

**DESAIN SENYAWA TURUNAN RUTIN MELALUI METODE
PENAMBATAN MOLEKUL DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL
SEBAGAI INHIBITOR PROTEASE UTAMA 3CL^{pro} SARS CoV-2**

DWI ARI FITRI HARYATI
20/466452/PPA/06018

INTISARI

Penelitian desain senyawa turunan rutin melalui metode penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul sebagai inhibitor 3CL^{pro} SARS CoV-2 kandidat senyawa antivirus COVID-19 telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mendesain senyawa turunan dari rutin dengan menggunakan metode penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul dalam aktivitas penghambatan protein 3CL^{pro} SARS CoV-2.

Penentuan model struktur molekul rutin dilakukan melalui optimasi geometri menggunakan metode DFT B3LYP 6-31G dengan fungsi polarisasi (d,p). Metode tersebut memberikan hasil yang paling mendekati dengan nilai hasil eksperimen. Terdapat 10 modifikasi struktur turunan senyawa rutin yang digunakan sebagai kandidat inhibitor protein 3CL^{pro} SARS CoV-2 (PDB ID: 6M2N) pada tahap penambatan molekul. Simulasi dinamika molekul dilakukan pada senyawa turunan rutin dengan hasil penambatan molekul terbaik.

Senyawa dengan modifikasi penambahan gugus EDG memberikan hasil terbaik, yaitu kompleks R-NH₂ yang memberikan nilai energi ikat paling rendah -10,51 kcal/mol dan dengan adanya interaksi dengan residu asam amino utama yaitu Cys145 dan His41. Kestabilan interaksi dengan residu asam amino utama tersebut dianalisis menggunakan simulasi dinamika molekul. Hasil simulasi menunjukkan bahwa kompleks R-NH₂ memiliki kestabilan konformasi yang baik melalui nilai RMSD, dan nilai RMSF menunjukkan adanya kestabilan interaksi yang sangat baik dengan situs katalitik utama yaitu Cys145 dan His41. Kestabilan kompleks R-NH₂ juga diperkuat melalui nilai Rg, SASA, dan jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk selama proses simulasi yang menunjukkan kestabilan kompleks yang baik. Modifikasi rutin tersubstitusi NH₂ menjadi kandidat terbaik sebagai senyawa antivirus COVID-19 pada penelitian ini dan sekaligus menjadi rujukan penelitian secara *in vivo* dan *in vitro*.

Kata kunci: 3CL^{pro} SARS-CoV-2, senyawa rutin, optimasi geometri, penambatan molekul dan simulasi dinamika molekular.

DESIGN OF RUTIN DERIVATIVE COMPOUNDS USING MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION METHOD AS 3CL^{pro} SARS CoV-2 INHIBITORS

DWI ARI FITRI HARYATI
20/466452/PPA/06018

ABSTRACT

Molecular docking of rutin compounds and their derivatives in 3CL^{pro} SARS CoV-2 inhibitor as a candidate for COVID-19 antiviral compounds has been conducted. The aim of this research was to design a compound derived from rutin using molecular docking and molecular dynamics simulation methods in the inhibitory activity of the protein 3CL^{pro} SARS CoV-2.

Determination of the rutin molecular structure model is carried out through geometric optimization using the DFT B3LYP 6-31G method with a polarization function (d,p). This method gives results that are closest to the experimental value. There were 10 structural modifications of the derivatives of rutin that were used as candidate inhibitors of the 3CL^{pro} SARS CoV-2 protein (PDB ID: 6M2N) at the molecular docking stage. Molecular dynamics simulations were carried out on rutin derivative compounds with the best molecular docking results.

Compounds with the best modification addition of EDG groups was the R-NH₂, had the lowest binding energy value, interactions with the main amino acid residues Cys145 and His41 at -10.51 kcal/mol. Molecular dynamics simulations were used to examine the stability of interactions with the main amino acid residues. The simulation results show that the R-NH₂ complex has good conformational stability as indicated by the RMSD value, and the RMSF value indicates good interaction stability with the Cys145 and His41 main catalytic site. The R-NH₂ complex's stability was also enhanced by the values of Rg, SASA, and the number of hydrogen bonds formed during the simulation process, which demonstrated good complex stability. In this study, NH₂-substituted rutin modification is the best candidate as a COVID-19 antiviral compound and serves as a reference for in vivo and in vitro research.

Keywords: 3CL^{pro} SARS-CoV-2, rutin compound, geometry optimization, molecular docking and molecular dynamics simulation.