



Analysis Of The Inhibitory Ability Of Spike Attachment Of The Delta Variant Of Sars CoV-2 With ACE2 By The Active Compound In Turmeric (*Curcuma longa* L.) In Silico

Analisis Kemampuan Penghambatan Penempelan Spike Sars CoV-2 Varian Delta Dengan ACE2 Oleh Senyawa Aktif Pada Kunyit (*Curcuma longa* L.) Secara In Silico

Pratasyah Liyaaajul Marosida, Miftahul Mushlih*, Chylen Setiyo Rini, Jamilatur Rohmah

Prodi D-IV Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Jawa Timur, Indonesia.

ABSTRACT

Turmeric (*Curcuma longa* L.) is an herbal plant that has many benefits as a treatment, including during the COVID-19 pandemic, one of the mechanisms of inhibition of SARS CoV-2 is to inhibit the attachment of ACE2 with Spike. The binding of the spike protein to the ACE2 receptor will produce conformational changes in the S protein, this study was conducted using an in silico method (computational analysis) which aims to determine the potential efficacy of Turmeric and its effectiveness in inhibiting the Delta variant of SARS CoV-2. The active compound contained in Turmeric (*Curcuma longa* L.) obtained from the KNApSACk database. To determine compounds that can have potential and have good effectiveness in inhibition of the Delta Variant of SARS CoV-2, an analysis was carried out by looking at the binding energy and conformation changes that occur at the sticky point in each compound. Three-dimensional structure of SARS CoV-2 Varian Delta downloaded from the Protein Data Bank with PDB code 7V8B. Based on the analysis carried out, it was found that the compound (E)-nuciferoll has the lowest binding energy value of -1212.59 kcal / mol and is located at the initial attachment but cannot change the conformation, but from the sticky point of the compound (E)-nuciferol lies in the initial attachment of RBD-ACE2.

Keywords: *In Silico*, SARS CoV-2, Turmeric (*Curcuma longa* L.), Varian Delta

ABSTRAK

Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat sebagai pengobatan, termasuk pada masa pandemi covid-19 salah satu mekanisme penghambatan SARS CoV-2 adalah dengan menghambat penempelan ACE2 dengan Spike. Pengikatan protein spike dengan reseptor ACE2 akan meng-

OPEN ACCESS

ISSN 2580-7730 (online)

Edited by:

Andika Aliviameita

***Correspondence:**

Miftahul Mushlih

mif.mushlih@umsida.ac.id

Received: 25 Februari 2023

Accepted: 21 Juli 2023

Published: 31 Juli 2023

Citation:

Marosida PL, Mushlih M, Rini CS,
and Rohmah J (2023)

Analysis Of The Inhibitory Ability Of
Spike Attachment Of The Delta
Variant Of Sars CoV-2 With ACE2

By The Active Compound In
Turmeric (*Curcuma longa* L.)
Secara In Silico

Medicra (Journal of Medical
Laboratory Science/Technology).

6:1.

doi: 10.21070/medicra.v6i1.1703

hasilkan perubahan konformasi pada protein S. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *in silico* (analisis secara komputasi) yang bertujuan untuk mengetahui senyawa aktif pada Kunyit yang berpotensi serta efektivitasnya dalam menghambat SARS CoV-2 Varian Delta. Senyawa aktif yang terkandung dalam Kunyit (*Curcuma longa L.*) diperoleh dari database KNApSACk. Untuk mengetahui senyawa yang dapat berpotensi serta memiliki efektivitas yang baik dalam penghambatan SARS CoV-2 Varian Delta maka dilakukan analisis dengan melihat energi binding dan perubahan konformasi yang terjadi pada titik lekat disetiap senyawa. struktur tiga dimensi SARS CoV-2 Varian Delta diunduh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 7V8B. Berdasarkan analisis yang dilakukan didapatkan senyawa (E)-nuciferoll yang memiliki nilai energi binding yang paling rendah - 1212,59 kcal/mol dan terletak pada pelekatan awal tetapi tidak dapat merubah konformasi, namun dari titik lekat senyawa (E)-nuciferol terletak pada pelekatan awal RBD-ACE2.

Kata Kunci: *In Silico*, Kunyit (*Curcuma longa L.*), SARS CoV-2, Varian Delta

PENDAHULUAN

Pada awal 2020 Indonesia dikejutkan dengan masuknya suatu wabah penyakit yang disebut Coronavirus Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus COVID-19 dapat menular dari manusia ke manusia [Wang et al. \(2020\)](#). Empat protein struktural utama yang ditemukan pada coronavirus yaitu protein spike (S), envelope (E), nukleokapsid (N), dan membran (M) [Hagan & Zandi \(2016\)](#). Protein S berfungsi sebagai protein antigenik utama yang dapat berikatan dengan reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) yang ada di tubuh hostnya. COVID-19 memiliki glikoprotein pada enveloped spike atau protein S. Protein S virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 dalam plasma membrane untuk dapat menginfeksi sel tubuh manusia [Walls et al. \(2020\)](#).

Virus SARS CoV-2 ini ditularkan penderita melalui droplet atau partikel aerosol yang masuk ke dalam saluran pernafasan [Wei et al. \(2020\)](#). Virus SARS CoV-2 akan melewati membrane mukosa, kemudian laring memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Kemudian, virus COVID-19 menyerang organ sasaran untuk memiliki *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), misalnya jantung, traktus gastrointestinal, system renal dan paru-paru [Yalcin et al. \(2021\)](#).

Dalam menghadapi Covid-19, masyarakat sering menggunakan tanaman herbal sebagai obat. Terdapat beragam tumbuhan lokal di Indonesia yang diduga sebagai kandidat obat penghambat COVID-19. Diperkirakan ada sekitar 30 ribu jenis tanaman obat di Indonesia, sekitar 7.500 jenis sudah diketahui memiliki khasiat herbal [Khiyaaroh and Triratnawati \(2021\)](#).

Beberapa tumbuhan lokal yang berpotensi dapat dimanfaatkan sebagai penghambat COVID-19 antara lain: kunyit (*Curcuma longa L.*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*), jambu biji (*Psidium guajava*), teh hijau (*Camelia sinensis*), meniran (*Phyllanthus niruri L.*), cengkeh (*Syngizium aromaticum*), jahe merah (*Zingiber officinale*) dan bawang putih (*Allium Sativum*) [Mushlih et al. \(2022\)](#); [Syamsu et al. \(2021\)](#)

Senyawa yang terkandung dalam tumbuhan kunyit yaitu terdapat senyawa kurkuminoid. Senyawa kurkuminoid dibagi menjadi bisdemetoksi kurkumin, demetoksi kurkumin dan kurkumin [Araújo and Leon \(2001\)](#); [Syamsudin et al. \(2019\)](#). Pada studi komputasi memperlihatkan bahwa kurkumin bisa berikatan secara langsung menggunakan protein S virus SARS CoV-2 dan reseptor ACE2 sehingga pelekatan virus dalam sel manusia terhambat [Hoffmann et al. \(2020\)](#).

Penelitian sebelumnya menganalisis molecular docking terhadap senyawa kurkumin dan arturmeron pada tumbuhan Kunyit (*Curcuma longa L.*) untuk menghambat virus corona namun penelitian tersebut tidak spesifik terhadap Varian Delta [Pradani et al. \(2021\)](#). Dalam penelitian tersebut menggunakan protease utama yang diunduh dari Protein Data Bank dengan kode (6LU7). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa yang terkandung dalam kunyit yang

berpotensi mampu menghambat SARS CoV-2 varian delta dengan efektivitas daya antivirus dari zat yang terkandung dalam tumbuhan kunyit (*Curcuma longa L.*) secara in silico.

METODE

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur tiga dimensi senyawa kunyit yang diunduh melalui KnapSack Family dan struktur SARS CoV-2 varian delta dengan kode 7V8B yang diunduh melalui web (www.rcsb.org) atau Protein Data Bank (PDB). Alat-alat yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras terdiri atas Laptop Zyrex dengan spesifikasi Processor Intel (R) Core (TM) i3-2350M CPU @2.30Ghz RAM 4,00GB, System operasi windows 10 Pro 64-bit dan Aplikasi Discovery Studio 2019, Hex 8.0.0, PyRx, dan PyMOL.

Struktur tiga dimensi dari SARS CoV-2 Delta varian diunduh dari Bank Data Protein (www.rcsb.org) dengan kode 7V8B yang berikatan langsung dengan ligan aslinya yang kemudian disimpan dalam format .pdb.

Struktur senyawa kunyit dilakukan pencarian pada website yang menyediakan database ligan yaitu Knapsack Family (www.knapsackfamily.com) dan didapatkan 22 struktur senyawa kunyit yang selanjutnya senyawa tersebut akan dijadikan sebagai bahan uji ligan pada penelitian ini. Seluruh senyawa kunyit yang didapat diunduh melalui PubChem(pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) dan disimpan dalam bentuk tiga dimensi dengan format .sdf.

Struktur makromolekul varian delta SARS-CoV-2 yang diunduh dari Protein Data Bank (www.rcsb.org) masih berikatan dengan mediatornya yaitu ACE2 sehingga harus dilakukan pemisahan. Proses pemisahan dilakukan dengan menggunakan software Discovery Studio 2019. Setelah ligan dipisahkan dari reseptor ACE2, disimpan dalam format .pdb untuk memudahkan docking.

Optimalisasi reseptor dilakukan dengan menghilangkan residu non-standar dari ligan. Residu non-standar yang akan dihilangkan antara lain molekul air dan protein yang tidak diperlukan agar tidak mengganggu ikatan selama proses docking.

Proses Molekular Docking dilakukan dengan menggunakan software HEX 8.0.0 Cuda dengan menambahkan senyawa dari Kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan Reseptor ACE2 dan ligan RBD yang kemudian dilakukan proses Docking dan dilihat perbandingan nilai ikatan energi antara sebelum dilakukan penambahan dan sesudah penambahan senyawa Kunyit untuk hasil docking akan disimpan dalam format .pdb. Sebelum dilakukan proses Docking, terlebih dahulu struktur senyawa dilakukan

netralisasi energi dengan menggunakan perangkat lunak Pyrx-Autodock Vina-Open Babel- Autodock Tools 1.5.6.

Untuk melihat hubungan antara ligan dan reseptor ACE2 dapat menggunakan program yang memvisualisasikan baik secara dua dimensi maupun tiga dimensi. Proses visualisasi menggunakan perangkat lunak PyMol dan Discovery Studio 2019 yang memberikan visualisasi tiga dimensi dengan hasil yang disimpan dalam format .pdb.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dengan menggunakan metode *in silico* dengan penambahan molekular yang dilakukan dengan bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa yang terkandung dalam Kunyit (*Curcuma longa L.*) dan efektivitas daya antivirus dalam menghambat SARS CoV-2 varian delta. Data sampel senyawa Kunyit (*Curcuma longa L.*) didapatkan dari website KNApSAcK Family (www.knapsackfamily.com) dan didapatkan 22 senyawa dari 91 senyawa yang selanjutnya akan di seleksi berdasarkan bioavailability radar [Daina et al. \(2017\)](#) dan terdapat 22 senyawa yang dapat digunakan sebagai kandidat obat dan akan dilakukan proses selanjutnya, 22 senyawa yaitu 1,7-bis(4-hydroxy-methoxyphenyl)-3,5-heptanedione (BISH, CSID: 56965746), [1S-[1alpha,2beta,5beta(R*)]]-5-(1,5-Dimethyl-4-hexenyl)-2-methyl-3-cyclohexene-1,2-diol (SAPH, CSID: 14633006), 2-Undecanone (UDCN, CSID: 8163), 3,6-Dihydroxy-p-menth-1-en-8-oic acid (DXDX, CSID: 91451640), 8-Cedren-13-ol (CEDR, CSID: 21724003), alpha-Bisabolol (ABOL, CSID: 1549992), alpha-Terpineol (ALTP, CSID: 443162), alpha-Turmerone (ALTR, CSID: 154497733), (+)-ar-Turmerone (ARTR, CSID: 160512), beta-Eudesmol (BTEU, CSID:91457), Bisacumol (BSCM, CSID: 11241433), Cubenol (CBNC, CSID: 11770062), Curculonone D (CRCD, CSID: 102165200), Curlone (CRLO, CSID: 14287405), (E)-nuciferol (ENCF, CSID: 10932923), Glycocholic acid (GLAC, CSID: 10140), linalool (LNOL, CSID: 443158), Neocurdione (NEOC, CSID: 10466651), Tauroursodeoxycholic acid (TRAC, CSID: 9848818), Terpin-1-en-4-ol (TRPN, CSID: 2724161), Turmerone (TRMR, CSID: 14367555), Turmeronol B (TRMB, CSID: 11770338). Dari 22 senyawa yang memenuhi syarat aturan radar, selanjutnya akan di docking dengan menggunakan Aplikasi Hex Cuda 8.0 untuk melihat afinitas ikatan (binding affinity) dan interaksi molekular. Pada tahap docking ini dilakukan penggabungan antara senyawa Kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan Ligan+RBD serta ACE2 SARS CoV-2 Varian Delta dengan kode PDB (7V8B).

Pada tahap docking yang telah dilakukan didapatkan nilai energi binding atau energi ikatan bebas ada pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Analisis Molecular Docking Berdasarkan Energi Binding

Ligan	Binding Energy (kcal/mol)		Ligan	Binding Energy (kcal/mol)	
	Ligan-RBD	(Ligan+RBD) ACE2		RBD	(Ligan+RBD) ACE2
RBD-					
ACE2	-1237,74		BTEU	-199,7	-1160,31
ARTR	-208,41	-1144,54	BSCM	-210,51	-1210,55
ENCF	-204,22	-1212,59	CBNL	-195,13	-1164,94
BISH	-257,79	-1180,14	CRCD	-211,41	-1182,25
UDCN	-214,67	-1175,44	CRLO	-202,53	-1142,88
DHDX	-169,60	-1161,63	GLAC	-290,64	-1165,78
CEDR	-180,93	-1140,27	LNOL	-173,00	-1208,69
SAPH	-202,77	-1197,73	NEOC	-196,75	-1150,35
ABOL	-208,90	-1175,06	TRAC	-275,29	-1182,22
ALTP	-156,60	-1134,82	TRPN	-153,35	-1185,74
ALTR	-205,55	-1164,97	TRMR	-201,99	-1140,00
TRMB	-218,35	-1158,33			

Hasil docking Ligand dengan RBD yang telah dianalisis menunjukkan bahwa senyawa (E)-nuciferol memiliki nilai energi total paling rendah yaitu -1212,59. Analisis nilai potensi dilakukan berdasarkan posisi titik perlekatan antara RBD dan ACE2 pada residu asam amino 331-524 [van Breemen et al. \(2022\)](#). Hasil analisis nilai potensi dapat dilihat pada Tabel 2.

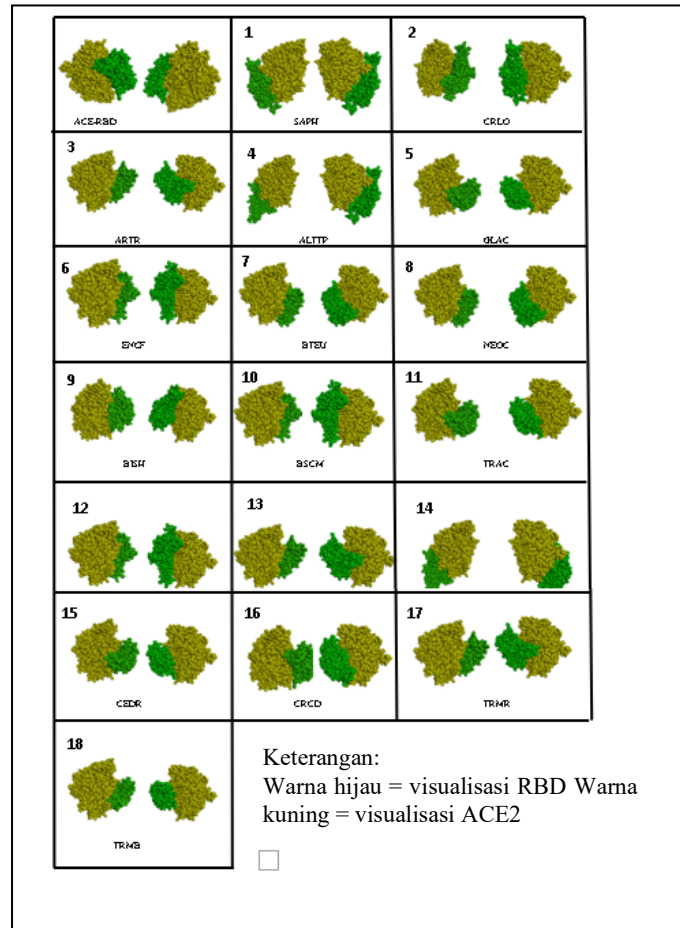
Dalam Tabel 2 didapatkan 18 senyawa yang menunjukkan posisi perlekatannya dekat dengan posisi perlekatan RBD dan ACE2. Binding site atau titik perlekatan yaitu suatu area pada protein yang menjadi tempat ligan dan protein berikatan. Titik lekat ini tersusun dari sejumlah residu asam amino yang residu-residu tersebut akan berperan sebagai donor pada ligan agar terjadi interaksi, sehingga makin banyak residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan maka posisi ligan yang berikatan dengan protein akan semakin dalam ke celah sisi aktif [Viciomini et al. \(2021\)](#).

Perubahan konformasi yang digunakan untuk mengetahui adanya perubahan bentuk pada interaksi antara senyawa dengan ACE2 dan RBD. Perubahan konformasi tersebut dapat diketahui dari posisi ligan yang berpindah karena energi ikat yang paling rendah. Hasil perubahan konformasi dapat dilihat pada Gambar 1.

Berdasarkan hasil analisis terhadap 18 senyawa yang telah dilakukan secara Visualisasi 3 dimensi didapatkan tiga senyawa yang mampu merubah konformasi secara menonjol. Senyawa tersebut yaitu SAPH, ALTP dan TRPN.

Tabel 2. Analisis Nilai Potensi Senyawa Kunyit. ES= Elektrostatik, HB= Ikatan Hidrogen, HP= Hidrofobik

ARTR		ENCF		SAPH		BISH		DHDX		TRMB	
GLU340	ES	SER399	Other	ARG452	HP	ARG346	HB	SER399	HB	GLU340	ES
ALA344	HP	ALA397	HP	TYR351	HP	ALA348	HP	ASN354	HB	ALA344	HP
VAL341	HP	VAL341	HP	TYR451	HP	ALA352	HP	GLU340	HB	VAL341	HP
ALA344	HP	LYS356	HP					ALA344	HP	PHE347	HP
		VAL341	HP					VAL341	HP	ALA344	HP
		VAL511	HP					LYS356	HP		
		VAL341	HP					ARG346	HP		
		LYS356	HP								
		ALA397	HP								
BSCM		CBNL		CRCD		CRLO		GLAC		NEOC	
SER399	Other	LYS356	HB	ARG355	HB	VAL367	HP	ASN450	HB	VAL367	HP
ALA397	HP	ALA344	HP	ALA344	HP	LEU368	HP	PHE347	HB	LEU368	HP
VAL341	HP	ALA344	HP	VAL341	HP	LEU368	HP	SER349	HB	LEU368	HP
LYS356	HP	LYS356	HP	PHE347	HP	VAL367	HP	PHE347	HB	PHE338	HP
VAL341	HP	LYS356	HP			PHE342	HP	ASP442	HB	PHE338	HP
VAL511	HP	PHE347	HP			PHE374	HP	TYR351	Other	PHE374	HP
VAL341	HP					PHE374	HP	ALA348	HP		
LYS356	HP					PHE374	HP	ALA352	HP		
ALA397	HP					TRP436	HP	ARG346	HP		
						TRP436	HP				
TRAC		CEDR		ALTP		BTEU		TRPN		TRMR	
ARG346	HB	SER399	HB	SER373	HB	VAL367	HP	VAL341	HP	ALA344	HP
ASP442	HB	GLU340	HB	PHE342	HP	LEU368	HP	ALA344	HP	LYS356	HP
PHE347	HB	ALA344	HP	PHE374	HP	PHE342	HP	LYS356	HP	PHE347	HP
ALA344	HB	ALA344	HP	TRP436	HP	PHE342	HP	LYS356	HP		
ASN343	HB	ALA344	HP			PHE374	HP	VAL341	HP		
TYR451	HB	ALA344	HP								
ARG346	HP	ARG346	HP								
ARG346	HP	LYS356	HP								



KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa beberapa senyawa yang terkandung dalam senyawa kunyit (*Curcuma longa* L.) dapat dikatakan memiliki potensi dalam menghambat SARS CoV-2 Varian Delta, senyawa tersebut antara lain ENCF, SAPH, ALTP, dan TRPN. Hal tersebut dibuktikan dengan Senyawa ENCF yang memiliki nilai energi ikat paling rendah yaitu -1212,59 kcal/mol. Dari hasil perubahan konformasi ditunjukkan perubahan yang sangat menonjol pada tiga senyawa yaitu SAPH, ALTP, dan TRPN.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis pertama berperan dalam pengumpulan data. Sedangkan penulis kedua, ketiga, dan keempat membantu dalam penyusunan artikel dan pengarah konsep penelitian

PENDANAAN

Penelitian ini menggunakan dana mandiri dari peneliti.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Laboratorium Biologi Molekuler Universitas Muhammadiyah Sidoarjo yang telah memfasilitasi dalam terlaksananya penelitian ini.

REFERENSI

- Araújo, C. A. C. and Leon, L. L. (2001). Biological Activities of *Curcuma Longa* L. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 96(5), 723–28. doi: 10.1590/S0074-02762001000500026.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Nature Publishing Group*, October 2016, 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Hoffmann, M., Weber, H. K., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, J., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C and Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 181(2), 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Khiyaaroh, Akhodza, and Atik Triratnawati. (2021). Jamu: Javanese Doping During the Covid-19 Pandemic. *Indonesian Journal of Medical Anthropology*, 2(2), 92–98. doi: 10.32734/ijma.v2i2.6385.
- Mushlih, M., Alivameita, A, Puspitasari, Firmansyah, N., Jamil, A. S. and Murosidad, P. L. (2022). Potential Molecules Against Covid-19 from *Annona Muricata*: an in-Silico Approach. *Medical Technology and Public Health Journal*, 6(1), 11–20. doi: 10.33086/mtphj.v6i1.3069.
- Pradani, T. C., Fatimawali, Manampiring, A. E., Kepel, B. J., Budiarmo, F. D., and Bodhi, W. (2021). Molecular Docking Terhadap Senyawa Kurkumin Dan Arturmeron Pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa* Linn.) Yang Berpotensi Menghambat Virus Corona. *Jurnal E-Biomedik*, 9(2), 208–14. doi: 10.35790/ebm.v9i2.31888.

- Syamsu, R. F., Nuryanti, S., and Jamal, M. F. (2021). Herbal Yang Berpotensi Sebagai Anti Virus Pada Covid-19. *Molucca Medica*, 14(April), 76–85. doi: 10.30598/molmed.2021.v14.i1.76.
- Syamsudin, R. A. M. R., Perdana, F., and Mutiaz, F. C. (2019). Tanaman Temu Lawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb) Sebagai Obat Tradisional. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(1), 52-65. doi: 10.52434/jfb.v10i1.648.
- van Breemen, R. B., Muchiri, R. N., Bates, T. A., Weinstein, J. B., Leier, H. C., Farley, S., & Tafesse, F. G. (2022). Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *Journal of Natural Products*, 85(1), 176–184. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c00946
- Vicidomini, C., Roviello, V., and Roviello, G. N. (2021). In Silico Investigation on the Interaction of Chiral Phytochemicals from *Opuntia Ficus-Indica* with Sars-Cov-2 Mpro. *Symmetry*, 13(6), 1041. doi: 10.3390/sym13061041.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., and Velesler, D. (2020). Structure, Function and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *BioRxiv (January)*, 181(2), 281–292.e6 doi: 10.1101/2020.02.19.956581.
- Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., and Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 181(4), 894-904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045
- Yalcin, H. C., Sukumaran, V., Al-Ruweidi, M. K. A. A., and Shurbaji, S. (2021). Do Changes in Ace-2 Expression Affect Sars-Cov-2 Virulence and Related Complications: A Closer Look into Membrane-Bound and Soluble Forms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 1-18. doi: 10.3390/ijms22136703.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2023 Marosida, Mushlih, Rini, and Rohmah. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.