

## Docking Molecular dari Kompleks Zn(II)Amina (Prolin)dithiokarbamat terhadap Reseptor Estrogen- $\alpha$

Rizal Irfandi<sup>1</sup>, Ruslang<sup>2</sup>, Indah Raya<sup>3</sup>, Ahmad Yani<sup>1</sup>, Muhammad Nasir<sup>1</sup>,  
Nurcaya<sup>4</sup>, Sulistiani Jarre<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Puangrimaggalatung, Sengkang, Indonesia. 90915

<sup>2</sup>Program Studi Keperawatan, Fakultas Keperawatan dan Kebidanan, Universitas Puangrimaggalatung, Indonesia. 90915

<sup>3</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin Makassar, Indonesia. 90245

<sup>4</sup>Program studi Nutrisi dan Teknologi Pakan Ternak, Fakultas Pertanian, Universitas Puangrimaggalatung, Indonesia. 90915

\*Corresponding Author: [rizalirfandi043@gmail.com](mailto:rizalirfandi043@gmail.com)

Received: October,03,2021/Accepted: December,31,2021  
doi: 10.24252/al-kimiav9i2.23949

**Abstract:** Estrogen- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) is a major target in cancer therapy. Targeting the ER- $\alpha$  target protein is known to slow the proliferation of breast cancer cells. The purpose of this study was to determine the interaction of the complex compound Zn(II)Prolinedithiocarbamate against the Estrogen- $\alpha$  Receptor. The Zn(II)Prolinedithiocarbamate complex was predicted canonical SMILE by Cheminfo online application ( $O=C(O)C1CCCNC2S[Zn]S2$ ) and modeled with online corina to obtain a three-dimensional structure. The structure of the complex compound Zn(II)Prolinedithiocarbamate interacted with Estrogen receptor alpha protein to test its potential anticancer activity. Molecular docking results show the interaction of the Zn(II)Prolinedithiocarbamate complex with the Estrogen- receptor on the amino acid residues ARG394, LEU387, GLU353, LEU346, LEU349, and PHE404. The Zn(II)Prolinedithiocarbamate complex interacts directly with ER- $\alpha$  in the estrogen region which causes the failure of the interaction between estrogen and the estrogen receptor, so it can be predicted that the Zn complex has activity as an ER- $\alpha$  inhibitor and has the potential to be developed in the treatment of breast cancer.

**Key word:** Proline; Dithiocarbamate; MCF-7; Estrogen- $\alpha$ ; molekuler docking

### PENDAHULUAN

Kanker muncul akibat adanya perubahan genetik yang terjadi pada struktur DNA sel kanker sehingga pertumbuhan sel-sel abnormal yang berdampak pada fungsi jaringan dan organ tubuh (Adjiri, 2017; Stratton et al., 2009; Shareef et al., 2016). Kanker sampai saat ini menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Kanker ini merupakan salah satu penyebab kematian nomor dua di dunia di negara-negara barat. Lebih dari 60% kasus kanker payudara didiagnosis sebagai kanker estrogen reseptor alfa positif (ER- $\alpha$ ) di negara-negara Asia. Dalam perkembangan kelenjar susu normal, ER- $\alpha$  memainkan peran penting dalam perkembangan kanker payudara, bagaimanapun, ER- $\alpha$  secara khusus memediasi proliferasi sel-sel yang diinduksi estrogen dalam mode aksi autokrin dalam garis sel kanker payudara ERA in vitro (Tan et al., 2009; Moverare-Skrtic et al, 2013).

Produksi estrogen yang berlebihan adalah salah satu penyebab utama untuk perkembangan kanker payudara (Bai, Z., Gust, R., 2009). ER- $\alpha$  menjadi salah satu target terapi pada penanganan kanker payudara (Yamamoto-Ibusuki, M., Arnedos, M., Andre,

2015). Pada penelitian ini, ER- $\alpha$  menjadi protein target yang akan berinteraksi dengan kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate sehingga menghambat terjadinya proses proliferasi sel kanker payudara. Komplikasi dari penggunaan belum diketahui, karena penelitian ini baru penelitian tahap 1 yaitu secara in silico, kemudian kedepannya akan dilanjut penelitian tahap 2 secara in vitro, tahap 3 akan diujikan secara in vivo pada hewan, dan terakhir tahap 4 pada manusia. Kompleks Zn(II)Prolin dithiocarbamate diprediksi memiliki efek samping yang rendah jika dibandingkan dengan cisplatin karena bahan baku logam yang digunakan dalam penelitian ini adalah logam esensial dan memiliki aktivitas biologis di dalam tubuh. Penelitian ini menggunakan Zn(II) yang umumnya ramah lingkungan dan toksik minimal, dalam kombinasi dengan ligan prolin dithiocarbamate diharapkan dapat meningkatkan aktivitas biologis dari kompleks Zn.

Kompleks logam telah muncul sebagai salah satu strategi penemuan obat baru untuk rekayasa agen terapeutik. Kompleks logam telah menunjukkan sifat biologis seperti antimikroba, antioksidan, antikanker dan aktivitas antimalaria. Aktivitas biologis ini umumnya dikaitkan dengan hubungan sinergis antara bagian ligan dan logam pusat (Adeyemi & Onwudiwe, 2018). Kompleks logam transisi Ni, Cu, Zn telah dilaporkan memiliki aktivitas antikanker yang jauh lebih baik daripada obat berbasis cis-platin. Zinc secara aktif berpartisipasi dalam lebih dari 200 reaksi biokimia enzimatik dalam tubuh (Subin Kumar et al., 2021). Seng (Zn) adalah ion logam transisi esensial terbanyak kedua di dalam tubuh manusia. Jari-jari Zn mampu berikatan secara kovalen dengan DNA (Arjmand et al., 2012; Irfandi et al., 2019). Seng (Zn) juga memainkan peran penting dalam berbagai proses seluler termasuk proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis (Guney, 2018). Penggunaan ligan yang tepat dapat meningkatkan aktivitas biologis dari senyawa kompleks (Ritacco et al., 2015). Kompleks dithiocarbamate telah menunjukkan potensi dalam menghentikan proliferasi sel (Hassan & Zayed, 2014; Prihantono et al., 2020). Senyawa ditiokarbamat memiliki struktur yang sangat istimewa yaitu terdapat gugus S yang dapat menyumbangkan elektron secara monodentat dan bidentat (Rogachev et al., 1999). Penggunaan ligan ditiokarbamat dengan kelompok donor tambahan, dari kelompok oksigen dan nitrogen (seperti proline) dapat meningkatkan keragaman struktur dari kompleks ditiokarbamat serta dapat mempengaruhi sifat aktivitas biologis dari senyawa kompleks (Ferreira et al, 2015). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi senyawa kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate terhadap terhadap Reseptor Estrogen- $\alpha$ .

## **METODE PENELITIAN**

### ***Persiapan, Pemodelan struktur, dan Molecular docking dari Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate dan protein Estrogen reseptor - $\alpha$***

Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate diprediksi canonical SMILE dengan aplikasi Cheminfo online ([http://www.cheminfo.org/flavor/malaria/Utilities/SMILES\\_generator\\_checker/index.html](http://www.cheminfo.org/flavor/malaria/Utilities/SMILES_generator_checker/index.html)) (O=C(O)C1CCCN1C2S[Zn]S2) dan dimodelkan dengan corina online untuk mendapatkan struktur tiga dimensi ([https://www.mn-am.com/online\\_demos/corina\\_demo](https://www.mn-am.com/online_demos/corina_demo)). Struktur kompleks senyawa diinteraksikan dengan protein Estrogen reseptor alpha untuk menguji potensi aktivitas sebagai antikanker. Struktur 3D protein diunduh dari database Protein Data Bank (PDB) dengan ID 6d0F.

Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate dan protein Estrogen reseptor- $\alpha$  diimport ke software Molegro virtual docker 5 dan dilakukan preparasi dengan menghilangkan bagian ligan, cofaktor dan protein yang tidak diinginkan. Selanjutnya protein target diprediksi cavity (sisi aktif protein) dengan parameter expand van der Waals maximum 10. kompleks Zn didocking pada cavity protein Estrogen reseptor alpha X -17,2 Å; Y 6,5 Å; Z

49,3 Å; Volume 196,6 Å<sup>3</sup>; surface 451,84 Å<sup>2</sup>. Radius yang digunakan yaitu 15. Parameter docking yaitu MolDock Score Grid 0,30Å, MolDock Score, dan Rerank score, skor docking menunjukkan energi ikatan dalam satuan kJ/mol. Hasil docking dilakukan superimposed dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan software PyMol.

### Analisis Data

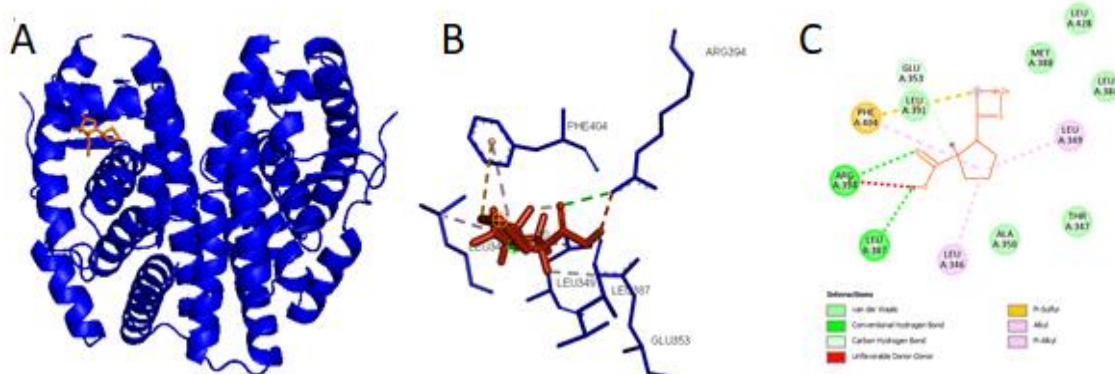
Data diamati dan dianalisis dengan Discovery Studio ver 21.1.1. untuk mendapatkan tampilan 3D, 2D, dan daerah pengikatan ligand dan protein target. Energi ikatan didapatkan dari penjumlahan MolDock Score Grid, MolDock Score, dan Rerank score dan dirata-rata dari lima ulangan dan ditampilkan dengan rata-rata  $\pm$  Standar Deviasi.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Zn (II)Prolinedithiocarbamate berikatan dengan Estrogen Receptor  $\alpha$  pada residu asam amino ARG394, LEU387, GLU353, LEU346, LEU349, dan PHE404. Tampilan interaksi ligan-protein dua dimensi menunjukkan beberapa interaksi yaitu ikatan hidrogen, Pi-Sulfur, Alkil, dan Pi-Alkil. Interaksi kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate menghasilkan energi ikatan sebesar  $-178,6 \pm 10,3$  kJ/mol seperti terlihat pada Tabel 1. Estrogen merupakan hormon steroid yang berfungsi dalam perkembangan reproduksi, keseimbangan tulang dan fungsi otak. Selain itu estrogen menginduksi tumor, kelenjar mamae, dan endometrium. Estrogen yang dihasilkan tubuh secara alami akan berikatan dengan reseptornya yang disebut sebagai ER-alpha dan ER-Beta. Ekspresi kedua reseptor diatur oleh proses metilasi dan faktor transkripsi seperti CREB, AP1, cJun. Histon yang termetilasi akan berikatan dengan DNA di daerah promoter, selanjutnya akan menginduksi sintesis gen ER alpha dan ER beta yang selanjutnya akan ditranslasi (Hua, H., Zhang, H., Kong, 2018). Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate berinteraksi langsung dengan ER alpha pada daerah estrogen yang menyebabkan gagalnya interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen (Gambar 1).

**Tabel 1.** Interaksi antara Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate terhadap protein Estrogen Receptor  $\alpha$ .

Compound	Interaction	Category	Types	Binding energy (kJ/mol)
Zn(II)Prolinedithiocarbamate	A:ARG394:NH2 - :10:O1	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	178,6 $\pm$ 10,3
	:10:H1 - A:LEU387:O	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
	:10:H2 - :10:O1	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
	:10:H9 - A:GLU353:OE1	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	
	:10:S2 - A:PHE404	Other	Pi-Sulfur	
	:10 - A:LEU346	Hydrophobic	Alkyl	
	:10 - A:LEU349	Hydrophobic	Alkyl	
	A:PHE404 - :10	Hydrophobic	Pi-Alkyl	



**Gambar 1.** Interaksi antara Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate terhadap protein Estrogen Receptor  $\alpha$ . Biru menunjukkan protein Estrogen Receptor  $\alpha$ , merah menunjukkan senyawa kompleks.

Umumnya, ligan berinteraksi dengan reseptor dan menyesuaikan geometrinya. Oleh karena itu, menganalisis struktur reseptor berguna untuk mengidentifikasi interaksi antara ligan reseptor (Sastry et al, 2010). Docking molekuler berguna untuk mengidentifikasi lokasi protein reseptor yang sesuai. Energi interaksi ligan-reseptor diperoleh setelah ligan berikatan dengan situs aktif (3ERT). Berdasarkan hasil docking Tabel 1. Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate menghasilkan energi ikatan sebesar  $-178,6 \pm 10,3$  kJ/mol. Dapat dilihat bahwa energi yang dibutuhkan kompleks Zn untuk mengikat ER- $\alpha$  cukup rendah, yang menunjukkan bahwa kompleks Zn memiliki potensi dalam menghambat aktivitas ER- $\alpha$ . Analisis docking juga menunjukkan bahwa interaksi kompleks Zn dengan ER- $\alpha$  dimediasi oleh empat ikatan hydrogen dan tiga ikatan hidrofobik melalui residu dari ER- $\alpha$ . Ikatan Hidrogen lebih kuat dibandingkan dengan ikatan hidrofobik. Semakin kuat ikatan yang terbentuk pada molekul ER- $\alpha$ , maka semakin tinggi stabilitas interaksi antara senyawa kompleks dengan ER- $\alpha$ . Oleh karena itu, kompleks Zn diprediksi memiliki afinitas yang kuat dalam berikatan dengan ER- $\alpha$ . Penelitian ini menunjukkan bahwa kompleks Zn dapat menghambat ER- $\alpha$ . Mekanisme penghambatan diduga melalui perubahan konformasi di ER- $\alpha$ .

## SIMPULAN

Kompleks Zn(II)Prolinedithiocarbamate berinteraksi langsung dengan ER- $\alpha$  pada daerah estrogen yang menyebabkan gagalnya interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen, sehingga dapat diprediksi bahwa kompleks Zn memiliki potensi sebagai inhibitor ER- $\alpha$  dan berpotensi untuk dikembangkan dalam pengobatan kanker payudara.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih atas dukungan dana dari Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi berdasarkan perjanjian kontrak penelitian DRPM dengan LLDIKTI IX No.070/SP2H/LT/DRPM/2021, kontrak penelitian LLDIKTI IX dengan Rektor UNIPRIMA No. 6594/LL9/KU.03.00/2021 dan kontrak penelitian LPPM UNIPRIMA dengan Peneliti No. 054/LPPM-UNIPRIMA/KP-P/VII/2021.

## REFERENCES

Adeyemi, J. O., & Onwudiwe, D. C. (2018). Organotin(IV) Dithiocarbamate Complexes: Chemistry and Biological Activity. *Molecules* 2018, Vol. 23, Page 2571, 23(10), 2571. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23102571>

- Adjiri, A. (2017). DNA Mutations May Not Be the Cause of Cancer. *Oncology and Therapy* 2017 5:1, 5(1), 85–101. <https://doi.org/10.1007/S40487-017-0047-1>
- Arjmand, F., Parveen, S., & Mohapatra, D. K. (2012). Synthesis, characterization of Cu(II) and Zn(II) complexes of proline-glycine and proline-leucine tetrapeptides: In vitro DNA binding and cleavage studies. *Inorganica Chimica Acta*, 388, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.03.019>
- Bai, Z., Gust, R. (2009). Breast Cancer, Estrogen Receptor and Ligands. *Arch. Pharm. Chem*, 342, 133–149.
- Ferreira, Isabella P., Geraldo M. de Lima., Eucler B., Paniago, Carlos B. Pinheiro., James L. Wardell ., and S. M. S. V. W. (2015). Study of metal dithiocarbamate complexes, Part V. Metal complexes of  $[S_2CN(CH_2CH(OMe)_2)]$ : a standard dimeric zinc dithiocarbamate structural motive, a rare cadmium dithiocarbamate coordination polymer, and a hydrated sodium dithiocarbamate complex, with a. *ICA*, 11(011).
- Guney, G. E. (2018). A novel Zn(II) complex loaded solid lipid nanoparticles for breast cancer treatment: Synthesis, characterization and cytotoxic studies. *Journal of Microencapsulation*, Vol (33) No .6, 575-584
- H, T., Y, Z., & Z, P. (2009). Autocrine regulation of cell proliferation by estrogen receptor-alpha in estrogen receptor-alpha-positive breast cancer cell lines. *BMC Cancer*, 9, 31–31. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-31>
- Hassan, E. A., & Zayed, S. E. (2014). Dithiocarbamates as Precursors in Organic Chemistry; Synthesis and Uses. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, Volume 189, Issue 3, 300–323. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.797416>
- Hua, H., Zhang, H., Kong, Q. et al. (2018). Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol*, 7(24).
- Irfandi, R., Prihantono, P., Raya, I., Kartina, D., & Riswandi, R. (2019). Synthesis, Characterization and Anticancer Studies of Fe(II)Cysteinedithiocarbamate Complex. *ICOST*, <https://doi.org/10.4108/eai.2-5-2019.2284628>
- Moverare-Skrtic, S., Borjesson, A.E., Farman, H.H., Sjorgen, K., Windahl, S.H., Lagerquist, M.K., Andersson, A., Stubelius, A., Carlsten, H., Gustafsson, J., Ohlsson, C. (2013). The Estrogen Receptor Antagonist ICI 182.780 can Act Both as an Agonist and an Inverse Agonist when Estrogen Receptor  $\alpha$  AF-2 is Modified. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(3), 1180–1185.
- MR, S., PJ, C., & PA, F. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239), 719–724. <https://doi.org/10.1038/NATURE07943>
- Prihantono, Irfandi, R., Raya, I., & Warsinggih. (2020). Potential anticancer activity of Mn (II) complexes containing arginine dithiocarbamate ligand on MCF-7 breast cancer

- cell lines. *Annals of Medicine and Surgery*, 60(October), 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.018>
- Ritacco, I., Russo, N., & Sicilia, E. (2015). DFT Investigation of the Mechanism of Action of Organoiridium(III) Complexes As Anticancer Agents. *Inorganic Chemistry*, 54(22), 10801–10810. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b01832>
- Rogachev, I., Gusic, V., Gusic, A., Cortina, J. L., Gressel, J., & Warshawsky, A. (1999). Spectrophotometric determination of copper complexation properties of new amphiphilic dithiocarbamates. *Reactive and Functional Polymers*, 42(3), 243–254. [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(98\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(98)00083-2)
- Sastry, M., Lowrie, J.F., Dixon, S.L., Sherman, W. (2010). Large-scale systematic analysis of 2D fingerprint methods and parameters to improve virtual screening enrichments. *J. Chem. Inf. Model*, 50(5), 771–784.
- Shareef, M., Ashraf, M. A., & Sarfraz, M. (2016). Natural cures for breast cancer treatment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(3), 233–240. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2016.04.018>
- Subin Kumar, K., Reena, V. N., & Aravindakshan, K. K. (2021). Synthesis, anticancer and larvicidal activities of a novel Schiff base ligand, 3-((2-((1-(4-hydroxyphenyl)ethylidene)amino)ethyl)imino)-N-(p-tolyl)butanamide and its Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Results in Chemistry*, 3, 100166.
- Yamamoto-Ibusuki, M., Arnedos, M., Andre, F. (2015). Targeted Therapies for ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *BMC Medicine*, 13, 137.