



Penambatan Senyawa Anti Virus sebagai Anti COVID-19 terhadap Enzim *Papain-Like Protease*

Saeful Amin^{1*}, Asti Juanti¹, Anindita Tri Kusuma Pratita¹, Salsabila Adlina²

¹Program Studi S1 Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Perjuangan Tasikmalaya

*Corresponding author: saeful_amin@stikes-bth.ac.id

Abstract

Papain-like protease is a cysteine protease enzyme that is effective in inhibitor the covid-19. The purpose of this study was to determine the interaction of antiviral compounds with the papain-like protease enzyme in covid-19 with the best bond-free energy value among the antiviral test compounds including ritonavir, ribavirin, remdesivir, oseltamivir, lopinavir, chloroquine, hydroxychloroquine, favipiravir, umifenovir in the research method using AutodockTools, Lipinski testing, visualization using Discovery Studio Visualizer software and molecular dynamics simulations from the docking result of antiviral test compounds against enzyme papain-like protease 3E9S the best free energy binding value of the antiviral compound was umifenovir with the lowest binding affinity value of -8.74 kcal/mol from the result of molecular dynamics, there is a match in amino acids and shows stability in the interaction of umifenovir compounds with the papain-like protease enzyme umifenovir compounds can be used as anti-covid-19 drugs.

Keywords: Anti virus, AutodockTools, Covid-19, Papain-Like Protease.

Abstrak

Papain-like protease merupakan enzim protease sistein yang efektif mampu menghambat virus covid-19. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui interaksi senyawa anti virus dengan enzim papain-like protease pada covid-19, dengan nilai energi bebas ikatan yang terbaik di antara senyawa uji anti virus ritonavir, ribavirin, remdesivir, oseltamivir, lopinavir, chloroquine, hydroxychloroquine, favipiravir, umifenovir. Metode penelitian ini menggunakan AutodockTools, pengujian Lipinski, visualisasi menggunakan software Discovery Studio Visualizer dan simulasi molecular dynamics dari hasil docking senyawa uji anti virus terhadap enzim papain-like protease 3E9S diperoleh nilai ikatan energi bebas terbaik pada senyawa anti virus yaitu umifenovir dengan nilai afinitas ikatan terendah -8,74 kkal/mol dari hasil molecular dynamics terdapat kecocokan pada asam amino dan menunjukkan stabil pada interaksi senyawa umifenovir dengan enzim papain-like protease maka senyawa umifenovir dapat digunakan sebagai obat anti covid-19.

Kata kunci: Anti virus, Autodock Tools, Covid-19, Papain-Like Protease,.

PENDAHULUAN

Covid-19 merupakan virus yang dapat menular dan dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernafasan dan dapat mengakibatkan kematian. Gejala terkena virus covid-19 yaitu batuk, demam tinggi dan terjadinya pneumonia (Wu et al., 2020).

Papain-like protease merupakan enzim dengan struktur menyerupai *carica papaya* yang memiliki *sistein*, *histidin* dan *asparagine* dengan kemampuan yang efektif untuk

menghambat virus covid-19 pada *poliprotein* virus dan menekan kekebalan tubuh. (Petushkova & Zamyatnin, 2020).

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi senyawa anti virus dengan enzim *papain-like protease* pada covid-19 melalui penambatan *molekular* untuk memprediksi sifat makromolekul protein dalam mengidentifikasi struktur gugus fungsi yang aktif agar berinteraksi dengan gugus fungsi lainnya dengan membentuk ikatan yang stabil.



BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah enzim SARS-CoV-2 (*papain-like protease*) dengan kode pdb 7JN2, 7KOK, 3E9S dan senyawa anti virus.

Alat

Alat yang digunakan merupakan perangkat keras yaitu komputer dengan sistem operasi *window 10* dan spesifikasi *AMD Athlon Gold 3150U Radeon Graphics* dengan CPU @2,40 GHz of RAM (*Random Access Memory*) 4 GB dan perangkat lunak berbasis web PDB (*Protein Data Bank*), *PubChem*, *Lipinski*, kemudian *MarvinSkecth*, *AutodockTools version 1.5.6*, *Software Discovery Studio Visualizer* dan program *MOE (Molecular Operating Environment) v.2009*.

Metode

Preparasi Enzim

Enzim covid-19 (*papain-like protease*) diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) dan kemudian disimpan dalam format *pdb* kemudian dilakukan preparasi yaitu pemisahan dari ligan alaminya, dengan penghapusan molekul pelarut dan penambahan hidrogen

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan untuk mendapatkan metode yang dapat dipercaya yaitu dengan menggunakan *AutodockTools*. protein enzim yang telah diunduh kemudian dipilih ligan alaminya untuk proses validasi *docking*, parameter validasi yang diamati yaitu *RMSD (Root Mean Square Deviation)* dikatakan valid apabila nilai *RMSD* kurang dari ≤ 2

Preparasi Ligan

Struktur ligan disalin menggunakan *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam bentuk dua dimensi kemudian dilakukan optimasi geometri pada ligan diprotonasi dengan pH 7,4 dan ligan dapat disimpan pada format file *mrz* kemudian dilakukan

Conformational search dan disimpan hasil pencarian konfirmasi dengan format file *pdb*.

Pengujian Lipinski (Drug Scan)

Pengujian *drug scan* dilakukan pada senyawa Anti virus menggunakan software *Marvin Skecth* dengan mengikuti *Lipinski's rule of five*. Tujuannya untuk melihat probabilitas absorpsi sistemik secara kualitatif dalam penggunaan kandidat obat secara oral, parameter yang digunakan yaitu berat molekul $<500\text{g/mol}$, lipopilitas <5 , donor ikatan hidrogen <5 , aseptor donor ikatan hidrogen <10 , dan *refractor* molar antara 40-130.

Docking Senyawa Uji Terhadap Enzim Target

Docking senyawa uji dilakukan menggunakan *AutodockTolls* lalu dimasukkan senyawa uji dan protein target yang telah dipilih ligan alaminya, kemudian *grid box*-nya diatur dan disesuaikan dengan yang telah dipakai pada proses validasi. Hasil yang diperoleh dari proses *docking* tersebut adalah nilai energi bebas *Gibbs* (ΔG)/*binding affinity* dari senyawa uji.

Visualisasi Hasil Docking

Hasil *docking* antara senyawa uji dengan protein target kemudian diubah dalam format *pdb* kemudian divisualisasikan menggunakan *Discovery Studio Visualizer* untuk melihat dan menganalisis interaksinya dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi.

Simulasi Molecular Dynamics

Simulasi dinamika molekul kompleks ligan uji protein diperoleh dari *docking*, dengan menggunakan perangkat lunak *MOE*. Sistem simulasi melibatkan pengaruh temperatur dan pelarut serta menggunakan *solvasi Born*, suhu simulasi yang digunakan 310°K.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahap awal pada penambatan *molecular* adalah penyiapan ligan alami protein enzim, yang akan digunakan dalam penambatan



molecular. Pemilihan enzim berdasarkan penyakit yang diteliti untuk diuji sehingga didapatkan pengobatan penyakit pada tahap ini. Enzim tersebut diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Didapatkan Enzim dari PDB dengan kode 7JN2, 7KOK, 3E9S yang termasuk ke dalam enzim Covid-19 atau SARS COV-2 (Rachmania, 2019).

Enzim yang diunduh dari laman PDB umumnya memiliki struktur yang masih mengandung pelarut (air) dan residu lain sehingga dilakukan preparasi. Hal tersebut menyebabkan ligan alami terpisah dari pelarut (air dan residu lainnya). (Wardaniati & Azhari 2018).

Validasi *docking* untuk mengetahui kemiripan antara ligan kristalografi dengan ligan yang telah dilakukan optimasi sehingga diketahui layak atau tidaknya metode *docking* yang digunakan. Parameter validasi yang dihasilkan berupa kemiripan dua buah struktur yang diukur berdasarkan jarak atom sejenis. Metode yang digunakan dikatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 2 angstrom. Pada proses validasi ini dibandingkan antara posisi ligan alami sebelum diuji dan setelah diuji secara eksperimental dengan posisi ligan yang sama (*ligan copy*).

Untuk memperoleh metode yang valid maka dilakukan pengaturan *grid-box* dan didapat hasil validasi metode *docking* seperti tampak pada Gambar 1.

Semakin kecil nilai RMSD posisi ligan *copy* dengan ligan asli akan semakin mirip sehingga akan semakin baik metode yang digunakan pada validasi metode *docking*. Selanjutnya *docking* senyawa uji terhadap enzim target. Analisis senyawa uji dengan enzim dapat dilihat melalui skor berupa nilai energi bebas (ΔG)/*binding affinity* dan nilai konstanta inhibisi (*ki*) yang merupakan hasil dari *Autodock*. Nilai energi bebas (ΔG)/*binding affinity* merupakan

ukuran kemampuan obat untuk dapat berikatan dengan enzim. Parameter kestabilan konfirmasi antara ligan dengan enzim yang saling berinteraksi akan berada pada kondisi energi paling rendah yang menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil. Semakin kecil nilai energi bebas (ΔG)/*binding affinity* maka afinitas antara enzim dengan ligan akan semakin tinggi, sebaliknya jika semakin besar nilai energi bebas (ΔG)/*binding affinity* maka afinitas dengan enzim akan semakin rendah (Arwansyah & Sumaryada, 2014).

Berdasarkan Tabel 2. ligan alami 5-amino-2-methyl-N-[(1R)-1naphthalen-1-ylethyl] benzamide menghasilkan energi ikatan sebesar -8,34 kkal/mol. Pada 9 senyawa uji terdapat interaksi dengan enzim yang menghasilkan nilai energi ikatan lebih kecil dibandingkan dengan ligan alaminya yaitu senyawa uji Umifenovir dengan nilai energi bebas/*binding affinity* -8,74 kkal/mol, maka dapat diprediksikan bahwa senyawa uji tersebut memiliki aktivitas sebagai anti covid-19.

Hasil pengujian lipinski menggunakan parameter *Lipiski's rule of five* yaitu berat molekul <500 g/mol, lipolilitas <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, dan *refractori* molar antara 40-130.

Berdasarkan data pada Tabel 3. menunjukkan dari hasil *drug scan* sebanyak 9 senyawa obat terdapat 6 senyawa obat yang tidak memenuhi aturan *Lipiski's rule of five*. Senyawa obat yang tidak memenuhi *Lipiski's rule of five* yaitu lopinavir, remdesivir, ritonavir, umifenovir, favipiravir, dan ribavirin, sedangkan untuk 3 senyawa obat lainnya memenuhi persyaratan *Lipiski's rule of five*. Berdasarkan hasil uji *drug scan* senyawa obat yang tidak memenuhi parameter *Lipiski's rule of five* berat molekul >500 Da, yaitu lopinavir dengan berat molekul 628, remdesivir berat molekul 602, ritonavir berat molekul 720 maka senyawa obat



tersebut tidak dapat menembus membran sel. Berat molekul yang besar akan terikat kuat pada protein plasma sehingga akan mudah terperangkap dalam kompartemen plasma. Parameter *Lipiski's rule of five* nilai $\log P > 5$ akan berinteraksi lebih mudah menembus lapisan lipid bilayer dan terdistribusi luas di dalam tubuh. Hal ini menyebabkan sensitivitas ikatan ligan akan meningkat sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Semakin kecil nilai $\log P$ ligan akan cenderung larut dalam air dan akan bersifat hidrofilik, namun nilai $\log P$ tidak boleh negatif karena menyebabkan ligan tidak mampu melewati membran lipid bilayer. Senyawa obat yang memiliki nilai $\log P > 5$ yaitu ritonavir 5,90; umifenofir 5,17; ribavirin -3,01; favipiravir-1,18. Parameter *Lipiski's rule of five* ikatan akseptor > 10 yaitu remdesivir 13, ritonavir 11. Semakin tinggi donor ikatan hidrogen dan akseptor maka akan semakin tinggi energi yang dibutuhkan pada proses absorpsi.

Berdasarkan hasil uji *drug scan* yang memenuhi syarat parameter senyawa obat yaitu chloroquine, hidroxychloroquine, dan oseltamivir dengan berat molekul chloroquine 319; $\log P$ 4,03; jumlah donor ikatan hidrogen 1; jumlah akseptor 3; *Refactori Molar* 93,92; Hidroxychloroquine memiliki berat molekul 335,5; $\log P$ 3,01; jumlah donor ikatan hidrogen 2; jumlah akseptor 4; *Refactori Molar* 95,34. Berat molekul oseltamivir 312; $\log P$ 1,28; jumlah donor ikatan hidrogen 3; jumlah akseptor 6; *Refactori Molar* 84,15. Senyawa obat yang memenuhi *Lipiski's rule of five* akan memenuhi bioavailabilitas yang baik namun tidak semua senyawa memiliki aktivitas yang baik memenuhi *Lipiski's rule of five*.

Hasil visualisasi menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* dapat dilihat interaksi dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi. Pengamatan interaksi residu asam amino dihasilkan dari interaksi senyawa uji dengan enzim yang ditunjukkan dengan garis

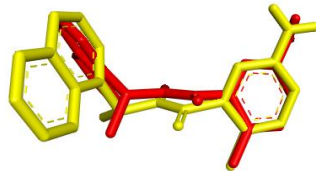
putus-putus mendeskripsikan interaksi yang terjadi pada senyawa uji dan enzim. Struktur senyawa uji dapat dilihat ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik dalam bentuk 2 dimensi dengan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer* di antaranya sebagaimana terlihat pada Tabel 4.

Simulasi *molecular dynamics* dilakukan pada salah satu kandidat uji yang terbaik berdasarkan hasil analisis yaitu senyawa umifenovir dengan enzim 3E9S. Analisis dinamika pada simulasi *molecular dynamics* dilakukan dengan menggunakan program MOE. Simulasi tersebut menggunakan *solvasi Born* di mana sistem eksplisit protein secara alami dikelilingi oleh pelarut oleh karena itu energi yang dihasilkan dipengaruhi oleh interaksinya dengan sistem solvasi. Parameter yang digunakan yaitu adanya interaksi antara atom yang terikat secara kovalen satu sama lain dan adanya kecocokan asam amino dan dengan hasil *docking*.

Berdasarkan Tabel 5. senyawa umifenovir pada sebelum dan sesudah dilakukan *molecular dynamics* memiliki 1 kesamaan residu asam amino. Jumlah residu asam amino setelah dilakukan *molecular dynamics* menjadi lebih sedikit dibandingkan dengan sebelum dilakukan *molecular docking*. Hal ini dikarenakan terjadinya perubahan konfirmasi pada ligan dengan protein yang dipacu oleh suhu dan pelarut pada sistem simulasi *molecular dynamics*. Kemudian dilakukan analisis plot Ramachandran untuk mengidentifikasi stabilitas protein dengan menilai kualitas stereokimia suatu model protein atau enzim. Penilaian tersebut didasarkan pada daerah terlarang pada plot Ramachandran ditunjukkan dengan Lingkaran merah untuk residu non glisin lebih kecil dari 15% sedangkan daerah yang diizinkan ditandai dengan segitiga coklat, dan daerah yang sangat diizinkan ditandai dengan silang berwarna hijau. Daerah terlarang $< 15\%$ dan daerah sangat diizinkan $> 50\%$.

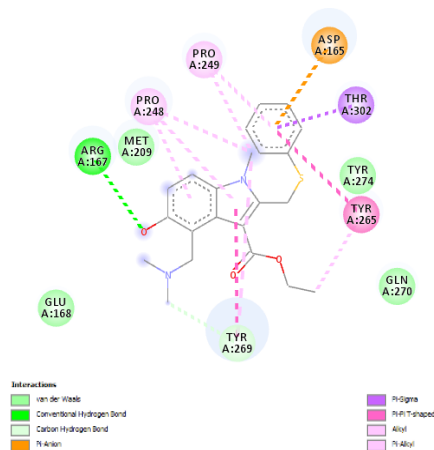
Berdasarkan Gambar 3. menunjukkan visualisasi senyawa umifenovir setelah dilakukan MD dengan menghasilkan nilai residu non glisin lebih kecil dari syarat yaitu 11,70%; sedangkan pada daerah sangat

diizinkan dihasilkan nilai lebih besar dari syarat yaitu 69,86% sehingga senyawa umifenovir tersebut dapat dinyatakan stabil.

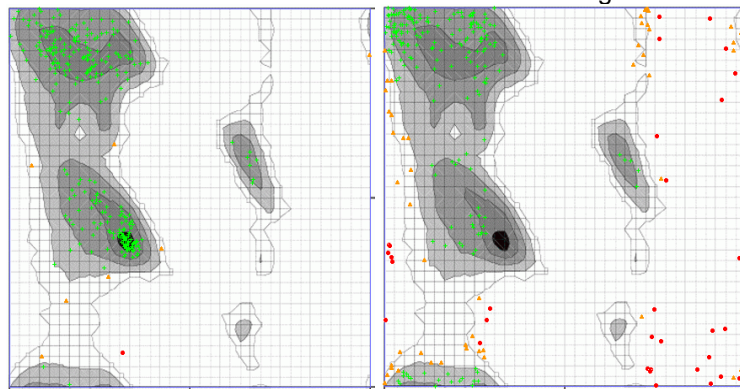


Gambar 1. Validasi *docking* 3E9S RMSD (1,97Å)

Keterangan: Tumpang Tindih Ligan asli (kuning) dengan Ligan *Copy* (merah) menggunakan *Software Discovery Studio Visualizer*.



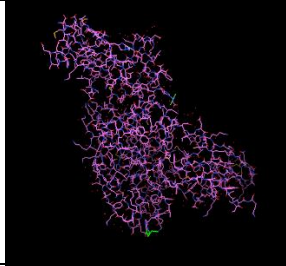
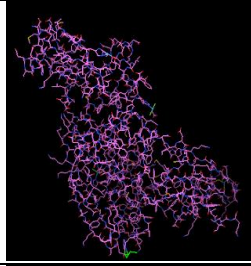
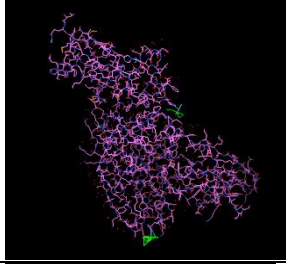
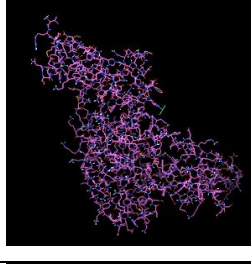
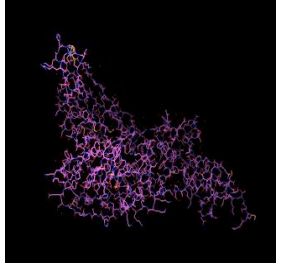
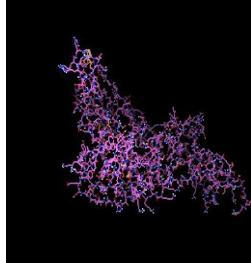
Gambar 2. Visualisasi interaksi antara umifenovir dengan enzim 3E9S



<p>The chart is color-coded for your convenience:</p> <ul style="list-style-type: none"> Black/Dark Grey/Light Grey represent Highly Preferred Conformations. Delta ≥ -2 White with Black Grid represents preferred conformations. $-2 > \Delta \geq -4$ White with Grey Grid represents questionable conformations. Delta < -4 Highly Preferred observations shown as GREEN Crosses: 197 (69.858%) Preferred observations shown as BROWN Triangles: 52 (18.440%) Questionable observations shown as RED Circles: 33 (11.702%) Not Shown: 4 Total: 283 	<p>The chart is color-coded for your convenience:</p> <ul style="list-style-type: none"> Black/Dark Grey/Light Grey represent Highly Preferred Conformations. Delta ≥ -2 White with Black Grid represents preferred conformations. $-2 > \Delta \geq -4$ White with Grey Grid represents questionable conformations. Delta < -4 Highly Preferred observations shown as GREEN Crosses: 197 (69.858%) Preferred observations shown as BROWN Triangles: 52 (18.440%) Questionable observations shown as RED Circles: 33 (11.702%) Not Shown: 4 Total: 282
--	--

Gambar 3. Visualisasi sebelum dan setelah *Molecular Dynamics* pada enzim 3E9S

Tabel 1. Preparasi Enzim *Papain-like protease*

No.	Kode Enzim	Sebelum preparasi	Setelah preparasi
1	7JN2		
2	7KOK		
3	3E9S		

Tabel 2. Hasil nilai *binding affinity* (kcal) senyawa uji dengan enzim *papain-like protease*

	Ligan Alami	3E9S	Ki (μ M)
	5-amino-2-methyl-N-[(1R)-1 naphthalen-1-ylethyl] benzamide	-8,34	0,76
	Senyawa Uji		
1.	Ritonavir	-0,26	643,93
2.	Ribavirin	-6,95	8,07
3.	Remdesivir	-3,11	5,29
4.	Oseltamivir	-7,63	2,56
5.	Lopinavir	-6,42	19,72
6.	Chloroquine	-6,30	24,12
7.	Hydroxychloroquine	-6,21	27,97
8.	Favipiravir	-4,66	383,23
9.	Umifenovir	-8,74	0,39



Tabel 3. Hasil pengujian *drug scan* menurut *Lipiski's rule of five*

No.	Nama Senyawa	Parameter				
		Berat Molekul (<500)	Lipofilisitas (<5)	Donor Ikatan Hydrogen (<5)	Akseptor Ikatan Hydrogen (<10)	Refactori Molar (40-130)
1.	Chloroquine	319,50	4,03	1	3	93,92
2.	Favipiravir	157,00	-1,18*	3	5	33,96
3.	Hidroxychloroquine	335,50	3,01	2	4	95,34
4.	Lopinavir	628,00*	4,32	4	9	179,53*
5.	Oseltamivir	312,00	1,28	3	6	84,15
6.	Remdesivir	602,00*	2,31	5	13*	149,83*
7.	Ribavirin	244,00	-3,01*	5	8	51,54
8.	Ritonavir	720,00*	5,90*	4	11*	196,89*
9.	Umifenovir	476,00	5,17*	1	4	121,63

Keterangan: Parameter yang ditandai* adalah parameter yang tidak memenuhi *Lipiski's rule of five*

Tabel 4. Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik pada Ligan alami 3E9S

No.	Nama Senyawa	(ΔG) (kcal/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
1	5-amino-2-methyl-N-[(1R)-1 naphthalen-1-ylethyl] benzamide	-8,34	ASP-165, GLN-270, GLU-168	GLY-164, TYR-269, LEU-163, TYR-274, MET-209, TYR-265, ARG-167, PRO-249, THR-302, ASP-303, SER-246, PRO-248, ALA-247
2	Ritonavir	-0,26	ARG-167, TYR-274, GLU-168	TYR-265, THR-302, PRO-249, ALA-247, SER-246, MET-209, PRO-248, ASP-165, TYR-269, GLY-164, LEU-163, GLN-270
3	Ribavirin	-6,95	ASP-165, GLY-267, TYR-269, TYR-265, PRO-249	ASN-268, CYS-271, GLY-272, LEU-163, GLY-164, TYR-274, GLN-270
4	Remdesivir	-3,11	ASP-165	THR-302, GLY-164, GLU-168, GLN-270, LEU-163, ARG-167, PRO-248, TRY-269, TYR-274, MET-209, PRO-249, TYR-265
5	Oseltamivir	-7,63	ALA-247, TYR-274	TYR-269, LEU-163, PRO-248, GLN-270, GLY-164, GLY-272, CYS-271, TYR-265, ASP-165, ARG-167, MET-209, THR-302, PRO-248, VAL-168, ASP-303, SER-246
6	Lopinavir	-6,42	GLN-270, ASP-165	ASN-268, GLY-267, PRO-249, GLU-168, LYS-158, GLY-164, TYR-265, LE-163, THR-302, MET-209, ARG-167, SER-246, ASP-303, TYR-274, PRO-248, TYR-269
7	Chloroquine	-6,9	ASP-165, TYR-269	LYS-158, ARG-167, LYS-158, GLY-164, LEU-163, GLN-270, GLY-272, TYR-265, THR-302, THR-274, MET-209, PRO-248
8	Hydroxychloroquine	-6,21	TYR-269, ASP-165, GLN-270	GLY-164, LEU-163, MET-209, PRO-248, PRO-249, GLY-267, ASN-268, THR-302, THR-265, TYR-274
9	Favipiravir	-4,66	ASP-303, ARG-167, ASP-165, THR-302	MET-244, VAL-166, SER-246, MET-209, ALA-247, PRO-248, PRO-249, TYR-265, TYR274
10	Umifenovir	-8,74	ARG-167, TYR-269	PRO-249, ASP-165, THR-302, TYR-274, TYR-265, GLN-270, GLU-168, MET-209, PRO-248

Tabel 5. Hasil *docking* residu asam amino dan hasil simulasi *molecular dynamics*

Sebelum <i>Molecular Dynamics</i>			Setelah <i>Molecular Dynamics</i>			Jumlah kecocokan asam amino
Senyawa	Ikatan hydrogen	Ikatan hidrofobik	Senyawa	Ikatan hydrogen	Ikatan hidrofobik	
Umifenovir	ARG-167, TYR-269	ASP-165, THR-302, TYR-274 , TYR-265, GLN-270, GLU-168, MET-209, PRO-248, PRO-249	Umifenovir	TYR-274 , HIS-276	THR-275	1

Keterangan : Cetak tebal menunjukkan kesamaan pada asam amino

KESIMPULAN

Hasil penelitian dapat disimpulkan dari 9 senyawa uji anti virus sebagai Anti Covid-19 yang di *docking* dengan enzim *Papain-like protease* menghasilkan senyawa uji terbaik yaitu umifenovir dengan energi bebas -8,74 kkal/mol sehingga senyawa uji umifenovir mampu berperan sebagai anti virus dalam menghambat protein target dengan baik dan stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriani. (2018). Prediksi Senyawa Bioaktif Dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*, 1, 6–11.
- Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2019). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Current Biochemistry*, 1, 11–19.
- Kurnia, S. N., & Ruswanto. (2019). Studi Komputasi Senyawa 1,3-bis(methylsulfinyl) benzene dengan Metode Simulasi Dinamika Molekuler pada Aplikasi GROMACS 2019. 1–6.
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi Docking Molekuler Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen ? *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.33084/jsm.v2i1.215>
- Petushkova, A. I., & Zamyatnin, A. A. (2020). Papain-like proteases as coronaviral drug targets: Current inhibitors, opportunities, and limitations. *Pharmaceuticals*, 13(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ph13100277>
- Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skринing Virtual Dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (Cdk 4). *Media Farmasi*, 16(1), 21–40. <https://doi.org/10.12928/mf.v16i1.12101>
- Ruswanto. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazine Pada Mycobacterium Tu berculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reduktase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135–141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). *In silico study of the active compounds in bitter melon (Momordica charantia L) as antidiabetic medication*. 8(2), 177–194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>

- Ruswanto, Wulandari, W. T., Rahayu, S. S., Mardaningrum, R., & Hidayati, N. D. (2019). Studi In Silico dan Bioaktivitas Senyawa Turunan N'-Benzoylisonicotinohydrazine (4-methyl, 4-chloro dan 3,5-dinitro) Pada Mycobacterium Tuberculosis (H37RV) Bakteri Gram Positif Serta Bakteri Gram Negatif. *Pharmacoscript*, 2(2), 1–12.
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2019). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16–20. <https://doi.org/10.24198/cna.v4.n1.10443>
- Susanti, N. M. P. ., Saputra1, D. P. D., Hendrayati, P. L., Parahyangan, I. P. D. N., & Swandari, I. A. D. G. (2018). Molecular Docking Sianidin dan Peonidin sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 7(1), 28–33. <https://doi.org/10.24843/jfu.2018.v07.i01.p04>
- Wardaniati, I., & Azhari Herli, M. (2018). Studi Molecular Docking Senyawa Golongan Flavonol Sebagai Antibakteri. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 1(2), 20–27. <https://doi.org/10.36341/jops.v1i2.489>
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). International Journal of Infectious Diseases. *Journal of Infections*, 94, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jiid.2020.03.004>