

DESAIN SENYAWA TURUNAN ISOKUERSETIN SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN RESEPTOR SARS-CoV-2 3CL^{pro} MELALUI PENAMBATAN MOLEKUL DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL

Vian Febiane
20/466498/PPA/06064

INTISARI

Desain senyawa turunan isokuersetin sebagai inhibitor COVID-19 telah dilakukan berdasarkan studi penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul terhadap SARS-CoV-2 *3-chymotrypsin-like protease* (3CL^{pro}). Penelitian ini bertujuan untuk mendesain sembilan senyawa baru turunan isokuersetin yang berpotensi sebagai inhibitor SARS-CoV-2 3CL^{pro} melalui kajian penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul. Validasi metode optimasi geometri struktur senyawa isokuersetin dan turunannya dilakukan menggunakan metode DFT/B3LYP dengan variasi himpunan basis. Evaluasi penambatan molekul dilakukan melalui kajian interaksi dan nilai afinitas ikatan. Senyawa desain berupa turunan isokuersetin yang menunjukkan hasil penambatan molekul terbaik selanjutnya dilakukan simulasi dinamika molekul untuk mengetahui kestabilan interaksinya dengan protein reseptor SARS-CoV-2 3CL^{pro} dalam pelarut air.

Metode DFT/B3LYP 6-31+G (d,p) merupakan metode komputasi yang paling akurat untuk merepresentasikan struktur senyawa isokuersetin dan turunannya berdasarkan perbandingan nilai pergeseran kimia ¹³C-NMR hasil perhitungan dan eksperimen. Studi penambatan molekul senyawa isokuersetin dan turunannya terhadap SARS-CoV-2 3CL^{pro} menunjukkan bahwa seluruh senyawa usulan hasil desain memiliki aktivitas sebagai inhibitor COVID-19 berdasarkan interaksi yang terbentuk dengan residu asam amino utama His41 dan Cys145, dan nilai afinitas ikatan yang lebih rendah dibandingkan ligan alami dan senyawa isokuersetin. Senyawa usulan G (substituen -NH₂) merupakan senyawa turunan isokuersetin yang memiliki nilai penambatan terbaik dengan nilai afinitas ikatan yang paling negatif di antara senyawa usulan lainnya yaitu -10,88 kkal/mol. Senyawa usulan G juga menunjukkan interaksi dengan residu asam amino His41 melalui ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, dan residu asam amino Cys145 melalui ikatan Pi-sulfur, selain itu terbentuk juga interaksi tambahan pada substituen -NH₂ dengan residu asam amino Tyr54 melalui ikatan hidrogen konvensional. Simulasi dinamika molekul selama 50 ns menunjukkan bahwa kompleks senyawa usulan G bersifat stabil berdasarkan evaluasi nilai RMSD, RMSF, Rg, dan SASA.

Kata kunci: Isokuersetin, anti-COVID-19, SARS-CoV-2 3CL^{pro}, penambatan molekul, simulasi dinamika molekul

DESIGN OF ISOQUERCETIN DERIVATIVES AS SARS-CoV-2 3CL^{pro} RECEPTOR PROTEIN INHIBITORS USING MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

Vian Febiane
20/466498/PPA/06064

ABSTRACT

Design of isoquercetin derivatives as COVID-19 inhibitors has been carried out using molecular docking and molecular dynamics simulations against SARS-CoV-2 3-chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}). This research aimed to design new nine isoquercetin derivatives which has potential as SARS-CoV-2 3CL^{pro} inhibitor using molecular docking and molecular dynamics simulation. The DFT/B3LYP with basis set variation was utilized to validate the structural modelling of isoquercetin and its derivatives through geometry optimization method. Molecular docking evaluation was carried out through interaction studies and binding affinity values. The isoquercetin derivative that showed the best docking score was then subjected to molecular dynamics simulation to evaluate its interaction stability in dynamics system with water solvent.

DFT/B3LYP 6-31+G (d,p) was the most accurate method for modelling isoquercetin and its derivatives based on theoretical and experimental ¹³C-NMR chemical shift comparison. Molecular docking studies showed that isoquercetin and its derivatives have high activity as COVID-19 inhibitor based on interaction and binding affinity values evaluation. All of the designed compounds demonstrated interaction with the main amino acid residues His41 and Cys145, and more negative values of binding affinity than native ligand and unmodified isoquercetin. Of all designed molecules, lead compound G (substituent -NH₂) showed the best docking score with -10.88 kcal/mol binding affinity values. Lead compound G also formed interaction with His41 through hydrogen conventional bond and hydrophobic interaction, and Cys145 through Phi-sulphur interaction, moreover additional interaction between substituent -NH₂ and amino acid residue Tyr54 was also observed through hydrogen conventional bond. Molecular dynamics simulations for 50 ns showed that lead molecule G complex was stable based on the RMSD, RMSF, Rg, and SASA evaluation.

Keywords: Isoquercetin, anti-COVID-19, SARS-CoV-2 3CL^{pro}, molecular docking, molecular dynamics simulations