

## Perbedaan kemampuan senyawa bioaktif kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam menghambat penempelan RBD-ACE2 pada varian Sars Cov 2 delta dan omikron menggunakan metode in silico

Miftahul Mushlih<sup>1a\*</sup>, Puspitasari<sup>1b</sup>, Andika Alivameita<sup>1c</sup>, Nukayo Firmansyah<sup>1d</sup>, Novita Dwi Purwanti<sup>1e</sup> & Pratasya Liyaajul Murosidah<sup>1f</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

### Article Info

Received : 25 Januari 2023  
Accepted : 5 Agustus 2023  
Available online : 9 September 2023

### Keywords:

Delta, Omicron, Herbal  
Covid-19, In silico

### Abstrak

Mutasi Sars-CoV-2 menyebabkan beberapa varian yang memiliki tingkat transmisi yang berbeda. Varian Delta dan omicron memiliki transmisi yang cepat dan catatan infeksi yang meningkat di beberapa negara. Obat herbal dikenal oleh masyarakat sebagai obat yang efektif, murah, dan mudah digunakan, salah satu tanaman yang sering digunakan adalah *Curcuma longa*. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis potensi senyawa aktif dari *C. longa* untuk menghambat virus spike agar tidak menempel pada reseptor ACE 2 dengan metode in silico. Senyawa-senyawa diteliti dari bank molekuler (Keluarga Knapsack) kemudian dipilih menggunakan Swiss ADME/T. Proses docking menggunakan Hex 8.0. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa aktif mampu mengganggu penempelan Spike dan ACE2. Terdapat perbedaan senyawa dan mekanisme dalam kemampuan menghambat penempelan RBD-ACE2. Senyawa-senyawa potensial dapat direkomendasikan untuk studi in vitro atau in vivo.

### Abstract

The Sars Cov 2 mutation causes several variants that have different levels of transmission. Delta and omicron variants have rapid transmission and increased infection record in some countries. Herbal medicine is known to the public as an effective, cheap and easy to use medicine, one of the plants that is often used is *Curcuma longa*. The purpose of this study was to analyze the potential of the active compound from *C. longa* to inhibit spike virus to the ACE 2 receptor attachment with in silico method. Compounds were explored from the molecular bank (Knapsack Family) then selected using Swiss ADME/T. Docking process using Hex 8.0. The results of this study indicate that the active compound is able to interfere with the attachment of Spike and ACE2. There are differences compound and mechanism in ability to inhibiting attachment of RBD-ACE2. Potential Compounds can be recommended for in vitro or in vivo study.

\*Corresponding author:  
Email address:

mif.mushlih@umsida.ac.id

How to cite: Muslih, M., Puspitasari, Alivameinita, A., Firmansyah, N., Purwanti, N.D & Murosidah, P.L. (2023). Perbedaan kemampuan senyawa bioaktif kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam menghambat penempelan RBD-ACE2 pada varian Sars Cov 2 delta dan omikron menggunakan metode in silico. *Indonesian Genetic and Biodiversity Journal*, 1(1): 22-32

## PENDAHULUAN

Hingga saat ini, wabah Coronavirus 19 (Covid-19) masih menjadi masalah dalam masyarakat. Laporan jumlah kasus yang menginfeksi komunitas masih fluktuatif. Covid-19 disebabkan oleh infeksi dengan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Sars Cov 2) yang pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di kota Wuhan, China (Gorbalenya et al. 2020). Lebih dari 554 juta orang telah terinfeksi Sars Cov 2, dan 6,35 juta orang telah meninggal dunia (9-7-2022). Jumlah infeksi dan orang yang meninggal membuat wabah Sars Cov 2 menjadi pandemi terbesar abad ke-21 (Karcioğlu et al. 2020).

SARS-CoV-2 memiliki RNA untai tunggal ber-sense positif (ss RNA) dengan panjang genom 29,7 kilobase. Berdasarkan struktur yang ada, Sars CoV-2 memiliki membran (M), selubung (E), spike/mahkota (S), dan bahan genetik/nukleotida (N) (Walls et al. 2020). Terdiri dari 6 bingkai pembacaan terbuka (ORF), yaitu replikasi (ORF1a/ORF1b) (Cavasotto dan Di Filippo 2021). Spike memiliki peran penting dalam penempelan pada reseptor Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) (Yalcin et al. 2021). Mutasi dalam Spike, terutama di domain pengikatan reseptor, dapat menghasilkan varian virus yang akan memiliki kekuatan transmisi yang berbeda (Nath dan Aditya 2021). Saat ini data menunjukkan bahwa varian Delta dan Omicron memiliki tingkat transmisi tertinggi dibandingkan dengan varian lainnya.

Masyarakat melakukan berbagai cara untuk melawan Sars Cov 2 (BPOM 2020; Mulyati 2020). Pencegahan dan pengobatan COVID-19 biasanya menggunakan obat herbal yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh atau dapat memberikan kontribusi dalam penghambatan melalui senyawa bioaktif yang sudah ada secara langsung (Khiyaaroh dan Triratnawati 2021; Tito et al. 2021; Yang et al. 2020). Terdapat beberapa mekanisme untuk menghambat atau mengobati Covid 19, diantaranya adalah mencegah masuk virus ke dalam sel, pencegahan replikasi virus (penghambatan protease atau RNA polimerase), dan penghambat pematangan virus (Zhou et al. 2021). Yang bertanggung jawab terhadap masuknya virus ke dalam sel adalah Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) (Jackson et al. 2022).

Obat herbal adalah obat-obatan yang berasal dari alam dan telah ada selama berabad-abad (Khiyaaroh dan Triratnawati 2021). Jenis obat yang digunakan merupakan hasil seleksi komunitas yang dianggap efektif dalam membantu pengobatan berbagai penyakit. Alasan orang menggunakan obat herbal adalah karena mudah didapatkan, murah, dan efektif (BPOM 2020). Salah satu obat herbal yang sering digunakan untuk Sars Cov 2 adalah kunyit (Anggraeni, Jamil, dan Rofida 2021; Syamsudin, Perdana, dan Mutiaz 2019).

Kunyit dikenal oleh masyarakat karena sifat antimikroba, antiproliferasi, antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, antivirus, antijamur, dan kardioprotektifnya (Ichsyani et al. 2017; Khanna et al. 2020; Zorofchian Moghadamtousi et al. 2014). Beberapa komponen aktif yang berperan dalam antiviral meliputi alkaloid, flavonoid, tanin, dan fitosterol (Gondokesumo, Budipramana, dan Aini 2021). Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis kemampuan bioaktif kunyit (*C. longa*) untuk menghambat penempelan Receptor Binding Domain (RBD)-ACE2 pada varian delta dan omicron Sars Cov 2 secara in silico.

## METODE

### Persiapan komponen bioaktif

Komponen bioaktif yang ditemukan dalam *Curcuma longa* diperoleh dari knapsackfamily (<http://www.knapsackfamily.com/>). Komponen bioaktif kemudian dipilih menggunakan Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>) berdasarkan sifat-sifat smiles. Senyawa aktif dipilih menggunakan kriteria Lipinski (Lipinski 2004) dan Bioavailability Radar untuk kemampuan mereka untuk dikonsumsi (lipofilisitas: XLOGP3 antara -0,7 hingga +5,0, ukuran: MW antara 150 dan 500 g/mol, polaritas: TPSA antara 20 dan 130 Å<sup>2</sup>, kelarutan: log S tidak lebih tinggi dari 6, kejenuhan: fraksi karbon dalam hibridisasi sp<sup>3</sup> tidak kurang dari 0,25, dan fleksibilitas: tidak lebih dari 9 ikatan berputar) (Daina, Michielin, dan Zoete 2017). Ligan kemudian dipersiapkan dengan menurunkan

energi dan diubah ke format .pdb menggunakan program open bible yang terintegrasi dengan Pyrx 8.0.

### **Persiapan protein**

Protein-protein diperoleh dari RSCB PDB. Kompleks protein Sars Cov 2-RDB varian Wuhan menggunakan ID:6LZG, varian Delta menggunakan ID:7V8B, dan varian omicron menggunakan ID:7WPB. Protein dipersiapkan menggunakan Discovery Studio Ver. 16 untuk menghapus hetam, ligan, dan air. RBD dan ACE 2 kemudian dipisahkan dan disimpan dalam file yang berbeda untuk pengujian.

### **Analisis docking**

Proses docking dilakukan untuk menentukan energi dari setiap ligan yang dipilih. Docking dilakukan dalam beberapa tahap, tahap pertama adalah docking antara virus RBD dan ligan, tahap kedua adalah menghubungkan hasil docking ke reseptor ACE2 menggunakan Hex 8.0.0, dengan pengaturan Shape+Electro+DARS, sementara pengaturan lainnya mengikuti aplikasi. Tahap ketiga adalah menganalisis kemampuan aktif untuk mengganggu penempelan ACE2 dan RBD Sars Cov 2 menggunakan program PyMol 8.0.

### **Analisis data**

Analisis data dilakukan dengan membandingkan ikatan awal RBD-ACE2. Nilai energi ikatan dianalisis dan disinkronkan dengan bentuk 3D yang dihasilkan.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Analisis efektivitas komponen bioaktif dalam kunyit dilakukan dengan membandingkan varian Wuhan, Delta, dan Omikron. Penggunaan kedua varian ini dikarenakan memiliki kemampuan transmisi tertinggi dibandingkan varian lainnya. Biomolekul kunyit yang telah diperoleh dari bank molekuler <http://www.knapsackfamily.com/> kemudian dianalisis menggunakan kriteria Lipinski, yaitu nilai berat molekul, nilai Log P, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, jumlah ikatan berputar, dan nilai TPSA. Hasil analisis ADME menunjukkan bahwa terdapat 22 senyawa yang memiliki potensi sebagai senyawa obat kandidat berdasarkan fleksibilitas dan permeabilitasnya. Senyawa-senyawa ini dapat dilihat dalam tabel 1. Nilai berat molekul yang tepat memungkinkan senyawa bioaktif dapat menembus membran sel sehingga dapat berfungsi sebagai obat, selain itu harus ada beberapa kriteria lain seperti nilai koefisien partisi log P, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Nilai tinggi koefisien partisi log P juga memungkinkan obat tidak mencapai target karena obat kandidat berikatan dengan albumin dalam darah (Zoghbi et al. 2012). Berdasarkan hasil seleksi dari studi di <http://www.knapsackfamily.com/>, diperoleh 22 senyawa (data tambahan).

Studi ini berfokus pada menganalisis penghambatan bioaktif terhadap penempelan spike dengan ACE2. Uji kemampuan penghambatan dilakukan dengan dua tahap docking, tahap pertama adalah docking antara ligan (senyawa bioaktif) dan RBD, tahap docking kedua dilakukan dengan kompleks yang dihasilkan dari docking ligan dengan RBD. Uji docking tanpa senyawa bioaktif dilakukan pada varian Wuhan, Delta, dan Omikron. Pada varian omikron, molekul yang memiliki nilai energi ikatan terendah dibandingkan dengan varian delta dan wuhan, yaitu -1282,4 kcal/mol, sedangkan varian delta adalah -1237,7 kcal/mol dan varian wuhan adalah -1224,8 kcal/mol. Hal ini menunjukkan kemampuan transmisi virus yang lebih tinggi dibandingkan varian lainnya (Bassani et al. 2022; Harvey et al. 2021). Kemampuan penghambatan dilakukan dengan tiga kriteria, pertama, nilai pengurangan energi ikatan dalam penempelan, kedua, kemampuan mengubah konformasi docking, dan ketiga adalah penempelan pada situs aktif penempelan RBD-ACE2 asal.

**Table 1. Binding energy of analyzed ligands interacted**

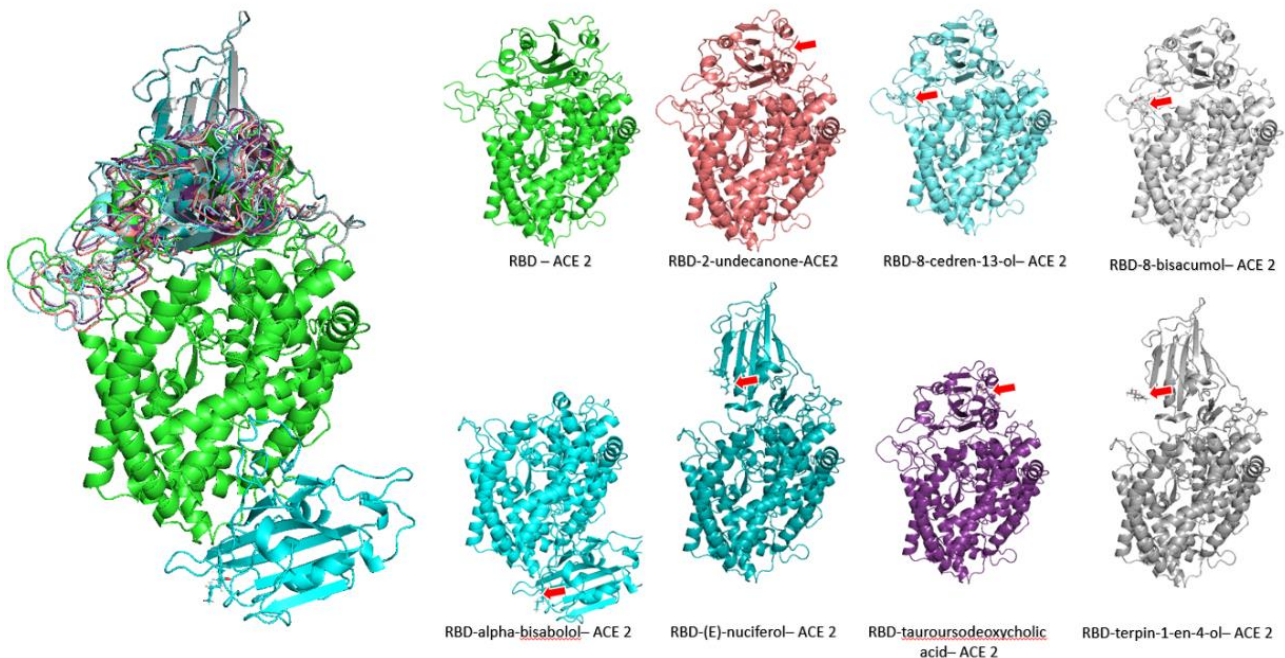
| E-Total ligan                          | Jenis Interaksi (kcal/mol) |                     |              |                     |                |                     |
|----------------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                                        | Wuhan                      |                     | Delta        |                     | Omicron        |                     |
|                                        | L+S<br>Wuhan               | RBD +<br>Ligan+ACE2 | L+S<br>Delta | RBD +<br>Ligan+ACE2 | L+S<br>Omicron | RBD +<br>Ligan+ACE2 |
| ACE2- Spike                            |                            | -1224,8             |              | -1237,7             |                | -1282,4             |
| (+)ar-turmerone                        | -198,84                    | -1149,7             | -208,41      | -1144,54            | -209,1         | -1262,6             |
| (E)-nuciferol                          | -199,9-                    | -976,69             | -204,22      | -1212,59            | -216,06        | -1264,5             |
| 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5 | -240,6                     | -1160,1             | -257,79      | -1180,14            | -294,38        | -1334,5             |
| 2-undecanone                           | -182,1                     | -1027,3             | -214,67      | -1175,44            | -188,28        | -1294,5             |
| 3,6-dihydroxy-p-menth-1-en-8-oic-acid  | -175,7                     | -1073,7             | -169,6       | -1161,63            | -188,25        | -1295,6             |
| 8-cedren-13-ol                         | -191,3                     | -967,2              | -180,93      | -1140,27            | -209,13        | -1275,1             |
| [1-S[Alpha= dihydroxybisabola          | -203,8                     | -1046,4             | -202,77      | -1197,73            | -218,17        | -1250,8             |
| alpha-bisabolol                        | -201,6                     | -1115,3             | -208,9       | -1175,06            | -204,93        | -1242,9             |
| alpha-terpineol                        | -160,7                     | -1095,4             | -156,6       | -1134,82            | -167,73        | -1281,8             |
| alpha-turmerone                        | -972,6                     | -1148,5             | -205,55      | -1164,97            | -212,96        | -1262,8             |
| beta-eudesmol                          | -189,2                     | -1060,6             | -199,7       | -1160,31            | -219,39        | -1246,2             |
| bisacumol                              | -204,5                     | -972,6              | -210,51      | -1210,55            | -213,45        | -1253,1             |
| cubenol                                | -175,75                    | -1046,2             | -195,13      | -1164,94            | -205,34        | -1239               |
| curculonone D                          | -204,3                     | -1205,1             | -211,41      | -1182,25            | -216,12        | -1255,3             |
| curlone                                | -203,2                     | -1175,5             | -202,53      | -1142,88            | -209,34        | -1281,2             |
| glycocholic acid                       | -320,8                     | -1126,2             | -290,64      | -1165,78            | -299,74        | -1238,8             |
| linalool                               | -164,5                     | -1147,2             | -173         | -1208,69            | -182,86        | -1271,9             |
| neocurdione                            | -198,4                     | -1121,2             | -196,75      | -1150,35            | -212,6         | -1269,6             |
| tauroursodeoxycholic acid              | -283,1                     | -1051,4             | -275,29      | -1182,22            | -315,78        | -1336,7             |
| terpin-1-en-4-ol                       | -154,5                     | -1066,3             | -153,35      | -1185,74            | -171,38        | -1289,6             |
| turmerone                              | -195,2                     | -1120,9             | -201,99      | -1140               | -221,2         | -1266               |
| turmeronol B                           | -204,1                     | -1123,9             | -218,35      | -1158,33            | -213,88        | -1265,2             |

Hasil docking pada 22 senyawa menunjukkan bahwa molekul asam glikolik bioaktif memiliki nilai penempelan terendah, yaitu -320,8 kcal/mol dibandingkan dengan varian delta dan omikron, sementara senyawa dengan penempelan terendah pada RBD Omikron ditemukan pada asam tauroursodeoksikolat dengan energi -315,78 kcal/mol. Senyawa bioaktif akan lebih efektif jika mampu menempel pada titik aktif RBD-ACE 2. Titik penempelan RBD-ACE2 ini berbeda pada beberapa jenis varian virus.

Terdapat tujuh biomolekul aktif yang dapat menghambat penempelan spike pada ACE2 dalam varian wuhan, yaitu 2-undekanon, 8-cedren-13-ol, bisacumol, alpha-bisabolol, (E)-nuciferol, asam tauroursodeoksikolat, dan terpin-1-en-4-ol. Terdapat dua struktur yang berbeda antara penempelan yang dihasilkan. Penempelan pertama melekat pada situs asli RBD-ACE2, seperti 2-undekanon, 8-cedren-13-ol, bisacumol, (E)-nuciferol, asam tauroursodeoksikolat, dan terpin-1-en-4-ol. Struktur kedua melekat pada sisi lain alpha-bisabolol. Dalam kasus ini, program Hex bekerja dengan docking acak (Ritchie 2003). Jadi, ada kemungkinan melekat pada sisi yang tidak ditargetkan. Energi yang dihasilkan pada sisi yang melekat mungkin memiliki energi yang lebih tinggi. (+) ar-turmeron melekat pada situs aktif, yaitu ARG457, LYS458, dan TYR473 (Tabel 2).

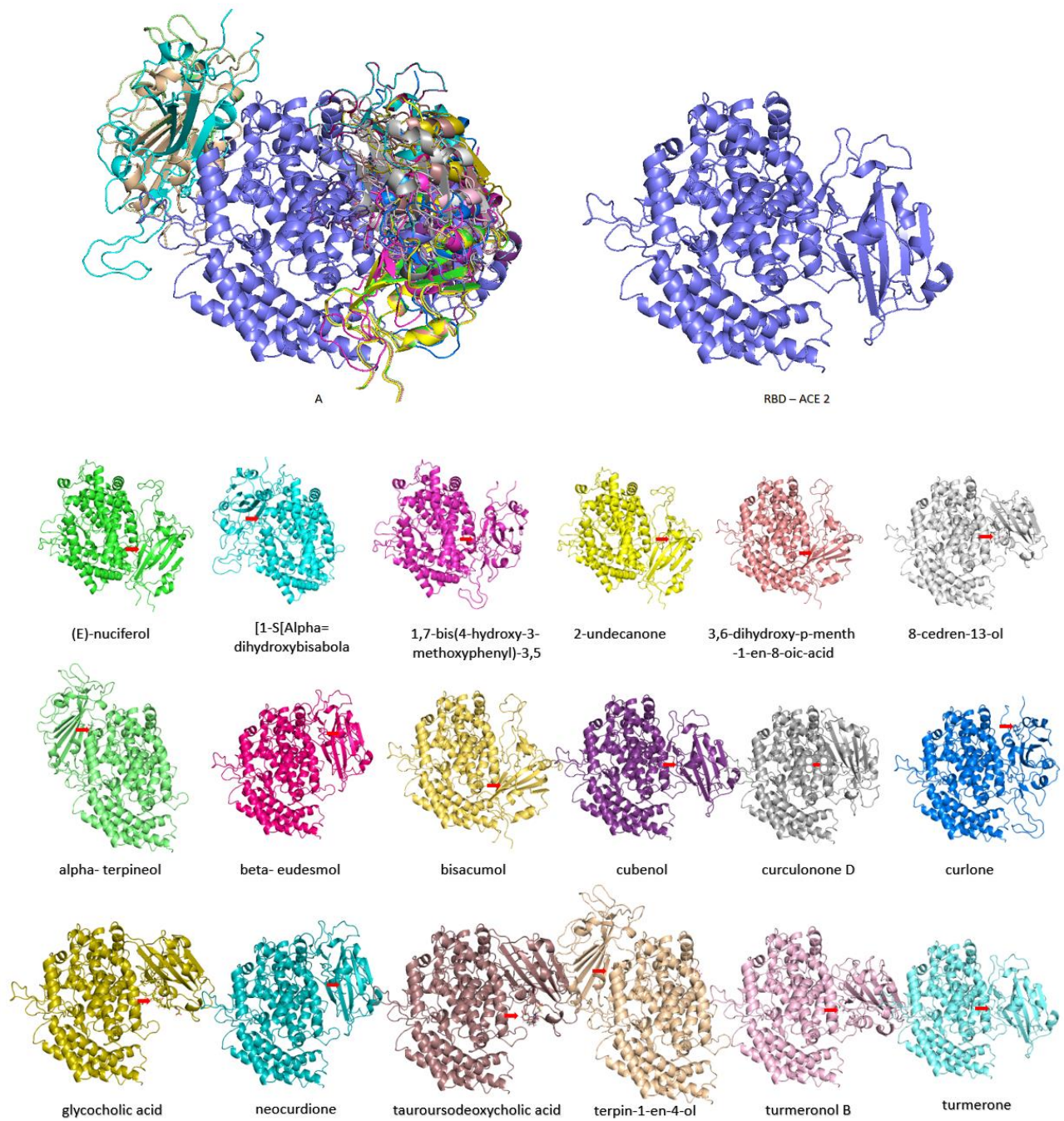
Hasil analisis kemampuan komponen bioaktif dalam *C. longa* untuk menghambat penempelan RBD-ACE2 ditunjukkan dalam gambar 1. Dari 22 senyawa, 18 senyawa dapat mengubah konformasi penempelan RBD-ACE2. Tiga molekul bioaktif memiliki konformasi yang berbeda dibandingkan dengan penempelan awal RBD-ACE2 ([1-S[Alpha= dihidroksibisabolol alpha-bisabolol, alpha-terpineol, dan terpin-1-en-4-ol), sedangkan senyawa lain seperti (E)-

nuciferol, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5,2-undekanon, 3,6-dihidroksi-p-menth-1-en-8-oat, 8-cedren-13-ol, beta-eudesmol, bisacumol, kubenol, curculonone D, curlone, asam glikokolat, neocurdione, asam tauroursodeoksikolat, turmeron, turmeronol B memiliki posisi yang sama jika dibandingkan dengan penempelan awal RBD-ACE2 (Gambar 2). Hal ini bisa terjadi karena dalam proses docking, docking dilakukan secara acak, senyawa kompleks akan mencari situs penempelan yang paling mungkin dan memiliki energi rendah. Dalam kasus ini, senyawa bisacumol memiliki energi yang cukup tinggi, yaitu -972,6 kcal/mol, ini berarti bahwa jika melekat pada situs RBD-ACE2 mungkin memiliki energi yang lebih tinggi dibandingkan dengan energi yang dihasilkan. Dalam kasus ini, ini mungkin merupakan kelemahan dalam studi ini. Senyawa bisacumol melekat pada titik kunci ARG457 dan TYR473. Senyawa [1-S[Alpha=dihidroksibisabolol melekat pada ARG452 (Mandal, Padhi, and Lipsa 2020) (Tabel 2).

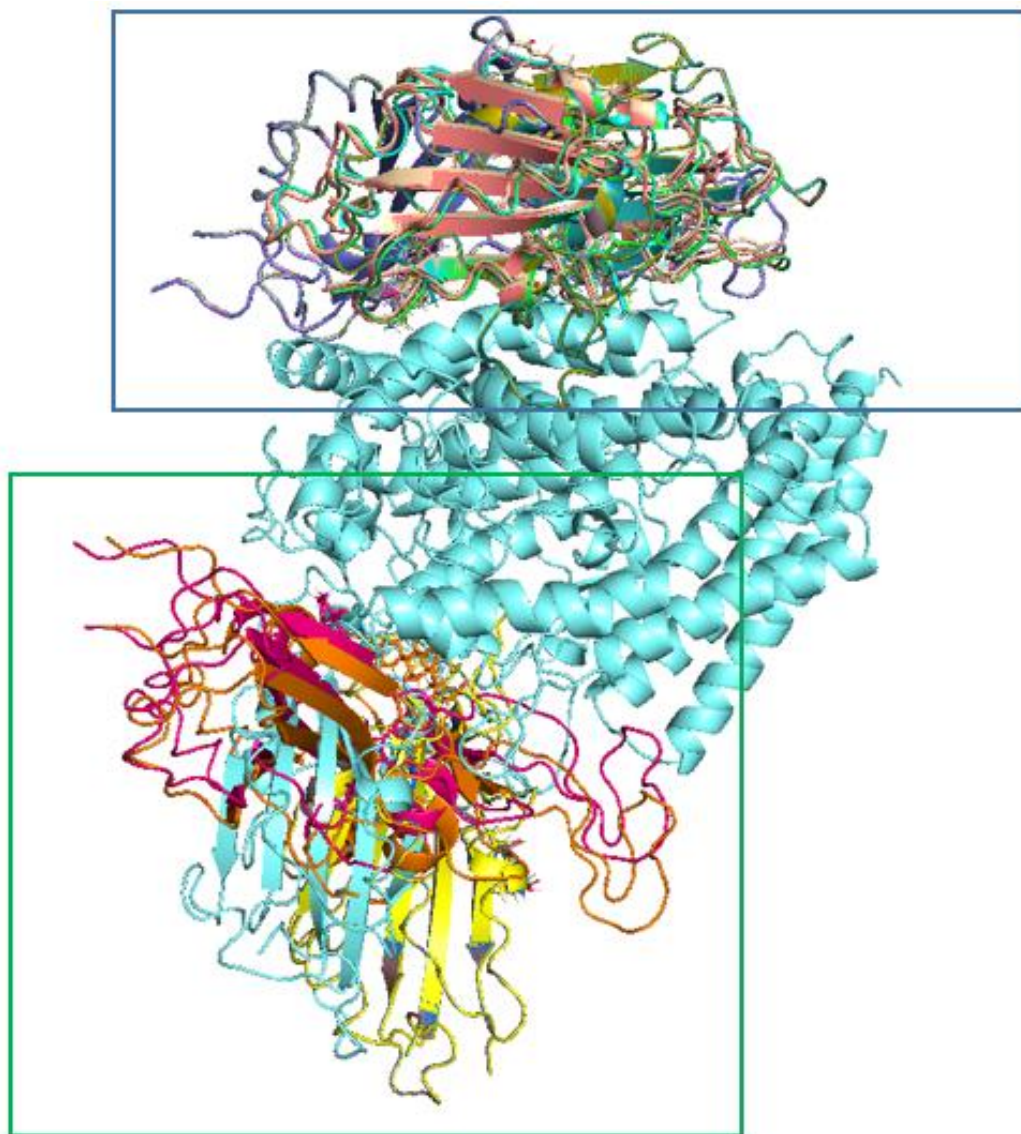


**Gambar 1.** Analisis Penghambatan Molekul Aktif dalam Sars Cov 2 var. wuhan. Panah merah menunjukkan posisi molekul bioaktif

Pada varian omikron sars cov 2 terdapat 2 titik penempelan utama, yaitu di bagian atas (kotak biru) dan bagian bawah (kotak hijau) (gambar 3). Jika dibandingkan dengan posisi asli RBD-ACE2, yang dapat mengganggu penempelan adalah terpin-1-en-4-ol, 3,6-dihydroxy-p-menth-1-en-8-oic-acid, alpha-terpineol, dan cubenol. Sementara beberapa molekul melekat pada bagian lain (kotak biru, gambar 3).



**Gambar 2.** Analisis Penghambatan Molekul Aktif pada Varian Delta Sars Cov 2, Panah merah menunjukkan posisi molekul bioaktif.



**Gambar 3.** Analisis Penghambatan Molekul Aktif pada Varian Omikron Sars Cov 2.

Analisis kemampuan molekul bioaktif dari *Curcuma longa* untuk menghambat penempelan RBD omikron dengan ACE2 menunjukkan bahwa semua senyawa bioaktif yang lolos dari pengujian Swiss ADME mampu menghambat kecuali asam tauroursodeoksikolat. Mekanisme penempelannya sama seperti pada varian wuhan dan delta. Hal ini mengindikasikan bahwa kotak biru mungkin memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan titik awal penempelan RBD ACE2. Terdapat 2 senyawa yang melekat pada situs aktif RBD varian Omikron, yaitu 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,5 (ARG490, & PHE487) dan 2-undekanon (TYR505) (senyawa yang ditunjukkan mampu mengubah konformasi penempelan RBD+ Ligan saat docking dengan ACE2) (Bassani et al. 2022). Berdasarkan analisis, ditemukan bahwa senyawa aktif yang memiliki peran lebih besar mampu menghambat varian Sars Cov 2 omikron. Namun, belum ada pengujian in vitro atau in vivo yang mendukungnya. Dalam hal ini, konsumsi *C. longa* mungkin lebih efektif dalam mengobati atau mencegah penularan virus.

Tabel 2. Residu Berinteraksi RBD dengan Senyawa Bioaktif Kunyit

| Bioactive Compound                     | Varian    |            | Bioactive Compound |                               | Varian    |                  | Bioactive Compound |              | Varian    |                  | Bioactive Compound |           | Varian    |       |
|----------------------------------------|-----------|------------|--------------------|-------------------------------|-----------|------------------|--------------------|--------------|-----------|------------------|--------------------|-----------|-----------|-------|
|                                        | wuhan     | delta      | wuhan              | delta                         | wuhan     | delta            | wuhan              | delta        | wuhan     | delta            | wuhan              | delta     | wuhan     | delta |
| (+)ar-turmerone                        | GLU340 ES | TRP433 HB  | TRP433 HB          | 8-ecdren-13-ol                | ARG457 HP | SER339 HB        | VAL338 HP          | omicon       | VAL338 HP | curculonone D    | ARG355 HB          | omicon    | ARG343 HB |       |
|                                        | ALA341 HP | LEU438 HP  | GLU340 HB          | ALA341 HP                     | ARG457 HP | GLU340 HB        | ALA341 HP          | LYS353 HP    | LYS353 HP |                  | ALA344 HP          | GLU337 HB | GLU337 HB |       |
|                                        | VAL341 HP | LYS437 HP  | LYS458 HP          | ALA344 HB                     | LYS458 HP | VAL338 HP        | ALA341 HP          | VAL338 HP    | LYS353 HP |                  | ALA341 HP          | ALA341 HP | ALA341 HP |       |
|                                        | ALA344 HP | LEU438 HP  | PRO431 HP          | ALA344 HP                     | LYS353 HP | ALA344 HP        | PHE344 HP          | ALA344 HP    | ARG343 HP |                  | PHE347 HP          | ALA341 HP | ALA341 HP |       |
|                                        |           | LEU437 HP  | ARG457 HP          | ALA344 HP                     | PHE344 HP | ALA344 HP        | PHE344 HP          | ALA344 HP    | ARG343 HP |                  |                    | ARG343 HP | ARG343 HP |       |
|                                        |           | LEU438 HP  | TYR473 HP          | ALA344 HP                     |           | ALA344 HP        |                    |              | LYS353 HP |                  |                    | LYS353 HP | LYS353 HP |       |
|                                        |           | PHE371 HP  |                    | ARG346 HP                     |           | ARG346 HP        |                    |              | LYS353 HP |                  |                    | ARG343 HP | ARG343 HP |       |
|                                        |           | TRP433 HP  |                    | LYS356 HP                     |           | LYS356 HP        |                    |              | PHE344 HP |                  |                    | PHE344 HP | PHE344 HP |       |
|                                        |           | TRP433 HP  |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           | TRP433 HP  |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
| (E)-nuciferol                          | PHE377 HB | SER339 OTH | LYS353 EIC         | [1-Si(Alpha= dihydroxybisabol | ARG452 HP | GLU337 HB        | beta-eudesmol      | VAL367 HP    | ALA341 HP | curtone          | VAL367 HP          | ALA341 HP | ALA341 HP |       |
|                                        | TYR369 HP | ALA337 HP  | ALA341 HP          | TYR351 HP                     | GLU337 HB | GLU337 HB        |                    | LEU368 HP    | ALA345 HP |                  | LEU368 HP          | ALA341 HP | ALA341 HP |       |
|                                        | TYR369 HP | VAL341 HP  | ALA345 HP          | TYR451 HP                     | VAL338 HP | VAL338 HP        |                    | PHE342 HP    | LYS353 HP |                  | LEU368 HP          | LYS353 HP | LYS353 HP |       |
|                                        | PHE374 HP | LYS356 HP  | ALA394 HP          |                               | ALA341 HP | ALA341 HP        |                    | PHE342 HP    | VAL338 HP |                  | VAL367 HP          | PHE344 HP | PHE344 HP |       |
|                                        | PHE377 HP | VAL341 HP  | VAL338 HP          |                               | LYS353 HP | LYS353 HP        |                    | PHE374 HP    | LYS353 HP |                  | PHE342 HP          | PHE342 HP | PHE344 HP |       |
|                                        | ALA372 HP | VAL511 HP  | LYS353 HP          |                               | LYS353 HP | LYS353 HP        |                    | PHE374 HP    | LYS353 HP |                  | PHE374 HP          | PHE374 HP | PHE374 HP |       |
|                                        |           | VAL341 HP  | LYS353 HP          |                               | PHE344 HP | PHE344 HP        |                    | PHE374 HP    | PHE344 HP |                  | PHE374 HP          | PHE374 HP | PHE374 HP |       |
|                                        |           | LYS356 HP  |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           | ALA337 HP  |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
| 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,5 | ARG490 HB | ARG490 HB  | alpha-bisabolol    | PHE429 HB                     | GLU337 HB | bisacumol        | GLU471 ELC         | SER339 Other | ASN351 HB | glycocholic acid | ASN450 HB          | ARG343 HB | ARG343 HB |       |
|                                        | PHE487 HP | PHE487 HP  | PRO426 HP          | PRO426 HP                     | ALA341 HP | ALA341 HP        | ARG457 HP          | ALA337 HP    | ALA341 HP |                  | PHE347 HB          | TYR448 HB | TYR448 HB |       |
|                                        | LEU443 HP | LEU443 HP  | TYR396 HP          | TYR396 HP                     | ALA341 HP | ALA341 HP        | PRO431 HVC         | VAL341 HP    | VAL338 HP |                  | SER349 HB          | THR342 HB | THR342 HB |       |
|                                        |           |            | PHE464 HP          | PHE464 HP                     | LYS353 HP | LYS353 HP        | PRO431 HVC         | LYS356 HP    | LYS353 HP |                  | PHE347 HB          | SER346 HB | SER346 HB |       |
|                                        |           |            |                    |                               | ARG343 HP | ARG343 HP        | TYR473 HP          | VAL341 HP    | ARG343 HP |                  | ASP442 HB          | ALA349 HB | ALA349 HB |       |
|                                        |           |            |                    |                               | LYS353 HP | LYS353 HP        |                    | VAL511 HP    | LYS353 HP |                  | TYR351 Other       | ARG343 HP | ARG343 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               | TYR217 HP | TYR217 HP        |                    | VAL341 HP    | LYS353 HP |                  | ALA348 HP          | TYR448 HP | TYR448 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               | TYR217 HP | TYR217 HP        |                    | LYS356 HP    | LYS353 HP |                  | ALA352 HP          | ALA352 HP | ALA352 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    | ALA337 HP    | ALA337 HP |                  | ARG346 HP          | ARG346 HP | ARG346 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
| 3,6-dihydroxy-p-menth-1-en-8           | SER339 HB | ASN351 HB  | alpha-terpineol    | SER373 HB                     | ARG352 HB | eubenol          | LYS356 HB          | LYS353 HP    | LYS353 HP | linalool         | LYS356 HB          | LYS353 HP | LYS353 HP |       |
|                                        | ASN354 HB | GLU337 HB  |                    | PHE342 HP                     | VAL338 HP |                  | ALA344 HP          | LYS353 HP    | LYS353 HP |                  | ALA344 HP          | LYS353 HP | LYS353 HP |       |
|                                        | GLU340 HB | ALA345 HP  |                    | PHE374 HP                     | ALA341 HP |                  | ALA344 HP          | LYS356 HP    | LYS353 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        | ALA344 HP | LYS353 HP  |                    | TRP436 HP                     | LYS353 HP |                  | LYS356 HP          | LYS356 HP    | LYS353 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        | VAL341 HP | PHE344 HP  |                    |                               | PHE344 HP |                  | PHE347 HP          | PHE347 HP    | LYS353 HP |                  | ALA344 HP          | ALA341 HP | ALA341 HP |       |
|                                        | LYS356 HP | ARG346 HP  |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  | LYS356 HP          | ALA345 HP | ALA345 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  | PHE347 HP          | LYS353 HP | LYS353 HP |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
| neocurdione                            | VAL367 HP | VAL338 HB  | tauroursodeoxychi  | ASN439 HVB                    | ARG346 HB | terpin-1-en-4-ol | TRP436 HP          | VAL341 HP    | VAL341 HP |                  | GLU340 ES          | TRP433 HB | TRP433 HB |       |
|                                        | LEU368 HP | VAL338 HP  | ASN439 HVB         | ASP442 HB                     |           |                  | LEU368 HP          | ALA344 HP    | ALA344 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        | LEU368 HP | LYS353 HP  | ASN440 HVB         | PHE347 HB                     |           |                  | PHE374 HP          | LYS356 HP    | LYS356 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        | PHE338 HP | LYS353 HP  | ASN437 HVB         | ALA344 HB                     |           |                  | PHE374 HP          | LYS356 HP    | LYS356 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        | PHE338 HP | LYS353 HP  | ASN437 HVB         | ASN433 HB                     |           |                  | TRP436 HP          | VAL341 HP    | VAL341 HP |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            | LEU441 HVC         | TYR451 HB                     |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            | LEU441 HVC         | ARG346 HP                     |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            | LEU441 HVC         | ARG346 HP                     |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            | TRP436 HVC         |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |
|                                        |           |            |                    |                               |           |                  |                    |              |           |                  |                    |           |           |       |

## SIMPULAN

Hasil analisis senyawa-senyawa yang memiliki potensi anti-Covid-19 dari hasil eksplorasi dan seleksi menggunakan Swiss ADME diperoleh 22 senyawa bioaktif. Hasil pengujian menunjukkan bahwa Sars Cov 2 varian omicron memiliki nilai energi ikatan terendah dibandingkan dengan varian delta dan varian wuhan. Pengujian docking dan visualisasi menunjukkan hasil yang berbeda untuk masing-masing varian. Molekul bioaktif yang berperan dalam menghambat penempelan RBD-ACE2 berbeda pada setiap varian. Berdasarkan analisis insilico senyawa aktif Kunyit lebih efektif menghambat varian omicron dibandingkan dengan varian lain.

## REFERENSI

- Anggraeni, Amaliyah Dina, Ahmad Shobrun Jamil, and Siti Rofida. 2021. "Analisis Kualitatif Obat Tradisional Sebagai Agen Peningkatan Imunitas Tubuh Dalam Melawan Covid-19 Di Surat Kabar Online Indonesia." *Jurnal Kesehatan Masyarakat* 8(2):207–26.
- Bassani, Davide, Eugenio Ragazzi, Annunziata Lapolla, Giovanni Sartore, and Stefano Moro. 2022. "Omicron Variant of SARS-CoV-2 Virus : In Silico Evaluation of the Possible Impact on People Affected by Diabetes Mellitus." 13(March):1–8. doi: 10.3389/fendo.2022.847993.
- BPOM. 2020. *Pedoman Penggunaan Herbal Dan Suplemen Kesehatan Dalam Menghadapi COVID-19*. 1st ed.
- Cavasotto, Claudio N., and Juan I. Di Filippo. 2021. "In Silico Drug Repurposing for COVID-19: Targeting SARS-CoV-2 Proteins through Docking and Consensus Ranking." *Molecular Informatics* 40(1):1–8. doi: 10.1002/minf.202000115.
- Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. 2017. "SwissADME : A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics , Drug- Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules." *Nature Publishing Group* (October 2016):1–13. doi: 10.1038/srep42717.
- Gondokesumo, Marisca Evalina, Krisyanti Budipramana, and Silmi Qurrotu Aini. 2021. "Study of Jamu as Indonesian Herbal Medicine for Covid-19 Treatment." *Advances in Health Sciences Research* 40(Iccscp).
- Gorbalenya, Alexander E., Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva, Bart L. Haagmans, Chris Lauber, Andrey M. Leontovich, Benjamin W. Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L. M. Poon, Dmitry V. Samborskiy, Igor A. Sidorov, Isabel Sola, and John Ziebuhr. 2020. "The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2." *Nature Microbiology* 5(4):536–44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- Harvey, William T., Alessandro M. Carabelli, Ben Jackson, Ravindra K. Gupta, Emma C. Thomson, Ewan M. Harrison, Catherine Ludden, Richard Reeve, Andrew Rambaut, Sharon J. Peacock, David L. Robertson, Sandile Cele et al, Paulo R. S. Sanches, Ives Charlie-Silva, Helyson L. B. Braz, Cíntia Bittar, Marília Freitas Calmon, Paula Rahal, Eduardo M. Cilli, Michael I. Barton, Stuart A. MacGowan, Mikhail A. Kutuzov, Omer Dushek, Geoffrey John Barton, P. Anton van der Merwe, Chitra Pattabiraman, Cecylia S. Lupala, Yongjin Ye, Hong Chen, Xiao-dong Su, Haiguang Liu, Chengchao Ding, Jun He, Xiangyu Xiantao Zhang, Chengcheng Jiang, Yong Sun, Yuqing Yiwen Zhang, Qingqing Chen, Hongliang He, Wenting Li, Jiajia Xie, Zhirong Liu, Yong Gao, Urmi Roy, Barbara Schrörs, Pablo Riesgo-Ferreiro, Patrick Sorn, Ranganath Gudimella, Thomas Bukur, Thomas Rösler, Martin Löwer, Ugur Sahin, Ewen Callaway & Heidi Ledford, Ewen Callaway, Alice Cho, Frauke Muecksch, Dennis Schaefer-Babajew, Zijun Wang, Shlomo Fink, Christian Gaebler, Victor Ramos, Melissa Cipolla, Pilar Mendoza, Marianna Agudelo, Eva Bednarski, Justin DaSilva, Irina Shimeliovich, Juan Dizon, Mridushi Daga, Katrina G. Millard, Martina Turroja, Fabian Schmidt, Fengwen Zhang, Tarek Ben Tanfous, Mila Jankovic, Thiago Y. Oliveria, Anna Gazumyan, Marina Caskey, Paul D. Bieniasz, Theodora Hatzioannou, Michel C. Nussenzweig, Yongjin Ye, Hong Chen, Xiao-dong Su, Haiguang Liu, A. J. Venkatakrishnan, Praveen Anand, Patrick J. Lenehan, Rohit Suratekar, Bharathwaj Raghunathan, Michiel J. M. Niesen, Venky Soundararajan, Xiangyu Xiantao Zhang, Shijian Wu,

- Bolin Wu, Qirui Yang, Achun Chen, Yuzhuang Li, Yuqing Yiwen Zhang, Ting Pan, Hui Zhang, Xin He, Valentine Marie Ferré, Nathan Peiffer-Smadja, Benoit Visseaux, Diane Descamps, Jade Ghosn, Charlotte Charpentier, Shailendra K. Saxena, Swatantra Kumar, Saniya Ansari, Janusz T. Paweska, Vimal K. Maurya, Anil K. Tripathi, and Ahmed S. Abdel-Moneim. 2021. "Omicron Variant of SARS-CoV-2 Harbors a Unique Insertion Mutation of Putative Viral or Human Genomic Origin." *Journal of Virus Eradication* 12(1):517–22.
- Ichsyani, M., A. Ridhanya, M. Risanti, H. Desti, R. Ceria, D. H. Putri, T. M. Sudiro, and B. E. Dewi. 2017. "Antiviral Effects of Curcuma Longa L. against Dengue Virus in Vitro and in Vivo." *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 101(1). doi: 10.1088/1755-1315/101/1/012005.
- Jackson, Cody B., Michael Farzan, Bing Chen, and Hyeryun Choe. 2022. "Mechanisms of SARS-CoV-2 Entry into Cells." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 23(1):3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.
- Karcioğlu, Oğuz, Aycan Yüksel, Ayşe Baha, Aslıhan Banu Er, Dorina Esendağlı, Pınar Yıldız Gülhan, Selen Karaoğlu, Merve Özçelik, İrem Şerifoğlu, Ethem Yıldız, and Nurdan Köktürk. 2020. "COVID-19: The Biggest Threat of the 21st Century: In Respectful Memory of the Warriors All over the World." *Turkish Thoracic Journal* 21(6):409–18. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2020.20069.
- Khanna, Kanika, Sukhmeen Kaur, Ravdeep Kaur, Abhay Bhardwaj, and Vinay Bhardwaj. 2020. "Herbal Immune-Boosters: Substantial Warriors of Pandemic Covid-19 Battle." *Phytomedicine Plus* 85(January):1–20.
- Khiyaaroh, Akhodza, and Atik Triratnawati. 2021. "Jamu: Javanese Doping During the Covid-19 Pandemic." *Indonesian Journal of Medical Anthropology* 2(2):92–98. doi: 10.32734/ijma.v2i2.6385.
- Lipinski, Christopher A. 2004. "Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution." *Drug Discovery Today: Technologies* 1(4):337–41. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.
- Mandal, Nabanita, Aditya K. Padhi, and Soumya Lipsa. 2020. "Since January 2020 Elsevier Has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre Is Hosted on Elsevier Connect , the Company ' s Public News and Information ." (January).
- Mulyati, Budi. 2020. "Potensi Herbal Dalam Pencegahan Dan Penanganan Pasien CoVID-19." 9(1).
- Nath, Anamika, and Subhadeep Aditya. 2021. "A Comparative Study on Covid-19 Corona Virus Variants: Alpha , Beta , Gamma , Delta: Review Paper." (August). doi: 10.22214/ijraset.2021.37743.
- Ritchie, David W. 2003. "Evaluation of Protein Docking Predictions Using Hex 3.1 in CAPRI Rounds 1 and 2." *Proteins: Structure, Function and Genetics* 52(1):98–106. doi: 10.1002/prot.10379.
- Syamsudin, Raden. A. M. ., Farid Perdana, and Firly Suci Mutiaz. 2019. "TANAMAN TEMULAWAK (Curcuma Xanthorrhiza Roxb) SEBAGAI OBAT TRADISIONAL." *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari* 10(1):51. doi: 10.52434/jfb.v10i1.648.
- Tito, Annalisa, Antonio Colantuono, Luciano Pirone, Emilia Pedone, Daniela Intartaglia, Giuliana Giamundo, Ivan Conte, Paola Vitaglione, and Fabio Apone. 2021. "Pomegranate Peel Extract as an Inhibitor of SARS-CoV-2 Spike Binding to Human ACE2 Receptor (in Vitro): A Promising Source of Novel Antiviral Drugs." *Frontiers in Chemistry* 9(April):1–11. doi: 10.3389/fchem.2021.638187.
- Walls, Alexandra C., Young Jun Park, M. Alejandra Tortorici, Abigail Wall, Andrew T. McGuire, and David Veasler. 2020. "Structure, Function and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein." *BioRxiv* (January). doi: 10.1101/2020.02.19.956581.
- Yalcin, Huseyin C., Vijayakumar Sukumaran, Mahmoud Khatib A. A. Al-Ruweidi, and Samar Shurbaji. 2021. "Do Changes in Ace-2 Expression Affect Sars-Cov-2 Virulence and Related Complications: A Closer Look into Membrane-Bound and Soluble Forms." *International Journal of Molecular Sciences* 22(13). doi: 10.3390/ijms22136703.

- Yang, Li, Shasha Liu, Jinyan Liu, Zhixin Zhang, Xiaochun Wan, Bo Huang, Youhai Chen, and Yi Zhang. 2020. "COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics." *Signal Transduction and Targeted Therapy* (May):1–8. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
- Zhou, Yu Wen, Yao Xie, Lian Sha Tang, Dan Pu, Ya Juan Zhu, Ji Yan Liu, and Xue Lei Ma. 2021. "Therapeutic Targets and Interventional Strategies in COVID-19: Mechanisms and Clinical Studies." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6(1). doi: 10.1038/s41392-021-00733-x.
- Zoghbi, Sami S., Kacey B. Anderson, Kimberly J. Jenko, David A. Luckenbaugh, Robert B. Innis, and Victor W. Pike. 2012. "On Quantitative Relationships Between Drug-Like Compound Lipophilicity and Plasma Free Fraction in Monkey and Human." *Molecular and Cellular Biochemistry* 23(1):1–7. doi: 10.1002/jps.22822.On.
- Zorofchian Moghadamtousi, Soheil, Habsah Abdul Kadir, Pouya Hassandarvish, Hassan Tajik, Sazaly Abubakar, and Keivan Zandi. 2014. "A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin." *BioMed Research International* 2014. doi: 10.1155/2014/186864.