UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Aktivitas Antiviral Quercetin Terhadap Replikasi Virus Dengue Serotipe 3 (Denv-3) : Studi In Silico Pada NS5 RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) Dan Uji In Vitro Pada Sel Vero
Siti Zainatun Wasilah, Prof.dr.Tri Wibawa, PhD.,Sp.MK(K.).
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

ABSTRAK

Latar belakang:Infeksi virus dengue merupakan masalah kesehatan global, termasuk di Indonesia, dengan prevalensi tinggi dan penyebaran yang cepat. Virus dengue (DENV) terdiri atas empat serotipe, dengan DENV-3 sering dikaitkan dengan kejadian luar biasa (KLB) serta manifestasi berat seperti *dengue hemorrhagic fever* (DHF) dan *dengue shock syndrome* (DSS). Meskipun vaksin telah tersedia, efektivitasnya masih terbatas. Hingga saat ini belum terdapat antivirus spesifik untuk DBD, sehingga pengembangan kandidat obat yang efektif dan terjangkau menjadi kebutuhan mendesak. *Quercetin*, suatu flavonoid yang banyak ditemukan pada sayuran dan buah-buahan, dilaporkan memiliki aktivitas antivirus dengan cara menghambat enzim kunci replikasi virus, termasuk *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp).Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas antiviral *quercetin* terhadap DENV-3 melalui mekanisme inhibisi *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRp) menggunakan pendekatan *in silico* dan *in vitro*.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *pre-experimental* dan *exsperimental* yang disusun secara bertahap. Tahap *in silico* dilakukan untuk memprediksi interaksi *quercetin* dengan RdRp DENV-3 melalui pendekatan *molecular docking* dan *molecular dynamics*, guna memperoleh informasi afinitas ikatan, stabilitas kompleks, serta potensi aktivitas inhibisi *quercetin*. Berdasarkan hasil tersebut, tahap *in vitro* dilakukan untuk memverifikasi prediksi komputasi dengan menilai efek *quercetin* terhadap viabilitas sel dan replikasi DENV-3. Desain yang digunakan pada uji *in vitro* adalah *post-test only with control group*, dengan sel terinfeksi DENV-3 diberi perlakuan *quercetin* dan dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa perlakuan untuk menilai pengaruh *quercetin* terhadap jumlah RNA DENV-3 pada kondisi *pre* dan *post-infeksi*, termasuk melalui uji *time-of-addition*.

Hasil: Analisis *in silico* menunjukkan bahwa *quercetin* memiliki afinitas tinggi terhadap RdRp DENV-3 dengan nilai *Root Mean Square Deviation*(RMSD)< 2,0 Å, energi bebas ikatan (ΔG), dan konstanta inhibisi (Ki) yang lebih baik dibandingkan ligan natif. Simulasi *molecular dynamics* memperlihatkan kompleks protein *quercetin* stabil sepanjang waktu simulasi. Uji aktivitas antivirus secara *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian *quercetin* pada konsentrasi 25, 50, 100, dan 200 µg/mL menurunkan penghambatan titer DENV-3 masing-masing sebesar **24,36% ± 0,15 ; 64,18% ± 0,18 ; 69,12% ± 0,32 ; dan 88,13% ± 1,64**. serta menurunkan ekspresi RdRp DENV-3 sebesar **25,85% ± 0,5 ; 64,96% ± 0,4 ; 68,02% ± 0,4 ; dan 89,50%** ± 0,5 ($p < 0,05$). Uji *time-of-addition* pada konsentrasi optimal 50 µg/mL menunjukkan penurunan persentase titer DENV-3 pada perlakuan *pre-treatment, co-treatment* 1, *co-treatment* 2, dan *post-treatment* masing-masing sebesar **13,76% ± 0,04; 19,89% ± 0,04 ; 60,92% ± 0,03 ; dan 73,68% ± 0,01** , dengan penurunan ekspresi RdRp berturut-turut sebesar **12,52% ± 0,1; 20,16% ± 0,02 ; 67,27% ± 0,7; dan 72,85% ± 0,4**, dengan efek paling kuat pada fase *post-treatment* dengan nilai signifikasi $p<0,05$. Pengamatan menggunakan imunofluoresensi konfokal menunjukkan bahwa *quercetin* mampu menghambat replikasi DENV-3 di dalam sel Vero.

Kesimpulan: *Quercetin* berpotensi sebagai kandidat antivirus yang menarget tahap replikasi DENV-3 melalui inhibisi spesifik terhadap enzim *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp).

Kata kunci : *Quercetin*; RdRp;DENV-3; *In Silico*; *In Vitro*

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
Aktivitas Antiviral Quercetin Terhadap Replikasi Virus Dengue Serotipe 3 (Denv-3) : Studi In Silico Pada NS5 RNA-Dependent RNA Polymerase (RdRp) Dan Uji In Vitro Pada Sel Vero
Siti Zainatun Wasilah, Prof.dr.Tri Wibawa, PhD.,Sp.MK(K.).
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

ABSTRACT

Background: Dengue virus infection is a global health problem, including in Indonesia, with high prevalence and rapid spread. The dengue virus (DENV) consists of four serotypes, with DENV-3 often associated with outbreaks and severe manifestations such as *dengue hemorrhagic fever* (DHF) and *dengue shock syndrome* (DSS). Although vaccines are available, their effectiveness is still limited. To date, there is no specific antiviral for DHF, making the development of effective and affordable drug candidates an urgent need. *Quercetin*, a flavonoid found in vegetables and fruits, has been reported to have antiviral activity by inhibiting key viral replication enzymes, including *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp). This study aims to evaluate the antiviral activity of *quercetin* against DENV-3 through the inhibition of viral replication via RdRp inhibition using *in silico* and *in vitro* approaches.

Method: This study used a *pre-experimental* and *experimental* design that was arranged in stages. The *in silico* stage was conducted to predict the interaction of *quercetin* with DENV-3 RdRp using *molecular docking* and *molecular dynamics*, in order to obtain information on binding affinity, complex stability, and the potential inhibitory activity of *quercetin*. Based on these results, the *in vitro* stage was conducted to verify the computational predictions by assessing the effects of *quercetin* on cell viability and DENV-3 replication. The design used in the *in vitro* test was post-test only with a control group, in which DENV-3-infected cells were treated with *quercetin* and compared with an untreated control group to assess the effect of *quercetin* on the amount of DENV-3 RNA in *pre* and *post-infection* conditions, including through a *time-of-addition test*.

Results: *In silico* analysis shows that *quercetin* has a high affinity for DENV-3 RdRp with a *Root Mean Square Deviation* (RMSD) value < 2.0 Å, bond free energy (ΔG), and *inhibition constant* (Ki) that are better than native ligands. *Molecular dynamics* simulations show that the *quercetin* protein complex is stable throughout the simulation period. *In vitro* antiviral activity tests show that the administration of *quercetin* at concentrations of 25, 50, 100, and 200 µg/mL reduces the DENV-3 titer by **24,36% ± 0,15 ; 64,18% ± 0,18 ; 69,12% ± 0,32; and 88,13% ± 1,64,** respectively, and reduced DENV-3 RdRp expression by **25,85% ± 0,5 ; 64,96% ± 0,4 ; 68,02% ± 0,4 ; and 89,50% ± 0,5 (p < 0.05)**. *The time-of-addition* test at the optimal concentration of 50 µg/mL showed a decrease in DENV-3 titer in the *pre-treatment, co-treatment* 1*, co-treatment* 2*,* and *post-treatment* treatments by **13,76% ± 0,04; 19,89% ± 0,04 ; 60,92% ± 0,03 ; and 73,68% ± 0,01** with a decrease in RdRp expression of **12,52% ± 0,1; 20,16% ± 0,02 ; 67,27% ± 0,7; and 72,85% ± 0,4** respectively, with the strongest effect in the *post-treatment* phase with a significance value of p<0.05. Observations using confocal immunofluorescence showed that *quercetin* was able to inhibit DENV 3 replication in Vero cells.

Conclusion: *Quercetin* has potential as an antiviral candidate that targets the replication stage of DENV-3 through specific inhibition of the *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) enzyme.

Keywords: *Quercetin*; RdRp; DENV-3*; In Silico; In Vitro*