

PENAMBATAN SENYAWA ANTIVIRUS PADA RESEPTOR *NON STRUCTURAL PROTEIN* SEBAGAI AGEN TERAPETIK COVID-19

Saeful Amin¹, Risna Rosmiyati¹, Ade Yeni Aprillia¹, Salsabila Adlina², Andri Prasetyo³

¹Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Jl. Letjen Mashudi No. 20 Tasikmalaya

²Program Studi Farmasi, Universitas Perjuangan, Jl. Peta No. 177, Tasikmalaya

³Program Studi Farmasi, Universitas Pancasila. Jl. Lenteng Agung Raya No. 56, Jakarta Selatan

Korespondensi: saefulamin@universitas-bth.ac.id

ABSTRACT

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a disease that attacks the human respiratory system, until now there is no medicine specifically recommended to treat COVID-19, but infected people should still get appropriate treatment to overcome the symptoms of COVID-19. Nsp10 plays an important role in viral transcription. The study aimed to look at the binding value of affinity, hydrogen bonds, and amino acid residues between antiviral compounds and Nsp 10 receptors. The methods used in this study are the molecular docking method using AutodockTools 1.5.6 program, and visualization of docking results using Discovery Studio Visualizer. Antiviral compounds used favipavir, remdesivir, chloroquine, oseltamivir, hydroxychloroquine, ribavirin, umifenovir, lopinavir and ritonavir. The receptors used in this study were 7L6T receptors. The analysis of docking results showed that umifenovir compounds have the lowest binding affinity compared to other antiviral compounds against 7L6T receptors of -6.43 kcal/mol, predictable to have more stable interactions. So that the umifenovir compound can be used as a candidate for COVID-19 treatment.

Keywords: COVID-19, NSP 10, Antiviral Compounds, Molecular Docking

Diterima: 15-02-2023 Direview: 19-02-2023 Diterbitkan: 24-02-2023

ABSTRAK

COVID-19 merupakan suatu penyakit yang menyerang sistem pernafasan manusia, hingga saat ini belum ada obat yang secara spesifik direkomendasikan untuk mengobati COVID-19, namun orang yang terinfeksi harus tetap mendapatkan perawatan yang sesuai untuk mengatasi gejala COVID-19. Nsp10 memainkan peran penting dalam transkripsi virus. Penelitian ini bertujuan untuk melihat nilai *binding affinity*, ikatan hidrogen, dan residu asam amino antara senyawa antivirus dengan reseptor Nsp 10. Metode yang digunakan pada penelitian ini yakni metode *molecular docking* menggunakan program *AutodockTools* 1.5.6, dan visualisasi hasil *docking* menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. Senyawa antivirus yang digunakan favipavir, remdesivir, klorokuin, oseltamivir, hidrosiklorokuin, ribavirin,

umifenovir, lopinavir dan ritonavir. Reseptor yang digunakan pada penelitian ini reseptor 7L6T. Dari analisis hasil *docking*, menunjukkan bahwa senyawa umifenovir mempunyai *binding affinity* yang paling rendah dibandingkan senyawa antivirus yang lainnya terhadap reseptor 7L6T sebesar -6.43 kcal/mol, dapat diprediksi memiliki interaksi yang lebih stabil. Sehingga senyawa umifenovir dapat dijadikan sebagai kandidat pengobatan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, NSP 10, Senyawa Antivirus, *Molecular Docking*

PENDAHULUAN

Wuhan ibu kota Provinsi Hubei di China, merupakan provinsi ketujuh terbesar di negara itu dengan populasi 11 juta orang. Pada tanggal 31 Desember 2019, otoritas China melaporkan sekelompok kasus pneumonia di Wuhan China yang belum diketahui penyebabnya dari kota yang sama (Paules, 2020). Pada mulanya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien terpapar dengan salah satu pasar *seafood* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok (Huang et al., 2020). *World Health Organization* (WHO) mengumumkan nama resmi penyakit itu sebagai “penyakit virus korona 2019 (COVID-19)” (Ahn et al., 2020).

Seperti yang dilansir WHO, hingga saat ini belum ada obat yang secara spesifik direkomendasikan untuk mengobati COVID-19. Namun, orang yang terinfeksi harus tetap mendapatkan perawatan yang sesuai untuk mengatasi gejala COVID-19 (Pratiwi et al., 2019). Meskipun demikian beberapa obat telah dipergunakan untuk penderita COVID-19 walaupun bukti keamanan dan khasiat obat untuk terapi COVID-19 masih terus dikumpulkan melalui uji-uji klinis. Tenaga medis dapat memberikan obat yang memiliki potensi khasiat, aman, tersedia, dan sesuai dengan kondisi pasien (BPOM, 2020).

Pencarian target kerja obat COVID-19 terus dikembangkan karena belum terdapat obat yang secara khusus menargetkan COVID-19, dengan meninjau struktur protein dapat menjadi target potensial untuk pengembangan pendekatan terapeutik. *Non Structural protein* (NSP) 10

memainkan peran penting dalam transkripsi virus (Zhang et al., 2020).

NSP 10 atau *replikase poliprotein* 1ab memainkan peran penting dalam transkripsi virus SARS-CoV-2 dengan merangsang aktivitas Nsp14 3'-5' *exoribonuclease* dan nsp16 2'-O-*methyltransferase* dan oleh karena itu memainkan peran penting dalam metilasi cap mRNA virus. NSP 10 diterjemahkan sebagai bagian dari poliprotein pp1ab, yang kemudian diproses oleh *protease* utama dan *protease* mirip *papain* menjadi protein fungsional individu. NSP 10 adalah protein domain tunggal yang terdiri dari 139 residu dan mengikat dua ion seng (Zhang et al., 2020). NSP 10 dapat mengikat RNA dan DNA untai tunggal dan ganda dan telah terbukti memiliki efek alosterik pada aktivitas *eksoribonuklease* Nsp14 yang memungkinkan situs aktif *eksoribonuklease* untuk membentuk kantong pengikat substrat yang meningkatkan aktivitas sebanyak 35 kali lipat.

Docking molekuler merupakan salah satu metode yang digunakan untuk penemuan obat dan pengembangan obat. Dengan memanfaatkan metode ini, dapat mempelajari interaksi molekul ligan dengan reseptor (Cheke, 2020). Maka dari itu, tujuan penelitian ini adalah mengetahui hasil penambatan senyawa antivirus NSP 10 sebagai agen terapeutik COVID-19.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu berupa perangkat keras dan lunak komputer. Perangkat keras tersebut berupa Laptop Acer Aspire V5 dengan spesifikasi *AMD Quad-Core Processor A6-450* (1.0 GHz), 6GB RAM dan perangkat lunak : *AutodockTools 1.5.6*, *Discovery Studio Visualizer*, *Marvin Sketch 5.2.5.1*, *Molegro Molecular View*, *Command prompt*, *Notepad* dan program yang berbasis web <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan terdiri dari ligan yaitu favipavir, remdesivir, klorokuin, oseltamivir, hidroksiklorokuin, ribavirin, umifenovir, lopinavir dan ritonavir. Struktur reseptor target yang diperoleh dari PDB <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> dengan kode 2XYQ, 2XYR, 6WJT, 7JYY, 7JZ0, 7L6T.

Preparasi ligan

Ligan digambar menggunakan *software MarvinSketch* dalam bentuk dua dimensi kemudian dilakukan optimasi geometri dengan melakukan protonasi pada pH 7,4. Ligand disimpan dalam format file *.mrv*. Selanjutnya dilakukan *Conformational search* lalu simpan hasil pencarian konformasi dengan format file *.mol2* (Ruswanto, 2015).

Preparasi Reseptor

Reseptor *nonstructural protein* 10 diunduh dari PDB melalui *website* <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

Reseptor tersebut kemudian dilakukan proses optimasi untuk menghilangkan molekul air dan penambahan atom hidrogen dengan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6*. Selanjutnya hasil optimasi tersebut disimpan dalam format file *.pdb*. Kemudian ligan alami dari reseptor dipisahkan dari proteinnya dengan menggunakan *software Molegro Molecular Viewer 2.5* yang kemudian disimpan dalam format *.pdb* (Ruswanto et al., 2017).

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan *software AutodockTools-1.5.6*. Validasi ini dilakukan terhadap ligan *valid* dan hasil *docking*. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai $RMSD \leq 2$ (Ruswanto et al., 2019).

Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)

Analisis pengamatan obat dilakukan dengan mempertimbangkan aturan *Lipinski's rule of five* yaitu berat molekul < 500 g/mol, lipofilitas < 5 , donor ikatan hidrogen < 5 , akseptor ikatan hidrogen < 10 , dan *refractory* molar antara 40-130 (Tambunan et al., 2012).

Penambatan Ligan Uji Terhadap Reseptor

Ligan uji dan protein yang telah dipreparasi kemudian dilakukan penambatan menggunakan metode yang valid dengan langkah yang sama seperti pada tahap validasi penambatan dengan memasukkan ligan yang akan diuji. Dari hasil penambatan diperoleh nilai energi bebas senyawa uji yang kemudian dibandingkan

dengan energi bebas *native* ligan (Ruswanto et al., 2018).

Visualisasi

Hasil dari *docking* antara reseptor dengan ligan kemudian diubah dalam bentuk kompleks.pdb. Lalu dianalisis menggunakan *Pose View* atau *Discovery Studio* dengan dilihat interaksinya dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi (Rachmania, 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Preparasi Ligan Uji

Preparasi ligan antivirus dilakukan dengan menggambar struktur 2 dimensi menggunakan software *Marvin Sketch 5.2.5.1*. Tujuan optimasi geometri untuk menstabilkan konformasi molekul sehingga didapatkan energi potensial paling rendah. Optimasi geometri senyawa dilakukan protonasi senyawa uji pada pH 7,4 hal ini merupakan pH darah manusia. Hasil dari protonasi disimpan dalam bentuk format file berekstensi. Tahap selanjutnya dilakukan konformasi molekul (*Conformational search*) yang bertujuan untuk mendapatkan konformasi yang stabil sampai didapatkan energi potensial paling rendah, lalu disimpan dalam format file berekstensi.

Hasil Preparasi Reseptor

Kode reseptor yang digunakan sebanyak 6 kode yaitu 2XYQ, 2XYR, 6WJT, 7JYY, 7JZ0, 7L6T. Protein dipreparasi dengan menggunakan *AutodockTools 1.5.6* bertujuan untuk menghilangkan molekul air dan menambahkan atom hidrogen. Ligan dan

molekul air harus dihilangkan dari makromolekul protein karena dapat memperpanjang durasi simulasi *docking* (Rachmania, 2019). Penambahan atom hidrogen pada struktur protein bertujuan untuk membentuk struktur 3 dimensi yang berperan dalam interaksi dengan ligan. Pada proses preparasi diperoleh 2 struktur yaitu struktur protein tanpa ligan alami dan struktur ligan alami, proses ini dilakukan dengan menggunakan *Molegro Molecular View*. Struktur protein yang terbentuk dari hasil pemisahan dengan ligan alaminya hanya akan bereaksi dengan senyawa uji saja melalui proses *docking*.

Hasil Validasi Metode *Docking*

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara *re-docking* masing-masing ligan alami terhadap reseptornya. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah reseptor tersebut dapat digunakan atau tidak yang ditentukan dengan nilai RMSD. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan dua buah struktur antara ligan uji dengan ligan alami. Metode *docking* dikatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2$.

Berdasarkan hasil validasi reseptor protein non struktural 10 pada Tabel 1 diperoleh nilai RMSD yang $\leq 2 \text{ \AA}$ yakni dengan kode PDB 7L6T dengan nilai RMSD adalah 1,68 \AA sehingga metode dikatakan valid dan bisa digunakan pada ligan uji.

Tabel 1 Hasil Validasi Reseptor Protein Non Struktural 10

Kode PDB	Center of Grid Box			Number of Point			RMSD (Å)
	x	y	z	x	y	z	
2XYQ	46,043	62,965	-2,919	40	40	40	5,25
2XYR	46,062	62,967	-2,142	40	40	40	5,15
6WJT	82,448	14,091	2,083	40	40	40	5,41
7JYY	82,262	13,832	2,140	40	40	40	5,38
7JZ0	81,329	14,077	2,204	40	40	40	5,28
7L6T	66,584	21,146	21,527	40	40	40	1,68*

Ket : * RMSD memenuhi syarat

Hasil Screening Ligand Based Drug Likeness

Metode yang digunakan untuk mengevaluasi *Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)* yakni menggunakan aturan *Lipinski's Rule of Five* yaitu berat molekul <500g/mol, lipofilitas <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, dan *refractory* molar antara 40-13 (Narko et al., 2017). Hasil *Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)* dapat dilihat pada Tabel 2.

Nilai berat molekul ini berkaitan dengan proses distribusi obat. Proses distribusi obat terjadi dengan cara menembus membran biologis. Obat yang mempunyai berat molekul >500g/mol akan mempunyai ukuran molekul yang besar sehingga akan cukup sulit untuk menembus membran biologis.

Nilai Log P berhubungan dengan lipofilitas suatu obat yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam lemak, minyak, lipid, dan pelarut non polar. Nilai Log P juga berperan dalam proses pendistribusian suatu senyawa. Semakin besar nilai Log P, maka semakin hidrofobik senyawa tersebut. Molekul yang mempunyai sifat terlalu hidrofobik cenderung mempunyai tingkat toksisitas yang tinggi karena akan lebih lama terdiam di lipid bilayer.

Donor ikatan hidrogen dan akseptor ikatan hidrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa. *Refractory* molar merupakan suatu nilai total polarisabilitas dari molekul obat yang sangat bergantung pada suhu, indeks bias dan tekanan.

Hasil Penambatan Ligan Uji Terhadap Reseptor

Dari proses *docking* ini akan diperoleh *binding affinity* dan konstanta inhibisi (Ki). *Binding affinity* merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Ligan-reseptor yang saling berinteraksi cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil nilai *binding affinity* interaksi ligan dengan reseptor semakin stabil dan afinitas ligan terhadap reseptor semakin kuat. Untuk konstanta inhibisi (Ki) semakin rendah nilai konstanta inhibisi yang didapatkan menunjukkan semakin efektif penghambatan yang ditunjukkan ligan terhadap aktivitas reseptor target. Dalam proses *docking* ini, *grid*

box center yang digunakan adalah x: 66,584; y: 21,146; z: 21,157. Sedangkan *number of point in x, y, z dimension* masing-masing yaitu sebesar 40. Hasil *docking* ligan uji dengan protein target dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan hasil *docking* antara ligan uji dengan protein target diperoleh konformasi senyawa dengan energi terkecil. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan senyawa semakin tinggi begitu pula sebaliknya semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan senyawa semakin rendah. Ligan uji umifenovir

lebih stabil terhadap protein non struktural 10 dikarenakan mempunyai nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji lainnya yakni sebesar -6.43 kcal/mol. Selain nilai *binding affinity* diperoleh juga nilai konstanta inhibisi. Nilai konstanta inhibisi menunjukkan keefektifan suatu senyawa dalam menghambat suatu reseptor, semakin rendah nilai konstanta inhibisi maka semakin efektif penghambatan ligan uji terhadap reseptor target. Dari Tabel 3 diperoleh nilai konstanta inhibisi yang paling rendah yakni senyawa umifenovir sebesar 19,29 µM.

Tabel 2 Hasil Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)

Ligan	Berat Molekul	Log P	Donor Ikatan Hidrogen	Akseptor Ikatan Hidrogen	Refractoy molar
	<500g/mol	<5	<5	<10	40-130
Ligan alami 7L6T	180,00	-3,21	5	6	36,00*
Favipiravir	157,00	-1,18	3	5	33,96*
Remdesivir	602,00*	2,31	5	13*	149,83*
Klorokuin	319,50	4,81	1	3	96,85
Oseltamivir	312,00	1,28	3	6	84,15
Hidroksiklorokuin	335,50	3,78	2	4	98,27
Ribavirin	232,00	-1,48	0	9	48,44
Umifenovir	476,00	5,17*	1	4	121,63
Lopinavir	628,00*	4,32	4	9	179,53*
Ritonavir	720,00*	5,90*	4	11*	196,89*

Ket : * Tidak memenuhi syarat

Tabel 3 Hasil Docking Ligan Uji Dengan Protein Target

Senyawa	Fase Ke-	Binding Afinitas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (µM)
Ligan alami 7L6T	58	-2,95	6,92 x 10 ³
Favipiravir	32	-4,03	1,11 x 10 ³
Remdesivir	10	-5,54	86,99
Klorokuin	36	-6,10	33,86
Oseltamivir	74	-5,72	64,34
Hidroksiklorokuin	88	-6,05	37,04
Ribavirin	94	-4,77	319,71
Umifenovir	13	-6,43*	19,29*
Lopinavir	49	-6,01	39,39
Ritonavir	82	-4,75	328,62

Ket : * nilai *binding affinity* terendah

Hasil Visualisasi *Docking*

Interaksi reseptor dengan ligan yang terbentuk setelah proses *docking* divisualisasi dengan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi. Pengamatan interaksi residu (asam amino) bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor. Salah satu interaksi yang dapat diamati adalah ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik.

Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom hidrogen yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang mempunyai sifat elektronegatif seperti O, N, dan F. Adanya ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat fisika kimia obat sehingga berperan penting terhadap aktivitas biologis obat. Sedangkan ikatan hidrofobik merupakan ikatan non kovalen yang bersifat menghindari lingkungan air. Ikatan hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air.

Berdasarkan data hasil visualisasi, semakin banyak ikatan ligan dengan asam amino reseptor maka semakin dekat jarak antara ikatan, maka ikatan yang dihasilkan akan semakin stabil (kuat) dan baik. Berdasarkan data hasil visualisasi *docking* dengan reseptor 7L6T pada Tabel 3 senyawa umifenovir mempunyai nilai *binding affinity* terendah jika dibandingkan dengan senyawa uji lainnya. Senyawa umifenovir mempunyai interaksi yang sama dengan ligan alami yakni membentuk 2 ikatan hidrogen pada residu asam amino Asn B: 4293, Cys B: 4294. Selain ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik antara umifenovir dengan ligan alami mempunyai banyak kesamaan dengan residu asam amino Lys B: 4296, Phe B: 4321, Pro B: 4360, Pro B: 4290, Thr B: 4292, Asn B: 4358 sehingga lebih banyak kesamaan ikatannya menunjukkan bahwa senyawa umifenovir menempati *active binding site* seperti ligan alami 7L6T. Interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor 7L6T dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Interaksi antara Ligan dengan Residu Asam Amino pada Reseptor

Nama Ligan	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Ligan alami	Asn B: 4293, Cys B: 4294, Ile B:4291	Thr B:4292, Pro B:4360, Pro B: 4290, Asn B: 4358, Ala B: 4357, Phe B: 4321, Lys B: 4296
Favipiravir	Ala B: 4357, Cys B: 4294, Ile B: 4291	Asn B: 4293, Asn B: 4358, Lys B: 4296, Phe B: 4321, Pro B: 4290, Pro B: 4360, Thr B: 4292
Remdesivir	Ala B:4358, Asn B:4293, Ala B: 4360, Cys B:4294	Ile B: 4291, Pro B: 4360, Phe B: 4321, Glu B: 4319, Lys B: 4296, Val B: 4295, Thr B: 4292
Klorokuin	Ala B:4357, Cys B:4294, Ile B:4291	Val B:4295, Asn B:4293, Thr B:4292, Pro B:4360, Pro B: 4290, Gln B:4289, Asn B: 4358, Phe B: 4321, Lys B:4296
Oseltamivir	Ala B: 4257, Asn B: 4358, Asn B: 4293, Ile B: 4291	Val B:4295, Lys B:4296, Thr B:4292, Phe B:4321, Cys B:4294, Pro B:4360, Asp B: 4359, Pro B: 4290
Hidroksiklorokuin	Ala B:4357, Cys B:4294	Val B:4295, Phe B:4321, Asn B:4293, Lys B:4296, Thr B:4292, Pro B:4360, Glu B:4319, Asn B:4358, Asp B:4359
Ribavirin	Cys B:4295, Ile B:4291	Val B:4295, Lys B:4296, Phe B:4321, Asn B:4358, Asn B: 4293, Asp B:4359, Pro B:4360, Thr B:4360
Umifenovir	Asn B: 4293, Cys B: 4294	Lys B: 4296, Val B: 4295, Asn B: 4293, Phe B: 4321, Pro B: 4360, Gln B: 4289, Pro B: 4290, Thr B: 4292, Asn B: 4358
Lopinavir	Ala B: 4357, Cys B: 4294, Lys B: 4296	Val B: 4295, Asn B: 4293, Glu B: 4319, Thr B: 4292, Phe B: 4321, Ile B: 4291, Asp B: 4359, Pro B: 4290, Asn B: 4358, Pro B :4360
Ritonavir	Asn B:4293, Lys B:4296	Ile B: 4291, Thr B: 4292, Gln B: 4289, Pro B: 4360, Cys B: 4294, Phe B: 4321, Ala B: 4357, Val B: 4295, Asn B: 4358, Pro B: 4290, Gln B: 4289

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada senyawa antivirus dengan reseptor NSP 10 dapat disimpulkan bahwa senyawa yang mempunyai nilai *binding affinity* secara berturut-turut pada 3 senyawa terbaik yaitu umifenovir -6,43 kcal/mol, klorokuin -6,10 kcal/mol dan hidrosiklorokuin -6,05 kcal/mol. Senyawa umifenovir memiliki nilai *binding affinity* lebih stabil dibandingkan dengan yang lainnya, karena mempunyai nilai paling rendah yaitu -6,43 kcal/mol sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat pengobatan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., Kim, B. T., & Kim, S. J. (2020). Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(3), 313–324.
2. BPOM RI, 2020. Informatorium Obat COVID-19 Di Indonesia, Jakarta . Retrieved from <http://online.flipbuilder.com/tbog/infi/mobile/index.html>.
3. Cheke, R. S. (2020). The Molecular Docking Study of Potential Drug Candidates Showing Anti-COVID-19 Activity by Exploring of Therapeutic Targets of SARS-CoV-2. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 4(3), 185–195.
4. Narko Benny; Prasetiawati, Riska; Soni, Dang; Khairiyah, Faridhatul, T. P. (2017). Studi Penambatan Molekulsenyawa Dari Umbi Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia (L) Merr.) Sebagai Obat Antikanker Serviks. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, Vol 8, No 2 (2017): *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 1–14.
5. Paules, C. I. (2020). Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold Catharine. *American Medical Association*, 1–2.
6. Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skrining Virtual Dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (Cdk 4). *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 16(1), 21–40.
7. Ruswanto, Tita Nofianti, Richa Mardianingrum, Tresna Lestari, A. S. (2018). Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV. *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Ilmu Kimia*, 4(1), 57–66.
8. Ruswanto, Winda Trisna Wulandari, Sarah Sri Rahayu, Richa Mardaningrum, N. D. H. (2019). Studi In Silico dan Bioaktivitas Turunan N'- Benzoylisonicotinohydrazide (4-methyl, 4-chloro dan 3,5-dinitro) pada Mycobacterium Tuberculosis (H37RV) Bakteri Gram Positif Serta bakteri Gram Negatif. *Pharmacoscript*, 2(1), 37–48.
9. Ruswanto. (2015). Molekular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal*

- Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135–141.
10. Ruswanto, Rahayuningsih, N., Hidayati, N. L. D., Nuryani, G. S., & Mardianingrum, R. (2019). Uji In Vitro dan Studi In Silico Senyawa Turunan N - Benzoylisonicotinohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis (In Vitro and In Silico Study of N - Benzoylisonicotinohydrazide as Antituberculosis Candidate). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 218–226.
 11. Ruswanto, Siswandono, Richa, M., Tita, N., & Tresna, L. (2017). Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(5), 680–684.
 12. Tambunan, U. S. F., Harganingtyas, R., & Parikesit, A. A. (2012). In silico modification of (1R, 2R, 3R, 5S)-(-)-Isopinocampheylamine as inhibitors of M2 Proton Channel in Influenza A Virus Subtype H1N1, using the Molecular Docking Approach. *Trends in Bioinformatics*, 5(2), 25–46.
 13. Zhang, C., Zheng, W., Huang, X., Bell, E. W., Zhou, X., & Zhang, Y. (2020). Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *Journal of Proteome Research*, 19(4), 1351–1360.