

Analisis Aktivitas Inhibisi Kuersetin Pada Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap Penetrasi SARS-CoV-2 Menggunakan Metode *Molecular Docking*

SYIFA ZAHARA KULTSUM AZMI¹, SINTA AULIA RAHMAH², MELISA ANDRIANI³,
REZA LAILULFARABI⁴, AZLYA LUKE NUR AHLINA⁵, SUNARNO⁶

^{1,2,3,6}Prodi Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Sudarto Semarang, Indonesia. 50275

Email: biologi@live.undip.ac.id

⁴Prodi Kimia, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Sudarto Semarang, Indonesia. 50275

Email: chemistry@live.undip.ac.id

⁵Prodi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Sudarto Semarang, Indonesia. 50275

Email: tekim@live.undip.ac.id

ABSTRACT

In this study, shallots (*Allium cepa* L.) were extracted to release a flavonoid compound, namely quercetin, which would be used as an inhibitor of SARS-CoV-2 penetration into the ACE2 receptor. This study aims to determine the inhibitory activity that occurs between the flavonoid quercetin compound with protein S in SARS-CoV-2 as prevention of penetration of SARS-CoV-2 on ACE2. By conducting narrative studies as well as in silico research, it is known that quercetin compounds have high affinity and have good interactions with spike proteins in SARS-CoV-2. Then an in silico study was conducted to determine the inhibitory activity of quercetin. The molecular docking process between quercetin (CID: 5320844) and SARS-CoV-2 spike protein (PDB ID:6VSB) is carried out using a PyRx application integrated with Vina Wizard. Grid. Visualization of docking results is done through the Discovery Studio Visualizer application. Quercetin shows the lowest binding energy yield and is identical to -7.5 kcal/mol. Referring to this, quercetin forms hydrogen with amino acids PRO 1057, SER 730, THR 778, GLN 853. In addition, it forms Pi-Alkyl with amino acids VAL 860 and ALA 956 The Pi-cation bond was also found in the HIS 1058 amino acid in the active group of the A strand of the SARS-CoV-2 spike protein. The result of the RMSD value of 1.896 indicates that the results of the Molecular Docking carried out are valid.

Kata kunci: maceration; molecular docking; protein spike; quersetin; spektrofotometry

INTISARI

Pada penelitian ini, bawang merah (*Allium cepa* L.) diekstraksi untuk mengeluarkan senyawa flavonoid yaitu kuersetin yang akan digunakan sebagai inhibitor penetrasi SARS-CoV-2 terhadap dalam reseptor ACE2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas inhibisi yang terjadi antara senyawa flavonoid kuersetin dengan protein S pada SARS-CoV-2 sebagai pencegahan penetrasi SARS-CoV-2 pada ACE2. Dengan melakukan kajian naratif serta penelitian *in silico* diketahui bahwa senyawa kuersetin memiliki afinitas ikatan yang tinggi dan memiliki interaksi ikatan yang baik dengan protein *spike* pada SARS-CoV-2. Kemudian dilakukan penelitian *in silico* untuk mengetahui aktivitas inhibisi kuersetin. Proses *Molecular Docking* antara kuersetin (CID: 5320844) dan protein spike SARS-CoV-2 (PDB ID:6VSB) dilakukan dengan menggunakan aplikasi PyRx yang terintegrasi dengan Vina Wizard. Grid. Visualisasi hasil docking dilakukan melalui aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. Kuersetin menunjukkan hasil energi ikat terendah dan identik sebesar -7.5 kkal/mol Merujuk hal tersebut, kuersetin membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino PRO 1057, SER 730, THR 778, GLN 853. Selain itu membentuk ikatan Pi-Alkyl dengan asam amino VAL 860 dan ALA 956. Ikatan Pi-cation juga ditemukan pada asam amino HIS 1058 pada gugus aktif untai A protein spike SARS-CoV-2. Hasil nilai RMSD sebesar 1,896 menunjukkan bahwa hasil *Molecular Docking* yang dilakukan adalah valid. beserta latar belakangnya, tujuan penelitian, temuan dan kesimpulan.

Kata kunci: maserasi; *molekular docking*; kuersetin; protein spike; spektrofotometri

PENDAHULUAN

Saat ini, dunia tengah menghadapi penyebaran penyakit COVID-19 yang berstatus sebagai pandemi. Penyakit ini belum pernah diidentifikasi pada manusia dimana muncul kasus COVID-19 pertama kali yang menyerang manusia di Provinsi Wuhan, China dan masuk ke Indonesia pada pertengahan Maret 2020. Penyebab penyakit COVID-19 adalah virus SARS-CoV-2 atau virus *corona* yang menyerang sistem pernapasan. Mulanya, virus baru itu disebut COVID-19, karena mirip dengan virus yang menyebabkan wabah SARS (SARS-CoVs) dengan kemiripan 82% identik secara genetik (Chan *et al.*, 2020; Lu *et al.*, 2020). Berdasarkan banyak kasus yang telah terjadi, virus ini dapat menyebabkan infeksi pernapasan ringan seperti flu dan infeksi pernapasan berat seperti infeksi paru-paru (*pneumonia*). Berdasarkan pengelompokannya, SARS-CoV-2 tergolong ke dalam famili *Coronaviridae* dan genus *Betacoronavirus* (Lu *et al.*, 2020). Transmisi virus corona terjadi melalui rute saluran pernapasan dalam bentuk droplet maupun yang lainnya (Xu *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 memiliki protein *spike envelope* (S) yang dapat berinteraksi dengan reseptor *Angiotensin-converting Enzyme-2* (ACE2) di dalam sel inang (Zheng *et al.*, 2020). Interaksi antara ACE2 dengan protein *spike* SARS-CoV-2 akan diinhibisi dengan menggunakan ARBs atau *Angiotensin Receptor Blockers* (Ikawaty, 2020). Peran ACE2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 membuat banyak peneliti mengembangkan cara untuk menginhibisi interaksi antara protein S pada SARS-CoV-2 terhadap ACE2 (Yan *et al.*, 2020). Oleh karena itu, melalui penelitian ini kami berusaha mengembangkan pemanfaatan bahan alami yang dapat dijadikan solusi dengan memanfaatkan senyawa flavonoid kuersetin pada bawang merah guna menginhibisi interaksi protein *spike* SARS-CoV-2 terhadap ACE2 pada tubuh manusia.

Flavonoid adalah senyawa bioaktif yang melakukan aktivitas penting berupa

antioksidan, antidermatosis, kemopreventif, antikanker, ataupun antiviral (Rahayu *et al.*, 2017). Salah satu jenis flavonoid yang mempunyai kemampuan antioksidan paling kuat yaitu senyawa kuersetin yang berasal dari kelompok flavonol (Fatoni, 2019). Kuersetin merupakan kelompok polifenol yang termasuk kedalam jenis flavonol tumbuhan yang tersebar secara luas di alam. Kuersetin dapat ditemukan pada berbagai buah, sayuran, daun, dan biji-bijian (Davoodvandi *et al.*, 2020) Kadar kuersetin yang tinggi dapat ditemukan pada tanaman bawang merah (Petrus *et al.*, 2011). Kuersetin tergolong senyawa antioksidan sehingga dapat bertindak sebagai penghambat oksidasi molekul lain (Zhao *et al.*, 2018). Dengan adanya substuktur kimia polifenol, kuersetin dapat mengambil radikal bebas pada reaksi berantai oksidatif sehingga reaksi oksidasi dapat terhenti. Selain itu, dilaporkan bahwa kuersetin dapat mengubah aktivitas sejumlah protein menjadi aktif maupun terhambat (Arifin & Ibrahim, 2018).

Molecular docking merupakan salah satu metode virtual yang digunakan untuk menganalisis penambatan senyawa-senyawa kimia. *Docking* atau penambatan adalah proses mencocokkan dua molekul melalui penambatan di dalam ruang 3D melalui *software* tertentu. Metode ini merupakan salah satu metode pendekatan yang lebih ringkas dan sederhana. Pendekatan *docking* banyak dilakukan guna menganalisis interaksi antara protein atau reseptor dengan ligan (Pratoko, 2019). Ligan merupakan suatu molekul yang mampu mengikat protein dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi (Du *et al.*, 2016).

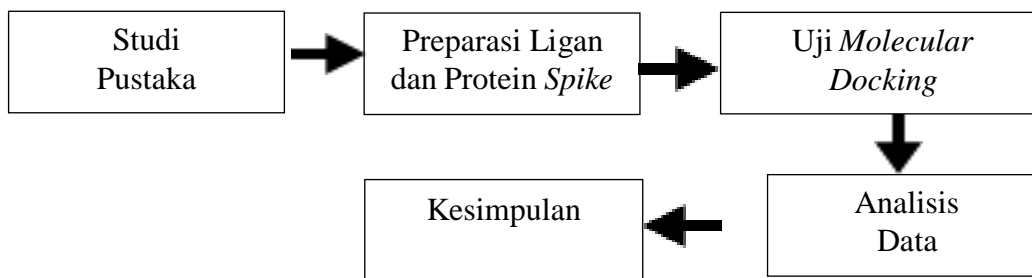
Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa mekanisme infeksi SARS-CoV-2 pada sel target di dalam tubuh manusia, mendapatkan gambaran tentang interaksi antara senyawa kuersetin dengan protein S melalui metode spektrofotometri dalam mencegah infeksi SARS-CoV-2 pada manusia, dan memberi solusi tentang aplikasi senyawa kuersetin sebagai inhibitor interaksi protein S dengan ACE2 untuk mencegah

penetrasi SARS-CoV-2 pada sel target di dalam tubuh manusia.

METODE PENELITIAN

Waktu yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 4 bulan. Penelitian dilaksanakan di laboratorium terpadu Universitas Diponegoro. Alat yang digunakan adalah laptop, jurnal pendamping, aplikasi

AutoDock, Vina Wizard, PyRx, PyMol, serta Discovery Visualizer 2021. Bahan yang digunakan untuk simulasi MD diantaranya struktur 3D protein *spike* diambil dari lama Protein Data Bank (PDB-ID: 6VSB), dan kuersetin diambil dari laman PubChem (CID: 5320844). Prosedur penelitian ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Prosedur penelitian

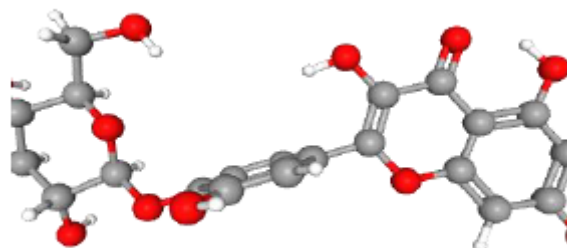
1. Studi Pustaka

Studi pustaka atau studi literatur dalam penelitian ini dilakukan pada referensi dari jurnal-jurnal, baik jurnal nasional maupun jurnal internasional yang menunjang kebutuhan penelitian. Literatur yang diambil merupakan literatur yang memiliki keterkaitan dengan interaksi senyawa kuersetin terhadap protein *spike* pada SARS-CoV-2. Studi literatur ini menjadi sumber pendukung kegiatan penelitian *in silico*.

2. Preparasi ligan dan protein *spike*

Struktur 3D dari ligan diunduh dari laman *database* PubChem dengan format .sdf dan dikonversi ke dalam format .pdb dengan aplikasi PyMol. Ligan yang digunakan

merupakan kuersetin (*quercetin* 4'-O-beta-*glucoside*) dengan kode CID: 5320844. Struktur reseptor dari SARS-CoV-2 yakni glikoprotein *spike* protein atau protein S, diambil struktur 3D dari laman Protein Data Bank dengan kode PDB-ID: 6VSB. Preparasi reseptor protein dan ligan dilakukan dengan aplikasi AutoDock dengan menghilangkan residu pada rantai polipeptida, menghilangkan air, menambahkan polar hidrogen beserta muatan gasteiger. Untai protein yang dipakai merupakan untaian A yang merupakan sisi aktif *binding* SARS-CoV-2. Setelah itu, melalui aplikasi yang sama, protein reseptor dan ligan dikonversi menjadi ekstensi .pdbqt untuk dilakukan *molecular docking*.

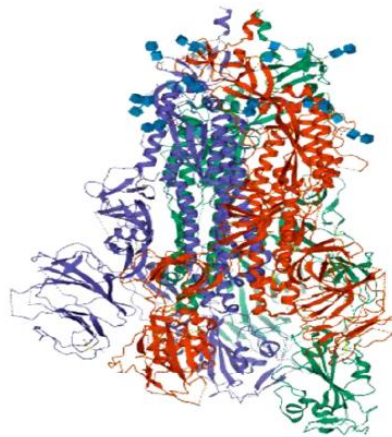


Gambar 2. Visualisasi ligan kuersetin

3. *Molecular Docking*

Penelitian ini menggunakan satu fitokimia kelas flavonoid yaitu kuersetin yang dipilih sebagai ligan untuk menyelidiki afinitas pengikatannya dengan protein spike SARS-CoV- 2 rantai A sebagai protein reseptor target. Preparasi ligan dan reseptor dilakukan menggunakan aplikasi AutoDock, baik ligan maupun reseptor dihilangkan

airnya kemudian ditambahkan kutub polar dan muatan gasteiger. Proses *docking* dilakukan menggunakan aplikasi PyRx yang terintegrasi dengan Vina Wizard. Grid yang ditetapkan secara otomatis oleh aplikasi dengan dimensi kotak 82.89 Å, 79.91 Å, 168.06 Å (Kiran *et al.*, 2020; Pandey *et al.*, 2020).



Gambar 4. Visualisasi ligan kuersetin dengan protein *spike*

4. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan meninjau hasil analisis kuantitatif ekstrak flavonoid bawang merah yang telah diuji melalui tahap spektrofotometri. Indikator yang kami analisis adalah panjang gelombang, absorbansi, dan kurva standar. Analisis data guna menunjukkan keabsahan hasil MD dengan meninjau hasil nilai *Vina Score* dan RMSD. Nilai *Vina Score* menyatakan nilai *binding affinity* yang dimiliki antara interaksi protein *spike* dengan ligan. Semakin kecil energi ikatan maka semakin besar afinitas ikatannya. Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa energi ikatan berbanding terbalik dengan afinitas ikatan. Hal lain yang turut menjadi indikator keberhasilan MD adalah dengan melihat nilai RMSD. Nilai RMSD menunjukkan ketepatan atau keabsahan hasil MD (Kiran *et al.*, 2020; Pandey *et al.*, 2020). Hasil yang ditunjukkan oleh aplikasi PyRx berupa *Vina score* yang tersusun atas nilai *binding affinity* tertinggi sampai terendah. Konformasi terbaik ditunjukkan dengan nilai *binding*

affinity terendah dengan nilai RMSD. Parameter validasi metode adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD yang dapat diterima adalah $\leq 3,0$ Å.

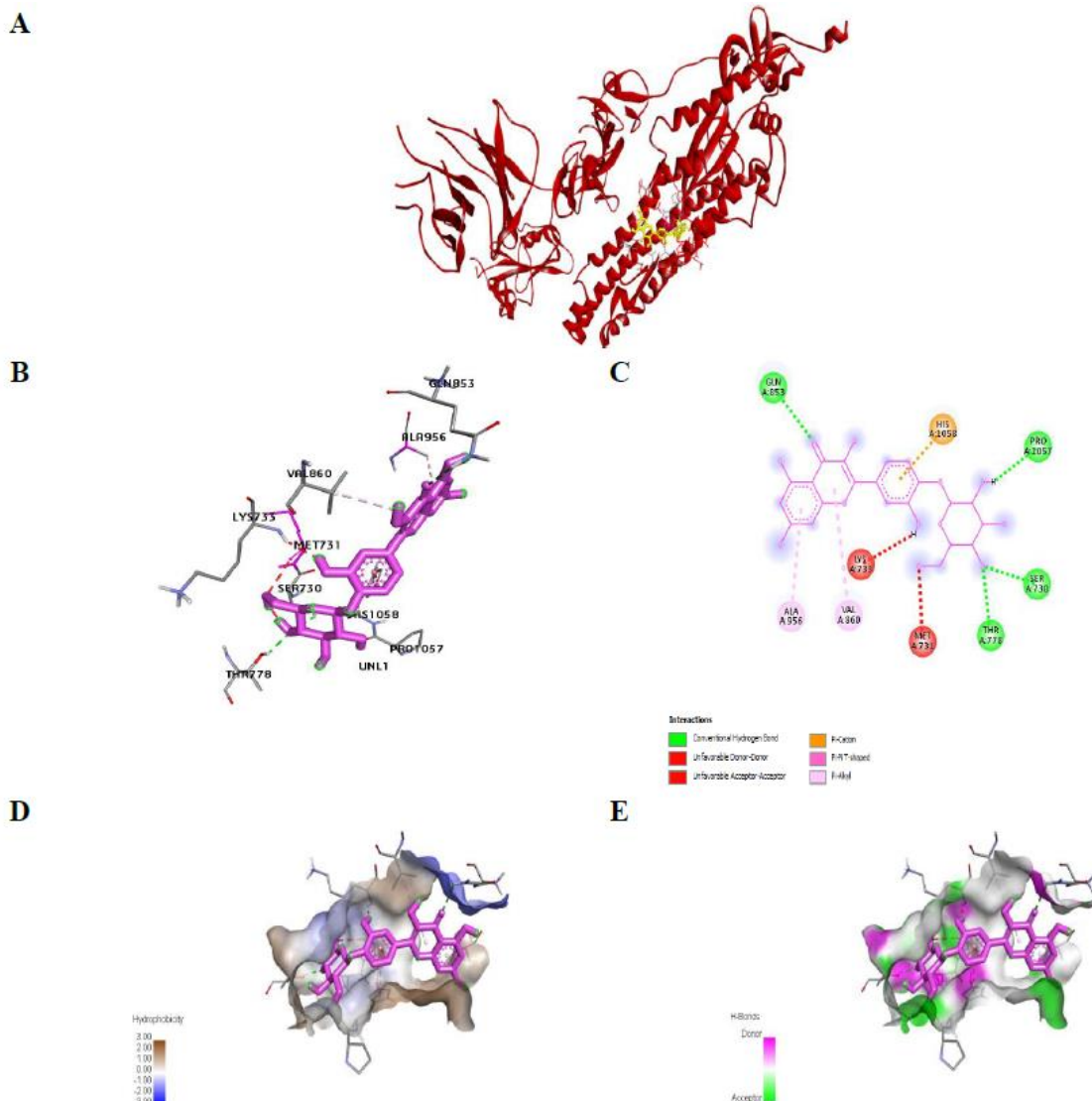
Analisis sifat fisikokimia dan profil farmatokinik secara *in silico* diperlukan sebagai rujukan awal dalam pengembangan senyawa obat. Aturan yang dapat mendefinisikan suatu bioaktif bisa dikategorikan berpeluang untuk dikembangkan sebagai agen pengembangan obat, yakni berupa absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Guna memastikan bahwa hasil analisis docking antara protein *spike* dengan kuersetin yang telah dilakukan memiliki potensi sebagai pengembangan obat anti-SARS, maka untuk menentukan hal tersebut harus dipastikan apabila hasilnya memenuhi aturan lima Lipinski yakni; (a) massa molekul <500 dalton, (b) tingkat liposilisitas yang diekspresikan sebagai $\text{LogP} \leq 5$, (c) kurang dari 5 donor ikatan hidrogen, (d) kurang dari 10 akseptor ikatan hidrogen, (e) refraksitifitas molar di antara 40 dan 130. Parameter

tersebut menyesuaikan dengan hasil analisis ADME. Prediksi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik dan toksisitas kandidat obat diperlukan untuk menunjang keberhasilan proses selanjutnya (Pandey *et al.*, 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi literatur atau kajian naratif dilakukan dengan mengkaji data yang berasal dari jurnal-jurnal dan referensi yang memiliki keterkaitan dengan interaksi senyawa

kuersetin terhadap protein *spike* pada SARS-CoV-2. Studi literatur ini menjadi sumber pendukung kegiatan penelitian laboratoris. Hasil kajian naratif yang kami lakukan menunjukkan temuan berupa fakta dan data sekunder bahwa kuersetin mampu dan berpotensi bermanfaat agen pengembangan obat anti-SARS karena sifat inhibisinya. Untuk membuktikan hal tersebut, kami lakukan uji *molecular docking* untuk mendapatkan data primer.



Gambar 5. Visualisasi hasil *molecular docking*. (A) Visualisasi 3D kompleks protein-ligan yang menunjukkan *binding site* chain A; (B) Diagram 3D kompleks protein-ligan yang menunjukkan ikatan ligan dengan asam amino pada chain A; (C) Diagram 2D yang menunjukkan jenis ikatan antara asam amino dengan ligan; (D) Visualisasi tingkat hidrofobisitas permukaan kompleks protein-ligan; (E) Visualisasi permukaan kompleks protein-ligan berdasarkan ikatan hidrogen donor-akseptor

Simulasi *molecular docking* menggunakan kuersetin yang berasal dari database PubChem dengan CID: 5320844, sedangkan reseptor diunduh dari Protein Data Bank dengan PDB-ID: 6VSB. Kedua reseptor dan ligan kemudian dipreparasi menggunakan aplikasi AutoDock dan diukur nilai energi ikatannya menggunakan Vina Wizard. Visualisasi kami lakukan di aplikasi Discovery Studio Visualizer 2021. *Docking* dilakukan menggunakan aplikasi PyRx dan dibentuk 9 konformasi secara otomatis oleh Vina Wizard. Kuersetin menunjukkan hasil energi ikat terendah dan identik sebesar -7.5 kkal/mol. Merujuk hal tersebut, kuersetin membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino PRO 1057, SER 730, THR 778, GLN 853. Selain itu membentuk ikatan Pi-Alkyl dengan asam amino VAL 860 dan ALA 956. Ikatan Pi-cation juga ditemukan pada asam amino HIS 1058 pada gugus aktif untai A protein *spike* SARS-CoV-2.

Interaksi ikatan hidrogen sangat penting untuk pengikatan ligan yang stabil di tempat pengikatan protein. Jumlah rata-rata ikatan hidrogen antara protein-ligan, ligan-air dan situs pengikatan residu-air divisualisasikan pada Gambar C. Selain ikatan hidrogen antara protein dan ligan,

ikatan hidrogen yang dimediasi air memberikan stabilitas ekstra pada sistem protein-ligan. Meskipun interaksi ikatan hidrogen serupa diamati untuk semua kompleks, perbedaan nilai hunian ikatan hidrogen mungkin disebabkan karena kemungkinan memperoleh berbagai konformasi selama simulasi (Venugopal & Chakraborty, 2020). Konsep interaksi p-ikatan menawarkan penggunaan sistem dalam molekul kecil untuk meningkatkan afinitas pengikatan, spesifisitas, selektivitas, lipofilisitas, bioavailabilitas, dan stabilitas metabolisme, yang merupakan fitur fisiokimia yang diinginkan untuk obat dan pestisida (Liang & Li, 2018). Sedangkan interaksi pi-alkil merupakan hubungan yang membantu meningkatkan kontribusi elektrostatik terhadap afinitas pengikatan, jarang terjadi hal ini H-ikatan selama simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa tidak ada efek besar pada energi ikatan. Secara umum, interaksi pi berperan dalam pengikatan inhibitor karena tidak terpengaruh oleh solvasi/desolvasi. Oleh karena itu, entalpi/entropi hukuman pada energi ikat bebas bisa minimal (Bernaldez *et al.*, 2018).

Tabel 3. Hasil *Vina score* kompleks ligan kuersetin dengan protein *spike*

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD LowerBond	RMSD UpperBond
Ligand complex_1	-7.7	0	0.0	0.0
Ligand complex_2	-7.6	1	3.04	5.167
Ligand complex_3	-7.6	2	53.459	56.784
Ligand complex_4	-7.6	3	51.061	54.975
Ligand complex_5	-7.5	4	1.896	10.009
Ligand complex_6	-7.4	5	66.8	68.356
Ligand complex_7	-7.4	6	1.602	10.019
Ligand complex_8	-7.3	7	46.83	48.736
Ligand complex_9	-7.3	8	52.977	55.64

Analisis *molecular docking* Analisis MD dalam menelusuri senyawa bioaktif kuersetin yang menunjukkan aktivitas yang menjanjikan terhadap kompleks protein *spike*-ligan. Jadi, untuk lebih memahami konformasi stabilitas pengikatan ligan dan

kontribusi dari situs aktif dalam hal mengikat energi bebas, kami melakukan simulasi MD dalam kondisi terlarut pada suhu fisiologis selama 100 ns. Interaksi yang dimediasi dan kontribusi energi ikat asam amino dihitung menggunakan MM-PBSA. Untuk

menyelidiki dinamika konformasi keseluruhan dan stabilitas kompleks protein *spike*-ligan, kami menghitung nilai RMSD relatif terhadap struktur awal sebagai dasar untuk dari semua residu. Nilai RMSD yang didapat bernilai 1.896, sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil MD yang dilakukan adalah valid. Senyawa bioaktif yang dipilih sebagai ligan yakni kuersetin didapati memenuhi kriteria yang disyaratkan dalam aturan lima Lipinski berdasarkan hasil analisis ADME; (a) massa molekul sebesar 302 dalton; (b) tingkat liposilisitas yang diekspresikan sebagai LogP 2; (c) 5 donor ikatan hydrogen; (d) 7 akseptor ikatan hydrogen; dan (e) refraksitifitas molar sebesar 74.

KESIMPULAN

Protein spike SARS-CoV-2 merupakan komponen penting yang berperan dalam penetrasi ke dalam sel target. Kuersetin memiliki potensi untuk menjadi inhibitor protein spike dari SARS-CoV-2. Penelitian *in silico* dengan *molecular docking* antara kuersetin (CID: 5320844) dan protein spike SARS-CoV-2 (PDB ID:6VSB). Hasilnya menunjukkan bahwa kuersetin (CID: 5320844) memiliki afinitas ikatan sebesar -7.5 kkal/mol yang diprediksi dapat menghambat penetrasi SARS-CoV-2 ke dalam tubuh manusia. Hasil temuan kami didukung dengan analisis yang lain seperti analisis nilai RMSD, ADME, dan acuan aturan lima Lipinski. Selanjutnya, temuan kami menyatakan bahwa bioaktif ini memenuhi kriteria aturan lima Lipinski sehingga terbukti bahwa kuersetin memiliki peluang untuk digunakan sebagai agen pengembangan obat anti-SARS-CoV-2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) tahun 2021. Suatu kehormatan bagi

kami untuk dapat berpartisipasi dan mengembangkan riset untuk bangsa.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifin, B., & Ibrahim, S. 2018. Struktur, bioaktivitas dan antioksidan flavonoid. *Jurnal Zarah*. vol. 6(1): 21–29.
- Bernaldez, M. J. A., Billones, J. B., & Magpantay, A. 2018. In silico analysis of binding interactions between GSK983 and human DHODH through docking and molecular dynamics. *AIP Conference Proceedings*. vol. 2045(1): 020073-1 020073-8.
- Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*. vol. 9(1): 221-236.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
- Davoodvandi, A., Shabani Varkani, M., Clark, C. C. T., & Jafarnejad, S. 2020. Quercetin as an anticancer agent: Focus on esophageal cancer. *Journal of Food Biochemistry*. vol. 44(9): 1-10.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y.-L., Ai, S.-M., Liang, J., Sang, P., Ji, X.-L., & Liu, S.-Q. 2016. Insights into Protein-Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 17(2):1-34.
<https://doi.org/10.3390/ijms17020144>.
- Fatoni, A. 2019. Uji aktivitas antioksidan dari beberapa fraksi bawang merah (*Allium cepa* L.). *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*. vol. 4(1): 33–38.
- Ikawaty, R. 2020. Dinamika interaksi reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 terhadap manifestasi klinis COVID-19. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. vol. 1(2): 67-73.
<https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i2.2869>.
- Kiran, G., Karthik, L., Devi, M. S. S., Sathiyarajeswaran, P., Kanakavalli, K., Kumar, K. M., & Kumar, D. R. 2020. In silico computational screening of Kabasura Kudineer-official Siddha formulation and JACOM against SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. vol. xxx(xxx): 1-8.
- Liang, Z., & Li, Q. X. 2018. π -Cation interactions in molecular recognition: Perspectives on pharmaceuticals and pesticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. vol. 66(13): 3315–3323.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395:

- 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Pandey, P., Rane, J. S., Chatterjee, A., Kumar, A., Khan, R., Prakash, A., & Ray, S. 2020. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*: 1–11.
- Petrus, K., Schwartz, H., & Sontag, G. 2011. Analysis of flavonoids in honey by HPLC coupled with coulometric electrode array detection and electrospray ionization mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. vol. 400(8): 2555–2563.
- Pratoko, D. K. 2019. *Molecular docking* senyawa fitokimia *Piper longum* (L.) terhadap reseptor siklooksigenase-2 (cox-2) sebagai antiinflamasi. *Chemistry Progress*. vol. 5(1): 31-36.
- Rahayu, T. D., Ardana, M., & Rijai, L. 2017. Potensi kulit bawang merah (*Allium cepa* L) sebagai antoksidan dan tabir surya. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. vol. 6: 84– 89.
- Venugopal, P. P., & Chakraborty, D. 2020. Molecular mechanism of inhibition of COVID-19 main protease by β -adrenoceptor agonists and adenosine deaminase inhibitors using in silico methods. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–16.
- Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., Wang, Y., & Guo, X. 2020. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. vol. 12(2): 1-17. <https://doi.org/10.3390/v12020244>.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. vol. 367(6485): 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
- Zhao, S., Jiang, Y., Zhao, J., Li, H., Yin, X., Wang, Y., Xie, Y., Chen, X., Lu, J., & Dong, Z. 2018. Quercetin-3-methyl ether inhibits esophageal carcinogenesis by targeting the AKT/mTOR/p70S6K and MAPK pathways. *Molecular Carcinogenesis*. 57(11): 1540–1552.
- Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., & Xie, X. 2020. Reply to: Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nature Reviews Cardiology*. vol. 17(5): 313–314.