

**INTERAKSI *SPIKE PROTEIN* COVID-19 DENGAN SEJUMLAH
SENYAWA METABOLIT SEKUNDER MAHONI (*Swietenia
mahogani*) SECARA *IN-SILICO***

SKRIPSI

OLEH

SOFIAN APIP NASUTION

178210082



**PROGRAM STUDI AGROTEKNOLOGI
FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS MEDAN AREA
MEDAN
2022**

UNIVERSITAS MEDAN AREA

© Hak Cipta Di Lindungi Undang-Undang

Document Accepted 25/7/22

1. Dilarang Mengutip sebagian atau seluruh dokumen ini tanpa mencantumkan sumber
2. Pengutipan hanya untuk keperluan pendidikan, penelitian dan penulisan karya ilmiah
3. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh karya ini dalam bentuk apapun tanpa izin Universitas Medan Area

Access From (repository.uma.ac.id)25/7/22

**INTERAKSI SPIKE PROTEIN COVID-19 DENGAN SEJUMLAH
SENYAWA METABOLIT SEKUNDER MAHONI (*Swietenia
mahogani*) SECARA IN-SILICO**

SKRIPSI

OLEH:

SOFIAN APIP NASUTION

178210082



*Skripsi Ini Disusun Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Menyelesaikan Studi S1 Di Fakultas Pertanian
Universitas Medan Area*

**PROGRAM STUDI AGROTEKNOLOGI
FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS MEDAN AREA
MEDAN
2022**

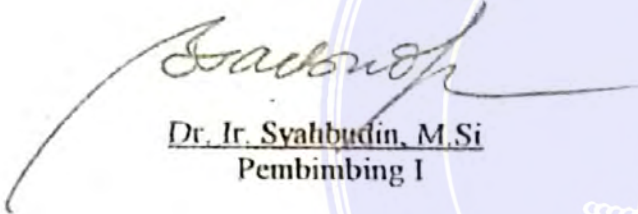
Judul Skripsi : Interaksi Spike Protein COVID-19 Dengan Sejumlah Senyawa Metabolit Sekunder Mahoni (*Swietenia mahogani*) Secara In-Silico


Nam : Sofian Apip Nasution

NPM : 178210082

Fakultas : Pertanian

Disetujui Oleh:
Komisi Pembimbing

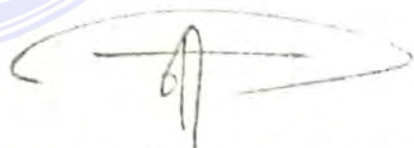

Dr. Ir. Syahbudin, M.Si
Pembimbing I


Ifan Aulia Candra, SP, M.Biotek
Pembimbing II

Diketahui:



Zulheri Noer, MP
Dekan


Ifan Aulia Candra, SP, M.Biotek
Ketua Prodi Agroteknologi

Tanggal Lulus : 18 Maret 2022

iii

UNIVERSITAS MEDAN AREA

© Hak Cipta Di Lindungi Undang-Undang

Document Accepted 25/7/22

1. Dilarang Mengutip sebagian atau seluruh dokumen ini tanpa mencantumkan sumber
2. Pengutipan hanya untuk keperluan pendidikan, penelitian dan penulisan karya ilmiah
3. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh karya ini dalam bentuk apapun tanpa izin Universitas Medan Area

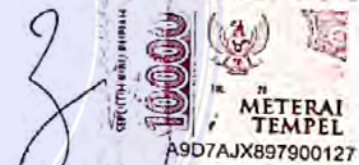
Access From (repository.uma.ac.id)25/7/22

HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS

Saya menyatakan bahwa skripsi ini yang saya susun, sebagai syarat memperoleh gelar sarjana merupakan hasil karya tulis sendiri. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan skripsi ini yang saya kutip dari karya orang lain telah di tuliskan sumbernya secara jelas dengan norma, kaidah dan etika penulisan ilmiah.

Saya bersedia menerima sanksi pencabutan gelar akademik yang saya peroleh dan sanksi-sanksi lainnya dengan peraturan yang berlaku apabila kemudian hari ditemukan adanya plagiat dalam skripsi ini.

Medan, 13 Juni 2022
Yang membuat pernyataan



Sofian Apip Nasution
178210082

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Medan Area, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sofian Apip Nasution
NPM : 178210082
Program Studi : Agroteknologi
Fakultas : Pertanian
Jaenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Medan Area **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty - Free Righte*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Interaksi Spike Protein COVID-19 Dengan Sejumlah Senyawa Metabolit Sekunder Mahoni (*Swietenia mahogani*) Secara *In-Silico*”, beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Medan Area berhak menyimpan, mengahlimedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan skripsi saya selama mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai Pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada Tanggal : 13 Juni 2022

Yang menyatakan

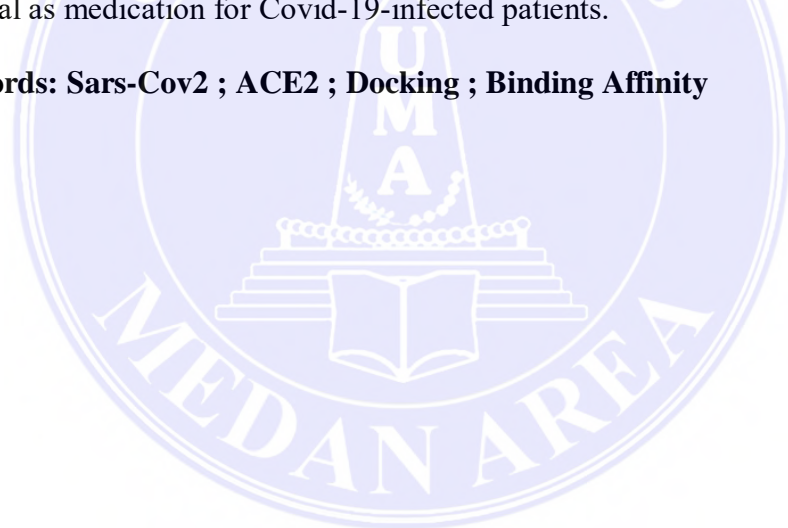

(Sofian Apip Nasution)

v

ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV2) Outbreak destroy every particular aspect of global society. SARS-CoV2 infect humans thereby attaching their dreadful particle spike S1 protein to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Inhibition toward Spike S1- ACE2 interaction has been suggested to be significant target. One of the effective strategies to cure disease by secondary metabolites from potential plants such as Swietenia mahagony. This research aims at investigating the interaction between S1 protein with Some secondary metabolites from Swietenia mahagony (flavonoid, alkaloid, and Saponin) by molecular docking. The method carried in this study were experiment and descriptive. All ligand was obtained from PubChem and constructed by using PyMol, Biovia Discovery PyRx for visualization. The interaction was investigated using Autodoc vina then the docking skor from several probabilities is ranked by number of parameters namely binding affinity. The result showed binding affinity from saponin with S1 protein has the lowest value (-8.0), van der Waals, while the other two (Flavonoid and Alkaloid) have binding affinity higher namely -6.7 and 6.2 respectively. Those three ligands were interacting with AA located on 886, 1031 and 1036. In conclusion, secondary metabolites could be intrusive for viral particles to interact with ACE2 in human lung. This study revealed that secondary metabolite from Swietenia mahagony has potential as medication for Covid-19-infected patients.

Keywords: Sars-Cov2 ; ACE2 ; Docking ; Binding Affinity



ABSTRAK

Wabah Sindrom Pernafasan Akut Parah Coronavirus-2 (SARS-CoV2) menghancurkan setiap aspek tertentu dari masyarakat global. SARS-CoV2 menginfeksi manusia sehingga menempelkan protein S1 spike partikel mengerikan mereka ke enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Penghambatan terhadap interaksi Spike S1-ACE2 telah diusulkan menjadi target yang signifikan. Salah satu strategi yang efektif untuk menyembuhkan penyakit dengan metabolit sekunder dari tanaman potensial seperti *Swietenia mahagony*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara protein S1 dengan beberapa metabolit sekunder dari *Swietenia mahagony* (flavonoid, alkaloid, dan Saponin) secara molecular docking. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini adalah eksperimen dan deskriptif. Semua ligan diperoleh dari PubChem dan dibuat dengan menggunakan PyMol, Biovia Discovery PyRx untuk visualisasi. Interaksi tersebut diselidiki menggunakan Autodoc vina kemudian skor docking dari beberapa probabilitas diurutkan berdasarkan jumlah parameter yaitu binding affinity. Hasil penelitian menunjukkan afinitas ikat saponin dengan protein S1 paling rendah (-8.0), van der Waals, sedangkan dua lainnya (Flavonoid dan Alkaloid) memiliki afinitas ikat lebih tinggi masing-masing yaitu -6.7 dan 6.2. Ketiga ligan tersebut berinteraksi dengan AA yang terletak pada 886, 1031 dan 1036. Kesimpulannya, metabolit sekunder dapat mengganggu partikel virus untuk berinteraksi dengan ACE2 di paru-paru manusia. Penelitian ini mengungkapkan bahwa metabolit sekunder dari *Swietenia mahagony* berpotensi sebagai obat untuk pasien terinfeksi Covid-19.

Keywords: Sars-Cov2 ; ACE2 ; Docking ; Binding Affinity

RIWAYAT HIDUP

Sofian Apip Nasution lahir di Desa Petumbukan, Kecamatan Galang, Kabupaten Deli Serdang, pada tanggal 8 september 1999 anak dari pasangan Ayahanda Alm. Herly Febrimansyah dan Ibunda Muliati. Penulis Merupakan anak ke-2 dari 3 bersaudara.

Tahun 2011 Penulis lulus dari sekolah dasar SDN 106200 Petungguhan, pada tahun 2014 Penulis lulus dari sekolah menengah pertama (SMP) SMP N 1 Galang, pada tahun 2017 Penulis lulus dari sekolah menengah kejuruan (SMK) SMK N 1 Galang dengan jurusan Agrobisnis Tanaman Perkebunan (ATP) dan pada tahun 2017 terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Agroteknologi Fakultas Pertanian Universitas Medan Area dan lulus dengan predikat lulusan terbaik program studi Agroteknologi pada wisuda priode I tahun 2022.

Selama mengikuti perkuliahan, penulis sempat menjadi asisten dosen pada mata kuliah praktikum dasar ilmu tanah pada T.A 2019/2020. Pada tahun 2020 penulis masuk ke dalam organisasi internal fakultas pertanian universitas medan area dengan nama organisasi HIMAGRO (Himpunan Mahasiswa Agroteknologi) menjabat sebagai kepala bidang agronomi. Pada tahun 2020 penulis sangat aktif mengikuti kegiatan organisasi HIMAGRO dan meraih dana hibah Program Holistik Pembinaan dan Pemberdayaan Desa (PHP2D) yang diselenggarakan oleh Kementrian Pendidikan dan Kebudayaan (KEMENDIKBUD). Penulis menyelesaikan praktek kerja lapangan (PKL) di Dinas Pertanian, Kabupaten Serdang Bedagai pada tahun 2020. Selain kegiatan di atas Penulis juga aktif dalam membantu segala kegiatan dosen mulai dari pengabdian kepada masyarakat maupun penelitian yang berskala nasional.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur Penulis sampaikan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas kasih dan karunia yang telah diberikan kepada Penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Interaksi Spike *Protein COVID-19* dengan Sejumlah Senyawa Metabolit Sekunder Mahoni (*Swietenia mahogani*) Secara *In-silico*” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana di Fakultas Pertanian Universitas Medan Area. Pada kesempatan ini Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. Ir. Zulheri Noer, MP selaku Dekan Fakultas Pertanian Universitas Medan Area
2. Bapak Dr. Ir. Syahbudin, M.Si sebagai ketua komisi pembimbing I saya yang telah banyak memberikan segala bentuk bimbingan baik akademik maupun mental sehingga Penulis memiliki karakter disiplin dan tanggungjawab.
3. Bapak Ifan Aulia Candra, S.P, M.Biotek selaku Ketua Program Studi Agroteknologi Fakultas Pertanian Universitas Medan Area dan sebagai pembimbing II saya yang telah banyak memberikan sumbangsih saran dan arahan kepada Penulis sehingga dapat terciptanya skripsi dan Penulis dapat menyelesaikan program sarjana di Fakultas Pertanian Universitas Medan Area.
4. Ayahanda Alm. Herly Febrimansah, Ibunda Muliati dan Wali Penulis Bapak Muliando dan Ibu Sri Rahayu yang telah banyak memberikan dukungan moril maupun materil serta motivasi yang sangat berharga kepada Penulis.

5. Sheila Nasution dan Putri Mediana Nasution saudari kandung saya, serta seluruh keluarga besar saya yang telah banyak memberikan dukungan moril serta motivasi yang sangat berharga kepada Penulis.
6. Abangda Rahmat Budi Wiranto yang telah memberikan masukan kepada Penulis dalam menjalankan perkuliahan.
7. Bapak/Ibu Dosen dan seluruh Staf dan pegawai Fakultas Pertanian Universitas Medan Area.
8. Kepada bapak Dr. Ir. Sumihar Hutapea, MS. yang telah memberikan kepercayaan, amanah dan tanggungjawab kepada Penulis untuk menjadi Asisten Praktikum Dasar Ilmu Tanah.
9. Ketua laboratorium dan lahan percobaan, beserta pegawai atas nasehat dan arahan selama melakukan aktivitas didalam laboratorium dan lahan percobaan di Universitas Medan Area.
10. Kepada Himpunan Mahasiswa Agroteknologi dan Team Young Researcher yang telah menjadi sebuah wadah dalam membangun kepemimpinan dan mengembangkan ilmu pengetahuan dibidang pertanian selama menjalankan perkuliahan di Universitas Medan Area.
11. Teman-teman saya Bayu Andika Pranajaya, Dika Alfiansah, Muhammad Hidayat, Muhammad Amzar As, Muhammad Irfan Adbdillah, Yuni Tri Dayana S yang turut membantu dan memberi dukungan kepada Penulis dalam menyusun skripsi ini.
12. Zulaika Purwaningsih sebagai kekasih dan support system yang memberi saran dan selalu menguatkan mental Penulis dalam menyusun skripsi.

13. Mahasiswa dan Mahasiswi Fakultas Pertanian Universitas Medan Area yang ikut serta membantu dan memberikan dukungannya kepada Penulis dalam menyusun skripsi ini.

14. Semua pihak yang telah membantu selama menyusun skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang terdapat dalam skripsi ini. Oleh karena itu Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.

Medan, 13 Juni 2022

Sofian Apip Nasution



DAFTAR ISTILAH

Binding affinity	:	Kekuatan Ikatan
bCoV_S1_N	:	Beta Corona Virus_S1_N-Terminal
bCoV_S1_C	:	Beta Corona Virus_S1_C-Terminal
bCoV_S1_CTD	:	Beta Corona Virus_S1_C-Terminal Domain
CoV_S2	:	Corona Virus_S2
CT	:	Cytoplasmic tail
CID	:	Compound Identification Division
CH	:	Central Helix
CD	:	Connector Domain
FP	:	Fusion Peptide
GridBox	:	Ukuran skala interaksi
HR	:	Heptad Repeat
Instance	:	Modulasi Bentuk
Ligan	:	Senyawa kompleks sebagai donor elektron
NTD	:	N-Domain terminal
Region	:	Bagian struktur virus
Reseptor	:	Penerima sinyal dari luar sel
RBD	:	Ribosome Binding Domain
RCSB PDB	:	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank
Strain	:	Rantai Spike Protein
SDF	:	Spatial Data File
SS	:	Signal Sequence
S1	:	-
S2	:	-
TM	:	Transmembrane Domain

DAFTAR ISI

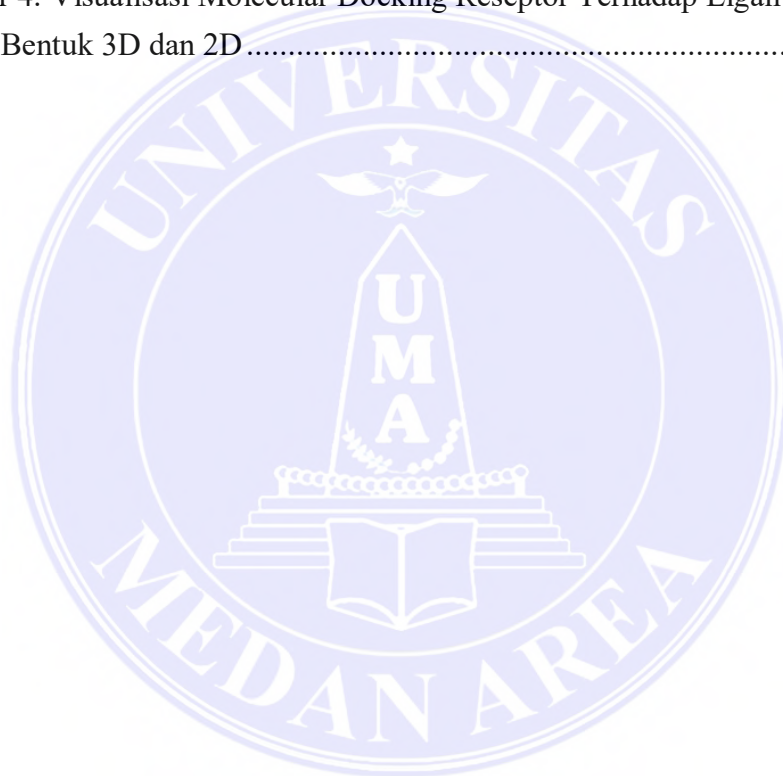
	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINITAS	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
RIWAYAT HIDUP	viii
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISTILAH	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 COVID-19	5
2.1.1 Spike Protein COVID-19	7
2.1.2 Komponen Spike Protein	8
2.1.3 Mekanisme Infeksi COVID-19	8
2.2 Potensi Pengembangan Senyawa Metabolit Sekunder.....	9
2.2.1 Flavonoid.....	9
2.2.2 Alkaloid.....	10
2.2.3 Saponin.....	10
2.3 Mahoni	11
2.4 Docking	13
III. METODE PENELITIAN	14
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	14
3.2 Alat dan Bahan	14
3.3 Metode Penelitian	14
3.4 Pelaksanaan Penelitian.....	15
3.4.1 Persiapan Alat dan Bahan	15
3.4.2 Konformasi <i>3D RCSB PDB</i> dan <i>PubChem</i>	16
3.4.3 Preparasi <i>Ligan</i> dan <i>Reseptor</i>	16
3.4.4 Pembuatan <i>Gridbox</i>	16
3.4.5 Docking Molecular	16
3.4.6 Score Docking	17
3.4.7 Visualisasi Interaksi Ligan dan Reseptor	17
3.4.8 Analisis Data Interaksi.....	17

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	18
4.1. Analisis Konformasi 3D.....	18
4.2. Konformasi 3D Senyawa Metabolit Sekunder	20
4.3. Preparasi Konformasi Molekul.....	21
4.4. Penambatan Ligan Uji.....	22
4.5. Analisis Binding Site.....	25
4.5.1. Analisis Binding Site Flavonoid	28
4.5.2. Analisis Binding Site Alkaloid	29
4.5.3. Analisis Binding Site Saponin	29
V. KESIMPULAN DAN SARAN	31
5.1. Kesimpulan.....	31
5.2. Saran.....	31



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Coronavirus	5
Gambar 2. Spike Protein COVID-19	7
Gambar 3. Bagan Alur Pelaksanaan Penelitian	15
Gambar 3. Struktur Spike Protein.....	18
Gambar 4. Visualisasi Molecular Docking Reseptor Terhadap Ligan Dalam Bentuk 3D dan 2D	24



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Data Jumlah Kasus COVID-19.....	1
Tabel 2. Konformasi 3D Senyawa Metabolit Sekunder	20
Tabel 3. Pemisahan Strain Kompleks	21
Tabel 4. Hasil Binding Affinity Ligan Uji Flavonoid, alkaloid, Saponin dan Ligan Spike Protein Dengan Reseptor COVID-19 (6VSB).....	22
Tabel 5. Analisis Binding Site.....	27



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Jadwal Kegiatan Penelitian.....	40
2. Data Hasil Docking Berbasis Software PyRx	41



I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) saat ini merupakan salah satu permasalahan yang krusial dihadapi dunia saat ini. Data terakhir per tanggal 1 Juli 2021 yang dilaporkan WHO.

Tabel 1. Data Jumlah Kasus COVID-19 (<https://covid19.who.int/>).

Nama	Kasus terkonfirmasi	Kasus terkonfirmasi dalam 24 jam	Kasus meninggal dunia	Kasus meninggal dunia dalam 24 jam
Global	181,722,790	282,118	3,942,233	7,720
Indonesia	2,178,272	21,807	58,491	467

Hampir seluruh negara di dunia merasakan dampak dari virus ini (Gunawan *dkk.*, 2020). Dari data jumlah kasus penyebaran COVID-19 sampai saat ini tercatat signifikan.

Partikel virus corona mengandung empat protein struktural utama, yaitu *protein S (spike protein)* yang berbentuk seperti paku, *protein M (membrane protein)*, *protein E (envelope protein)*, dan *protein N (nucleocapside protein)* (Barcena *et al.* 2009). *Protein S (spike protein)* merupakan protein bagian terluar dari COVID-19 berfungsi untuk menginfeksi sel inang dengan transmisi sangat cepat. Selain berfungsi untuk menginfeksi sel, Menurut Makmun *et al.*, (2020) *protein S (spike protein)* mRNA dijadikan sebagai kandidat terkuat untuk dijadikan vaksin. Severitas COVID-19 dipengaruhi oleh daya tahan tubuh, usia, dan beberapa penyakit *komorbid*, diantaranya adalah asma, diabetes militus, dan hipertensi (Kemenkes RI., 2020). Menurut Liu *et al.*, (2020) transmisi COVID-19 dapat melalui *droplet* saluran nafas ataupun cairan yang keluar dari orang yang terinfeksi. Sehingga perlu ada upaya penanggulangan penyakit yang efektif dari

berbagai perspektif, salah satunya melalui bahan alami. Potensi zat metabolik sekunder tanaman obat-obatan sebagai obat untuk mengatasi persoalan imunitas tubuh terhadap penyebaran COVID-19 sangatlah besar. Ada beberapa zat metabolik sekunder yang berpotensi dapat dikembangkan menjadi vaksin untuk menekan penyebaran COVID-19 diantaranya adalah *flavonoid*, *alkaloid* dan *saponin*.

Menurut Chairul *et al.*, (2000); Permata & Sayuti, (2016) dalam Dewi *dkk.*, (2020). Senyawa metabolit sekunder *flavonoid*, *alkaloid*, dan *saponin* memiliki kemampuan yang dapat menekan penyebaran COVID-19. Hal ini diperkuat dengan penelitian dari (Bagalkotkar *et al.*, 2006; Ray *et al.*, 2020; Gangal, 2020; Suryanarayana & Banavath, 2020) bahwa senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas sebagai antivirus bagi HIV, Herpes dan Hepatitis B/C serta dapat meningkatkan imunostimulan yang diprediksi mampu mencegah infeksi virus SARS-CoV-2.

Menurut Koneri *dkk.*, (2016) tanaman mahoni (*Swietenia mahogani*) memiliki senyawa *flavonoid*, *akoloid* dan *saponin*. Qodri *dkk.*, (2014) menyatakan bahwa senyawa *flavonoid*, *akoloid* dan *saponin* ini banyak terdapat pada bagian kulit kayu mahoni, senyawa ini mempunyai efek fisiologi dan farmakologis. Kandungan sifat *antioksidan*, *antiinflamasi*, *antijamur*, *antimalarial* pada tanaman mahoni (*Swietenia mahogani*) bermanfaat sebagai antivirus dan imunostimulan yang belum dikembangkan, sehingga perlu pengujian awal berupa *molecular docking*.

Senyawa metabolik sekunder yang dikembangkan menjadi vaksin untuk menekan penyebaran COVID-19, haruslah melalui pendekatan bioinformatika terlebih dahulu, salah satunya adalah dengan cara *molecular docking*.

Menurut Malau dkk., (2019) penggunaan komputer dalam penemuan obat baru bertujuan untuk meningkatkan efisiensi proses simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat (drug design). Salah satu cabang dari bioinformatika adalah In-silico screening atau penapisan In-silico, yang melibatkan basis data dengan struktur molekul relevan yang ditambahkan pada target protein. Hasil penilaian kemudian digunakan sebagai identifikasi struktur dengan ikatan dan aktivitas fisiologis potensial yang lebih jauh dapat dievaluasi dalam percobaan (Pripp, 2006). Metode ini dapat diketahui afinitas ikatan *ligan* uji serta interaksi. Sehingga dapat diprediksi potensi pengembangan senyawa metabolit sekunder untuk penyembuhan COVID-19 (Saputri dkk., 2016).

Besarnya potensi aplikasi *docking protein* dalam memprediksi kompatibilitas atau meminimalisir infeksi. Maka, dilaksanakan penelitian yang berjudul “Interaksi *Spike Protein Covid-19* dengan Sejumlah Senyawa Metabolit Sekunder Mahoni (*Swietenia mahogani*) Secara *In-silico*”.

12. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah senyawa metabolit sekunder (*flavonoid, alkaloid, saponin*) tanaman mahoni mampu berinteraksi dengan *spike protein* COVID-19?
2. Apakah ada *binding site* (sisi ikatan) antara senyawa
3. metabolit sekunder mahoni (*flavonoid, alkaloid, saponin*) dengan *spike protein*.

13. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah menguji apakah ada interaksi sejumlah metabolit sekunder yang kompatibel dengan *protein spike* covid-19 melalui analisis *In-silico*.

14. Hipotesis

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. senyawa metabolit sekunder memiliki binding affinity lebih kuat dibandingkan dengan ligan awal spike protein
2. senyawa metabolit sekunder tanaman mahoni (*Swietenia mahogani*) flavonoid, alkaloid dan saponin memiliki interaksi dengan *protein Spike* pada COVID-19.
3. senyawa metabolit sekunder tanaman mahoni mampu mengikat sisi aktif dari spike protein COVID-19

15. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

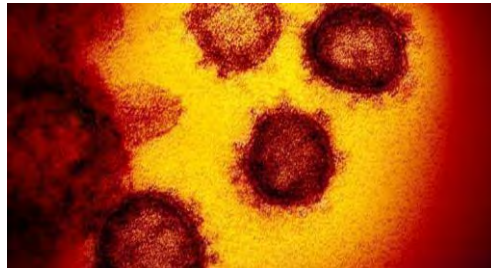
Memperoleh informasi tentang senyawa yang berpotensi dijadikan medical plant untuk dikembangkan dalam penyembuhan COVID-19 melalui pemanfaatan senyawa metabolit sekunder pada mahoni (*Swietenia mahogani*).

2. Manfaat Praktis

Mendapatkan informasi terbaik dari analisis kedekatan senyawa metabolit sekunder baik itu *flavonoid*, *alkoloid* dan *saponin* yang terkandung pada mahoni dengan COVID-19.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19



Gambar 1. Coronavirus
(Sumber : <https://sains.kompas.com/>)

Pada Desember 2019, wabah pneumonia yang tidak diketahui asalnya dilaporkan di Wuhan, Hubei Provinsi, Cina. Kasus pneumonia secara epidemiologis terkait dengan Makanan Laut Huanan Pasar grosir. Inokulasi sampel pernapasan ke dalam sel epitel saluran napas manusia, Vero E6 dan garis sel Huh7, menyebabkan isolasi virus pernapasan baru yang analisis genomnya menunjukkan itu sebagai virus corona baru yang terkait dengan SARS-CoV, dan oleh karena itu dinamai akut parah sindrom pernapasan coronavirus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 adalah betacoronavirus milik subgenus Sarbecovirus. Penyebaran global SARS-CoV-2 dan ribuan kematian yang disebabkan oleh penyakit coronavirus (COVID-19) membuat Organisasi Kesehatan Dunia mengumumkan pandemi pada 12 Maret 2020. Hingga saat ini, telah banyak korban dalam pandemi ini dalam hal kehidupan manusia, dampak ekonomi dan meningkatnya kemiskinan. (Zhou P *et al.*, 2020)

Coronavirus merupakan virus *RNA strain* tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *coronaviridae*. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan *protein S* berlokasi dipermukaan virus. *Protein S* atau spike merupakan salah satu

protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. *protein S* ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host (interaksi *protein S* dengan reseptornya di sel inang) (Wang, 2020). Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat dinaktifkan oleh disinfektan yang mengandung *klorin*, pelarut *lipid* dengan suhu 56°C .

Menurut World Health Organization (WHO) Transmisi SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kontak langsung, kontak tidak langsung, atau kontak erat dengan orang yang terinfeksi melalui sekresi seperti air liur dan sekresi saluran pernapasan atau *droplet* saluran napas yang keluar saat orang yang terinfeksi batuk, bersin, berbicara, atau menyanyi. Droplet saluran napas memiliki ukuran diameter > 5-10 µm, sedangkan *droplet* yang berukuran diameter ≤ 5 µm disebut sebagai *droplet nuclei* atau *aerosol* (Huang C *et al.*, 2019).

Transmisi *droplet* saluran napas dapat terjadi ketika seseorang melakukan kontak erat (berada dalam jarak 1 meter) dengan orang terinfeksi yang mengalami gejala-gejala pernapasan (seperti batuk atau bersin) atau yang sedang berbicara atau menyanyi; dalam keadaan-keadaan ini, *droplet* saluran napas yang mengandung virus dapat mencapai mulut, hidung, mata orang yang rentan dan dapat menimbulkan infeksi. Transmisi kontak tidak langsung di mana terjadi kontak antara inang yang rentan dengan benda atau permukaan yang terkontaminasi juga dapat terjadi (World Health Organization. 2014).

Hal ini menjadi permasalahan baru, karena pada awalnya penyebaran COVID-19 ini hanya melalui kontak langsung dengan yang terinfeksi dan terkena *droplet* dari orang yang terinfeksi, akan tetapi pada saat sekarang World Health Organization (WHO) mengeluarkan update terbaru tentang COVID-19 ini, salah satunya adalah mekanisme penyebaran COVID-19 melalui udara (*airborne*).

2.1.1. Spike Protein COVID-19



Gambar 2. Spike Protein Covid-19
(Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/6vsb>)

Spike Protein adalah protein fusi virus yang mengandung sub unit S1 dan S2, Homotrimer protein S membentuk struktur lonjakan seperti mahkota ini memberi nama pada virus corona. Selain itu, protein ini sangat terlikosilasi karena mengandung 21 hingga 35 situs N-glikosilasi. *Spike protein* berkumpul menjadi trimer pada permukaan virion untuk membentuk "corona" yang khas, atau penampilan seperti mahkota. Ektodomain dari semua protein lonjakan CoV berbagi organisasi yang sama dalam dua domain: domain terminal-N bernama S1 yang bertanggung jawab untuk pengikatan reseptor dan domain terminal-C S2 yang bertanggung jawab untuk fusi.

Perbedaan mencolok antara protein lonjakan dari virus corona yang berbeda adalah apakah protein tersebut dibelah atau tidak selama perakitan dan eksositosis virion. Dengan beberapa pengecualian, di sebagian besar alphacoronavirus dan betacoronavirus SARS-CoV, virion menyimpan protein lonjakan yang tidak terurai, sedangkan pada beberapa beta- dan semua gammacoronavirus, protein ditemukan terbelah antara domain S1 dan S2, biasanya oleh furin, protease inang Golgi. Subunit S2 adalah wilayah protein yang paling terkonservasi, sedangkan

subunit S1 menyimpang secara berurutan bahkan di antara spesies virus corona tunggal. S1 berisi dua subdomain, domain terminal-N (NTD) dan domain terminal-C (CTD) (Belouzard *et la.*, 2012)

2.1.2. Komponen Spike Protein

Komponen utama *spike protein* adalah protein S1 dan S2. Fungsi utama protein S1 adalah pengikat sel inang. Pengikatan protein S1 ke *reseptor* sel inang memicu fusi membran virus ke membran sel inang. Protein ini mencakup *peptida* sinyal, *domain terminal-N* (NTD), dan domain pengikat *reseptor* (RBB) (Wrapp *et al.*, 2020). Sebagian besar perbedaan urutan terletak di subdomain eksternal, yang bertanggung jawab atas interaksi *Spike Protein* dengan *reseptor ACE-2* manusia (Dinding *et al.*, 2020) Subunit S2 dari *Spike Protein* terutama bertanggung jawab untuk fusi membran, protein S2 mengandung dua daerah berulang *heptad* yang dikenal sebagai *HR-N* dan *HR-C*, yang membentuk struktur *heliks* oleh *protein ektodomain* (Wrapp *et al.*, 2020).

2.1.3. Mekanisme Infeksi COVID-19

Menurut (Tanriverdi *et al.*, 2020) COVID-19 menggunakan *protein S* untuk memasuki sel inang. Saat *protein S* memasuki sel inang, kemudian menempel pada *reseptor ACE-2* (*Angiotensin converting enzyme-2*), dalam konformasi prefusi metastabil yang mengalami penataan ulang struktural yang substansial untuk menggabungkan membran virus dengan membran sel inang. Proses ini dipicu ketika sub unit S1 berikatan dengan reseptor sel inang. Pengikatan reseptor mengacaukan trimer prefusion, mengakibatkan pelepasan subunit S1 dan transisi subunit S2 ke konformasi postfusi yang stabil. Untuk melibatkan reseptor sel inang, domain pengikat reseptor (RBD) dari S1 mengalami gerakan konformasi

seperti engsel yang secara sementara menyembunyikan atau mengekspos determinan pengikatan reseptor.

Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit AS (CDC) menyebut virus corona sebagai 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) dan sekarang penyakitnya populer dengan istilah coronavirus disease-19 (COVID-19) (Centers for Disease Control and Prevention. 2020).

2.2. Potensi Pengembangan Senyawa Metabolit Sekunder

2.2.1. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman (Rajalakshmi dan S. Narasimhan, 1985). *Flavonoid* termasuk dalam golongan senyawa *phenolik* dengan struktur kimia C6-C3-C6 (White dan Y. Xing, 1951; Madhavi et al., 1985; Maslarova, 2001).

Kerangka *flavonoid* terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa *heterosiklik* yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian *flavonoid* ke dalam sub-sub kelompoknya (Hass, 1975). Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Cook dan S. Samman, 1996). Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas *antioksidatif flavonoid* sebagai salah satu kelompok *antioksidan* alami yang terdapat pada sereal, sayur sayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan.

Flavonoid berperan sebagai *antioksidan* dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk *glukosida* (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang

disebut *aglikon* (Cuppett *et al.*, 1954). Oleh karena itu, senyawa *flavonoid* ini dianggap mampu mengurangi sebaran infeksi COVID-19.

2.2.2. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen, yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan dan hewan. Sebagian besar senyawa *alkaloid* bersumber dari tumbuh-tumbuhan, terutama *angiosperm*. Lebih dari 20% spesies *angiosperm* mengandung *alkaloid* (Wink, 2008). *Alkaloid* dapat ditemukan pada berbagai bagian tanaman, seperti bunga, biji, daun, ranting, akar dan kulit batang. *Alkaloid* umumnya ditemukan dalam kadar yang kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa yang rumit yang berasal dari jaringan tumbuhan. Pada kehidupan sehari-hari *alkaloid* selama bertahun-tahun telah menarik perhatian terutama karena pengaruh fisiologisnya terhadap bidang farmasi.

Alkaloid pada tanaman berfungsi sebagai racun yang dapat melindunginya dari serangga dan *herbivora*, faktor pengatur pertumbuhan, dan senyawa simpanan yang mampu menyuplai nitrogen dan unsur-unsur lain yang diperlukan tanaman (Wink, 2008).

2.2.3. Saponin

Saponin merupakan *glikosida* yang memiliki *aglikon* berupa *steroid* dan *triterpenoid*. *Saponin* memiliki berbagai kelompok *glikosil* yang terikat pada posisi C3, tetapi beberapa saponin memiliki dua rantai gula yang menempel pada posisi C3 dan C17 (Vincken *et al.*, 2007). Struktur *saponin* tersebut menyebabkan *saponin* bersifat seperti sabun atau deterjen sehingga *saponin* disebut sebagai *surfaktan* alami (Mitra & Dangan, 1997; Hawley & Hawley, 2004). *Saponin steroid* tersusun atas inti *steroid* (C 27) dengan molekul *karbohidrat* (Hostettmann and Marston, 1995) dan jika *terhidrolisis* menghasilkan suatu *aglikon* yang

dikenal *saraponin*.

Saponin memiliki berbagai macam sifat biologis seperti kemampuan *hemolitik* (Oda et al., 2000; Woldemichael & Wink, 2001), aktivitas *antibakterial* (Avato et al., 2006; Hassan et al., 2007), *antimolluska* (Huang et al., 2003), aktivitas *antivirus* (Gosse et al., 2002), aktivitas *sitotoksik* atau anti kanker (Kuroda et al., 2001; Yun, 2003; Agarwal, 2016), efek *hipokolesterolemia* (Singh & Basu, 2012) dan *antiprotozoa* (Delmas et al., 2000; Mshvildadze et al., 2000).

2.3. Mahoni (*Swietenia mahogani*)

Mahoni merupakan pohon dengan tinggi rata-rata 25 m (bahkan ada yang mencapai lebih dari 30m), berakar tunggang dengan batang silindris, percabangan banyak dan kayunya bergetah. Daunnya berupa daun majemuk, menyirip genap, helaian daun berbentuk bular telur, ujung dan pangkal daun runcing, tepi daun rata, tulang menyirip dengan panjang daun 3 -15 cm. Dan yang masih muda berwarna merah dan setelah tua berubah menjadi hijau tua, bunga majemuk, tersusun dalam karangan yang keluar dari ketiak daun. Ibu tangkai bunga silindris, berwarna coklat muda. Kelopak bunganya lepas satu sama lain dengan bentuk menyerupai sendok, berwarna hijau. Mahkota bunga silindris, berwarna kuning kecoklatan.

Benang sari melekat pada mahkota. Kepala sari berwarna putih/kuning kecoklatan. Tanaman mahoni ini baru akan berbunga setelah usia 7 atau 8 tahun. Buah mahoni merupakan buah kotak dengan bentuk bulat telur berlekuk lima. Ketika buah masih muda berwarna hijau, dan setelah tua berwarna coklat. Di dalam buah terdapat biji berbentuk pipih dengan ujung agak tebal dan warnanya coklat kehitaman. Buah yang tua kulit buahnya akan pecah dengan sendirinya dan

biji-biji pipih itu akan bebas berterbangan (Dinas lingkungan hidup dan kehutanan, 2017).

Mahoni dapat tumbuh dengan subur di pasir payau dekat dengan pantai dan menyukai tempat yang terbuka dan cukup mendapat sinar matahari langsung. Tanaman ini termasuk jenis tanaman yang tidak memiliki persyaratan tipe tanah secara spesifik, mampu bertahan hidup pada berbagai jenis tanah bebas genangan, dan reaksi tanah sedikit asam-basa tanah, gersang atau marginal, walaupun tidak hujan selama berbulan-bulan, mahoni masih mampu untuk bertahan hidup.

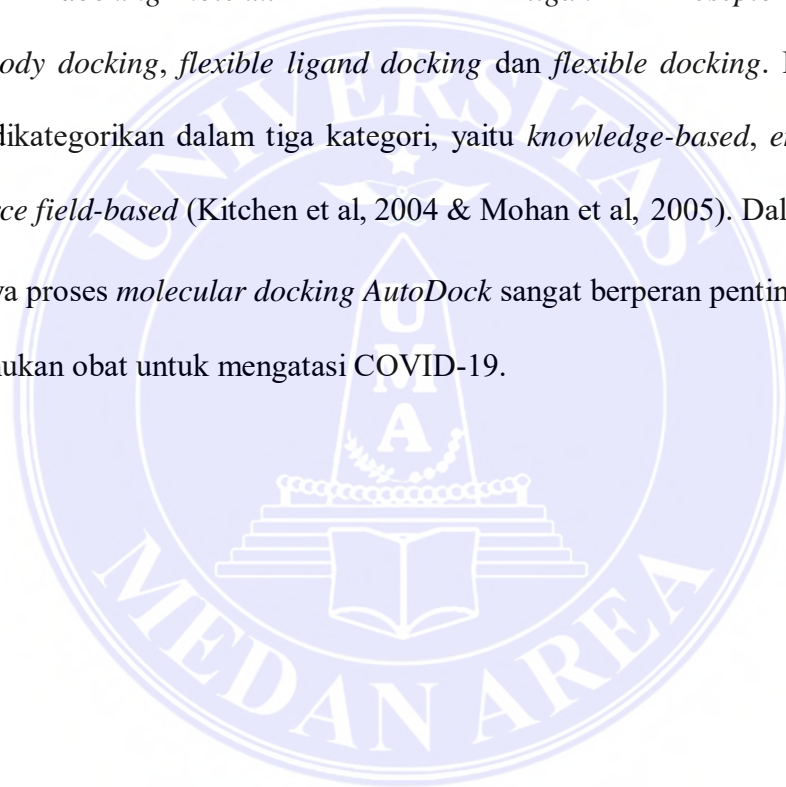
Namun demikian, pertumbuhan akan optimal pada tanah subur, bersolum dalam dan aerasi baik pH 6,5 sampai 7,5. Tumbuh baik sampai ketinggian 1000 meter dari permukaan laut meski masih tumbuh pada ketinggian maksimum 1.500 meter dpl, banyak terdapat pada daerah iklim tropis basah sampai daerah beriklim musim (tipe iklim A-C menurut Schmidt - Ferguson). curah hujan 1.500-5000 mm/ tahun, dan suhu udara rata-rata 11-36°C (Dinas lingkungan hidup dan kehutanan, 2017)

Mahoni juga berpotensi sebagai medical plant, karena mahoni memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang disinyalir dapat dijadikan obat, diantaranya adalah senyawa *flavonoid*, *alkaloid* dan *saponin*, senyawa ini memiliki efek *fisiologis* dan *farmakologis* karena memiliki sifat *antioksidan*, *antiinflamasi*, *antijamur*, *antimalaria* dan banyak lagi manfaat lainnya (Koneri dkk., 2016).

2.4. Docking

Docking merupakan metode komputasi yang digunakan dalam memprediksi pengikatan suatu molekul *ligan* dengan target proteinnya, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul *ligan* serta melihat *geometri* tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif protein yaitu *docking molekul*. Oleh karena itu, *docking* sangat berperan penting dalam hal desain obat rasional (Young et al., 2011; Mukesh & Rakesh, 2011 & Ferreira et al., 2015).

Jenis *docking molekul* berdasarkan sifat *ligan* dan *reseptor* nya, yaitu: *rigid body docking*, *flexible ligand docking* dan *flexible docking*. Fungsi *scoring* dapat dikategorikan dalam tiga kategori, yaitu *knowledge-based*, *empirical-based* dan *force field-based* (Kitchen et al, 2004 & Mohan et al, 2005). Dalam hal ini tentunya proses *molecular docking* *AutoDock* sangat berperan penting dalam menemukan obat untuk mengatasi COVID-19.



III. BAHAN DAN METODE PENELITIAN

31. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Maret sampai April 2021 di Laboratorium Proteksi Tanaman, Fakultas Pertanian, Universitas Medan Area, Sumatera Utara. Jadwal kegiatan dapat dilihat pada Lampiran 1.

32. Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu : perangkat keras *notebook* ASUS AMD04DA dengan spesifikasi AMD ATHLON, RAM 4GB, Windows 10 64-bit sebagai sistem operasi. Perangkat lunak yang digunakan adalah , *PyRx()*, *PyMOL* (<https://pymol.org/edu/?q=educational/>), *Biovia Discovery 2021 client* (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>), *RCSB PDB* (<https://www.rcsb.org/>), *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), alat tulis.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian yaitu : 3D struktur *Spike Protein* Covid-19 (<https://www.rcsb.org/>), 3D struktur untuk beberapa Senyawa Metabolit Sekunder *Flavonoid*, *Alkaloid*, *Saponin* dari Mahoni (*Swietenia mahogani*) (<https://www.rcsb.org/>).

33. Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan yaitu metode eksperimen dan deskriptif. Metode Eksperimen dimulai dari kegiatan mencari data *Spike Protein* COVID-19 yang dikonstruksi 3D dalam format PDB, SDF dan senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, saponin dari mahoni diaplikasikan hingga tahapan

pengujian interaksi senyawa metabolit sekunder dan *Spike Protein* COVID-19 dengan *PyRx*. Pengamatan dilakukan secara deskriptif untuk menjelaskan visualisasi hasil pengujian interaksi antara beberapa senyawa metabolit sekunder mahoni dengan *Spike Protein* COVID-19.

Tahapan penelitian *docking spike protein* dengan sejumlah senyawa metabolit sekunder diilustrasikan pada bagan berikut.



Gambar 3. Bagan Alur Pelaksanaan Penelitian.

34. Pelaksanaan Penelitian

3.4.1. Persiapan Alat dan Bahan

Penelitian ini diawali dengan kegiatan persiapan alat dan bahan dengan menyediakan perangkat keras notebook ASUS AMD04DA, kemudian mengunduh perangkat lunak *PyRx*, *PyMol*, *Biovia Discovery 2021 client*, *RCSB PDB*, dan *PubChem* melalui *link* masing-masing software

Kemudian data *Spike Protein* dan senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid dan saponin disediakan berupa *skuens* yang telah didownload

dari gene bank *RCSB PDB* dengan format *PDB* dan *SDF*

3.4.2. Konformasi 3D *RCSB PDB* dan *PubChem*

Desain konformasi 3D *RCSB PDB Spike Protein* pada website *RCSB PDB*. Senyawa *Flavonoid, Alkaloid, Saponin* pada website *PubChem*, konformasi 3D *RCSB PDB* dan *Pubchem* merupakan bagian langkah pertama untuk memulai *docking molecular*.

Penggunaan website 3D *RCSB PDB* dan *PubChem* bertujuan untuk mengetahui bentuk konformasi *Spike Protein COVID-19* dan senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid dan saponin dalam bentuk konfigurasi *cartoon*.

3.4.3. Preparasi *Ligan Dan Reseptor*

Preparasi ligan dan reseptornya dilakukan dengan software *PyMOL* dan *Biovia Discovery 2021 client*. Kemudian ligan dan reseptor dimurnikan dengan menghilangkan beberapa molekul ligan lain yang berinteraksi.

3.4.4. Pembuatan *Gridbox*

Setelah melakukan langkah preparasi pada *PyMOL* dan *Biovia Discovery 2021 client*. Langkah selanjutnya yaitu pembuatan *Gridbox* pada software *PyRx* yang bertujuan untuk menutupi kedua molekul yang akan diinteraksikan. Penutupan *Gridbox* yang dilakukan harus menutupi area kedua molekul agar *ligan dan reseptor* dapat diinteraksikan dan diketahui skala dalam interaksi.

3.4.5. *Docking Molekular*

Pembuatan *Gridbox* merupakan bagian dari proses *docking molekular*, *docking molecular* dapat dilakukan jika bagian *Gridbox* telah menutupi kedua molekul yang diujikan, maka interaksi antar molekul berupa *spike protein* berperan sebagai *reseptor* dan senyawa metabolit sekunder mahoni berperan

sebagai *ligan* dapat dilakukan.

3.4.6. Score Docking

Docking terhadap *ligan* dilakukan untuk mencari konformasi 3D *ligan* terhadap *reseptor* dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran *gridbox* dari *binding site pocket* dalam satuan *angstrom* (\AA) atau *number of points*. *Binding affinity* hasil *docking* yang diperoleh disejajarkan dengan *binding affinity* *ligan* awal *spike protein* dengan pengukuran yang dinyatakan dalam nilai *root mean square deviation* (RMSD). Semakin kecil nilai RMSD maka potensi interaksi kedua molekul semakin besar (Heverner *et al.*, 2009).

3.4.7. Visualisasi Prediksi *Ligan* dan *Reseptor*

Setelah mendapatkan *score docking* dari masing-masing molekul yang digabungkan, langkah selanjutnya memvisualisasikan hasil dari *docking* tersebut dengan aplikasi *Biovia Discovery 2021 client*. Visualisasi ini dapat berbentuk 3D konformasi dan 2D konformasi sehingga mempermudah pengerjaan prediksi interaksi antara *ligan* dan *reseptor*.

3.4.8. Analisis Data Interaksi

Analisis interaksi dilakukan pada situs (<https://www.rcsb.org/>) dengan acuan hasil *docking* yang telah diekstrak menjadi 3D dan 2D konformasi. Kemudian pengerjaan melibatkan bagian pada *spike protein* berupa *bond outlier*, *pfam*, *glycostation*, *site domain*, *region* dari 3 instance yang berbeda. Dari beberapa analisis tersebut akan didapatkan *binding site* dari hasil *docking* antara *spike protein* dan senyawa metabolit sekunder.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Dari penambatan ligan uji didapati hasil binding affinity, diketahui bahwa flavonoid memiliki binding affinity -6.7, alkaloid -7.2, saponin -8.0 dan ligan awal spike protein memiliki binding affinity -5.8. Berdasarkan literatur dapat diindikasikan bahwa senyawa metabolit sekunder saponin lebih kuat ikatannya dibandingkan dengan ligan awal spike protein itu sendiri.
2. Berdasarkan hasil visualisasi setiap senyawa metabolit sekunder memiliki ikatan Conventional Hydrogen Bond dan Pi-Sigma yang dapat diartikan, setiap senyawa metabolit sekunder dapat berinteraksi dengan *spike protein* tetapi tidak mampu mencapai sisi aktifnya pada asam amino 234.
3. Pada analisis binding site senyawa metabolit sekunder saponin mengungguli flavonoid dan alkaloid dari segi interaksinya terhadap sisi ikatnya dengan *spike protein*.
4. Dari uraian poin 1, 2 dan 3, senyawa metabolit sekunder saponin menjadi kandidat utama dalam pembuatan obat ataupun *inhibitor* terhadap perkembangan *spike protein*.

5.2. Saran

Berdasarkan kesimpulan di atas. Maka, disarankan untuk menguji lebih lanjut senyawa metabolit sekunder saponin dan *spike protein* dengan

pengembangan studi in-vitro, agar hasil yang dicapai dapat dipercaya keabsahannya.



DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A. (2016). Duality of anti-nutritional factors in pulses. *J Nutr Disorders Ther* 6 (1): 1-2.
- Asmara, A. P. (2016). Kajian Integrasi Nilai-Nilai Karakter Islami Dengan Kimia Dalam Materi Kimia Karbon. *JURNAL PENDIDIKAN SAINS (JPS)*, 4(2), 1-11.
- Avato, P.R., A. Bucci, C. Tava, A. Vitali, Z. Rosato, M. Bialy, & M. Jurzysta. 2006. Antimicrobial activity of saponins from *Medicago spp.*: Structure- activity relationship. *Phyther. Res.* 20: 454-457.
- Bintari, Y. R. (2018). Studi In Silico Potensi Ekstrak Lipida *Tetraselmis chuii* sebagai Antioksidan. *JU-ke (Jurnal Ketahanan Pangan)*, 2(1), 76-81.
- Bárcena, M., Oostergetel, G. T., Bartelink, W., Faas, F. G. A., Verkleij, A., Rottier, P. J. M., Koster, A. J., & Bosch, B. J. (2009). Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(2).
- Bagalkotkar, G., Sagineedu, S.R., Saad, M.S. and Stanslas, J., 2006, Phytochemicals From *Phyllanthus niruri* Linn. and Their Pharmacological Properties: A Review. *Journal of pharmacy and pharmacology*, Vol. 58, No.12 :1559-1570
- Bateman, A., Coin, L., Durbin, R., Finn, R. D., Hollich, V., Griffiths-Jones, S., ... & Eddy, S. R. (2004). The Pfam protein families database. *Nucleic acids research*, 32(suppl_1), D138- D141.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. [2020] - [cited 2020 Feb 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html>
- Chairul, C., Jamal, Y. and Zainul, Z., 2000, Efek Hypoglikemik Ekstrak Alkohol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Kelinci Putih Jantan. *Berita Biologi*, Vol.5, No.1 : 93-101.
- Cook, N. C., & Samman, S. (1996). Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of nutritional biochemistry*, 7(2), 66-76.
- Cuppett, S., Schrepf, M., & Hall, C. (1954). Natural Antioxidant – Are They Reality. Dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants,

Chemistry, Health Effect and Applications. In *Illinois*.

- Dewi, Y. K., & Riyandari, B. A. (2020). Potensi Tanaman Lokal sebagai Tanaman Obat dalam Menghambat Penyebaran COVID-19. *Jurnal Pharmascience*, 7(2), 112-128.
- Dinding AC, Taman YJ, Tortorici MA, Dinding A, McGuire AT, Veessler D. Struktur, Fungsi, dan Antigenisitas Glikoprotein Lonjakan SARS-CoV-2. *Sel*. 2020; 181 (2): 281-292 e286
- Dinas Lingkungan Hidup dan Kehutanan. 2017. Budidaya Mahoni (*Swietenia macrophylla* King. Provinsi Banten
- Dalimartha, S. (2006). Biji Mahoni (*Swietenia mahagoni* Jacq) Atlas Tumbuhan Obat Indonesia.
- Delmas F., C. Di Giorgio, R. Elias, M. Gasquet, N. Azas, V. Mshvildadze, G. Dekanosidze, E. Kemertelidze, & P. Timon-David. 2000. Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured in vitro. *Planta Medica*. 66: 343–347.
- Ferreira L.G. et al. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20: 13384-13421.
- Gunawan, A., Prahasanti, K., & Utama, M. R. (2020). Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadap Severitas Pasien Yang Terinfeksi. *JURNAL IMPLEMENTA HUSADA*, 1(2).
- Gangal, N., Nagle, V., Pawar, Y. and Dasgupta, S., 2020, Reconsidering Traditional Medicinal Plants to Combat COVID-19. *AIJR Preprints*, 2020 Apr, 34 : 1-6.
- Gosse, B., J. Gnabre, R.B. Bates, C.W. Dicus, P. Nakkiew, & R.C.C. Huang. 2002. Antiviral saponins from *Tieghemella heckelii*. *Journal of Natural Products*. 65: 1942–1944
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223).
- Hevener, K. E., Zhao, W., Ball, D. M., Babaoglu, K., Qi, J., White, S. W., and Lee, R. E. (2009). Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *Journal of chemical information and modeling*, 49(2), 444-460.
- Hassan, S. M., O. Gutierrez, A.U. Haq, J.A. Byrd, C.A. Bailey, & A.L.

- Cartwright. 2007. Saponin-rich extracts from quillaja, yucca, soybean, and guar differ in antimicrobial and hemolytic activities. *Poult. Sci.* 86: 121.
- Huang, H.C., S.C. Liao, F.R. Chang, Y.H. Kuo, & Y.C. Wu. 2003. Molluscicidal saponins from *Sapindus mukorossi*, inhibitory agents of golden apple snails, *Pomacea canaliculata*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 51: 4916– 4919.
- Hawley, T.S. & R.G. Hawley. 2004. *Flow Cytometry Protocols.* Humana Press, Inc.
- Hostettmann, K. & A. Marston. 1995. *Saponins.* Cambridge: Cambridge University Press
- Hass, D. (1975). *Plant physiology; molecular biochemical and physiological fundamentals of metabolism and development.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
- Infection Prevention and Control of Epidemic-and Pandemic-prone Acute Respiratory Infections in Health Care. Jenewa: World Health Organization; 2014(tersediadi https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_g.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A%20453%20C4F2B2096?sequence=1).
- Kemkes RI simposium papdi. Kesiapan Kemkes Dalam Menghadapi Outbreak Novel Coronavirus (2019- ncov). 2020. [https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr Siti Nadia - Kemkes RI.pdf](https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr_Siti_Nadia_-_Kemkes_RI.pdf).
- Koneri, R., & Pontoring, H. H. (2016). Uji Ekstrak Biji Mahoni (*Swietenia macrophylla*) terhadap Larva *Aedes aegypti* Vektor Penyakit Demam Berdarah. *MEDIA KESEHATAN MASYARAKAT INDONESIA The Indonesian Journal of Public Health*, 12(4), 216-223.
- Kitchen D.B. et al. (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat.Rev.Drug.Disc.*, 3: 935- 949.
- Kuroda, M., Y. Mimaki, F. Hasegawa, A. Yokosuka, Y. Sashida, & H. Sakagami. 2001. Steroidal glycosides from the bulbs of *Camassia leichtlinii* and their cytotoxic activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 49:726– 731.

- Liu, J., Liao, X., Qian, S., Yuan, J., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., Wang, F. S., Liu, L., & Zhang, Z. (2020). Community transmission of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6).
- Li, F. (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*, 3, 237-261.
- Mohammadi, M., Shayestehpour, M., & Mirzaei, H. (2021). The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25.
- Makmun, A., & Hazhiyah, S. F. (2020). Tinjauan Terkait Pengembangan Vaksin Covid 19. *Molucca Medica*, 52-59.
- Malau, N. D., & Azzahra, S. F. (2019). Analisa Docking Cyanidin 3, 5-di-(6- malonylglucoside) terhadap Reseptor Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) sebagai Anti Malaria. *Jurnal EduMatSains*, 4(1), 99-110.
- Mukesh B. & Rakesh K. (2011). Molecular Docking: A Review. *IJRAP*, 2(6): 1746-1751.
- Mohan V. et al. (2005). Docking: Successes and Challenges. *Current Pharmaceutical Design*, 11(3): 323-333.
- Maslarova, N.V. Yanishlieva. (2001). Inhibiting oxidation dalam Jan Pokorny, Nedyalka Yanislieva dan Michael Gordon: Antioxidants in food, Practical applications. Woodhead Publishing Limited, Cambridge: 22-70
- Mshvildadze, V., A. Favel, F. Delmas, R. Elias, R. Faure, G. Decanosidze, E. Kemertelidze, & G. Balansard. (2000). Antifungal and antiprotozoal activities of saponins from *Hedera colchica*. *Pharmazie*. 55: 325-326.
- Mitra, S. & S.R. Dangan. (1997). Micellar properties of Quillaja saponin. Effects of temperature, salt, and pH on solution properties. *J. Agric. Food Chem.* 45(5): 1587- 1595.
- Madhavi, R., & Anderson, R. M. (1985). Variability in the susceptibility of the fish host, *Poecilia reticulata*, to infection with *Gyrodactylus bullatarudis* (Monogenea). *Parasitology*, 91(53), 1-544.

- Noor, R. M. (2013). Studi sifat kooperatif ikatan hidrogen pada CH_3CHO , $2\text{H}_2\text{O}$ dan CH_2ClCHO . $2\text{H}_2\text{O}$ menggunakan metode DFT (Density Functional Theory) (Doctoral dissertation, Universitas Negeri Malang).
- Oda, K., H. Matsuda, T. Murakami, S. Katayama, T. Ohgitani, & M. Yoshikawa. 2000. Adjuvant and haemolytic activities of 47 saponins derived from medicinal and food plants. *Biological Chemistry*. 381: 67–74.
- Patankar, S. (2020). Deep learning-based computational drug discovery to inhibit the RNA Dependent RNA Polymerase: application to SARS-CoV and COVID-19.
- Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., ... & McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(35), E7348-E7357.
- Permata, D.A. and Sayuti, K., 2016, Pembuatan Minuman Serbuk Instan Dari Berbagai Bagian Tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri*). *Jurnal Teknologi Pertanian Andalas*, Vol.20, No.1 : 44-49.
- Prupp, A. H. (2006). Docking and virtual screening of ACE inhibitory dipeptides. *Eur Food Res Technol*, 225, 589-592.
- Qodri, U. L., Masruri, M., & Utomo, E. P. (2014). Skrining Fitokimia Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol dari Kulit Batang Mahoni (*Swietenia Mahagoni Jacq.*). *Jurnal Ilmu Kimia Universitas Brawijaya*, 2(2), pp-480.
- Ray, M., Sarkar, S., Rath, S.N. and Rath, M.S.N., 2020, Druggability for COVID19–In Silico Discovery Of Potential Drug Compounds Against Nucleocapsid (N) Protein of SARSCoV-2. Preprint: ChemRxiv.
- Ratu, B. D., Bodhi, W., Budiarmo, F., Kepel, B. J., & Manampiring, A. (2021). Molecular Docking Senyawa Gingerol dan Zingiberol pada Tanaman Jahe sebagai Penanganan COVID-19. *eBiomedik*, 9(1).
- Rajalakshmi, D., & Narasimhan, S. (1985). Food antioxidants: sources and methods of evaluation dalam DL Madhavi: Food antioxidant, technological, toxicological and health perspectives. *Hongkong: Marcel Dekker Inc.*
- Suryanarayana, L. and Banavath, D., 2020, A Review On Identification of Antiviral Potential Medicinal Plant Compounds Against with COVID19. *International Journal of Research in Engineering*,

Science and Management, Vol.3, No.3 : 675- 679.\

- Radji, M. (2009). Vaksin DNA: Vaksin generasi keempat. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 6(1), 4.
- Rajalakshmi, D., & Narasimhan, S. (1985). Food antioxidants: sources and methods of evaluation dalam DL Madhavi: Food antioxidant, technological, toxilological and health perspectives. *Hongkong: Marcel Dekker Inc.*
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan autodock- vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16-20.
- Singh, J. & P.S. Basu. 2012. Non-nutritive bioactive compounds in pulses and their impact on human health: An overview. *Food and Nutrition Sciences*. 3: 1664- 1672.
- Stanley, P. (2011). Golgi glycosylation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(4), a005199.
- Tanriverdi, E. S., Yakupoğulları, Y. U. S. U. F., & Otlu, B. A. R. I. Ş. (2020). COVID-19 etkeninin özellikleri. *Mikrobiyoloji ve COVID-19, 1nd ed (Çiçek C)*, 7-14.
- Vincken, J.P., L. Heng, A. De Groot, & J.H. Gruppen. 2007. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochem*. 68: 275- 297.
- Wang, Z., Qiang, W., & Ke, H. (2020). A handbook of 2019-nCoV pneumonia control and prevention. *Hubei Science and Technology Press. China*.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
- Walls, A. C., Tortorici, M. A., Snijder, J., Xiong, X., Bosch, B. J., Rey, F. A., & Veeler, D. (2017). Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(42), 11157-11162.
- Wink, M. (2008). Ecological Roles of Alkaloids. Wink, M. (Eds.) *Modern Alkaloids, Structure, Isolation Synthesis and*

Biology, Wiley, Jerman: Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KgaA.

Woldemichael, G.M. & M. Wink. 2001. Identification and biological activities of triterpenoid saponins from *Chenopodium quinoa*. *J. Agric. Food Chem.* 49: 2327– 2332.

White, P. J., & Xing, Y. (1954). Antioxidants from Cereals and Legumes dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications. *Illionis: AOCS Press, Champign.*

Yuan, Y., Cao, D., Zhang, Y., Ma, J., Qi, J., Wang, Q., ... & Gao, G. F. (2017). Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nature communications*, 8(1), 1-9.

Young D.C., Wiley J., & Sons. (2011). Computational drug design – A Guide for Computational and Medicinal Chemists; a book review. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 14(2): 215-216.

Yun, T.K. 2003. Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 523/524: 63–74.

Yanishlieva-Maslarova, N. V., & Heinonen, I. M. (2001). Sources of natural antioxidants: vegetables, fruits, herbs, spices and teas. *Antioxidants in food, practical applications*, 210-66.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.

Lampiran 1. Jadwal Kegiatan Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Juli			Juli			
		2	2	2	3	3	3	4
1	Persiapan Alat dan Bahan Menyediakan <i>notebook</i> ASUS AMD04DA, mengunduh perangkat lunak <i>Autodock-Vina</i> , <i>PyMol</i> , <i>RCSB PDB</i> , <i>PubChem</i> dan <i>Chimera-1.15 rc</i> . Kemudian mengunduh data <i>skuens spike protein</i> dan senyawa metabolit sekunder mahoni (<i>flavonoid</i> , <i>alkaloid</i> , <i>saponin</i>) dengan format <i>PDB</i> dan <i>SDF</i> .							
2	Konformasi <i>3D RCSB PDB</i> dan <i>PubChem</i> Konformasi dilakukan dalam konfigurasi <i>cartoon</i> .							
3	Preparasi Ligan dan Reseptor Menghilangkan beberapa molekul ligan lain yang berinteraksi dengan perangkat lunak <i>Autodock-Vina</i> .							
4	Pembuatan <i>Gridbox</i> Menggunakan perangkat lunak <i>Autodock-Vina</i> untuk menutupi area molekul yang akan diinteraksikan.							
5	Docking Molekular <i>Docking molekular</i> dapat dilakukan setelah pembuatan <i>Gridbox</i> telah selesai dilaksanakan.							
6	Score Docking Score Docking memiliki satuan <i>root mean square deviation (RMSD)</i> semakin kecil nilai <i>RMSD</i> maka potensi interaksi semakin besar.							
7	Visualisasi Prediksi Interaksi Ligan dan Reseptor Visualisasi memiliki konfigurasi <i>cartoon</i> sehingga memudahkan dalam hal mengamati sisi ikatan (<i>binding site</i>).							
8	Analisis Data Interaksi Analisis ini berpatokan pada nilai energi yang dihasilkan pada interaksi berupa <i>root mean square deviation (RMSD)</i>							

Lampiran 2. Data Hasil Docking Berbasis Software PyRx

Ligan	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.7	42.645	43.776
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.3	43.657	42.403
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.1	2.856	2.251
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.1	55.37	53.638
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.0	43.488	41.89
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-6.0	43.712	42.136
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-5.9	43.955	42.323
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-5.9	58.098	56.25
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_11349_uff_E=318.24	-5.9	44.042	42.473
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-7.2	52.978	50.887
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	6.7	51.886	49.915
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.4	1.597	1.163
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.4	69.93	67.948
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.4	50.806	48.872
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.3	49.625	47.678
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.2	5.734	2.584
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.2	3.943	2.635
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_102115598_uff_E=902.54	-6.0	75.878	73.02
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-8.0	49.675	45.456
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.8	28.55	26.259
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.7	68.548	66.333
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.7	62.451	57.049
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.5	37.51	34.303
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.4	67.314	63.983
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.4	62.231	57.758
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.2	36.976	34.244
reseptor_Spike_STRAIN_AA_docking_15895316_uff_E=732.83	-7.2	69.184	65.929
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-5.8	34.666	32.909
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-5.5	5.105	1.918
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-5.3	5.622	2.365
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.8	34.214	31.351
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.8	5.856	2.516
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.8	28.433	27.038
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.7	53.435	52.361
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.7	53.581	52.606
STRAIN_AA_ligan_spike_uff_E=69.06	-4.6	56.264	54.09