

**PEMODELAN SENYAWA TURUNAN KUERSETIN 3'-GLUKOSIDA
SEBAGAI PENGHAMBAT Mpro, PLpro DAN RdRp SARS-CoV-2
MENGGUNAKAN PENAMBATAN MOLEKUL DAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKULER**

**AGUS DWI ANANTO
21/476231/SPA/00783**

INTISARI

Indonesia memiliki potensi besar dalam pengembangan terapi alternatif Covid-19 melalui pemanfaatan kekayaan alamnya, termasuk buah merah (*Pandanus conoideus* Lam). Salah satu senyawa yang memiliki potensi sebagai antivirus yang terkandung pada buah merah adalah kuersetin 3'-glukosida. Penelitian ini bertujuan untuk memodelkan senyawa turunan kuersetin 3'-glukosida yang berpotensi menghambat SARS-CoV-2 Mpro, PLpro, dan RdRp dengan struktur stabil, serta memiliki sifat fisikokimia, dan profil farmakokinetik sesuai dengan standar sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat obat baru. Metode yang digunakan meliputi penambatan molekul, simulasi dinamika molekuler selama 100 ns pada suhu 300 K, dan evaluasi sifat fisikokimia serta prediksi profil farmakokinetik.

Hasil penambatan molekul terhadap SARS-CoV-2 Mpro menunjukkan senyawa dengan kode SR133 (7-diazenyl-3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-{[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxy}phenyl)-4H-chromen-4-one) sebagai kandidat terbaik dengan energi ikat -8,337 kkal/mol dan membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asn142. Simulasi dinamika molekuler menunjukkan kompleks yang stabil dengan ditemukannya tambahan ikatan pada Cys145, memperkuat potensi penghambatan terhadap SARS-CoV-2 Mpro. Untuk SARS-CoV-2 PLpro, senyawa SR5 (2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl 2-methoxybenzoate) menghasilkan energi ikat -8,930 kkal/mol dengan ikatan hidrogen pada residu Gln269. Kompleks ligan-reseptor tetap stabil selama simulasi dinamika molekuler, mengindikasikan kemampuan penghambatan yang kuat. Pada SARS-CoV-2 RdRp, senyawa SR133 memiliki energi ikat -7,619 kkal/mol serta membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp760 dan Ser759. Simulasi dinamika molekuler menunjukkan stabilitas kompleks dengan potensi tinggi sebagai penghambat RdRp.

Senyawa rancangan terbaik dalam penelitian ini menunjukkan sifat fisikokimia dan farmakokinetik yang sesuai dengan standar yang ditetapkan. Di antara senyawa-senyawa tersebut, SR133 memiliki potensi yang paling menonjol karena kemampuannya untuk menghambat dua target kritis SARS-CoV-2, yaitu Mpro dan RdRp. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa usulan memiliki potensi sebagai kandidat agen terapeutik anti-SARS-CoV-2, sehingga layak untuk disintesis dan dievaluasi lebih lanjut melalui studi eksperimental lanjutan.

Kata kunci: SARS-CoV-2, Mpro, PLpro, RdRp, penambatan molekul, simulasi dinamika molekuler, prediksi profil farmakokinetik

MODELING OF QUERCETIN 3'-GLUCOSIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF Mpro, PLpro, AND RdRp OF SARS-CoV-2 USING MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

AGUS DWI ANANTO

21/476231/SPA/00783

ABSTRACT

Indonesia has considerable potential for developing alternative Covid-19 therapies by utilizing its abundant natural resources, including red fruit Papua (*Pandanus conoideus* Lam). Quercetin 3'-glucoside is one of the bioactive compounds found in red fruit that has potential antiviral properties. This study aims to identify and model quercetin 3'-glucoside derivatives with the potential to inhibit SARS-CoV-2 Mpro, PLpro, and RdRp, possessing stable structures, physicochemical properties, and pharmacokinetic profiles that meet the standards for development into new drug candidates. The methodology employed includes molecular docking, 100 ns molecular dynamics simulations at 300 K, and an evaluation of the physicochemical and pharmacokinetic profiles of the most promising compounds.

Molecular docking studies of SARS-CoV-2 Mpro identified SR133 (7-diazenyl-3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-{[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy}phenyl)-4H-chromen-4-one) as the most promising candidate, exhibiting a binding energy of -8.337 kcal/mol and forming hydrogen bonds with the Asn142 residue. Molecular dynamics simulations affirmed the stability of the ligand-protein complex, with further interactions at Cys145 enhancing its inhibitory potential. For SARS-CoV-2 PLpro, SR5 (2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl 2-methoxybenzoate) was identified as the top candidate, demonstrating a binding energy of -8.930 kcal/mol and hydrogen bonding with the Gln269 residue. The complex maintained its stability during molecular dynamics simulations, showcasing its strong inhibitory potential. Regarding SARS-CoV-2 RdRp, SR133 exhibited a binding energy of -7.619 kcal/mol, forming hydrogen bonds with the Asp760 and Ser759 residues. Simulations confirmed the stability of this complex, indicating SR133's considerable potential as an RdRp inhibitor.

The compounds with the most favorable performance in this study demonstrated physicochemical and pharmacokinetic properties that align with established criteria for drug development. Notably, SR133 emerged as a leading candidate due to its potent inhibitory activity against two critical SARS-CoV-2 targets, Mpro and RdRp. These findings suggest that the proposed compound exhibits potential against SARS-CoV-2 and warrants synthesis and evaluation in experimental studies.

Keywords: SARS-CoV-2, Mpro, PLpro, RdRp, molecular docking, molecular dynamics simulations, pharmacokinetic profile prediction