Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati, Vol. 8(2): 151-158, Juni 2023
p-ISSN 2527-3221, e-ISSN 2527-323X, https://ojs.uajy.ac.id/index.php/biota
DOI: 10.24002/biota.v8i2.5970

Analisis *In silico* Heksosa, D-Manitol dan Asam Malat Kulit Kopi sebagai Penghambat Infeksi Virus Corona

In Silico Analysis of Hexose, D-Mannitol and Malic Acid of Coffee Husks as Inhibitor of Coronavirus Infection

Yohanes Bare[1*], Frederiksen Novenrius Sini Timba[2], Maria Marcelina Dua Nurak[1], Dewi Ratih Tirto Sari[3]

[1]***Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa***
Jl. Kesehatan No. 3, Maumere 86111, Nusa Tenggara Timur, Indonesia
[2]***Program Studi Pendidikan Guru Sekolah Dasar, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa***
Jl. Kesehatan No. 3, Maumere 86111, Nusa Tenggara Timur, Indonesia
[3]***Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy***
Jl. KHR. As'ad Syamsul Arifin, Sukorejo, Sumberejo, Banyuputih, Situbondo 68374, Jawa Timur, Indonesia
Email: bareyohanes@gmail.com ***Penulis Korespondensi***

Abstract

COVID-19 is a respiratory infection disease caused by corona virus, which become pandemic from 2019 to 2022. Various therapies have been done and developed by many researchers, including the manufacture of vaccines. This study aims to analysis the potency of compounds in coffee husks as inhibitory agents for the complex between spike glycoprotein SARS-CoV-2 and Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). The in silico study was performed by downloading 3D structure of compound, namely hexose, malic acid, and D-mannitol from PubChem NCBI, and the complex of spike glycoprotein SARS-CoV-2 – ACE2 from Protein Data Bank. Interaction of each compound and complex protein was analyzed by Molegro Virtual Docker, and visualized by with Discovery Studio. The result showed that hexose, malic acid and D-mannitol bound to the interface between spike glycoprotein SARS-CoV-2 and ACE2. The residues of active binding sites of three compounds in the complex were residues of ACE2 and spike glycoprotein SARS-CoV-2. The type of interaction between compound and protein were dominated by hydrogen bonds, and some Van der Waals forces. From the result, it can be concluded that hexose, malic acid, and D-mannitol in coffee husk have potency as anti SARS-CoV-2, however further in vitro and in vivo studies are needed.

Keywords: Coffee husk, Corona virus, D-manitol, Hexose malic acid, Spike glycoprotein–ACE2

Abstrak

COVID-19 merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus corona, dan telah menjadi pandemik dari 2019 hingga 2022. Berbagai terapi telah dilakukan dan dikembangkan oleh banyak peneliti, termasuk pembuatan vaksin COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa pada kulit kopi sebagai agen penghambat kompleks antara *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan *Angiotensin-Converting Enzyme* 2 (ACE2) secara *in silico*. Kajian *in silico* dilakukan dengan mengunduh struktur 3D senyawa yaitu heksosa, asam malat, dan D-manitol dari PubChem NCBI, serta kompleks *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 – ACE2 dari Protein Data Bank. Interaksi masing-masing senyawa uji dan kompleks dianalisis dengan Molegro Virtual Docker dan divisualisasi dengan Discovery Studio. Hasil analisis menunjukkan bahwa heksosa, asam malat dan D-manitol mengikat bagian diantara *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2. Residu sisi aktif ikatan antara kompleks dengan ketiga senyawa uji merupakan residu protein dari ACE2 dan *spike glycoprotein* SARS-CoV-2. Jenis ikatan yang terbentuk antara senyawa dan kompleks protein didominasi oleh ikatan hidrogen, dan beberapa gaya Van der Waals. Dari hasil analisis dapat disimpulkan bahwa senyawa heksosa, asam malat, dan D-manitol yang ada pada kulit kopi memiliki potensi sebagai anti SARS-CoV-2, namun demikian itu perlu dilakukan pembuktian secara *in vitro* dan *in vivo*.

Kata kunci: Kulit kopi, Virus corona, D-manitol, Heksosa asam malat, *Spike glycoprotein*–ACE2

Diterima: 7 Juni 2022, Direvisi: 7 November 2022, Disetujui: 12 Februari 2023

Copyright© 2023. Yohanes Bare, Frederiksen Novenrius Sini Timba, Maria Marcelina Dua Nurak, Dewi Ratih Tirto Sari

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

How to Cite: Bare, Y., Timba, F. N. S., Nurak, D. M.M. & Sari, D. R. T. (2023). Analisis In silico Heksosa, D-Manitol dan Asam Malat Kulit Kopi sebagai Penghambat Infeksi Virus Corona. Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Imu Hayati 8(2): 151-158.

Pendahuluan

Virus corona merupakan virus yang memiliki kaitan dengan penyakit pernapasan, dengan gejala flu biasa hingga pneumonia berat serta bronkiolitis (Jo *et al*., 2020; Mesel-Lemoine *et al*., 2012). Mutasi yang terjadi pada virus corona menyebabkan munculnya varian baru dengan tingkat infeksi yang tinggi terhadap manusia. Mutasi varian B.1.1.529 pada SARS-CoV-2 yang sering disebut dengan istilah omicron, memiliki penyebaran yang lebih tinggi dibandingkan dengan varian sebelumnya (Golcuk *et al*., 2021). Mutasi ini terjadi pada *spike glycoproteins* SARS-CoV-2 yang menyebabkan perubahan penempelan antara *spike glycoproteins* dengan reseptor ACE sel inang sebagai jalur masuknya virus SARS-CoV-2 (Fakih & Dewi, 2020; Ou *et al*., 2020; Yang *et al*., 2020). Oleh karenanya, *spike glycoproteins* menjadi target alternatif pencegahan infeksi SARS-CoV-2.

Terapi terhadap penderita virus corona menjadi hal utama pada saat ini, dan ekplorasi tanaman herbal menjadi salah satu solusinya. Tanaman kopi dapat dijadikan sebagai rujukan untuk terapi virus corona. Pemanfaatan biji kopi sebagai kandidat bahan obat telah banyak diteliti sebelumnya. Kopi mampu menghambat *angiotensin converting enzyme* yang berperan dalam mekanisme hipertensi. Selain itu, kopi kaya akan antioksidan dan dilaporkan sebagai antidiabetes melalui stimulasi *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (Bare, *et al*., 2019; Bare, *et al*., 2019; Bare, *et al*., 2019).

Inbathamizh dan Padmini (2013) menyampaikan bahwa kopi berpotensi sebagai antivirus melalui mekanisme penghambatan enzim dari target virus. Kajian biji kopi dan pemanfaatannya telah banyak dilaporkan pada penelitian sebelumnya. Namun, kulit kopi sebagai salah satu limbah produk samping kopi masih belum banyak dimanfaatkan dan diteliti. Produksi kopi di Kabupaten Sikka mengalami peningkatan dalam dua tahun terakhir (BPS Provinsi NTT, 2022). Peningkatan produksi kopi diikuti dengan bertambahnya ampas kopi yang dihasilkan. Ampas kopi diperoleh dari proses pembersihan biji kopi secara basah dan kering (Duangjai *et al*., 2016). Menurut Penelitian Duangjai *et al*., (2016) setiap ampas kopi mengandung heksosa, D-manitol, dan asam malat yang diprediksi memiliki ativitas farmakologis. Salah satu aktivitas farmakologis ini dikaitkan dengan fungsi kopi sebagai antivirus (Inbathamizh dan Padmini, 2013). Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa yang terkandung dalam kulit kopi yaitu heksosa, D-manitol, dan asam malat sebagai agen antivirus melalui penghambatan komplekss *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2.

Metode Penelitian

Pengambilan struktur senyawa dan protein

Senyawa heksosa (ID. 206), asam malat (ID. 525), D-manitol (ID. 6251) diunduh dari PubChem, sedangkan *spike glycoprotein* SARS-CoV-2–angiotensin converting enzyme (*spike glycoprotein* – ACE2) (ID. 7dmu) diunduh dari protein data bank (PDB).

Preparasi struktur 3D protein

Struktur 3D *spike glycoprotein*-ACE2 diimport ke software Molegro virtual docker 5 dan dilakukan preparasi dengan menghilangkan bagian ligan, kofaktor dan protein yang tidak diinginkan (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019). Selanjutnya protein target diprediksi bagian *cavity* (sisi aktif protein) dengan parameter expand Van der Waals maximum 10.

Simulasi *docking* senyawa dan protein *spike glycoprotein*-ACE2

Docking dilakukan dengan menggunakan program Molegro virtual docker versi 5.0 pada grid khusus. Grid *Spike glycoprotein*-ACE2 yaitu X=-9,34; Y=26,49; Z=73,06; Radius 8. Parameter MolDock Grid 0,30A; RMSD max 2, binding pose 5, number of running 10. Parameter docking yaitu MolDock Score Grid 0,30A, MolDock Score, dan Rerank score, ketiga skor docking menunjukkan energi ikatan (kJ/mol) antara senyawa dan protein. Hasil docking dilakukan *superimpose* dengan protein yang telah dipreparasi menggunakan software PyMol (Bare & Sari, 2021). Data diamati dan dianalisis dengan Discovery Studio ver 21.1.1. untuk mendapatkan tampilan 3D, 2D, dan daerah pengikatan ligan dan protein target.

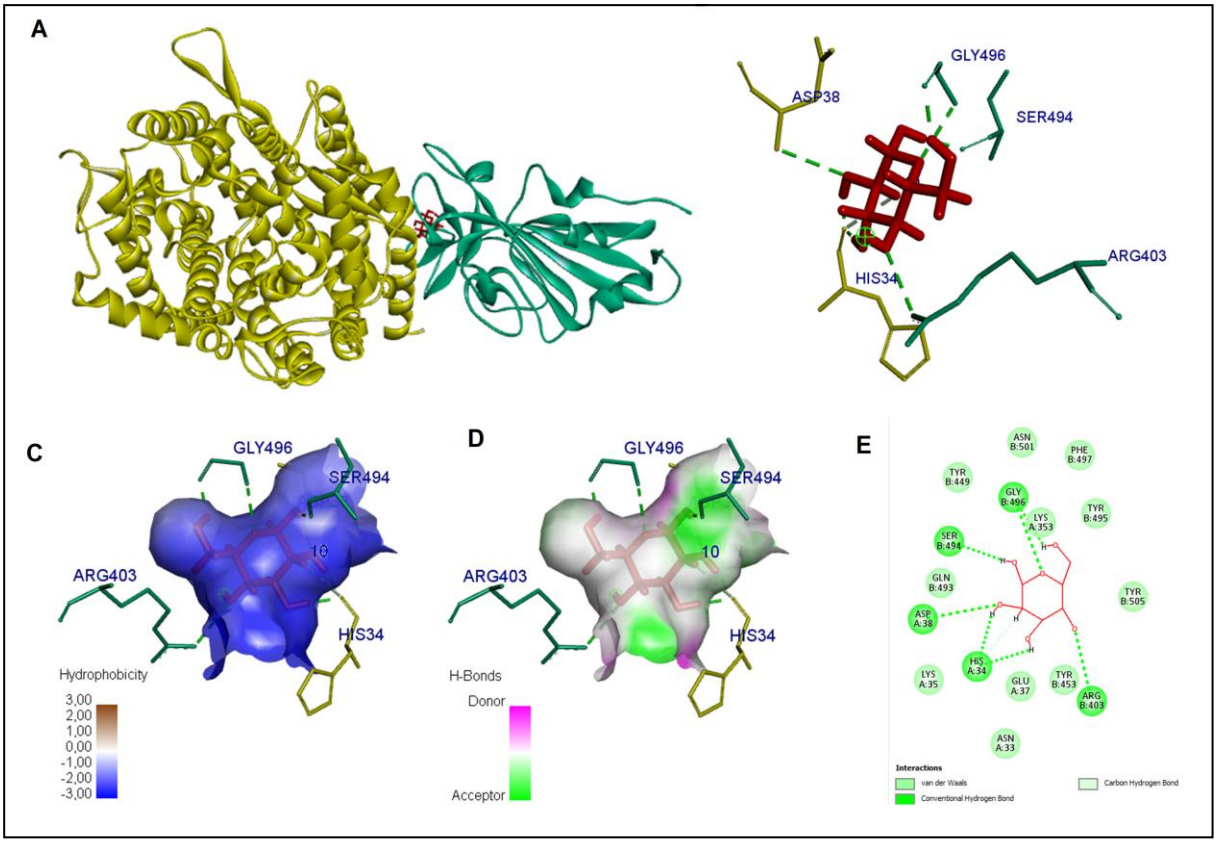
Tabel 1. Interaksi dan energi ikatan yang terbentuk antara senyawa kulit kopi dengan komplekss *spike glycoprotein* – ACE2

Senyawa (Energi Ikatan)	Interaksi	Jarak (A)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Heksosa (-234.7 kJ/mol)	A:ASP38:N - :10:O4	3,0	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	B:ARG403:NH1 - :10:O2	2,8	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	B:GLY496:N - :10:O1	2,5	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H9 - A:HIS34:O	1,8	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H10 - A:HIS34:O	1,7	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H11 - B:SER494:O	1,9	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H12 - B:GLY496:O	1,9	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H4 - A:HIS34:O	2,9	*Hydrogen Bond*	*Carbon Hydrogen Bond*
Asam malat (-223.6 kJ/mol)	A:LYS353:NZ - :10:O4	3,1	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	B:ARG403:NH1 - :10:O5	3,2	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	B:TYR453:OH - :10:O1	3,1	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H4 - B:SER494:O	2,1	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H6 - B:GLY496:O	2,3	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	B:ARG403:CD - :10:O5	3,1	*Hydrogen Bond*	*Carbon Hydrogen Bond*
D-manitol (-287.1 kJ/mol)	B:ARG403:NH1 - :10:O1	3,0	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H9 - A:GLU37:OE2	2,3	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H11 - B:TYR453:OH	2,0	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H12 - B:GLY496:O	2,2	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H13 - A:HIS34:O	2,4	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H14 - B:GLY496:O	1,8	*Hydrogen Bond*	*Conventional Hydrogen Bond*
	:10:H3 - A:HIS34:O	2,3	*Hydrogen Bond*	*Carbon Hydrogen Bond*
	:10:H5 - A:HIS34:O	2,1	*Hydrogen Bond*	*Carbon Hydrogen Bond*
	:10:H6 - :10:O4	2,8	*Hydrogen Bond*	*Carbon Hydrogen Bond*

Hasil dan Pembahasan

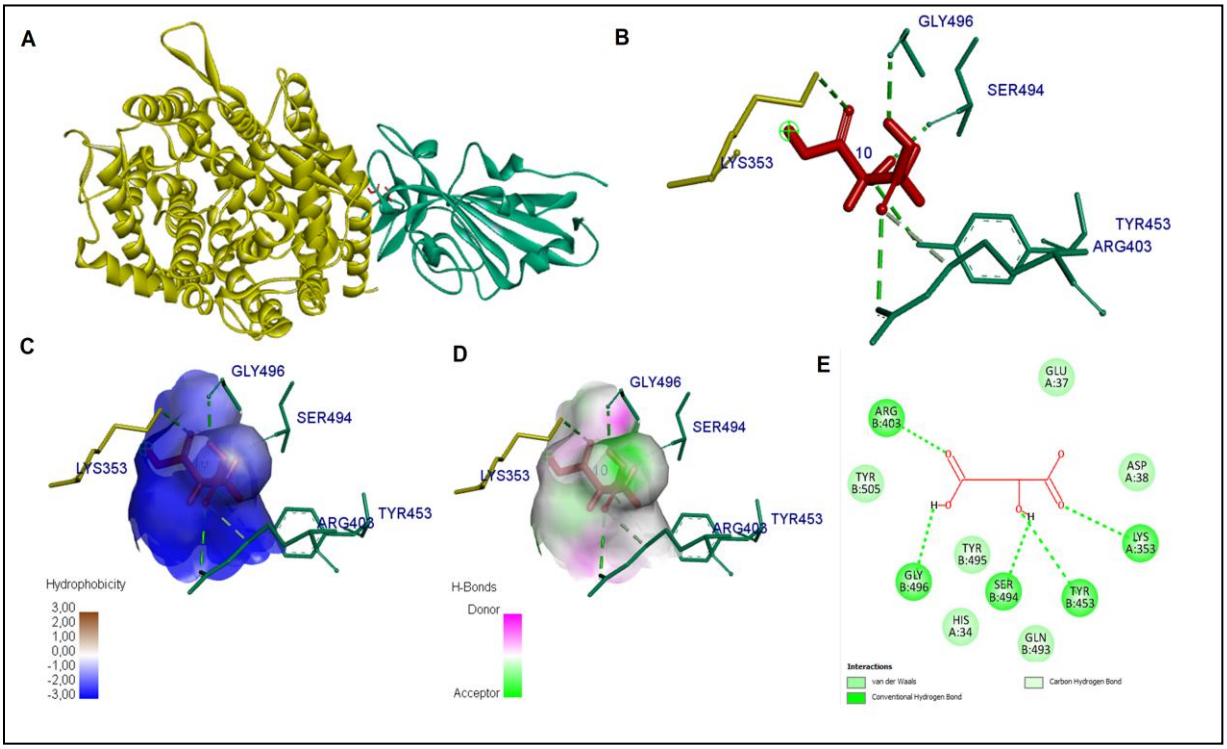
Interaksi senyawa heksosa dengan proten kompleks *spike glycoprotein*–ACE2 membentuk ikatan hidrogen pada residu asam aspartat (ASP38), arginin (ARG403), glisin (GLY496), histidin (HIS340, serin (SER494) dengan tipe ikatan hidrogen konvensional, sedangkan residu histidin (HIS34) tergolong dalam jenis ikatan hidrogen karbon (Tabel 1, Gambar 1).

Tingkat hidrofobisitas antara heksosa dengan protein kompleks *spike glycoprotein*–ACE2 menunjukan nilai yang rendah, diindikasikan dengan warna biru pada hampir keseluruhan bagian permukaan (Gambar 1C) . Hal ini menunjukan bahwa spike glycoprotein–ACE2 dapat berperan sebagai donor maupun akseptor.



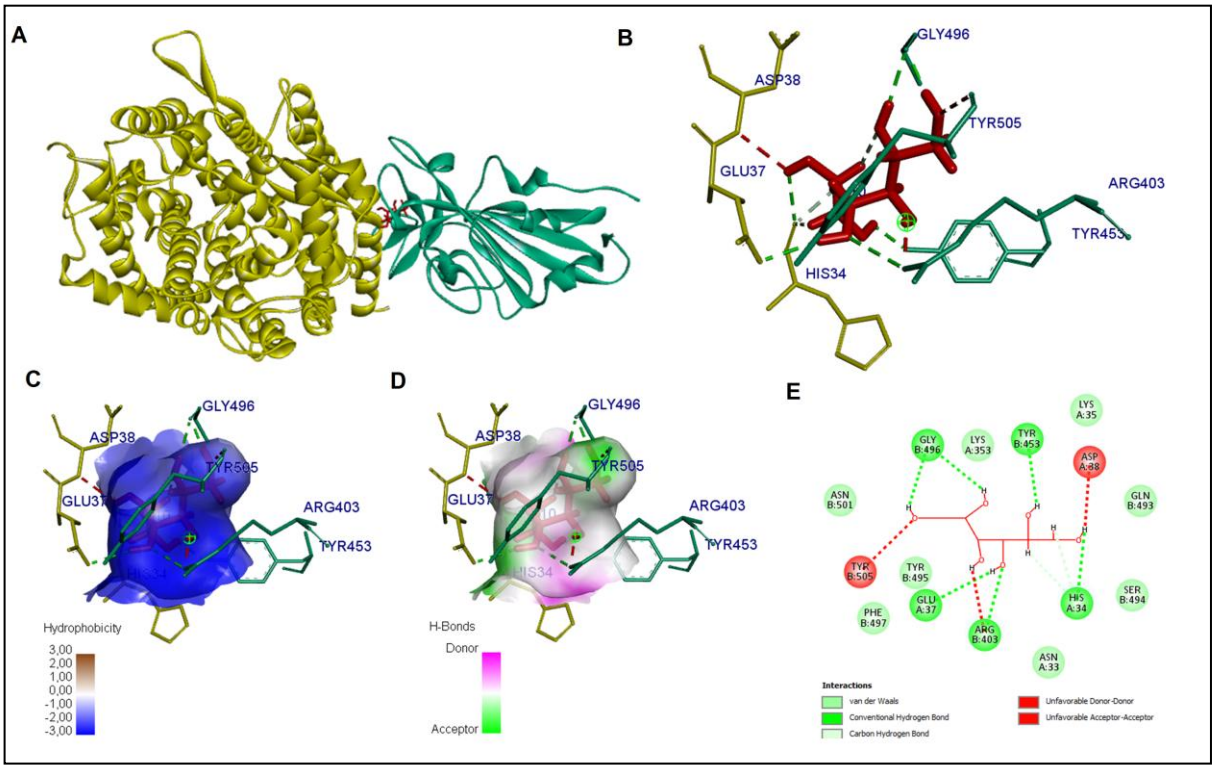
Gambar 1. A dan B Interaksi antara senyawa heksosa dan kompleks protein *spike glycoprotein* – ACE2. C struktur 3D kompleks antara heksosa dan *spike glycoprotein* – ACE2. D profil hidrofobisitas kompleks. E profil ikatan hidrogen kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2, E. struktur 2D kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2.

Senyawa asam malat yang berinteraksi dengan kompleks *spike glycoprotein* – ACE2 menunjukan adanya ikatan ligan-protein pada daerah ikatan antara *spike glycoprotein* – ACE2. Residu sisi aktif yang terbentuk diantaranya LYS353 yang merupakan residu protein ACE2, sedangkan TYR453, SER494, GLY496, dan ARG403 merupakan empat residu sisi aktif pada *spike glycoprotein* – ACE2 (Gambar 2D). Seluruh residu asam amino yang berikatan dengan asam malat merupakan ikatan hidrogen, dengan profil yang ditunjukkan sebagai donor dan akseptor (Gambar 2D). Sama seperti kompleks heksosa dan *spike glycoprotein*-ACE2, kompleks antara asam malat dan *spike glycoprotein* – ACE2 juga tidak memiliki interaksi hidrofobik, dengan profil kompleks warna biru pada permukaan (Gambar 2C). Selain ikatan hidrogen, kompleks protein dan asam malat juga memiliki gaya Van der Waals pada 6 residu asam amino, yaitu GLU37, ASP38, TYR505, TYR495, HIS34, dan GLN493 (Gambar 2E). Dari keenam residu asam amino tersebut, residu GLU37, ASP38, dan HIS34 merupakan residu ACE2, sedangkan ketiga residu lainnya merupakan residu *spike glycoprotein* SARS-CoV-2.



Gambar 2. A dan B Interaksi antara senyawa asam malat dan kompleks protein *spike glycoprotein* – ACE2. C struktur 3D kompleks antara asam malat dan *spike glycoprotein* – ACE2. D profil hidrofobisitas kompleks. E profil ikatan hidrogen kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2, E. struktur 2D kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2.

Ligan D-manitol membentuk kompleks dengan *spike glycoprotein* – ACE2 pada sisi aktif ARG403, GLU37, TYR453, GLY496, dan HIS34 dengan jenis ikatan hidrogen karbon (Tabel 1, Gambar 3). Residu GLU37, ASP38, dan HIS34 merupakan residu protein ACE2, sedangkan GLY 496, TYR505, ARG403, dan TYR453 merupakan residu daerah *spike glycoprotein* SARS-CoV-2. Terikatnya senyawa D-manitol diantara *spike glycoprotein* dan ACE2 mengindikasikan bahwa D-manitol mampu mencegah ikatan antara *spike glycoprotein* dan ACE2 pada jalur masukanya virus corona ke sel inang. Tampilan 2D kompleks D-manitol dengan *spike glycoprotein* – ACE2 menunjukkan beberapa ikatan, diantaranya ikatan hidrogen, ikatan *unfavorable* dan gaya Van der Waals. Jumlah ikatan hidrogen pada kompleks D-manitol adalah sebanyak sembilan, lebih banyak dibandingkan ikatan hidrogen pada heksosa atau asam malat pada *spike glycoprotein* – ACE2. Ikatan hidrogen pada kompleks D-manitol dan *spike glycoprotein* – ACE2 menunjukkan adanya donor dan akseptor hidrogen yang digambarkan dengan warna merah muda dan hijau. Interaksi hidrofobik tidak terdapat pada kompleks D-manitol dan *spike glycoprotein* – ACE2 dengan profil warna biru yang mengindikasikan hidrofobisitas yang rendah.



Gambar 3. A dan B Interaksi antara senyawa D-manitol dan kompleks protein *spike glycoprotein* – ACE2. C struktur 3D kompleks antara D-manitol dan *spike glycoprotein* – ACE2. D profil hidrofobisitas kompleks. E profil ikatan hidrogen kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2, E. struktur 2D kompleks senyawa dan *spike glycoprotein* – ACE2.

Berdasarkan nilai energi ikatan senyawa dan *spike glycoprotein*-ACE2 diketahui bahwa D-manitol memiliki energi ikatan paling rendah yaitu -287,1 kJ/mol dengan 9 ikatan hydrogen. Energi ikatan yang rendah menunjukan interaksi yang kuat antara senyawa dan protein. Energi ikatan didukung oleh jumlah dan jenis interaksi. Penghambatan ikatan antara *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2 telah dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya. Sebanyak 113.000 molekul teridentifikasi berpotensi sebagai antivirus, 20 molekul diantaranya mampu menghambat jalur masuk SARS-CoV-2 melalui ikatan *spike glycoprotein* dengan ACE2 (Park & Eun, 2022). *Methylene blue* juga dilaporkan dapat digunakan untuk terapi COVID-19 dengan pemberian oral atau *spray* pada saluran pernapasan. Uji *in vitro* dan *in silico* menunjukkan bahwa *methylene blue* menghambat patogenitas SARS-CoV-2 dengan menghambat interaksi *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2 (Bojadzic *et al*., 2020). Nayak (2021) menyatakan beberapa residu yang merupakan target penting dalam penghambatan *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2 adalah LYS31, GLU35 dan LYS353 yang teridentifikasi sebagai residu protein ACE2. Beberapa senyawa seperti Ledipasvir; venetoclax; CID 3110549; irinotecan; digitoxin; CID 16455811; dilaporkan menghambat interaksi ACE2 dan *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 (Day *et al*., 2021). Penghambatan ketiga senyawa kulit kopi seperti heksosa, D-manitol, dan asam malat pada kompleks *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2 dapat menghambat internalisasi SARS-CoV-2 ke sel inang sehingga mencegah menginfeksi pada sistem pernapasan pasien. Adanya ikatan hidrogen dan gaya Van der Waals berperan penting pada energi ikatan dan kuatnya ikatan antara senyawa dan protein. Beberapa penelitian menunjukkan jenis interaksi yang beragam serta jumlah ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik menentukan kuatnya interaksi antara ligan dan protein (Bare, Timba, Nurak, *et al*., 2022; Bare, Timba, Putra, *et al*., 2022; Hidayatullah *et al*., 2021; Krisnamurti *et al*., 2021; S *et al*., 2020; Sari & Bare, 2020).

Simpulan dan Saran

Senyawa heksosa, D-manitol, dan asam malat yang terkandung dalam kulit kopi memiiki potensi sebagai antivirus COVID-19 dengan menghambat kompleks *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2. Penghambatan kompleks *spike glycoprotein* SARS-CoV-2 dan ACE2 oleh heksosa, D-manitol, dan asam malat dapat mencegah masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel inang. Hasil analisis *in silico* perlu dilanjutkan dengan pembuktian secara *in vitro* dan *in vivo*.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat atas pendanaan Penelitian Dosen Pemula tahun anggaran 2022. Kepada LLDIKTI XV dan LPPM Universitas Nusa Nipa yang telah memfasilitasi penelitian ini sehingga rangkaian penelitian dapat berjalan dengan lancar.

Daftar Pustaka

Acharya, A., Pandey, K., Thurman, M., Klug, E., Trivedi, J., Sharma, K., Lorson, C. L., Singh, K., & Byrareddy, S. N. (2021). Discovery and Evaluation of Entry Inhibitors for SARS-CoV-2 and Its Emerging Variants. *Journal of Virology* 95(24): e0143721.

Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi Asam Kafeat Pada Kopi Sebagai Simultan Gen Peroxixme Proliferator-Activated Receptor Gamma (Ppar-γ): Studi in Silico. *Saintek Lahan Kering* 2(2): 52–53.

Bare, Y., Kuki, A. D., Rophi, A. H., Krisnamurti, G. C., Lorenza, M. R. W. G., & Sari, D. R. T. (2019). Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati* 4(3): 124.

Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). Pengembangan Lembar Kerja Mahasiswa (LKM) Berbasis Inkuiri Pada Materi Interaksi Molekuler. *BioEdUIN* 11(1): 8.

Bare, Y., Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. (2019). In Silico Insight the Prediction of Chlorogenic Acid in Coffee through Cyclooxygenase-2 (COX2) Interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi* 7(2): 100–105.

Bare, Y., Timba, F. N. S., Nurak, M. M. D., & Mogi, M. C. (2022). Eksplorasi Senyawa Kulit Kopi sebagai Anti Covid-19 Melalui Penghambatan 3C-Like Protease. *JURNAL PENDIDIKAN MIPA* 12(2): 127–133.

Bare, Y., Timba, F. N. S., Putra, S. H. J., Nirmalasari, M. A. Y., Sari, D. R. T., & Taek, M. M. (2022). Kajian Senyawa Hexose Dan Malic Acid Sebagai Inhibitor Papain Like Protease (PLPro) Corona Virus. *JURNAL BIOSENSE* 05(01): 10.

Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. J. (2019). Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 2053: 149–167.

Bojadzic, D., Alcazar, O., & Buchwald, P. (2020). Methylene Blue Inhibits the SARS-CoV-2 Spike-ACE2 Protein-Protein Interaction-a Mechanism that can Contribute to its Antiviral Activity Against COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 11: 600372.

Day, C. J., Bailly, B., Guillon, P., Dirr, L., Jen, F. E.-C., Spillings, B. L., Mak, J., von Itzstein, M., Haselhorst, T., & Jennings, M. P. (2021). Multidisciplinary Approaches Identify Compounds that Bind to Human ACE2 or SARS-CoV-2 Spike Protein as Candidates to Block SARS-CoV-2-ACE2 Receptor Interactions. *MBio* 12(2): e03681-20.

Duangjai, A., Suphrom, N., Wungrath, J., Ontawong, A., Nuengchamnong, N., & Yosboonruang, A. (2016). Comparison of antioxidant, antimicrobial activities and chemical profiles of three coffee (*Coffea arabica* L.) pulp aqueous

extracts. *Integrative Medicine Research* 5(4): 324–331.

Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). In silico Identification of Characteristics Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 in the Development Novel Candidates for COVID-19 Infectious Diseases. *Journal of Biomedicine and Translational Research* 6(2): 48–52.

Golcuk, M., Yildiz, A., & Gur, M. (2021). The Omicron Variant Increases the Interactions of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein with ACE2. *Cold Spring Harbor Laboratory* 8: 1-6.

Hidayatullah, A., Putra, W. E., Sustiprijatno, S., Permatasari, G. W., Salma, W. O., Widiastuti, D., Susanto, H., Muchtaromah, B., Sari, D. R. T., Ningsih, F. N., Heikal, M. F., Yusuf, A. M. R., & Arizona, A. S. (2021). In Silico Targeting DENV2"s Prefusion Envelope Protein by Several Natural Products" Bioactive Compounds. *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences* 20(4): 1-20.

Inbathamizh, L., & Padmini, E. (2013). Quinic Acid As A Potent Drug Candidate For Prostate Cancer – A Comparative Pharmacokinetic Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 6(4): 106-112.

Jo, S., Kim, S., Kim, D. Y., Kim, M.-S., & Shin, D. H. (2020). Flavonoids with inhibitory activity against SARS-CoV-2 3CLpro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 35(1): 1539–1544.

Krisnamurti, G. C., Sari, D. R., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from Capsicum annuum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study Capsaicinoids from Capsicum annuum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study. *Makara Journal of Science* 25(4): 195–202.

Mesel-Lemoine, M., Millet, J., Vidalain, P.-O., Law, H., Vabret, A., Lorin, V., Escriou, N., Albert, M. L., Nal, B., & Tangy, F. (2012). A Human Coronavirus Responsible for the Common Cold Massively Kills Dendritic Cells but Not Monocytes. *Journal of Virology* 86(14): 7577–7587.

Nayak, S. K. (2021). Inhibition of S-protein RBD and hACE2 Interaction for Control of SARSCoV- 2 Infection (COVID-19). *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 21(6): 689–703.

Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., Guo, L., Guo, R., Chen, T., Hu, J., Xiang, Z., Mu, Z., Chen, X., Chen, J., Hu, K., Jin, Q., Wang, J., & Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications* 11(1): 1620.

Park, C., & Eun, C. (2022). Virtual and biochemical screening to identify the inhibitors of binding between SARS-CoV-2 spike protein and human angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Molecular Graphics & Modelling* 114: 108206.

S, M., Bare, Y., Helvina, M., Pili, A. P., & Krisnamurti, G. C. (2020). In silico Study: Potential activity of 10-shogaol in Zingiber officinale through ACE gene. *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi* 10: 12–18.

Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2020). Physicochemical properties and biological activity of bioactive compound in Pepper nigrum: In silico study. *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi* 1(1): 1–6.

Yang, J., Petitjean, S. J. L., Koehler, M., Zhang, Q., Dumitru, A. C., Chen, W., Derclaye, S., Vincent, S. P., Soumillion, P., & Alsteens, D. (2020). Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nature Communications* 11(1): 4541.