

# Pendekatan secara *in silico* senyawa inhibitor ACE2 dari Senyawaan Ekstrak Asparagus Sebagai Kandidat Obat SARS-CoV-2

Fachrurrazie\*<sup>1</sup>, Anom Cahyotomo<sup>1</sup>, Joko Untung<sup>1</sup>, Hanum Sekar Panglipur<sup>1</sup>, Imas Solihat<sup>2</sup>, Ardina Purnama Tirta<sup>1</sup>, Armi Wulanawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>)Program Studi Analisis Kimia, Politeknik AKA Bogor, Bogor, 16154 Indonesia

<sup>2</sup>)Program Studi Nanoteknologi Pangan, Politeknik AKA Bogor, Bogor, 16154 Indonesia

<sup>3</sup>)Program Studi Kimia, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor, 16680, Indonesia

\*E-mail : [fachrurrazie@kemenperin.go.id](mailto:fachrurrazie@kemenperin.go.id)

(Received : 15 Mei 2022; Accepted: 19 Agustus 2022; Published: 26 Agustus 2022)

## Abstrak

Virus SARS-CoV-2 telah menjadi pandemik sejak menyebar melalui kontak erat penyintas dari kota Wuhan, virus ini telah bermutasi menjadi varian B.117 yang telah ditemukan kasusnya di Inggris Raya. Pemblokiran antara *spike* glikoprotein virus dengan ACE2 dapat terjadi saat pasien memproduksi antibodi, seperti saat pemberian vaksinasi SARS-CoV-2 kepada pasien sehingga antibodi dapat berikatan dengan *spike* protein dan mencegah pembentukan ikatan dengan ACE2, ataupun dengan penggunaan suatu senyawa yang dapat berikatan dengan *spike* glikoprotein virus sehingga proses pembauran virus dengan sel inang dapat dicegah. Kehadiran *spike* glikoprotein yang berikatan dengan ACE2 menjadi jalur penting bagi siklus hidup virus dan diyakini sebagai target utama untuk diblokir. Asparagus mengandung senyawa-senyawa yang ada memiliki aktivitas antivirus yang sampai saat ini belum ada penelitiannya baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, sehingga perlu dilakukan penelitian secara *in-silico* untuk menapisnya. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa senyawa Dioscin memiliki interaksi terkuat dengan situs aktif ACE2 diantara senyawa 67 senyawa kandidat lainnya yaitu sebesar -7.5 kkal/mol.

*Kata kunci: ACE2; Asparagus; Covid19; Sars-Cov-2; Shatavarin VII*

## Abstract

*The SARS-CoV-2 virus has become a pandemic since it spread from the city of Wuhan. The virus became B.117 variant has been reported in the United Kingdom. Blocking between the viral spike glycoprotein and ACE2 can occur when the patient delivers antibodies, such as when giving SARS-CoV-2 vaccination to the patient so that the antibody can bind to the spike protein and prevent formation with ACE2, or by using a compound that can bind to the virus. Spike glycoprotein that the virus assimilation process with host cells can be vulnerable. Asparagus contains compounds that have an anti-viral activity which nowadays has been no research either in vitro or in vivo. It was necessary to do in-silico research to filter it out. This study, reported that Dioscin most interacted with the active site of ACE2 was -7.5 kcal/mol, amongst 67 candidate compounds.*

*Keywords: ACE2; Asparagus; Covid19; Sars-Cov-2; Shatavarin VII*

## PENDAHULUAN

Kehadiran *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) pada akhir tahun 2019 di Wuhan, China telah menjadi ancaman kesehatan dunia sampai saat ini. SARS-CoV-2 dapat menginfeksi manusia salah satunya melalui pembentukan ikatan antara *spike* glikoprotein dengan reseptor seluler *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) sehingga menjadi perantara proses pembauran antara virus dengan sel membran inang (Yan *et al.*, 2021). *Spike* glikoprotein pada SARS-CoV-2 terdiri dari *subunit 1* (S1) dan sub unit 2 (S2). S1 merupakan bagian utama dari *spike* protein yang terdiri dari *receptor binding protein* (RBD) dan

dapat berinteraksi dengan permukaan sel ACE2 sedangkan S2 memfasilitasi pembauran membran virus ke dalam membran sel inang (Lan *et al.*, 2020). Kehadiran *spike* glikoprotein yang berikatan dengan ACE2 menjadi jalur penting bagi siklus hidup virus dan diyakini sebagai target utama untuk diblokir sehingga dapat mencegah masuknya virus ke dalam sel inang.

Pemblokiran antara *spike* glikoprotein virus dengan ACE2 dapat terjadi saat pasien memproduksi antibodi, seperti saat pemberian vaksinasi SARS-CoV-2 kepada pasien sehingga antibodi dapat berikatan dengan *spike* protein dan mencegah

pembentukan ikatan dengan ACE2, ataupun dengan penggunaan suatu senyawa yang dapat berikatan dengan *spike* glikoprotein virus sehingga proses pembauran virus dengan sel inang dapat dicegah. Sampai saat ini terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan secara *in silico* untuk mencari kandidat senyawa yang dapat berperan memblokir *spike* glikoprotein SARS-CoV-2, (Gangadevi *et al.*, 2021). Gangadevi *et al.*, (2021). juga melaporkan penapisan secara virtual bahwa Kobofenol A memiliki potensi sebagai senyawa penghambat (inhibitor). Kobofenol A telah diketahui secara *in vitro* dapat memblokir interaksi antara reseptor ACE2 dan S1 (Gangadevi *et al.*, 2021). Harisna *et al.* (2021) telah berhasil menampilkan *docking analysis* dari protein propolis (22 senyawa dalam propolis) yang beberapa senyawanya dapat menghambat aktivitas SARS-CoV-2 *main protease* (M<sup>pro</sup>).

Asparagus sp. telah lama dikenal sebagai obat tradisional yang memiliki banyak khasiat mengobati kondisi patologis seperti obat sakit gigi, jerawat, rematik, pegal linu, laksatif dll. Dari penelitian terbaru menunjukkan Asparagus sp. memiliki aktivitas antikanker, antioksidan, dan antiinflamasi. Hasil Penelitian Chikhale *et al.* (2020) menemukan 14 senyawa fitokimia berpotensi dari Asparagus racemosus berdasarkan jenis interaksi ikatan yang terjadi antara senyawa fitokimianya dengan *spike* protein. Komponen kimia yang kompleks pada asparagus, perlu dikembangkan untuk meningkatkan mutu dan mengembangkannya menjadi produk pangan fungsional. Beberapa komponen bioaktif pada asparagus merupakan kelompok senyawa fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan alami (Lisiewska *et al.*, 2004). Komponen bioaktif asparagus menurut penelitian Duniaji *et al.* (2016), asparagus mempunyai potensi sebagai antioksidan karena mampu mereduksi senyawa radikal dengan komponen klorofil dan senyawa fenolik yang dikandungnya. Hingga saat ini belum ada penelitian yang membahas sifat antivirus dari senyawa-senyawa bioaktif yang ada pada Asparagus.

Kami sebagai peneliti menduga bahwa senyawa-senyawa yang ada pada Asparagus sp. memiliki aktivitas antivirus yang sampai saat ini belum ada penelitiannya baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, sehingga perlu dilakukan penelitian secara *in silico* untuk menapis senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai antivirus. Lebih dari itu proses desain obat membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Oleh karena itu, metode *docking* molekuler adalah langkah pertama dalam desain obat berbasis struktur. Metode ini sangat cepat, hemat biaya, dan akurat (Wulanawati *et al.*, 2018). Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *docking* molekuler. Prinsip *docking* molekuler adalah dengan mengikatkan ligan pada enzim sehingga membentuk konformasi molekul kompleks (Noviardi dan Fachrurrazie 2015).

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat menemukan senyawa yang memiliki potensi untuk dijadikan obat COVID-19.

Pada penelitian ini akan dikaji secara *in silico* kemungkinan senyawa dari ekstrak asparagus pada berbagai negara yang dapat digunakan untuk mencegah pembauran virus dengan sel inang melalui pemblokiran ACE2. Setiap senyawa akan dicek interaksi molekulernya dengan metode *docking* molekuler (*docking*) sehingga dapat dianalisis interaksi yang terjadi dan toksisitas serta komparabilitas senyawa berdasarkan *lipinski rule of five*. Semoga penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk membuat senyawa sintetik yang memiliki afinitas yang lebih baik sebagai kandidat senyawa obat SARS-CoV-2.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan dan Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini ialah komputer yang memiliki spesifikasi prosesor tipe Intel® Core i7 4770K, 8M Cache, up to 3.90 GHz RAM 16 GB, SSD SATAIII 500GB, serta kartu grafis NVIDIA GTX 980 4 GB VRAM, perangkat lunak ACD Chem Sketch 12.1 (*Advanced Chemistry Development*, Toronto, CA, USA), Marvin Sketch (ChemAxon, Boston, MA, USA), AutoDock Vina 1.1.2 (Trot dan Olson 2010), AutoDock Tools 1.5.6 (Goodsell dan Olson 1990), dan *Discovery Visual Analyzer* (Biovia 2015). Bahan yang digunakan berupa ligan yang didapatkan dari telaah Pustaka terhadap 94 senyawa yang berhasil diidentifikasi dari *Asparagus officinalis*, *Asparagus Racemosus*, *Asparagus Filicinus*, *Asparagus Acutifolius*, berupa asam organik, asam amino, peptida dan turunannya, polifenol, oksilipins, dan lainnya (Jiménez-Sánchez *et al.*, 2016). Protein SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 PDB ID 7EDJ (Yang *et al.*, 2021) yang digunakan ialah protein dalam keadaan berikatan dengan ACE2. Struktur protein diunduh dari Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB) pada laman <https://www.rcsb.org/>

### Metode Penelitian

Pada tahapan penyiapan berkas ligan, sebanyak 67 ligan yang memiliki potensi sebagai obat yang didapatkan dari hasil studi pustaka digambarkan struktur 2 dimensinya dengan menggunakan perangkat lunak ACD *Chem Sketch* lalu disimpan dalam format .mol. Struktur 2 dimensi ligan kemudian digambarkan menjadi bentuk 3 dimensi dengan menggunakan perangkat lunak Marvin Sketch dan disimpan dalam format .mol. Ligan yang sudah dalam format .mol kemudian diubah format menjadi .pdb dengan menggunakan perangkat lunak Marvin Sketch. Ligan yang sudah dalam format .pdb lalu diproses dengan perangkat lunak *Python Molecule Viewer* dan dipilih AutoDock Tools. Ligan kemudian disimpan dalam format .pdbqt. Protein SARS- CoV-2 varian B.1.1.7 PDB ID

7EDJ yang digunakan ialah *spike* protein dalam keadaan terikat dengan ACE2 yang ditelusuri dan diunduh pada situs *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (RSCB PDB) pada alamat <http://www.rcsb.org> dalam format .pdb. Protein 7EDJ dalam format .pdb diproses menggunakan perangkat lunak Python Molecule Viewer lalu dipilih AutoDock Tools. Setelah itu semua molekul air dihilangkan dan ditambahkan kembali atom hidrogen polar. Protein kemudian disimpan dalam format .pdbqt.

Optimasi Grid (Penentuan Tapak Aktif) (Morris *et al.*, 2009)

Tapak aktif protein dicari dengan menggunakan struktur *spike* protein yang telah berikatan dengan ACE2. Struktur protein ini didapatkan dari RCSB PDB dengan PDB ID 7EDJ. Setelah didapatkan tapak aktif protein dari 7EDJ, tapak aktif protein tersebut ditandai dengan warna merah, setelah itu dilakukan pengaturan grid. Pengaturan grid ditentukan berdasarkan bentuk protein dengan nilai sumbu X, Y, dan Z yang sesuai. Posisi grid box diatur hingga menutupi seluruh bagian sisi aktif. Hasil dari optimasi tapak aktif kemudian disimpan dalam bentuk .gpf.

*Docking* (Morris *et al.*, 2009)

Hasil optimasi grid disimulasikan dengan menjalankan proses autogrid. Setelah proses tersebut selesai, dilakukan persiapan parameter *docking* dengan mengatur fleksibilitas makromolekul dan ligan juga dipilih. Proses output diatur dengan Vina Config (vina.txt). Proses *docking* disimulasikan dengan menjalankan proses AutoDock Vina. Setelah proses ini selesai, akan didapatkan nilai  $\Delta G$  dan berkas hasil dari *docking* akan memiliki format ligan\_out.pdbqt. Hasil *docking* kemudian dianalisis menggunakan pilihan analyze dalam perangkat lunak AutoDock.

Visualisasi Hasil *Docking*

Visualisasi dan analisis lebih lanjut dilakukan dengan kompleks yang telah dalam format ligan\_out.pdbqt menggunakan bantuan perangkat lunak *Discovery Visual Analyzer* untuk melihat tapak pengikatan dan interaksi ligan dengan protein.

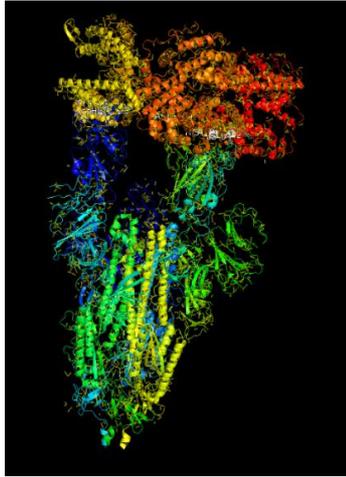
## HASIL DAN PEMBAHASAN

SARS-CoV-2 dapat terus berkembang sehingga dapat menginfeksi manusia dan dapat memberikan efek serius hingga ancaman kematian yang tinggi. SARS-CoV-2 dikelompokkan menjadi empat kelompok besar berdasarkan struktur genomnya, yaitu alfa, beta, gamma, dan delta (Gurung *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 alfa dan beta adalah kelompok yang menyebabkan infeksi pernafasan pada manusia dan gastroenteritis pada mamalia (Zhou *et al.*, 2015). Hasil penelitian Walls *et al.* (2020) menemukan bahwa SARS-CoV-2

mengenali ACE2 sebagai reseptornya. RBD subunit S1 berperan berikatan dengan reseptor sel inang ACE2. *Spike* protein SARS-CoV-2 B117 (Gambar 1) dalam keadaan terbuka (Gambar 2b) yang dapat diakses reseptor ACE2.

Virus SARS-CoV-2 Varian B.1.1.7 lebih mudah menular karena adanya mutasi pada protein *spike* 7EDJ. Virus corona yang menyebabkan wabah COVID-19 adalah Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (Phadke dan Saunik 2020). Saat terjadi infeksi, *spike* protein akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE) kemudian terbelah menjadi dua subunit, S1 dan S2. *Transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) melakukan *priming* pada *spike* protein dengan membelahnya menjadi subunit S1 dan S2 (Hoffmann *et al.*, 2020). Subunit S1 berisi *Receptor Binding Domain* (RBD) yang dapat langsung mengikat SARS-CoV-2 dengan ACE2. Sedangkan subunit S2 melakukan fusi virus di dalam sel inang (Hoffmann *et al.*, 2020). Penghambatan protein *spike* 7EDJ ini dipercaya dapat mencegah virus SARS-CoV-2 Varian B.1.1.7 menempel pada reseptor ACE2. Pendekatan dengan menggunakan reseptor ACE2 dan TMPRSS2 dilakukan untuk mengetahui bagian dari *spike* protein virus yang memungkinkan untuk dihambat dengan golongan senyawa kandidat yang berpotensi sebagai kandidat obat COVID-19.

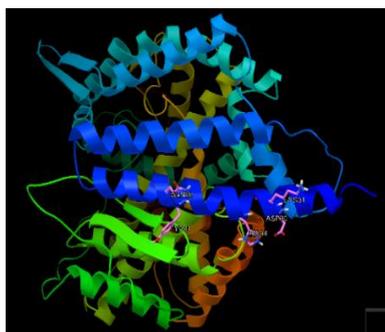
*Spike* protein memainkan peran paling penting dalam perlekatan, fusi dan entri virus, serta berfungsi sebagai target untuk pengembangan antibodi, inhibitor entri, dan vaksin (Tai *et al.*, 2020). *Spike* protein adalah protein struktural yang bertanggung jawab atas bentuk seperti mahkota dari partikel virus CoV, dari mana nama asli virus corona diciptakan. *Spike* protein terdiri dari dua subunit fungsional, yaitu S1 dan S2. Subunit S1 mengandung domain pengikat reseptor (RBD) yang bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang. Hasil penelitian Walls *et al.* (2020) didapatkan bahwa SARS-CoV-2 mengenali angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) manusia sebagai reseptornya. ACE2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel nerosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos (Burhan *et al.*, 2020).



Gambar 1. 7EDJ SARS-CoV-2 Varian B.117 Spike Protein.

Tapak aktif *spike* protein didapatkan dari struktur kristal *spike* protein yang telah berikatan dengan reseptornya, yaitu ACE2 dengan PDB ID 6M0J (Lan *et al.*, 2020). Asam amino Gln493 pada *spike* protein diketahui memiliki interaksi dengan Lys31, His34, dan Glu35 pada ACE2. Asam amino Thr500 pada *spike* protein juga diketahui membentuk ikatan hidrogen dengan Tyr41 pada ACE2. Selain itu, asam amino Gly502 pada *spike* protein diketahui membentuk ikatan hidrogen dengan Lys353 pada ACE2. Asam amino Tyr505 pada *spike* protein juga terlihat membentuk ikatan hidrogen dengan Glu37 pada ACE2.

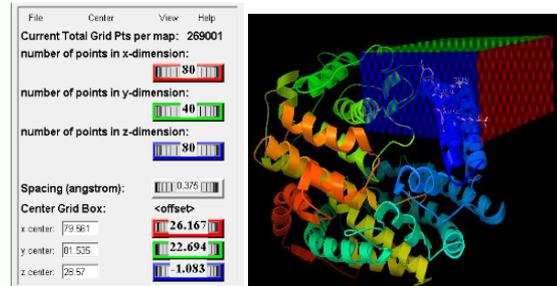
Sebanyak empat residu pada *spike* protein ini dipilih sebagai tapak aktif *spike* protein dengan reseptor ACE2. Pada mutasi B117 terdapat pergeseran tapak aktif ACE2 yang berikatan pada *spike* protein 7EDJ bergeser pada protein Asp30 Lys31 His 34 Tyr41, dan Gln 42 Kemudian dilakukan grid pada tapak aktif yang diketahui telah berikatan langsung dengan reseptor ACE2.



Gambar 2. ACE2 Docking Site

Hasil penelitian Iqbal (2017) menemukan terdapat dua macam cara dalam menentukan grid, dengan metode *oriented docking*, yaitu grid box hanya menutupi sisi aktif tertentu pada protein target dan metode *blind docking*, yaitu grid box menutupi semua permukaan protein target. Penelitian ini menggunakan metode *oriented docking* sehingga hanya tapak aktif yang telah diketahui yang ditutupi.

Gambar 3 menunjukkan posisi ketiga tapak aktif pada *spike* protein. Tapak aktif *spike* protein yang berikatan dengan reseptor ACE2 memiliki titik pusat grid X, Y, dan Z kemudian diatur berturut-turut 79.561; 81.535; 28.57 dengan dimensi kubus X, Y, Z, berturut-turut 80, 40, 80 dengan nilai Å 0,375 (Gambar 3).



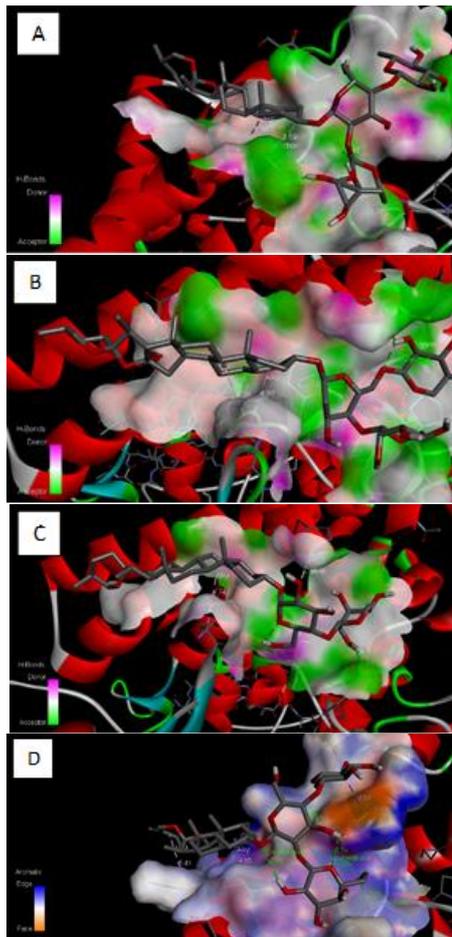
Gambar 3. Grid Box Position terhadap ACE2 Situs Aktif

Situs aktif enzim digambarkan sebagai gembok yang kaku dan kokoh, dengan tepat hanya satu substrat kunci (Tripathi dan Bankaitis 2017). pengikatan dalam protein adalah fleksibel dan ligan yang berinteraksi menginduksi perubahan konformasi pada situs pengikatan (Du *et al.*, 2016). Kedua mekanisme ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan *docking* molekuler.

Pada proses *docking*, protein virus diasumsikan sebagai molekul yang kaku, sedangkan ligan diasumsikan sebagai molekul yang memiliki beberapa derajat kebebasan, terutama dalam sudut torsional, karena beberapa parameter lainnya seperti panjang ikatan dan sudut ikatan memiliki nilai konstan untuk konformasi molekul yang berbeda (Mulyati 2016). Oleh karena itu, hasil yang didapat setelah tahap *docking* adalah berbagai energi afinitas interaksi ligan yang dapat terikat pada tapak aktif protein target.

Pengikatan protein-ligan hanya terjadi ketika perubahan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dari sistem negatif, ketika sistem mencapai keadaan kesetimbangan pada tekanan dan suhu konstan (Du *et al.*, 2016). Nilai  $\Delta G$  dapat dianggap menentukan stabilitas kompleks protein-ligan tertentu karena tingkat hubungan protein-ligan ditentukan oleh besarnya  $\Delta G$  negatif (Du *et al.*, 2016). Oleh karena itu, hasil *docking* molekuler yang diinginkan adalah suatu konformasi dengan nilai  $\Delta G$  yang rendah.

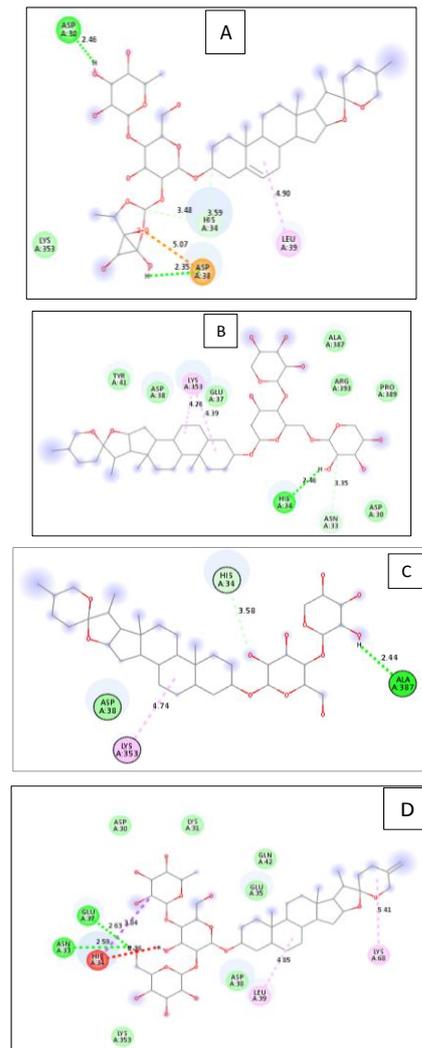
Nilai energi bebas *docking* yang semakin negatif dan kecil menunjukkan konformasi yang terbentuk antara ligan dan enzim semakin stabil (Idrees *et al.*, 2014). Hasil *docking* kelompok senyawa penghambat ACE2 pada Gambar 4 menunjukkan senyawa dioscin memiliki nilai  $\Delta G$  terkecil, yaitu -7,5 kkal/mol yang merupakan hasil karakterisasi dari ekstrak akar *Aspergillus Racemosus* yang ditanam di India yang diteliti oleh Sidiq *et al.* (2011).



Gambar 4. (A) Dioscin (B) Aspafilioside B (C) Aspafilioside A dan (C) Shatavarin VII docked dengan situs aktif ACE2.

Pada senyawaan Aspafilioside A, B dan Shatavarin VII didapatkan nilai  $\Delta G$  berturut-turut -7,1; -7,4 ; dan -7,2 kkal/mol dimana didapatkan dari ekstrak akar *Asparagus racemosus* yang ditanam di Australia dan *Asparagus Filicinus* di Yunnan China yang diteliti oleh Zhou *et al.* (2012) dan Hayes *et al.* (2008). dari interaksi yang ditampilkan terlihat bahwa dioscin memiliki interaksi hidrogen dengan Asp 30 dan Asp 38 yang merupakan interaksi hidrogen yang merupakan interaksi fisik yang kuat (Gambar 5).

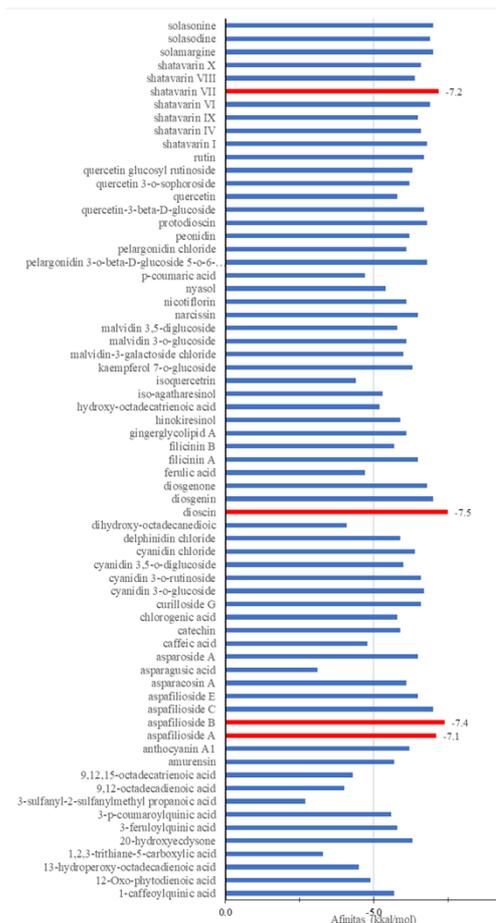
Dari Gambar 5, diketahui interaksi shatavarin VII juga memiliki interaksi kuat dengan His 34, Asn 33, dan Glu 37, sedangkan Aspafilioside A dan B memiliki interaksi kuat dengan Ala 387 dan His 34. interaksi tersebut tergolong pada interaksi dipol-dipol dan hidrogen. Selain interaksi tersebut juga ada interksi Van der Waals dengan gugus protein ACE2 yang terlihat pada hasil visualisasi *docking* dengan menggunakan Discovery Visual Analyzer. Keempat senyawa ligan tersebut merupakan hasil penapisan dari 67 senyawa lain yang di *docking* pada sisi aktif ACE2 (Gambar 6).



Gambar 5. (A) Dioscin (B)Aspafilioside B (C)Aspafilioside A dan (C) Shatavarin VII interaksi dengan gugus protein di situs aktif ACE2.

Tabel 1. Kriteria Lipinski Rule of Five dari empat senyawa kandidat obat SARS-CoV-2 dari Ekstrak Asparagus.

Ligan	Dioscin	Aspa filioside A	Aspa filioside B	Shata varin VII	Lipinski Rule of Five
Massa (dalton)	868.00	710.00	826.00	884.00	<500
Donor Ikatan Hidrogen	8.00	6.00	7	9	<5
Akseptor Ikatan Hidrogen	16.00	12.00	15	17	<10
Log P	2.42	2.08	1.57	0.06	<5
Refraktifitas Molar	212.57	176.99	202.22	212.99	40-130



Gambar 6. Hasil docking 67 senyawa dari ekstrak Asparagus

Dari tabel 1 didapatkan bahwa hanya senyawa Asparifloside A yang mendekati kriteria dari Lipinski Rule of Five (RoF), yang merupakan Sifat-sifat yang masuk pada RoF ini sesuai dengan penyerapan obat yang baik di membran dan kemampuannya untuk melintasi penghalang usus. Kandidat obat asparagus ini kurang baik untuk tipe obat yang nantinya diberikan sediaan dalam bentuk oral namun dapat dijadikan alternatif jika digunakan dalam bentuk sediaan oral inhalasi serta dikatakan mampu menghambat interaksi ACE2 dengan virus SARS-CoV-2 karena secara *in silico* terlihat interaksi kuat pada tapak aktif yang nantinya akan diserang oleh virus sebagai jalan masuk kedalam sel inang. Dengan mekanisme penghambatan diharapkan bahwa tapak aktif ACE2 dapat terlindungi dengan adanya ligan tersebut.

## KESIMPULAN

Docking oleh 115 senyawa terhadap tapak aktif spike protein SARS-CoV-2 yang berikatan dengan ACE2, menghasilkan empat senyawa paling berpotensi menjadi kandidat obat COVID-19 dalam sediaan oral inhalasi. Senyawa Dioscin dari kelompok senyawa fitokimia memiliki nilai  $\Delta G$  -7,5 kkal/mol. Nilai  $\Delta G$  tersebut merupakan nilai  $\Delta G$  paling rendah dari 67 senyawa kandidat yang

ditambahkan pada tapak aktif spike protein SARS-CoV-2 dengan ACE2.

## DAFTAR PUSTAKA

- Biovia, D.S. (2015). *Discovery Studio Modeling Environment*. San Diego (US): Dassault Systems.
- Burhan E., Isbaniyah F., Susanto A.D., Aditama, T.Y., Soedarsono, Sartono, T.R., Sugiri, Y.J., Tantular, R., Sinaga, B.Y.S., Handayani, R.R.D., Agustin, H. (2020). *Pneumonia COVID-19: Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Chikhale, R.V., Sinha, S.K., Patil, R.B., Prasad, S.K., Shakya, A., Gurav, N., Prasad, R., Dhaswadikar, S.R., Wanjari, M., dan Gurav, S.S. (2020). In-silico investigation of phytochemicals from *Asparagus racemosus* as plausible antiviral agent in COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 0(0), 1–15.
- Duniaji, A.S., Suprpta, D.N., Puspawati, N.N., dan Yoga, I.B. (2016). Studi komponen bioaktif asparagus (*Asparagus officinalis*) dan potensinya sebagai antioksidan. *Jurnal Ilmiah Teknologi Pertanian AGROTECHNO*, 1(1), 56–61.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y.L., dan Ai, S.M. (2016). Insights into protein-ligand interactions: mechanisms, models, and methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1-34.
- Gangadevi, S., Badavath, V.N., Thakur, A., Yin, N., De Jonghe, S., Acevedo, O., Jochmans, D., Leyssen, P., Wang, K., Neyts, J., Yujie, T., Blum, G. (2021). Kobophenol A Inhibits Binding of Host ACE2 Receptor with Spike RBD Domain of SARS-CoV-2, a Lead Compound for Blocking COVID-19. *J Phys Chem Lett*, 12, 1793–802.
- Goodsell, D.S., dan Olson, A.J. (1990). Automated Docking of Substrates to Proteins by Simulated Annealing Proteins: Structure, Function and Genetics., 8, 195-202.
- Gurung, A.B., Ali, M.A., Lee, J., Farah, M.A., Al-Anazi, K.M. (2020). Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 Mpro enzyme through in silico approach. *Life Sciences*, 255, p.117831.
- Harisna, A.H., Nurdiansyah, R., Syaifie, P.H., Nugroho, D.W., Saputro, K.E., Firdayani, Prakoso, C.D., Rochman, N.T., Maulana, N.M., Novriyanto, A., Mardiyati, E. (2021). In silico investigation of potential inhibitors to main protease and spike protein of SARS-CoV-2 in propolis. *Biochem Biophys Rep*, 26, 100969.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S.,

- Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.
- Idrees, S., dan Ashfaq, U.A. (2014). Discovery and design of cyclic peptides as dengue virus inhibitors through structure-based molecular docking. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(7), 513-516.
- Jiménez-Sánchez, C., Lozano-Sánchez, J., Rodríguez-Pérez, C., Segura-Carretero, A., dan Fernández-Gutiérrez, A. (2016). Comprehensive, untargeted, and qualitative RP-HPLC-ESI-QTOF/MS2 metabolite profiling of green asparagus (*Asparagus officinalis*). *J Food Compos Anal*, 46, 78–87.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 1-16.
- Lisiewska, Z., Kmiecik, W., dan Slupski, J. (2004). Content of chlorophyll and carotenoids in frozen dill: effect of usable part and pre-treatment on the content of chlorophyll and carotenoids in frozen dill (*Anethumgraveolens* L), depending on the time and temperature of storage. *Food Chemistry*, 84, 511-518.
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., dan Olson, A.J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*, 30(16), 2785-2791.
- Mulyati, B. (2016). Studi Komputasi Interaksi Isoflavon Dengan Reseptor Estrogen B Menggunakan Metode Oniom. *EduChemia*, 1(2),137–148.
- Noviardi, H., dan Fachrurrazie, F. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara in silico. *Fitofarmaka. J. Ilm. Farm*, 5(2), 65–73.
- Sidiq, T., Khajuria, A., Suden, P., Singh, S., Satti, N.K., Suri, K.A., dan Johri, R.K. (2011). A novel sarsasapogenin glycoside from *Asparagus racemosus* elicits protective immune responses against HBsAg. *Immunology Letters*, 135(1–2), 129–135.
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., Zhou, Y., dan Du, L. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular and Molecular Immunology*, 17, 613-620.
- Tripathi, A., dan Bankaitis, V.A. (2017). Molecular docking: from lock and key to combination lock. *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications*, 2(1), 1-19.
- Trott, O., dan Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., dan Veesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 180, 281-292
- Wulanawati, A., Noviardi, H., dan Ibrohim, M.S.M. (2018). Finding a potential bruceine d inhibitor for apoptotic resistance protein pancreatic cancer based on molecular docking. *Indones J Chem*. 18(3):566–572. doi:10.22146/ijc.25220.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Ye, F., Guo, Y., Xia, L., Zhong, X., Chi, X., Zhou, Q. (2021). Structural basis for the different states of the spike protein of SARS-CoV-2 in complex with ACE2. *Cell Res.*, 31, 717–719.
- Yang, T.J., Yu, P.Y., Chang, Y.C., Liang, K.H., Tso, H.C., Ho, M.R., dan Hsu, S.T.D. (2021). Effect of SARS-CoV-2 B.1.1.7 mutations on spike protein structure and function. *Nature Structural and Molecular Biology*, 28(9), 731–739. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00652-z>.
- Zhou, Y., Vedantham, P., Lu, K., Agudelo, J., Carrion, R., Nunneley, J.W., dan Simmons, G. (2015). Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Research*, 116(2), 76–8.