam tubuh. Disamping itu, bahan baku obat masih impor menjadi salah satu faktor harga obat yang mahal. Maka, perlu ketersediaan bahan baku dari Tanah Air sendiri. Salah satunya bahan baku obat kimia antikanker payudara. Bahan baku obat antikanker berbasis logam esensial dengan ligan peptide-dithiocarbamate yang disintesis menjadi senyawa kompleks merupakan senyawa kemoterapik yang potensial karena toksisitas yang rendah dalam tubuh. Adanya modifikasi ligan dalam kompleks dapat meningkatkan aktivitas antikanker. Tujuan penelitian ini adalah mendesain, mensintesis, dan mengkarakterisasi senyawa kompleks baru serta mengeksplorasi aktivitas antikankernya melalui kajian *in-vitro*, *molecular docking*, dan *molecular dynamic*. Metode penelitian terbagi atas tiga tahapan yaitu, Tahapan pertama, mendesain senyawa kompleks dengan pendekatan komputasi. Tahapan kedua, mensintesis senyawa kompleks Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) dengan ligan peptide-dithiocarbamate dengan menggunakan metode *in-situ*. Tahapan kedua, mengkarakterisasi senyawa kompleks hasil sintesis seperti pengukuran titik leleh, nilai konduktivitas, karakterisasi spektrofotometer Uv-Vis, FT-IR, XRD, SEM-EDS, dan NMR. Tahapan Ketiga, adalah uji *in-vitro*, *molecular docking*, dan *molecular dynamic*. Diperoleh 15 senyawa kompleks memenuhi aturan Lipinski dan telah disintesis dengan metode *in situ*. Struktur senyawa kompleks telah dikarakterisasi dan secara umum memperlihatkan adanya karakteristik dari senyawa kompleks yang telah disintesis. Senyawa kompleks dengan ligan tripeptida dithiocarbamate yaitu Cu(II)ProCysProDTC menunjukkan toksisitas paling tinggi dibandingkan dengan kompleks lainnya. Sitotoksitas kompleks Cu(II)ProCysProDTC terhadap cell line MCF-7 menunjukkan adanya perubahan morfologi sel kanker pada nilai IC₅₀ sebesar 62,30 µg/mL. Interaksinya dengan target DNA diselidiki dengan menggunakan *molecular docking* yang menunjukkan semua senyawa kompleks cenderung berikatan pada basa nitrogen Guanin dari DNA target. Simulasi *molecular dynamic* menunjukkan terjadi perubahan struktural DNA akibat berikatan dengan senyawa kompleks yang menyebabkan kestabilan DNA target menurun dan mengalami apoptosis. Senyawa kompleks Cu(II)ProCysProDTC dapat menjadi terobosan baru dalam pengembangan obat kemoterapi berbasis logam esensial dengan ligan tripeptida-dithiocarbamate yang potensial dan efektif melawan cell line MCF-7.



wa kompleks, antikanker, peptide-dithiocarbamate, *molecular dynamic*

ABSTRACT

RIZAL IRFANDI. Synthesis and Exploration Of Breast Anticancer Activity (MCF-7) From Complex Compounds Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) With Peptide-Dithiocarbamate Ligands Through *In-Vitro*, *Molecular Docking* and *Molecular Dynamics* Study (Supervised by Advisor: Prof. Indah Raya, M.Sc., Supervisor I: Prof. Ahyar Ahmad, Supervisor II: Ahmad Fudholi, Ph.D.)

Globocan data for 2020, the number of new cases of breast cancer reached 68,858 cases (16.6%) out of a total of 396,914 new cases of cancer in Indonesia. Chemotherapy is a treatment method that uses chemical drugs to stop the growth of cancer cells. The chemical drug that is often used is cisplatin. However, the drug cisplatin has a number of problems, including lack of selectivity, undesirable side effects, resistance, and toxicity in the body. Apart from that, the raw materials for medicines are still imported, which is one of the factors that cause the high price of medicines. So, it is necessary to have raw materials available from the country itself. One of them is the raw material for chemical anti-breast cancer drugs. The raw material for anticancer drugs based on essential metals with peptide-dithiocarbamate ligands synthesized into complex compounds is a potential chemotherapeutic compound because of its low toxicity in the body. The presence of ligand modifications in the complex can increase anticancer activity. The aim of this research is to design, synthesize and characterize new complex compounds and explore their anticancer activity through *in-vitro*, *molecular docking* and molecular dynamic studies. The research method is divided into three stages, namely, the first stage, designing complex compounds using a computational approach. The second stage, synthesize complex compounds Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) with peptide-dithiocarbamate ligands using the *in-situ* method. The second stage is to characterize the synthesized complex compounds such as measuring melting points, conductivity values, UV-Vis spectrophotometer characterization, FT-IR, XRD, SEM-EDS, and NMR. The third stage is *in-vitro*, *molecular docking* and molecular dynamic tests. 15 complex compounds were obtained that fulfilled Lipinski's rules and were synthesized using the *in situ* method. The structure of the complex compound has been characterized and generally shows the characteristics of the complex compound that has been synthesized. The complex compound with the tripeptide dithiocarbamate ligand, namely Cu(II)ProCysProDTC, showed the highest toxicity compared to other complexes. The cytotoxicity of the Cu(II)ProCysProDTC complex against the MCF-7 cell line showed changes in cancer cell morphology at an IC₅₀ value of 62.30 µg/mL. The interaction with the target DNA was investigated using *molecular docking* which showed that all complex compounds tended to bind to the guanine nitrogen base of the target DNA. Molecular dynamic simulations show that structural changes in DNA occur due to binding with complex compounds which cause the stability of the target DNA to decrease and it undergoes apoptosis. The Cu(II)ProCysProDTC complex compound could be a new breakthrough in the development of essential metal-based chemotherapy drugs with tripeptide-dithiocarbamate ligands that are potential and effective against the MCF-7 cell line



< compounds, anticancer, peptide-dithiocarbamate, *molecular dynamics*

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL ..	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xiii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB I PENDAHULUAN UMUM	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Ruang Lingkup Penelitian	6
1.6 Kebaruan Penelitian	6
BAB II REVIEW AKTIVITAS ANTIKANKER KOMPLEKS LOGAM ESENSIAL	
DITIOKARBAMAT	7
2.1 Abstrak	7
2.2 Pendahuluan	7
2.3 Tinjauan Umum Senyawa Kompleks	9
2.4 Ligan.....	11
2.5 Reaksi Ion Logam Dalam Tubuh Manusia	12
2.6 Interaksi Ion Logam Dengan DNA (Dioxyribonucleic Acid).....	21
2.7 Peptida	25
2.8 Sistein.....	26
2.9 Prolin	28
2.10 Arginin.....	29
2.11 Kompleks Ditiocarbamate.....	30
2.12 Kesimpulan dan Rekomendasi	32
Pustaka	33
TESIS, DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS	
DITIOKARBAMAT	43
.....	43
.....	43
.....	44



3.4 Hasil dan Pembahasan	48
3.5 Kesimpulan.....	109
3.6 Daftar Pustaka.....	109
BAB IV AKTIVITAS ANTIKANKER DARI KOMPLEKS PEPTIDA-DITIOKARBAMAT MELALUI KAJIAN <i>IN-VITRO</i> , <i>MOLECULAR DOCKING</i> DAN <i>MOLECULAR DYNAMIC</i>	115
4.1 Abstrak	115
4.2 Pendahuluan	115
4.3 Metode.....	116
4.4 Hasil dan Pembahasan	120
4.5 Kesimpulan.....	155
4.6 Daftar Pustaka.....	155
BAB V PEMBAHASAN UMUM	160
5.1 Sitotoksitas Senyawa Kompleks terhadap Sel Line Kanker Payudara (MCF-7)	160
5.2 <i>Molecular Docking</i> dari Senyawa Kompleks	161
5.3 Simulasi <i>Molecular Dynamic</i> dari Senyawa Kompleks	161
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	163
6.1 Kesimpulan.....	163
6.2 Saran	163
DAFTAR PUSTAKA.....	165
LAMPIRAN.....	173



DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Klasifikasi Asam Basa Berdasarkan Konsep HSAB	12
2. Sitotoksik kompleks Zn(II) dithiocarbamate terhadap sel kanker	14
3. Sitotoksik kompleks Cu(II) dithiocarbamate terhadap sel kanker	18
4. Sitotoksik kompleks Mn(II) dithiocarbamate terhadap sel kanker	20
5. Desain Senyawa Kompleks Logam tri, tetra, dan penta Peptida Dithiocarbamate	48
6. Rendamen yang diperoleh dari sintesis senyawa kompleks.....	56
7. Nilai titik leleh senyawa kompleks	57
8. Hasil uji konduktivitas senyawa kompleks.....	58
9. Data serapan inframerah senyawa kompleks	60
10. Data Spektrum UV-Vis Senyawa Kompleks	63
11. Nilai IC50 dari Senyawa Kompleks	120
12. Visualisasi Docking dari 15 Kompleks Dithiocarbamate	132
13. Hasil prediksi sifat absorpsi 15 senyawa kompleks menggunakan pkCSM	148
14. Hasil prediksi sifat distribusi 15 senyawa kompleks menggunakan pkCSM	150
15. Hasil prediksi sifat metabolisme 15 senyawa kompleks menggunakan pKCSM	151
16. Hasil prediksi sifat eksresi 15 senyawa kompleks menggunakan pKCSM	152
17. Hasil prediksi Toksisitas 15 senyawa kompleks menggunakan Protox-II	154
18. Absorbansi Hasil Zn(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	184
19. Absorbansi Hasil Zn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	184
20. Absorbansi Hasil Zn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	184
21. Absorbansi Hasil Cu(I)CysProDTC terhadap Sel MCF-7.....	185
22. Absorbansi Hasil Cu(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	185
23. Absorbansi Hasil Cu(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7.....	186
24. Absorbansi Hasil Mn(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	186
25. Absorbansi Hasil Mn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7.....	186
26. Absorbansi Hasil Mn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	187
Ni(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7.....	187
Ni(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	187
Ni(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7.....	188
Co(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7.....	188
Co(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	188
Co(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7.....	189



DAFTAR GAMBAR

Gambar **halaman**

1. Tembaga dengan Bilangan Koordinasi Tiga	9
2. Isomer cis-trans Kompleks Segiempat Datar	10
3. Isomer cis-trans tetraamin diklorokobal(III)	10
4. Isomer facial dan meridional dari $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}_3$	10
5. Struktur Optik Aktif Kompleks $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$ dan $[\text{Cr}(\text{OX})_3]^{3-}$	10
6. Nukleobasa Purin dan Pirimidin	23
7. Sudut pengikatan teoritis dari nucleobase terhadap ion logam	23
8. Struktur ikatan ion logam dan ligan dengan koordinasi subunit linear dan angular	24
9. Mekanisme penghancuran sel tumor oleh cisplatin	25
10. Struktur resonansi ligan ditiokarbamat	30
11. Berbagai kemungkinan model koordinasi dari ditiokarbamat	31
12. Skema Sintesis Senyawa Kompleks	32
13. Spektrum XRD dari kompleks Zn(II)CysProDTC , $\text{Zn(II)ProCysProDTC}$, dan Zn(II)CysArgDTC	64
14. Spektrum XRD dari kompleks Cu(II)CysProDTC , $\text{Cu(II)ProCysProDTC}$, dan Cu(II)CysArgDTC	66
15. Spektrum XRD dari kompleks Mn(II)CysProDTC , $\text{Mn(II)ProCysProDTC}$, dan Mn(II)CysArgDTC	67
16. Spektrum XRD dari kompleks Ni(II)CysProDTC , $\text{Ni(II)ProCysProDTC}$, dan Ni(II)CysArgDTC	68
17. Spektrum XRD dari kompleks Co(II)CysProDTC , $\text{Co(II)ProCysProDTC}$, dan Co(II)CysArgDTC	69
18. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Zn(II)ProCysDTC	72
19. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks $\text{Zn(II)ProCysProDTC}$	72
20. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Zn(II)CysArgDTC	73
21. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Cu(II)ProCysDTC	73
22. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks $\text{Cu(II)ProCysProDTC}$	73
23. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Cu(II)CysArgDTC	74



S mode pemindaian garis dari kompleks	74
S mode pemindaian garis dari kompleks	74
S mode pemindaian garis dari kompleks	75
S mode pemindaian garis dari kompleks	75

Ni(II)ProCysDTC.....	75
28. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Ni(II)ProCysProDTC	75
29. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Ni(II)CysArgDTC.....	76
30. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Co(II)ProCysDTC	76
31. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Co(II)ProCysProDTC.....	76
32. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari kompleks Co(II)CysArgDTC	77
33. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari ligan CysProDTC	77
34. Analisis SEM-EDS mode pemindaian garis dari ProCysProDTC	77
35. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Zn(II)ProCysDTC.....	80
36. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Zn(II)ProCysProDTC	81
37. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Zn(II)CysArgDTC.....	81
38. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Cu(II)ProCysDTC	81
39. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Cu(II)ProCysProDTC.....	82
40. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Cu(II)CysArgDTC	82
41. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Mn(II)ProCysDTC	82
42. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Mn(II)ProCysProDTC	83
43. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Mn(II)CysArgDTC	83
44. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Ni(II)ProCysDTC.....	83
45. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Ni(II)ProCysProDTC	84
46. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks Ni(II)CysArgDTC.....	84
47. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari kompleks S mode mapping/pemetaan dari kompleks DTC.....	85
S mode mapping/pemetaan dari kompleks S mode mapping/pemetaan dari kompleks S mode mapping/pemetaan dari ligan	85
	86



51. Analisis SEM-EDS mode mapping/pemetaan dari ligan ProCysProDTC	86
52. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Zn(II)ProCysDTC	89
53. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Zn(II)ProCysProDTC	90
54. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Zn(II)CysArgDTC	90
55. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Cu(II)ProCysDTC	91
56. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Cu(II)ProCysProDTC	91
57. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Cu(II)CysArgDTC	92
58. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Mn(II)ProCysDTC	92
59. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Mn(II)ProCysProDTC	93
60. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Mn(II)CysArgDTC	93
61. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Ni(II)ProCysDTC	94
62. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Ni(II)ProCysProDTC	94
63. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Ni(II)CysArgDTC	95
64. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Co(II)ProCysDTC	95
65. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Co(II)ProCysProDTC	96
66. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari kompleks Co(II)CysArgDTC	96
67. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari ligan CysProDTC	97
68. Analisis SEM-EDS dalam mode titik dari ligan ProCysProDTC	97
69. Analisis H-NMR kompleks Zn(II)CysArgDTC	98
70. Analisis H-NMR kompleks Cu(II)CysProDTC	99
71. Skema reaksi ligan cysteine-proline-dithiocarbamate	101
72. Skema reaksi ligan proline-cysteine-proline-dithiocarbamate	102
73. Skema reaksi ligan proline-cysteine-arginine-dithiocarbamate	104
74. Skema reaksi ligan proline-cysteine-arginine-dithiocarbamate	104
75. Skema reaksi ligan proline-cysteine-arginine-dithiocarbamate	105
76. Skema reaksi ligan proline-cysteine-arginine-dithiocarbamate	105



108. RMSD dari kompleks MnCysProDTC-DNA, MnProCysProDTC-DNA, dan MnCysArgDTC-DNA	143
109. RMSD dari kompleks NiCysProDTC-DNA, NiProCysProDTC-DNA, dan NiCysArgDTC-DNA.....	144
110. RMSD dari kompleks CoCysProDTC-DNA, CoProCysProDTC-DNA, dan CoCysArgDTC-DNA	144
111. RMSF dari kompleks ZnCysProDTC, ZnProCysProDTC, dan ZnCysArgDTC.	145
112. RMSF dari kompleks CuCysProDTC, CuProCysProDTC, dan CuCysArgDTC	145
113. RMSF dari kompleks MnCysProDTC, MnProCysProDTC, dan MnCysArgDTC	146
114. RMSF dari kompleks NiCysProDTC, NiProCysProDTC, dan NiCysArgDTC	146
115. RMSF dari kompleks CoCysProDTC, CoProCysProDTC, dan CoCysArgDTC	147
116. Bagan Kerja Sintesis Senyawa Kompleks	174
117. Dokumentasi Well Plate Hasil Zn(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	189
118. Dokumentasi Well Plate Hasil Zn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	189
119. Dokumentasi Well Plate Hasil Zn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	189
120. Dokumentasi Well Plate Hasil Cu(I)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	190
121. Dokumentasi Well Plate Hasil Cu(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	190
122. Dokumentasi Well Plate Hasil Cu(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	190
123. Dokumentasi Well Plate Hasil Mn(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	190
124. Dokumentasi Well Plate Hasil Mn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	190
125. Dokumentasi Well Plate Hasil Mn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	191
126. Dokumentasi Well Plate Hasil Ni(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	191
127. Dokumentasi Well Plate Hasil Ni(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	191
128. Dokumentasi Well Plate Hasil Ni(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	191
129. Dokumentasi Well Plate Hasil Co(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	191
130. Dokumentasi Well Plate Hasil Co(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	192
131. Dokumentasi Well Plate Hasil Co(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	192
132. Kurva Hasil Uji Zn(II)CysProDTC terhadap Sel MCF-7	192
133. Kurva Hasil Uji Zn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	193
134. Kurva Hasil Uji Zn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	193
135. Kurva Hasil Uji Cu(II)ProCysDTC terhadap Sel MCF-7	194
136. Kurva Hasil Uji Cu(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	194
137. Kurva Hasil Uji Cu(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	195
138. Kurva Hasil Uji Mn(II)ProCysDTC terhadap Sel MCF-7	195
139. Kurva Hasil Uji Mn(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	196
140. Kurva Hasil Uji Mn(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	196
141. Kurva Hasil Uji Ni(II)ProCysDTC terhadap Sel MCF-7	197



142. Kurva Hasil Uji Ni(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	197
143. Kurva Hasil Uji Ni(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	198
144. Kurva Hasil Uji Co(II)ProCysDTC terhadap Sel MCF-7	198
145. Kurva Hasil Uji Co(II)ProCysProDTC terhadap Sel MCF-7	199
146. Kurva Hasil Uji Co(II)CysArgDTC terhadap Sel MCF-7	199
147. Struktur ZnProCysDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	200
148. Struktur ZnProCysProDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	200
149. Struktur ZnCysArgDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	200
150. Struktur CuProCysDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	201
151. Struktur CuProCysProDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	201
152. Struktur CuCysArgDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	201
153. Struktur MnProCysDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	202
154. Struktur MnProCysProDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	202
155. Struktur MnCysArgDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	202
156. Struktur NiProCysDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	203
157. Struktur NiProCysProDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	203
158. Struktur NiCysArgDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	203
159. Struktur CoProCysDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	204
160. Struktur CoProCysProDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	204
161. Struktur CoCysArgDTC-DNA setelah simulasi MD selama 50 ns	204
162. Spektrum IR dari ligan cysteine-proline-dithiocarbamate	205
163. Spektrum IR dari ligan proline-cysteine-proline-dithiocarbamate	205
164. Spektrum IR dari kompleks ZnCoCysProDTC, ZnProCysProDTC, dan ZnCysArgDTC.	206
165. Spektrum IR dari kompleks CuCoCysProDTC, CuProCysProDTC, dan CuCysArgDTC	206
166. Spektrum IR dari kompleks MnCysProDTC, MnProCysProDTC, dan MnCysArgDTC	207
167. Spektrum IR dari kompleks NiCoCysProDTC, NiProCysProDTC, dan NiCysArgDTC	207
168. Spektrum IR dari kompleks CoCysProDTC, CoProCysProDTC, dan CoCysArgDTC	208
169. Spektrum UV-Vis dari Ligan ProCysDTC	209
170. Spektrum UV-Vis dari Ligan ProCysProDTC	209
171. Spektrum UV-Vis dari kompleks ZnCysProDTC, ZnProCysProDTC, dan ZnCysArgDTC.....	210
172. Spektrum UV-Vis dari kompleks CuCysProDTC, CuProCysProDTC, dan CuCysArgDTC	210
173. Spektrum UV-Vis dari kompleks MnCysProDTC, MnProCysProDTC, dan MnCysArgDTC	211
174. Spektrum UV-Vis dari kompleks NiCysProDTC, NiProCysProDTC, dan NiCysArgDTC	211
175. Spektrum UV-Vis dari kompleks CoCysProDTC, CoProCysProDTC, dan CoCysArgDTC	212



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Bagan kerja sintesis senyawa kompleks	173
2. Perhitungan Hasil Rendamen Senyawa Kompleks	175
3. Hasil Uji Sitotoksisitas Senyawa Kompleks dan Logam terhadap sel kanker MCF-7	184
4. Struktur senyawa kompleks setelah simulasi MD selama 50 ns.....	200
5. Hasil spektrum IR senyawa kompleks	205
6. Hasil spektrum UV-Vis senyawa kompleks	209



DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
HSAB	Hard Soft Acid Base
UV-Vis	Ultraviolet-Visible
FT-IR	Fourier Transform Infra Red
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
PBS	Phosphate Buffered Saline
RPMI	Roswell Park Memorial Institute Medium
FBS	Fetal Bovine Serum
IC ₅₀	Inhibitor Concentration-50
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Phen	Fenantrolin
En	Etilendiamin
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EB	Ethidium Bromida
DAP	Diazapirenium dichloride
Pro	Prolin
Cys	Sistein
Arg	Arginin
DTC	Ditiokarbamat
XRF	<i>X-ray Fluorescence</i>
XRD	<i>X-ray Diffraction</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
EDS	<i>Energy Dispersive Spectrometer</i>
EDX	<i>Energy Dispersive X-ray X-ray Fluorescence X-ray Diffraction</i>



DAFTAR ISTILAH

Istilah	Arti dan Penjelasan
<i>In-vitro</i>	Pengujian proses biologis dalam lingkungan laboratorium yang terkendali, memberikan kesempatan kepada para peneliti untuk mempelajari seluk-beluk sistem kehidupan dan mengungkap mekanisme yang mendukung fungsinya.
<i>In-vivo</i>	Jenis penelitian yang dilakukan pada organisme hidup, seperti hewan atau manusia, untuk memahami berbagai fenomena biologis dan medis dalam konteks lingkungan alami organisme tersebut.
<i>In-silico</i>	Studi dan eksperimen yang dilakukan menggunakan simulasi komputer
<i>Molecular docking</i>	Metode penemuan obat berbantuan komputer untuk menghasilkan prediksi berdasarkan pose pengikatan ligan dan prediksi interaksi ligan dan DNA target.
<i>Molecular dynamic</i>	Metode simulasi komputer yang digunakan untuk mempelajari gerakan dan interaksi atom serta molekul seiring waktu
Cisplatin	Obat antikanker pertama yang digunakan di klinik, dan masih menjadi salah satu obat yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker saat ini
Ligan	Spesies yang memiliki unsur yang dapat menyumbangkan sepasang elektron pada ion logam pusat pada tempat tertentu dalam lingkup koordinasi, sehingga ligan merupakan basa lewis
Inert	Zat atau bahan yang inert tidak mudah mengalami reaksi kimia dengan zat lain di sekitarnya
Resistensi	Kemampuan suatu organisme, sel, atau sistem untuk menahan efek dari faktor eksternal yang berpotensi merugikan
Sitotoksitas	Kemampuan suatu zat untuk menyebabkan kerusakan atau kematian pada sel
Apoptosis	Proses kematian sel terprogram yang terjadi secara alami dalam tubuh organisme multiseluler
Autophagy	Proses seluler yang penting di mana sel memecah dan mendaur ulang komponen internalnya sendiri
bioavailabilitas	Istilah yang merujuk pada seberapa efektif suatu zat, seperti obat atau nutrisi, diserap dan digunakan oleh tubuh setelah administrasi
Anti-ulkus	Obat atau terapi yang digunakan untuk mengobati atau mencegah ulkus (luka) pada lapisan dalam lambung atau usus
	Proses di mana sel mengalami pembelahan dan pertumbuhan untuk memperbanyak jumlahnya
	Logam yang diperlukan dalam jumlah kecil untuk berbagai fungsi biologis yang vital dalam tubuh manusia
	Ligan yang dapat memberikan satu pasangan elektron



Bidentat	Ligan bidentat memberikan dua pasangan elektron kepada ion logam, membentuk dua ikatan kovalen koordinasi
Isomer	Senyawa yang memiliki rumus molekul yang sama tetapi memiliki struktur atau konfigurasi yang berbeda
Metaloenzim	Enzim yang mengandung ion logam sebagai bagian dari struktur aktifnya
Metalotionin	Protein kecil yang berfungsi sebagai pengikat dan pengaturan ion logam berat di dalam sel
Sel fibroblas	Jenis sel yang ditemukan dalam jaringan ikat dan berperan penting dalam pembentukan, pemeliharaan, dan perbaikan jaringan tubuh
Sel kanker MCF-7	Garis sel kanker payudara manusia yang digunakan secara luas dalam penelitian kanker payudara
Sel kanker T47D	Garis sel kanker payudara manusia yang digunakan dalam penelitian kanker payudara
TK-10	Garis sel kanker ginjal manusia yang digunakan dalam penelitian kanker ginjal, khususnya untuk mempelajari kanker ginjal sel renal (renal cell carcinoma)
UACC-62	garis sel yang digunakan dalam penelitian terkait kanker kulit
Diferensiasi	Sel-sel kanker bervariasi dalam hal kematangan dan fungsi dibandingkan dengan sel-sel normal di jaringan tersebut
MRC5-SV2	Sel line yang merupakan varian dari sel MRC5, yang awalnya diambil dari jaringan paru-paru manusia
Sel Hela	garis sel yang digunakan dalam penelitian terkait kanker serviks
Kofaktor	Molekul atau ion yang diperlukan oleh enzim untuk aktivitas katalitiknya
<i>Dioscorea esculenta L</i>	<i>Dioscorea esculenta L.</i> , juga dikenal sebagai ubi jalar atau yam, adalah tanaman umbi-umbian yang penting dalam pertanian dan gizi di berbagai daerah tropis dan subtropis.
Oxoaporfin	Senyawa kimia yang termasuk dalam kelas porfirin. Porphirin adalah struktur organik kompleks yang penting dalam berbagai proses biologis dan kimia
Anti-CSC	Pendekatan yang dirancang untuk menargetkan dan membunuh sel punca kanker (cancer stem cells, CSCs)
Topoisomerase	Enzim yang memainkan peran penting dalam pengaturan struktur dan penggulangan DNA
Karsinoma hepatoseluler	Tumor ganas yang berkembang dari sel-sel hati, atau hepatosit
Adisi monofungsional	Proses kimia di mana satu fungsi fungsional (fungsi kelompok) ditambahkan ke sebuah molekul Kemampuan suatu reaksi kimia untuk menghasilkan satu stereoisomer dari dua atau lebih stereoisomer potensial sebagai produk utama Senyawa yang mirip dengan peptida dalam struktur dan sifatnya tetapi memiliki modifikasi kimia yang membedakannya dari peptida alami



Peptidomimetik	Senyawa sintetis yang dirancang untuk meniru atau meniru fungsi peptida dalam tubuh, namun dengan struktur kimia yang berbeda dari peptida asli
Proteolitik	Proses atau enzim yang terlibat dalam pemecahan protein menjadi peptida atau asam amino melalui hidrolisis ikatan peptida
Uji MTS	Tes yang digunakan untuk menilai viabilitas dan proliferasi sel dalam kultur sel
Uji MTT	Tes laboratorium yang digunakan untuk menilai viabilitas sel dan proliferasi sel dalam kultur
99mTcs	Isotop radioaktif yang banyak digunakan dalam kedokteran nuklir untuk pencitraan medis dan diagnostik
Patogen	Agen biologis yang dapat menyebabkan penyakit pada inangnya
Presto blue	Pewarna resazurin yang digunakan dalam uji viabilitas sel
Roswell Park Memorial Institute Medium (RPMI)	Medium kultur sel yang digunakan secara luas dalam penelitian sel dan molekuler untuk memelihara dan menumbuhkan berbagai jenis sel mamalia, termasuk limfosit manusia dan sel hibridoma
Konfluen	Istilah yang digunakan dalam kultur sel untuk menggambarkan kondisi di mana sel-sel yang tumbuh dalam kultur telah menutupi seluruh permukaan substrat tempat mereka ditumbuhkan, biasanya di dasar cawan petri atau labu kultur
PBS (Phosphate-Buffered Saline)	Larutan buffer yang banyak digunakan dalam biologi sel dan molekuler untuk mempertahankan pH yang stabil
Trypsin EDTA	Larutan enzimatis yang digunakan dalam kultur sel untuk disosiasi sel yang melekat pada permukaan kultur, seperti cawan petri
Trypan blue exclusion	Metode pewarnaan yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel dalam sampel kultur sel
Hemacytometer	Alat laboratorium yang digunakan untuk menghitung jumlah sel dalam suspensi cair
Resazurin	Senyawa kimia yang digunakan sebagai indikator redoks untuk menilai viabilitas dan aktivitas metabolik sel dalam berbagai aplikasi biologis
Fluorescent intrinsik	Sifat beberapa molekul atau struktur biologis yang dapat memancarkan cahaya fluoresen alami ketika dieksitasi oleh cahaya pada panjang gelombang tertentu, tanpa memerlukan pewarna tambahan atau probe fluoresen
Resorufin	Senyawa kimia yang merupakan produk reduksi dari resazurin, yang sering digunakan dalam berbagai aplikasi biologi dan biokimia
	Ligan standar yang digunakan sebagai pembanding dalam eksperimen docking
	Perangkat lunak untuk <i>molecular docking</i> yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara protein dan ligan
	Ukuran statistik yang digunakan untuk menentukan seberapa mirip dua set data atau struktur, terutama



Root Mean Square
Fluctuation (RMSF)

dalam konteks kimia dan biologi struktur, seperti perbandingan struktur molekul atau protein.

Ukuran statistik yang digunakan dalam dinamika molekuler dan analisis struktur untuk mengukur fluktuasi posisi atom atau residu dalam molekul sepanjang simulasi waktu

md_analyze.mcr

Sebuah skrip atau file makro yang umumnya digunakan dalam perangkat lunak analisis dinamika molekuler, seperti *Molecular Dynamics* (MD) simulation tools. File makro ini sering kali digunakan untuk memproses dan menganalisis data hasil simulasi dinamika molekuler

md_analyzebindenergy

Skrip dalam perangkat lunak analisis dinamika molekuler yang digunakan untuk menganalisis energi ikatan (binding energy) dari kompleks protein-ligan. Binding energy adalah ukuran dari kekuatan interaksi antara protein dan ligan dalam suatu kompleks

Pharmacokinetics and
Toxicity prediction using
the Kinetic and Structural
Modeling (pKCSM)
Hukum Lipinsky

Perangkat lunak yang digunakan untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksikologi senyawa kimia berdasarkan struktur molekulnya

Hiperkonjugasi

Seperangkat aturan yang digunakan untuk menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan sifat farmakokinetiknya

Fenomena dalam kimia organik di mana elektron dari ikatan sigma (σ) berinteraksi dengan sistem pi (π) dalam sebuah molekul

Sel Caco2

Sel garis kanker usus manusia (dari adenokarsinoma kolorektal) yang memiliki karakteristik mirip dengan sel epitel usus halus

P-Glycoprotein

Mengatur kadar obat dalam tubuh dengan mengeluarkan obat yang telah masuk ke dalam sel kembali ke dalam aliran darah atau ke dalam lumen organ

Gastrointestinal

Sistem pencernaan atau organ-organ yang terlibat dalam proses pencernaan makanan dari mulai masuk ke mulut hingga dikeluarkan sebagai feses

Xenobiotik

Zat atau senyawa yang tidak secara alami ditemukan dalam tubuh atau lingkungan alami dan dapat memengaruhi organisme hidup

Volume Distribusi (VDSS)

Ukuran yang menggambarkan seberapa luas suatu obat didistribusikan dalam tubuh setelah mencapai keadaan seimbang antara kadar obat dalam darah dan jaringan

Blood Brain Barrier (BBB)

Struktur kompleks yang berfungsi sebagai penghalang selektif antara aliran darah dan jaringan otak

Sitokrom P450

Enzim yang memainkan peran kunci dalam metabolisme obat, detoksifikasi, dan biosintesis berbagai molekul biologis



Parameter farmakokinetik yang menggambarkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi obat dari sistem peredaran darah

Salah satu jenis transporter yang berperan penting dalam pemindahan kation organik melalui membran sel, khususnya dalam konteks ginjal. OCT2 terlibat dalam

Karsinogen	proses penyerapan dan ekskresi berbagai kationik obat dan senyawa endogen dalam tubuh. Zat atau agen yang dapat menyebabkan kanker dengan merusak DNA atau mempengaruhi proses regulasi seluler yang penting untuk pertumbuhan dan pembelahan sel
Mutagenik	Kemampuan suatu zat atau faktor untuk menyebabkan mutasi genetik
Rodent	Ordo mamalia yang mencakup hewan pengerat seperti tikus



BAB I

PENDAHULUAN UMUM

1.1 Latar Belakang

Kanker muncul karena adanya perubahan genetik yang terjadi pada struktur DNA sel kanker sehingga pertumbuhan sel yang tidak normal berdampak pada fungsi jaringan dan organ tubuh (Adjiri, 2017; Staratton et al., 2009; Shareef et al., 2016). Sel yang abnormal ini mempertahankan mutasinya melalui reproduksi menghasilkan sel kanker. Sel-sel abnormal dapat memutuskan tumor primer dan bermigrasi ke seluruh tubuh dalam proses yang disebut metastasis (Hadjiliadis and Sletten 2009). Sel-sel normal dalam tubuh dihancurkan oleh sel-sel kanker (Shareef et al., 2016).

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia (Momenimovahed, 2017). Pada tahun 2008, tercatat 8 juta kematian akibat penyakit keganasan (Benson, 2012). Pada tahun 2017, sekitar 252.710 kasus baru kanker payudara invasif dan 6.341 kasus kanker payudara in situ didiagnosis di Amerika Serikat (Desantis et al., 2017). Diperkirakan kanker payudara melampaui kanker paru-paru sebagai penyebab pertama kejadian kanker global, dengan 2.261.419 kasus baru pada tahun 2020 dan jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia (Sung et al., 2021).

Penanganan kanker payudara dilakukan secara multidisiplin meliputi, operasi atau pembedahan, kemoterapi, dan radiasi (Cardoso et al., 2009). Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam paradigma penanganan kanker payudara (Gong et al., 2010). Beberapa obat yang sering digunakan untuk kemoterapi adalah senyawa turunan platinum, seperti cisplatin. Keberhasilan cisplatin sebagai obat antikanker berawal pada tahun 1965 dan telah dilegalkan penggunaannya pada tahun 1978 oleh American Food and Drugs Administration (FDA) dan terbukti efektif untuk terapi terhadap berbagai jenis sel kanker (Dorcier et al., 2006). Para peneliti saat ini menjadi semakin tertarik dalam produksi kompleks logam untuk berbagai aplikasi, khususnya di bidang medis. Setelah penemuan mengejutkan dari molekul koordinasi cisplatin, obat-obatan berbasis logam telah menjadi bidang studi yang menjanjikan dalam obat kimia (Hadjiliadis and Sletten, 2009). Kompleks cisplatin berbentuk persegi panjang, memiliki 2 ligan klorida labil dan 2 ligan amonia inert yang terikat pada atom pusat platina(II) dalam konfigurasi cis (Avendaño, dan Menéndez, 2008). Cisplatin adalah obat antikanker pertama yang digunakan di klinik, dan masih menjadi salah satu



nyak digunakan dalam pengobatan kanker saat ini (Dorcier et al., 2006). Saat ini, obat-obatan berbasis platinum digunakan untuk mengobati semua pasien kanker. Namun, obat cisplatin memiliki sejumlah kekurangan, seperti selektivitas yang rendah, efek samping yang tidak diinginkan, dan toksisitas dalam tubuh, yang semuanya memotivasi pencarian terapi non-efektif dan selektif (Oun, Moussa 2018; Wang, et al., 2014). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memerangi atau meminimalkan tingkat radikal bebas

yang ada dalam tubuh dan juga menawarkan solusi yang sesuai terapi antikanker, yang memiliki sedikit atau tanpa efek samping (Adeyemi et al., 2021a).

Desain agen terapeutik baru sangat penting untuk pengembangan obat kanker (Hong et al., 2014a). Salah satu metodologi penemuan obat terbaru untuk menciptakan senyawa terapeutik adalah sintesis kompleks logam. Kompleks logam telah menunjukkan efek antibakteri, antioksidan, antikanker, dan antimalaria, di antara fitur biologis lainnya. Interaksi sinergis antara bagian ligan dan logam pusat sering dikaitkan dengan aktivitas biologis ini (Adeyemi and Onwudiwe, 2018). Obat antikanker berbasis logam telah membuat kemajuan luar biasa dalam menghindari efek samping dari terapi platinum klasik. Ion logam membantu menyesuaikan reaktivitas, perubahan konformasi, aktif secara katalitik untuk banyak reaksi biokimia (Pettit et al., 1991).

Beberapa senyawa kompleks lain telah dilaporkan dalam hal potensinya sebagai antikanker. Seperti yang dilaporkan oleh Sheldrick et al., bahwa monoiridium dan di-iridium polypyridyl memiliki potensi sebagai antikanker dengan modifikasi ligan di sekitar pusat iridium (Liu et al., 2014). Beberapa kompleks palladium secara signifikan lebih tinggi dari cisplatin terhadap sel kanker payudara dan sel kanker serviks manusia (Kumar et al., 2017). Selain itu, logam pusat dari senyawa kompleks yang banyak juga dilaporkan mengenai potensinya sebagai antikanker yaitu ruthenium yang secara laboratorium terbukti sangat baik, tetapi pada skala praktis masih perlu dikaji lebih lanjut mengingat logam ini kurang umum dijumpai pada makhluk hidup serta bersifat toksik (Mudasir et al., 2010). Sehingga dibutuhkan penggunaan logam-logam lainnya yang kurang toksik atau tanpa efek samping dan memiliki potensi sebagai antikanker. Penggunaan logam esensial menarik bagi peneliti untuk melakukan riset terkait penggunaan senyawa kompleks sebagai antikanker. Hal ini didasari beberapa penelitian-penelitian sebelumnya.

Berbagai macam kompleks logam, seperti tembaga, nikel, dan seng, telah dipelajari secara *in vitro* dan *in vivo* bahkan pada tahap uji klinis (Ramos-Espinosa et al., 2017; Bastow et al., 2011; Tomasello et al., 2017; Amir et al., 2016; Al-Jaroudi et al., 2017). Kompleks logam transisi yang memiliki aktivitas antikanker Ni, Cu, Zn, dan logam lainnya telah terbukti mengungguli terapi berbasis cis-platin. Seng terlibat dalam sekitar 200 aktivitas biokimia enzimatik dalam tubuh manusia (Kumar, Reena, and Aravindakshan, 2021). Kompleks nikel dengan turunan oxoaporfirin memiliki nilai sitotoksitas yang sangat tinggi terhadap sel tumor (Qin et al., 2017). Dalam tubuh manusia, seng (Zn) adalah ion logam transisi esensial kedua yang paling sering ditemukan. Jari-jari seng dapat berikatan secara kovalen dengan DNA (Arjmand et al., 2012a). Seng (Zn) berperan dalam beberapa proses biologis, antara lain pertumbuhan sel, diferensiasi, dan kematian. Kompleks seng telah menunjukkan harapan dalam menurunkan pertumbuhan berbagai keganasan sambil menghindari efek sitotoksik atau



sel ganas dalam sejumlah percobaan *in vitro*. Berbagai enzim transkripsi memerlukan ion seng untuk melipat dan berfungsi dengan baik dalam proses seluler. Gagasan bahwa Zn^{2+} dapat bertindak sebagai faktor transkripsi intraseluler dan memicu kematian skala besar. Seng diperlukan untuk fungsi membran sel yang sesuai. Beberapa studi *in vitro* kompleks menunjukkan harapan untuk toksisitas antikanker dan pengurangan jumlah sel tumor (Tamburini, and Bertolo, 2007). Ada peningkatan minat pada

kompleks Zn(II) yang mengandung donor N dan S dalam beberapa tahun terakhir, dengan tujuan mengembangkan obat antibakteri dan antikanker dengan aktivitas, selektivitas, dan bioavailabilitas yang lebih baik, serta toksisitas yang lebih rendah daripada terapi saat ini. Tanaka menjelaskan fitur kimia dan biologis kompleks zinc L-carnosine, serta manfaatnya sebagai obat anti-ulkus pelindung membran dengan efek penyembuhan jangka panjang (Matsukura, 2000). Setelah berinteraksi dengan ligan berbasis pirimidin-morfolina, kompleks Cu(II) dan Zn(II) ditemukan terlibat dalam interaksi pengikatan untai DNA. Kompleks Cu(II) dan Zn(II) menunjukkan kapasitas sitotoksik moderat terhadap garis sel kanker dan toksisitas rendah terhadap garis sel normal dalam studi antikanker in vitro (Sankarganesh et al., 2018). Beberapa penelitian telah dilaporkan mengenai penggunaan logam esensial sebagai kompleks antikanker, yaitu Co(II), Ni(II), Cu(II) dan Zn(II) yang berpotensi sebagai antikanker (Mokhles et al., 2012). Setelah 72 jam, kompleks Co(II) menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih kuat daripada ligan yang setara, terutama menghambat proliferasi sel kanker sebesar 83,22% (Fetoh et al., 2019).

Penggunaan ligan yang tepat dapat meningkatkan aktivitas biologis senyawa kompleks (Ritacco, Russo, and Sicilia, 2015a). Ligan yang aktif dalam proses biologis telah menarik banyak perhatian terhadap desain agen antitumor yang potensial (Kamaludin et al., 2013). Asam amino donor-S seperti sistein memainkan peran penting dalam aktivitas biologis dari agen antitumor berbasis platinum dan palladium (Rau et al., 1998). Pengenalan kelompok donor tambahan belerang ke dalam kerangka ligan dapat memfasilitasi peningkatan bioavailabilitas potensi Pd(II) kemoterapi, karena kuat mengikat dengan biomolekul yang mengandung belerang seperti sistein (Radisavljevic et al., 2018). Sistein pada rantai samping yang diuji juga memiliki potensi yang efektif sebagai agen anti-kanker untuk terapi (Mrówka, Jaszcz, and Skonieczna, 2020). Asam amino Prolin telah banyak dieksplorasi dan memiliki sitotoksitas yang agresif terhadap sel kanker. Pertumbuhan sel kanker dari media kultur telah dibuktikan dengan pengaitan treatment prolin dengan dengan sel kanker. L-prolin juga telah digunakan secara in vivo sebagai agen penargetan tumor berbasis ^{99m}Tc (Brustolin, 2019). Fungsi pengaturan metabolisme prolin yang diusulkan 3 dekade lalu telah menemukan relevansinya di banyak bidang. Khusus untuk sel kanker, fungsi-fungsi ini berperan dalam apoptosis, autophagy dan sebagai respons terhadap kekurangan nutrisi dan oksigen (Phang et al., 2015). Kompleks Arginin memiliki sitotoksitas aktif yang lebih kuat dalam menginduksi perubahan morfologi pada sel kanker payudara dibandingkan dengan cisplatin, dan tidak toksik terhadap sel normal (Prihantono et al., 2021). Kompleks Etoposide-Arginin dengan aktivitas antikanker lebih tinggi daripada obat asli (Isalhi et al., 2021). Saat ini, penggunaan kompleks logam-logam esensial dengan ligan ditiokarbamat masih kurang informasi ilmiah baik dari jurnal ataupun dari artikel lainnya, sehingga peneliti akan terhadap kemampuan senyawa kompleks dari beberapa logam fikasi dengan ligan prolin-sistein dithiocarbamate dan prolin-arginin



ts adalah salah satu kelas umum ligan monoanionik 1, 1-dithiolate. kan pertama kali pada abad ke-19, ligan ini terus relevan hingga litiokarbamat telah banyak disintesis menggunakan unsur logam logam transisi sebagai atom pusatnya (Cavell et al., 1979).

Ditiokarbamat adalah ligan donor lunak yang memiliki kapasitas untuk membentuk kelat dengan sebagian besar ion logam dalam tabel periodik, termasuk aktinida dan lantanida (Awang et al., 2015).

Ditiokarbamat sebagai senyawa pengkelat logam dengan berbagai aplikasi dalam kedokteran. Juga telah digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri dan jamur, kemungkinan pengobatan AIDS, dan yang paling baru kanker. Agen kemoterapi saat ini sangat beracun dan oleh karena itu keefektifannya dalam pemberantasan tumor sangat terbatas. Akibatnya, banyak ilmuwan telah bergabung dalam pencarian terapi bertarget baru dengan harapan mengurangi toksisitas sambil memaksimalkan potensi menjadi agen terapi yang menarik (Boschi, Martini, 2017; Boschi, Uccelli, 2019; Daniela, 2012; Malaguarnera et al., 2003; Schreck et al., 1992). Senyawa ditiokarbamat dapat digunakan sebagai agen sasaran radio kemoterapi pada tumor (Aruna et al., 2006; Feng et al., 2011; Altaf et al., 2006; Million, Riedel, Harms., 2015; Khan., 2016). Senyawa ditiokarbamat dan turunannya merupakan salah satu antioksidan pengkelat logam yang berguna (Nabipour et al., 2010). Kompleks ditiokarbamat telah menunjukkan potensi dalam menghentikan proliferasi sel (Hassan and Zayed 2014a; Prihantono et al., 2020). Kompleks ditiokarbamat dikenal dengan strukturalnya yang luar biasa yang memiliki beragam aplikasi biologis (Ajibade, 2013). Survei literatur terbaru membuktikan beberapa laporan tentang antijamur, antibakteri, antikanker dan aktivitas menginduksi apoptosis kompleks logam ditiokarbamat dari ligan campuran. Beberapa logam yang dikembangkan ditiokarbamat sekarang tersedia sebagai radiofarmasi dan komponen kit diagnostik untuk penggunaan obat (Askari et al., 2019; Fu et al., 2017; Kalia et al., 2009). Logam ditiokarbamat telah terbukti memiliki aktivitas biologis yang menjanjikan (Yi Jiun Tan, 2019). Senyawa ditiokarbamat memiliki struktur Xinyang sangat istimewa yaitu terdapat gugus S yang dapat menyumbangkan elektron secara monodentat dan bidentat (Rogachev et al., 1999). Sintesis kompleks ditiokarbamat banyak dilakukan menggunakan ion logam dari golongan transisi yang bersifat asam lunak, karena senyawa ditiokarbamat memiliki keistimewaan struktur dengan gugus sulfur (S^-) yang bersifat basa lunak dengan pasangan elektron bebas yang dapat berikatan secara monodentat dan bidentat. Penggunaan ligan ditiokarbamat dengan kelompok donor tambahan, dari kelompok oksigen dan nitrogen (amina) dapat meningkatkan keragaman struktur dari kompleks ditiokarbamat serta dapat mempengaruhi sifat aktivitas biologis dari senyawa kompleks (Ferreira et al., 2015).

Sebagai bagian dari minat penelitian kami pada obat berbasis logam esensial, kami mengkaji studi antikanker (*molecular docking*, dan in vitro terhadap sel line kanker payudara (MCF-7) dari kompleks $Zn(II)$, $Cu(II)$, $Mn(II)$, $Ni(II)$, $Co(II)$ dengan ligan prolin-sistein dithiocarbamate dan prolin-arginin ditiokarbamat. Strategi sintetik melibatkan bagian peptida sebagai perancah untuk kompleks kami. Dengan demikian kompleks ini



ifat terapeutik yang diinginkan untuk pemberian obat yang lebih an, yakni serapan seluler yang lebih baik, peningkatan kelarutan as dan spesifisitas terhadap target di tingkat molekuler dan s.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan informasi dari latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana desain senyawa kompleks dari ion logam Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan ligan sistein-prolin-ditiokarbamat, prolin-sistein-prolin-ditiokarbamat, sistein-arginin-ditiokarbamat?
2. Bagaimana keberhasilan metode "*in-situ*" dalam sintesis senyawa kompleks ion logam Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan ligan sistein-prolin-ditiokarbamat, prolin-sistein-prolin-ditiokarbamat, sistein-arginin-ditiokarbamat?
3. Seberapa aktif senyawa kompleks hasil sintesis memiliki potensi sebagai antikanker payudara (MCF-7) secara *in-vitro*, molekuler docking, dan *molecular dynamics*?
4. Bagaimana pengaruh sitotoksitas senyawa kompleks terhadap sel kanker dengan penggunaan ligan dipeptida dan tripeptida ditiokarbamat ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan dan identifikasi masalah, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendesain senyawa kompleks dari ion logam Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan ligan sistein-prolin-ditiokarbamat, prolin-sistein-prolin-ditiokarbamat, sistein-arginin-ditiokarbamat melalui pendekatan komputasi.
2. Mensintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks ion logam Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan ligan sistein-prolin-ditiokarbamat, prolin-sistein-prolin-ditiokarbamat, sistein-arginin-ditiokarbamat secara *in-situ*.
3. Menguji aktivitas senyawa kompleks yang telah disintesis terhadap sel kanker payudara (MCF-7) secara *in-vitro*, molekuler docking, dan *molecular dynamics*.
4. Menganalisis pengaruh sitotoksitas senyawa kompleks terhadap sel kanker dengan penggunaan ligan dipeptida dan tripeptida ditiokarbamat.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa kompleks dari sintesis logam Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan ligan sistein-prolin dithiocarbamate, prolin-sistein-prolin dithiocarbamate dan sistein-arginin ditiokarbamat sebagai antikanker payudara (MCF-7). Dan diharapkan dengan penelitian ini nantinya dapat menghasilkan kandidat obat baru dalam meningkatkan perkembangan obat kimia berbasis logam esensial dan peptide ditiokarbamat dalam dunia kedokteran dan kesehatan di Indonesia juga diharapkan dapat menjadi bahan rujukan atau bahan

iti selanjutnya.



1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini terdiri dari desain, sintesis, karakterisasi senyawa kompleks peptida ditiokarbamat, dan eksplorasi aktivitas antikankernya secara *in-vitro*, *molecular docking*, dan *molecular dynamics*.

1.6 Kebaruan Penelitian

Penelitian tentang senyawa kompleks logam esensial dengan ligan dipeptide ditiokarbamat dan tripeptide ditiokarbamat masih sangat terbatas. Sejauh ini belum terdapat penelitian dengan tema Sintesis dan Eksplorasi Aktivitas Antikanker Payudara (MCF-7) dari Senyawa Kompleks Zn(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) dengan Ligan Peptida-Ditiokarbamat Melalui Kajian *In-Vitro*, *Molecular Docking* dan *Molecular dynamics*. Sebagai bagian dari minat penelitian kami pada obat berbasis logam esensial, kami mengkaji studi antikanker secara *in vitro*, *molecular docking*, dan *molecular dynamics* terhadap sel line kanker payudara (MCF-7) dari kompleks logam peptide ditiokarbamat dalam mendukung penyediaan obat kimia antikanker payudara di Indonesia.

