

**STUDI MOLECULAR DOCKING HASIL MODIFIKASI STRUKTUR  
SENYAWA ATORVASTATIN UNTUK MENINGKATKAN EFEK  
ANTIHIPERLIPIDEMIA**

**Farhanah Yustika Putri<sup>1</sup>; Hafrizal Riza<sup>2</sup>; Inarah Fajriaty<sup>3</sup>**

**e-mail: [farhanahyustikaputri26@gmail.com](mailto:farhanahyustikaputri26@gmail.com)**

**Abstrak**

**LATAR BELAKANG:** Pengembangan obat antihiperlipidemia dari senyawa obat atorvastatin dilakukan untuk memperoleh senyawa yang memiliki efek farmakologis yang lebih baik daripada sebelumnya. Reseptor HMG-CoA Reduktase (HMGCR) merupakan reseptor yang bertanggung jawab terhadap proses antihiperlipidemia. **TUJUAN:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas dan interaksi ketiga ligan hasil modifikasi senyawa atorvastatin. **METODE:** Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan metode docking, dimana senyawa atorvastatin dimodifikasi melalui proses substitusi gugus fenilkarbamoil dengan metil (ligan1), substitusi gugus fenilkarbamoil dengan metil sulfonil (ligan2) dan substitusi dihidroksiheptanoat menjadi rantai siklik (ligan3). Program yang digunakan yaitu *AutodockVina*, *ChemOffice* dan *Discovery Studio* serta menggunakan uji ANOVA untuk menganalisis data. **HASIL:** Hasil analisis menunjukkan afinitas kontrol positif, ligan1, ligan2 dan ligan3 terhadap HMGCR masing-masing -8,5; -8,8; -8,9; -8,9 kkal/mol. **KESIMPULAN:** Kesimpulan dari penelitian ini adalah secara statistik nilai afinitas ligan 2 dan ligan 3 berbeda signifikan dengan atorvastatin pada HMGCR, sedangkan ligan 2 tidak berbeda signifikan dengan atorvastatin. Ligan 2 dan ligan 3 merupakan kandidat terbaik yang dapat digunakan untuk berkontribusi sebagai antihiperlipidemia.

**Kata Kunci :** Afinitas, Atorvastatin, *Docking*, Modifikasi, Reseptor HMGCR

---

- 1) Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.

# MOLECULAR DOCKING STUDIES OF ATORVASTATIN TO INCREASE ANTYHYPERLIPIDEMIA EFFECT

Farhanah Yustika Putri<sup>1</sup>; Hafrizal Riza<sup>2</sup>; Inarah Fajriaty<sup>3</sup>

e-mail: [farhanahyustikaputri26@gmail.com](mailto:farhanahyustikaputri26@gmail.com)

## Abstract

**BACKGROUND:** The development of antihyperlipidemia agent from atorvastatin had been done to obtain compounds that have pharmacology effect better than before. HMG-CoA Reductase (HMGCR) was the receptor responsible for antihyperlipidemia agent. **AIMED:** This aim of the research was to find out affinity and interaction of the three ligand modified by the structure of the atorvastatin compounds against HMGCR. The method used in this research is molecular docking, meanwhile atorvastatin compounds are modified through the substituo process of the phenyl carbamoyl group with methyl (ligan1), substitute the phenyl carbamoyl with methyl sulfonyl (ligan2), and substitute the dihydroxyheptanoat with cyclic group (ligan3). The programs used are *AutodockVina*, *ChemOffice* and *Discovery Studio* and used the ANOVA test to analyze data. **RESULTS:** The affinity of postif control, ligan1, ligan2 and ligan3 against HMGCR were resepectively -8,5; -8,8; -8,9; -8,9 kcal/mol. **CONCLUSION:** Statistically, ligand 2 and ligand 3 had affinity significantly different to control. Ligand 2 and ligand 3 were the best ligand can be used as candidate for antyhyperlipidemic agent.

**Keywords:** Affinity, Atorvastatin, *Docking*, HMGCR receptor, Modification

---

1. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.

## **PENDAHULUAN**

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 menunjukkan 17,9 juta kematian diseluruh dunia diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular<sup>(1)</sup>. Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit kardiovaskular<sup>(2)</sup>. Data Riskesdas pada tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi kolesterol total tinggi 35,9%, LDL (*Low Density Lipoprotein*)tinggi 60,3%, dan trigliserida 13% di Indonesia <sup>(3)</sup>. Atorvastatin adalah obat yang paling banyak disarankan dan statin yang paling umum direkomendasikan dalam keadaan kolesterol dan LDL yang tinggi<sup>(4)</sup>. Obat golongan statin menargetkan hepatosit dan menghambat HMG-CoA reduktase, enzim yang mengubah HMG-CoA menjadi asam mevalonat, prekursor kolesterol<sup>(5)</sup>. Rancangan obat adalah usaha untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan obat dengan efek samping yang minimal. Proses modifikasi struktur dapat menurunkan resiko efek samping penggunaan obat<sup>(6)</sup>. Salah satu metode yang dapat dipilih ialah menggunakan metode kimia komputasi yaitu *docking*. Metode ini merupakan studi pendahuluan untuk meningkatkan akurasi pada penelitian, sehingga menghemat tenaga, waktu dan biaya<sup>(7)</sup>. Berdasarkan uraian tersebut maka penelitian ini akan menganalisis secara *docking* hasil modifikasi struktur senyawa atorvastatin terhadap efek farmakologis.

## **METODE PENELITIAN**

### *Alat dan Bahan*

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop (*Acer One 14 L1410-C7TL intel Celeron Processor N3050*), Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>) untuk mengambil protein, Program *Discovery Studio 2016 Client* (DS) untuk melihat jenis ikatan dan sisi aktif dari reseptor, Program *Autodock Vina* (Versi 4.2, updated for version 4.2.6) untuk proses *docking*, Program *ChemOffice 2D* (Versi 15.0) untuk membuat dan memodifikasi struktur 2-Dimensi dan penentuan sifat kimia-fisika ligan, Program *ChemOffice 3D* (Versi 15.0) untuk membuat struktur 3-Dimensi ligan. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah struktur tiga dimensi ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa-senyawa hasil modifikasi struktur dan sebagai kontrol positif adalah atorvastatin dari program *ChemOffice* (Versi 15.0) dalam

format pdb, struktur tiga dimensi reseptor HMGCR (PDBID:1HWK) yang diunduh dari *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dalam format pdb.

#### *Jalannya Penelitian*

##### *Preparasi Ligan*

Senyawa-senyawa hasil modifikasi struktur dan atorvastatin sebagai kontrol positif diperoleh dengan menggunakan program komputer *ChemOffice* 15.0 untuk mendapatkan struktur 2 dimensinya. Berikutnya dilakukan konversi menjadi struktur tiga dimensi dengan menggunakan *Chem3D* 15.0 agar dapat melihat bentuk stereokimia senyawa tiga dimensi dan mengatur bentuk yang paling stabil dari senyawa dengan cara meminimalkan energi dengan *tool* MM2 pada program sehingga dapat diperoleh bentuk yang paling serasi dalam berikatan dengan stereokimia reseptor.

##### *Preparasi Reseptor*

Struktur tiga dimensi target reseptor HMGCR (PDBID:1HWK) yang diperoleh dari RCSB *data bank protein* (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). Reseptor yang diperoleh selanjutnya dihilangkan molekul air serta ligan dan ditambah atom Hidrogen menggunakan program *Discovery Studio 2016 Client*. Kemudian reseptor disimpan dalam format pdb.

##### *Molecular Docking*

Deteksi tempat/gugus aktif dari atorvastatin, *docking* ligan-reseptor yang terikat dilakukan menggunakan program komputer *Autodock Vina* (Versi 4.2, updated for version 4.2.6) dilakukan dengan cara optimasi menggunakan kontrol atorvastatin pada reseptor HMGCR. Nilai energi dan RMSD (*Root Mean Square Deviation*) kemudian dapat dilihat menggunakan *Command Prompt*.

##### *Analisis Interaksi Ligan-Reseptor*

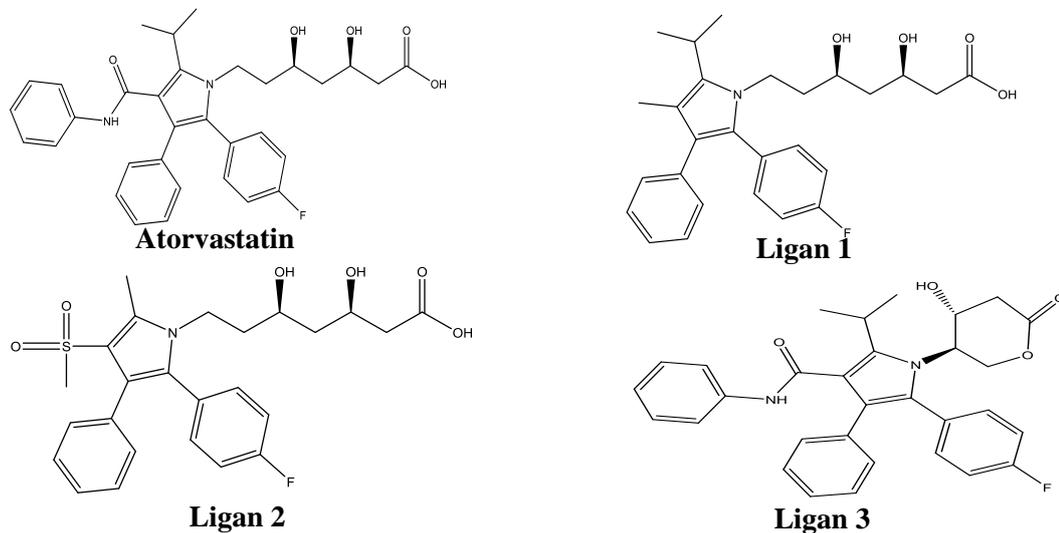
Protein/reseptor dan ligan berformat .pdbqt diinput ke program *Discovery Studio 2016 Client*. *Discovery Studio* akan memperlihatkan jenis ikatan antara reseptor dan ligan secara dua dimensi atau tiga dimensi.

##### *Analisis Data*

Hasil *docking* dilihat asam-asam amino apa saja yang terlibat pada proses interaksi obat reseptor, demikian pula dengan nilai *docking score*. Semakin rendah afinitas menunjukkan interaksi obat-reseptor semakin stabil dan diprediksi

mempunyai aktivitas biologi semakin tinggi. Analisis secara statistik dilakukan menggunakan program SPSS versi.23.0 dengan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN



**Gambar 1. Struktur Kontrol Positif dan Ligan Hasil Modifikasi**

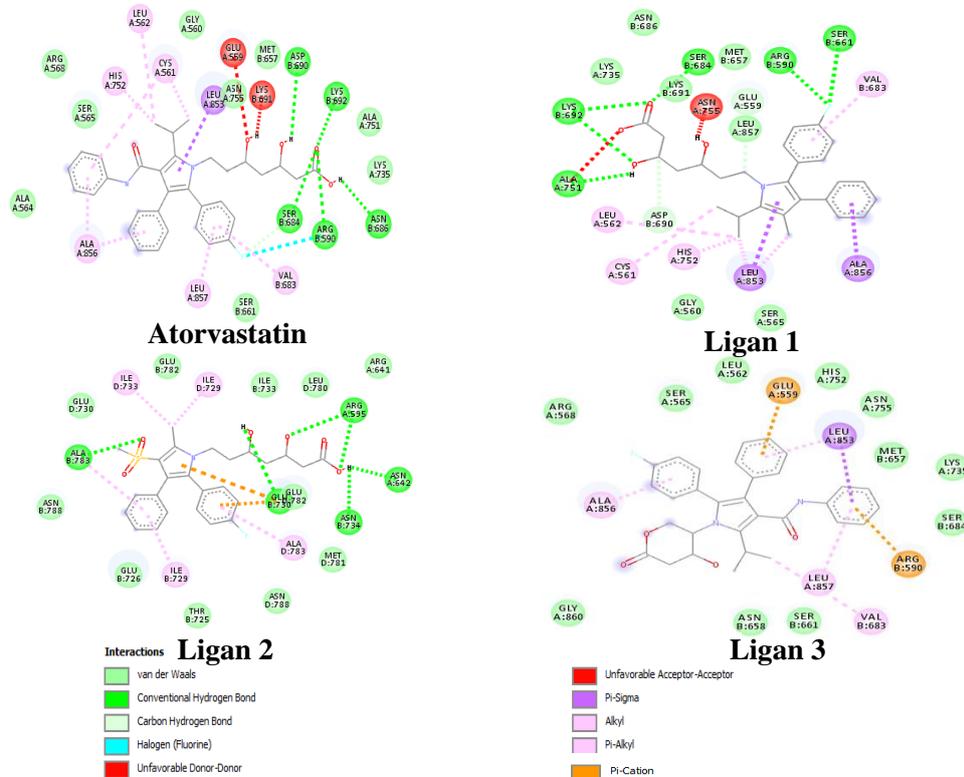
Ligan 1 mengalami proses substitusi gugus fenilkarbamoil dengan metil. Ligan 2 mengalami proses substitusi gugus fenilkarbamoil dengan metil sulfonil serta substitusi gugus isopropil dengan metil. Ligan 3 mengalami substitusi gugus 3,5 dihidroksiheptanoat menjadi bentuk siklik. Struktur senyawa atorvastatin, ligan 1, ligan 2 dan ligan 3 digambar secara 2 dimensi (2D) menggunakan program *ChemDraw* dapat dilihat pada **Gambar 1**. Hasil penggambaran 2D selanjutnya diminimalisasi menggunakan *MM2tools*. Tujuan dilakukannya minimalisasi energi dari senyawa yaitu untuk membentuk suatu konformasi 3D yang stabil sebelum berikatan dengan reseptor target. Minimalisasi energi akan memberikan pengaturan posisi atom terbaik dalam ruang untuk senyawa sehingga gaya inter-atom dan energi sterik setiap atom mendekati nol dan posisi pada permukaan energi potensial adalah titik stasioner. Konfirmasi struktur akan mempengaruhi sifat fisikokimia yang nyata dari suatu senyawa. Ini juga mempengaruhi skor docking yang menunjukkan afinitas reseptor ligan<sup>(8),(9),(10)</sup>.

Hasil *docking* menggunakan program *AutoDock Vina* menunjukkan bahwa afinitas ligan 1, ligan 2, dan ligan 3 lebih rendah dibanding kontrol positif pada reseptor HMGCR dengan nilai RMSD=0,000

**Tabel 1: Hasil Docking terhadap Reseptor HMGCR**

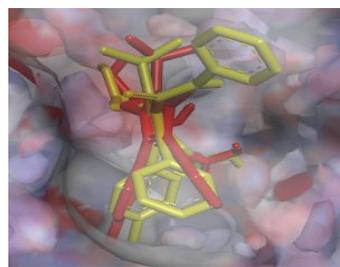
Nama Molekul	Nilai Afinitas (kcal/mol)	RMSD
Atorvastatin	-8,5	0,000
<b>Ligan 1</b>	-8,8	0,000
<b>Ligan 2</b>	-8,9	0,000
<b>Ligan 3</b>	-8,9	0,000

Pada (Tabel 1) menunjukkan nilai afinitas ketiga ligan hasil modifikasi terhadap reseptor HMGCR. Nilai afinitas ligan 1, ligan 2 dan ligan 3 lebih rendah dibanding kontrol positif yang berarti ligan 1, ligan 2 dan ligan 3 memiliki ikatan lebih kuat terhadap reseptor HMGCR dibandingkan kontrol positif. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan nilai yang digunakan untuk menentukan apakah suatu ikatan berhasil atau tidak. Besarnya nilai RMSD yang umumnya digunakan sebagai nilai standar dalam penambatan molekul yaitu  $< 2.00 \text{ \AA}$  <sup>(11)</sup>. Hasil docking dari ketiga senyawa hasil modifikasi dan kontrol positif yang digunakan, yaitu mode 1, yang secara otomatis memiliki nilai RMSD 0.000.

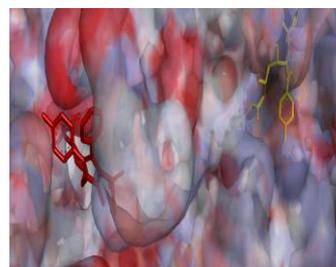


**Gambar 2: Visualisasi Struktur Jenis Ikatan Ligan-Reseptor (HMGCR) secara 2D Menggunakan Program Discovery Studio**

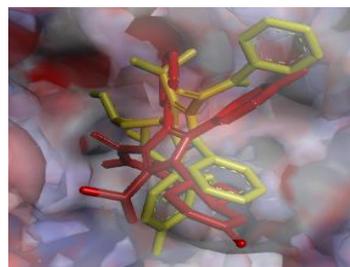
Berdasarkan **gambar 2**, beberapa interaksi polar terbentuk dari bagian HMG dan residu yang berada pada bagian *cis-loop* (Ser684, Asp690, Lys691, Lys692). Bagian hidrofobik pada enzim HMGCR yaitu pada residu asam amino Leu562, Val683, Leu853, Ala856, dan Leu857 yang berinteraksi melalui ikatan van der Waals. Salah satu residu asam amino yang hanya ada pada atorvastatin yaitu Ser565, hasil *docking* ketiga hasil modifikasi senyawa atorvastatin memiliki residu asam amino Ser565 yang berarti hasil docking dikatakan telah sesuai, dengan kata lain ketiga senyawa hasil modifikasi tersebut kemungkinan memiliki efek seperti obat golongan statin yaitu atorvastatin<sup>(12)</sup>.



**Ligan 1**



**Ligan 2**



**Ligan 3**

Keterangan:

● = Atorvastatin

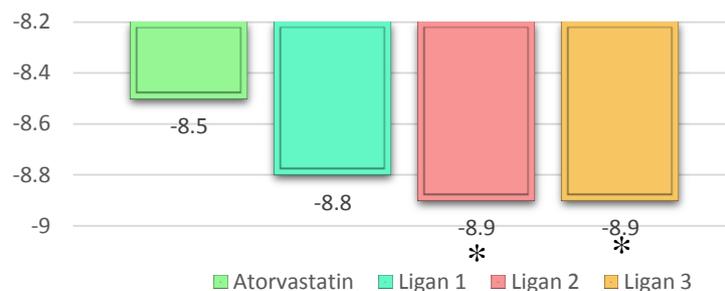
● = Senyawa Hasil Modifikasi

**Gambar 3. Hasil Visualisasi Senyawa Hasil Modifikasi-Kontrol Positif pada Sisi Aktif HMGCR**

(**Gambar 3**) menunjukkan ligan 1 dan ligan 3 menempati pada lubang (sisi aktif) dari HMGCR, hal ini dapat dilihat dari kontrol positif (atorvastatin) yang juga menempati lubang yang sama dengan ketiga senyawa hasil modifikasi. Ligan 2 walaupun menempati lubang yang berbeda dengan atorvastatin tetapi masih masuk rentang sisi aktif dari reseptor HMGCR. Lubang pada sisi aktif reseptor dan ligan bersifat *lock and key*, yaitu sudah memperhitungkan berdasarkan sifat sterik, struktur geometri, jenis ikatan, afinitas dan sifat elektronik yang berkaitan langsung dengan atom-atom atau gugus-gugus pada residu asam amino<sup>(13)</sup>. Berdasarkan hasil yang didapat senyawa hasil modifikasi

struktur pada ligan 1, ligan 2 dan ligan 3 dapat berinteraksi dengan HMGCR seperti obat golongan statin. Hasil yang didapat melalui *docking* bersifat deskriptif, oleh karena itu penelitian ini perlu dilanjutkan ke studi in-vitro yang mempertimbangkan kondisi sesuai dengan tubuh manusia.

Data yang dianalisis menggunakan SPSS yaitu afinitas dari tiap tiap ligan. Total banyaknya data yang dianalisis yaitu 15 data. Hasil uji normalitas indikasi dan uji normalitas efek toksik menunjukkan semua data terdistribusi normal ( $P > 0,05$ ). Hasil uji homogenitas menunjukkan data yang homogen dimana hasil pada data indikasi  $P = 0,601$ . Hasil uji ANOVA kedua data menunjukkan nilai  $P = 0,000$  lebih kecil dari nilai  $\alpha = 0,05$  sehingga terdapat perbedaan rata-rata antar senyawa. Perbedaan rata-rata tersebut diamati dengan uji Post Hoc menggunakan *Least Significance Difference (LSD)*.



Keterangan :

\*=berbeda signifikan terhadap atorvastatin

#### **Gambar 4. Diagram Hasil Analisis Statistik Afinitas Ligan dengan Pembanding Atorvastatin pada Reseptor HMGCR**

Analisis statistik menggunakan ANOVA menunjukkan afinitas ligan 2 dan ligan 3 terhadap reseptor HMGCR berbeda signifikan dengan afinitas kontrol positif terhadap reseptor HMGCR dimana ligan 2 dan ligan 3 dapat berikatan dengan reseptor HMGCR lebih baik daripada kontrol positif.

#### **KESIMPULAN**

Ketiga ligan hasil modifikasi struktur senyawa atorvastatin memiliki nilai afinitas yang lebih rendah daripada kontrol positif sehingga ligan 1, ligan 2 dan ligan 3 dapat berkontribusi lebih baik daripada atorvastatin untuk mengatasi hiperlipidemia. Secara statistik nilai afinitas ligan 2 dan ligan 3 berbeda signifikan dengan atorvastatin pada HMGCR, sedangkan ligan 1 tidak berbeda signifikan

dengan atorvastatin. Ligan 2 dan liagn 3 merupakan kandidat terbaik yang dapat digunakan untuk berkontribusi sebagai antihiperlipidemia.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Vardhan V. Role of Atorvastatin on Cholesterol. *Journal of Pharmacology and Toxicological Studies*. 2016;4(2): 67-73
2. Stancu Camelia, Sima Anca. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J.Cell.Mol.Med*.2001;5(4): 378-387
3. Perdices Emilia V., Medina-Cáliz Inmaculada, Hernando Sofía, Ortega Aida, Martín-Ocaña Francisca, Navarro José M. *et al.* Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev esp enfeRm dig*.2014;106(4):246-254
4. Karahalil Bensu, Hare Emine, Koç Göksel, Uslu İrem, Şentürk Kerem *et al.* Hepatotoxicity is associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2017;68:254-260
5. Hoffart E, Ghebreghiorghis L, Nussler AK, Thasler WE, Weiss TS, Schwab M *et al.* Effects of atorvastatin metabolites on induction of drug-metabolizing enzymes and membrane transporters through human pregnane X receptor. *British Journal of Pharmacology*.2012;165:1595–1608
6. Pagadala Nataraj S., Syed Khajamohiddin, Tuszynski Jack. Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev*;9:91–102
7. Kapetanovic IM. Computer-Aided drug discovery and development: in silico-chemico-biological approach. *Chem Biol Interact*. 2008; 171(2): 165–176.
8. Jensen F. Introduction of Computational Chemistry, 2<sup>nd</sup> edition. Denmark: John Wiley and Sons, Ltd;2007
9. Yanuar A. Penambatan molekuler. Praktek dan Aplikasi pada *Virtual Screening*. Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2012; 43-93.
10. ChemOffice protocol;2019 [dicitasi tanggal 19 januari 2019] Tersedia.dari:.[http://www.cambridgesoft.com/Ensemble\\_for\\_Chemistry/details/Default.aspx?fid=16&pid=735](http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/details/Default.aspx?fid=16&pid=735)
11. Daisy P, Nivedha RP, Bakiya RH. In silico drug designing approach for biotin protein ligase of Mycobacterium tuberculosis. *Asian J. Pharm. Clin. Res*. 2013; 6(1): 103-107
12. Istvan Eva and Deisenhofer Johann. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science*.2001;292:1160-1163
13. Morris GM, Goodsell DS, Pique ME, Lindstrom WL, Huey R, Forli S, dkk. User guide: AutoDock version 4.2. Updated for version 4.2.5. AutoDock 4. 2014.