



## Indonesian marine active compound as main protease inhibitor of SARS-CoV-2: molecular docking study

### Senyawa aktif kelautan Indonesia sebagai *inhibitor protease* utama SARS-CoV-2: studi *molecular docking*

Mohamad Reski Manno\*, Dwi Utami

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia

\*Corresponding author: [ikhymanno97@gmail.com](mailto:ikhymanno97@gmail.com)

#### Abstract

**Background:** Many natural and synthetic treatments are used to help the COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) patient's recovery, but the effectiveness of inhibiting this virus still needs to be studied further.

**Objective:** To predict whether chondroitin sulfate compounds in sea cucumbers have antiviral activity in COVID-19.

**Methods:** The antiviral activity of chondroitin sulfate was tested on COVID-19 based on its interaction with the 6LU7 and 2GTB proteins, which are the main proteases (M pro) found in COVID-19, using the molecular docking method *in silico*. The research stages were the preparation of the 6LU7 and 2GTB protein structure databases, the preparation and optimization of the 3D chondroitin sulfate structure using the Biovia Discovery Studio application, and the validation of the molecular docking and chondroitin sulfate docking methods on the 6LU7 and 2GTB proteins using the Autodock 4.2 application.

**Results:** Chondroitin sulfate has a higher affinity and forms hydrogen bonds with 6LU7 protein with an affinity value for the 6LU7 receptor (-9.5 kcal/mol) with RMSD I.b. (0.000) and RMSD u.b. (0.000) compared to 2GTB protein, which has a lower affinity, namely the affinity value of the 2GTB receptor (-7.7 kcal/mol) with RMSD I.b. (0.000) and RMSD u.b. (0.000).

**Conclusion:** Based on the results of molecular docking studies, chondroitin sulfate has potential as an antiviral activity because it has affinity with 6LU7 and 2GTB proteins, which can inhibit the infection pathway of the COVID-19 virus.

**Keywords:** COVID-19, chondroitin sulfate, 6LU7 and 2GTB receptors, molecular docking

#### Intisari

**Latar belakang:** Banyak pengobatan secara alami atau pun sintetik yang digunakan untuk membantu kesembuhan pasien COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) tetapi efektifitas dalam menghambat virus ini masih perlu untuk dikaji lebih dalam lagi.

**Tujuan:** Untuk memprediksi suatu hubungan aktivitas senyawa kondroitin sulfat pada teripang pasir sebagai antivirus pada COVID-19.

**Metode:** Dilakukan uji aktivitas kondroitin sulfat sebagai antivirus pada COVID-19 berdasarkan interaksinya pada protein 6LU7 dan 2GTB yang merupakan *protease* utama (M pro) yang ditemukan pada COVID-19, menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah penyiapan database struktur protein 6LU7 dan 2GTB, preparasi dan optimasi struktur 3D kondroitin sulfat menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio, serta validasi metode *molecular docking* dan *docking* kondroitin sulfat pada protein 6LU7 dan 2GTB menggunakan aplikasi Autodock 4.2.

**Hasil:** Kondroitin sulfat memiliki afinitas yang lebih tinggi dan membentuk ikatan hidrogen dengan protein 6LU7 dengan nilai afinitas untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dibandingkan dengan protein 2GTB yang memiliki afinitas yang lebih rendah yaitu dengan nilai afinitas reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000).

**Kesimpulan:** Berdasarkan hasil penelitian *molecular docking*, kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

**Kata kunci:** COVID-19, kondroitin sulfat, reseptor 6LU7 dan 2GTB, *molecular docking*

## 1. Pendahuluan

COVID-19 merupakan wabah penyakit yang menginfeksi saluran pernafasan pada manusia. Wabah ini tidak hanya terjadi di Indonesia, melainkan terjadi di hampir di seluruh negara di dunia WHO (*World Health Organization*) melaporkan bahwa data global per 15 Juli 2020, sebanyak 13.150.645 kasus terkonfirmasi di 215 negara terjangkit, dengan total kasus kematian telah mencapai 574.464 jiwa. Di Indonesia sendiri, Kementerian Kesehatan RI melaporkan data per 1 Juli 2020 sebanyak 78.572 kasus terkonfirmasi positif dengan kasus kematian mencapai 3.710 jiwa di 464 kabupaten/kota terjangkit (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Wabah ini pertama kali dilaporkan muncul di Wuhan, China pada Desember 2019, yang membunuh 1800 orang dan menginfeksi lebih dari 70.000 orang pada hari pertama pandemi (Shereen *et al.*, 2020). Secara resmi WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global dan mengklasifikasikannya sebagai darurat internasional pada 11 Maret 2020 (Stahel, 2020). WHO menyatakan bahwa wabah ini disebabkan oleh corona virus dengan strain baru yang disebut SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2*) (Lai *et al.*, 2020).

Pada Januari 2020, pemerintah China telah memastikan bahwa virus ini dapat menyebar dari manusia ke manusia. Virus ini dapat ditularkan melalui *airborne droplet* dari batuk, bersin dan kontak (Li *et al.*, 2020). Corona virus memiliki kemampuan bertahan yang cukup baik dalam keadaan kering, bahkan ditemukan kasus dimana virus bermutasi dalam tubuh manusia sehingga memiliki kemampuan penyebaran yang sangat kuat dan infeksius (Burhan, 2020). COVID-19 menjadi wabah yang meresahkan dikarenakan penyebarannya yang terjadi dengan sangat cepat melalui kontak antara manusia dengan manusia. Sehingga jumlah penderita terkonfirmasi secara drastis meningkat dalam waktu yang singkat. Dengan demikian, dibutuhkan pemahaman yang intensif mengenai virus corona serta cara menanggulangnya agar angka penyebaran tidak semakin meningkat. Berbagai pengobatan telah digunakan untuk membantu kesembuhan pasien tetapi efektifitas dalam menghambat virus ini masih perlu untuk dikaji lebih dalam mengenai permasalahan penanggulangan dan pencegahan COVID-19 ini.

Saat ini, obat yang spesifik untuk mengobati COVID-19 belum ditemukan. Berbagai penelitian dilakukan oleh banyak pihak untuk mencari obat yang ampuh untuk membunuh virus corona jenis baru ini. Sehingga dibutuhkan terapi khusus yang efektif dalam menghambat virus ini. Hal tersebut mendorong banyak peneliti untuk melakukan riset lebih lanjut untuk menemukan senyawa obat baru yang poten dan aman untuk menghambat kerja enzim protease COVID-19. Teripang pasir merupakan salah satu hasil biota laut yang dapat dijadikan sebagai sumber senyawa bioaktif yang

berpotensi sebagai senyawa antivirus karena kandungan kondroitin sulfat yang dipercaya sebagai penghambat virus (Darmananda, 2002). Oleh karena itu dilakukan *molecular docking* yang merupakan metode komputasi untuk memprediksi suatu hubungan apakah senyawa tersebut mempunyai aktifitas antivirus sebelum diujikan. Percobaan dengan *docking* molekul ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis senyawa kimia kondroitin sulfat yang terdapat pada teripang pasir terkait aktifitasnya sebagai antivirus dalam menghambat jalur infeksi virus COVID-19 pada reseptor 6LU7 dan 2GTB.

## 2. Metode

### 2.1 Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada *docking* molekuler ini adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 64 bit Intel Core i3-6006U (2.0 GHz, 3MB L3 Cache) RAM 4.00 GB, Program *docking* Autodock 4.2 pada OS WIN10, Autodock Vina dan Biovia Discovery Studio (BDS) serta LigPlot + v2.2.

Bahan yang digunakan pada *docking* molekuler adalah struktur kristal protease utama COVID-19 (pdb id: 6LU7 ) dan struktur kristal peptidase utama virus corona SARS (pdb id: 2GTB) yang di unduh dari <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> serta struktur tiga dimensi kondroitin sulfat yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> yang dibuat dan dipreparasi menggunakan program Biovia Discovery Studio (BDS).

### 2.2 Preparasi protein dan ligan

Preparasi protein 6LU7 dan 2GTB dilakukan dengan cara yaitu dengan memilih protein dalam bentuk yang aktif yang berikatan dengan *native ligand* yang tersedia pada (RSCB.pdb) atau Protein Data Bank. Kemudian dilakukan pemisahan antara protein dan *native ligand* menggunakan program Biovia Discovery Studio untuk menyediakan (*pocket/cavity*) untuk mengetahui bentuk kantung dan koordinat kantung sebagai bahan *docking* dan kemudian diperoleh struktur protein 6LU7 dan 2GTB tanpa ikatan air dan ligan. Untuk preparasi ligan dan protein dilakukan dengan menggunakan AutoDock Tools secara manual sehingga didapat ligan dan protein dalam format.pdbqt. Selain itu, disiapkan pula file konfigurasi.

### 2.3 Validasi metode docking

*Docking* terhadap *native ligand* dilakukan untuk mencari konformasi 3D *native ligand* terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran *grid box* dari

binding site pocket dalam satuan angstrom (Vina) atau number of points (AutoDock). Konformasi hasil *docking* yang diperoleh disejajarkan dengan konformasi *native ligand* hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil penelitian sebelumnya, nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 5, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik.

#### 2.4 *Docking kondroitin sulfat pada protein 6LU7 dan 2GTB*

Senyawa uji kondroitin sulfat yang telah dioptimasi dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang telah dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan program Autodock 4.2 dengan *grid box* hasil validasi. Penentuan *grid box* dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada *active site* dari reseptor dengan menggunakan *software* Autodock Tools. Data hasil pembuatan *grid box* yang diperoleh berupa *spacing* dalam satuan angstrom, ukuran (x,y, dan z) dan nilai *center grid box* (x,y, dan z). Data kemudian disimpan dalam *file* config.txt. Setelah itu dilakukan proses penambatan molekul dengan vina dijalankan melalui *command prompt*. Hasil analisis akan menunjukkan nilai *binding affinity* (kcal/mol) dan nilai RMSD atau senyawa dengan konformasi dan energi ikatan terendah untuk berikatan dengan protein target.

#### 2.5 *Visualisasi senyawa hasil docking*

Visualisasi interaksi antara senyawa ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio dan program LigPlot + v2.2.

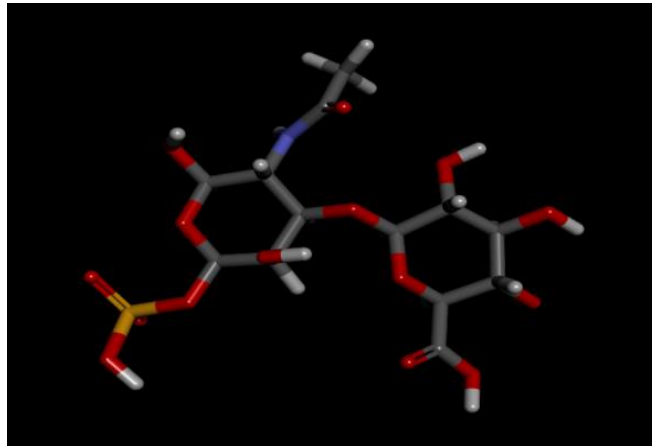
#### 2.6 *Analisis hasil simulasi docking*

Analisis penambatan ligan dengan parameter berupa berupa struktur ligan, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik yang terbentuk serta nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) pada masing-masing molekul ligan. Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dengan reseptor. Interaksi yang terjadi antara kondroitin sulfat dengan protein 6LU7 dan 2GTB dilihat dari jenis ikatan yang terbentuk antara kondroitin dengan protein target.

### 3. Hasil dan pembahasan

*Docking* merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.*, 2010). Preparasi protein 6LU7 dan 2GTB dilakukan dengan memisahkan protein dengan *native ligand* sehingga

tersedia ruang (*pocket/cavity*) yang nantinya digunakan saat proses *docking* kondroitin sulfat pada protein tersebut. Makromolekul dipreparasi agar didapatkan protein tanpa ligan dan air dengan perangkat lunak Discovery Studio. Hasil dari proses preparasi protein ini adalah struktur protein tanpa *native ligand* dan dengan *native ligand* yang disimpan dalam bentuk *file* pdb.



**Gambar 1.** Penampakan hasil preparasi ligan kondroitin sulfat pada Biovia Discovery System (BDS)

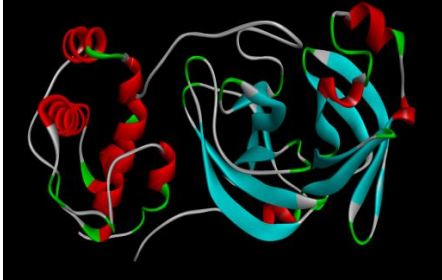
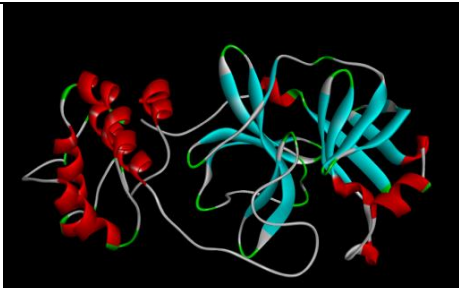
Ligan uji yang digunakan berupa kondroitin sulfat dimana merupakan glikosaminoglikan (GAG) tersulfatisasi yang tersusun atas rantai gula bercabang (N-asetilgalaktosamin dan asam glukuronat). Senyawa biasanya ditemukan menempel pada protein sebagai bagian dari senyawa proteoglikan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.

Tabel 1. menunjukkan struktur protein yang ditemukan di kantong situs aktif 6LU7 dan 2GTB. 6LU7 adalah protease (M pro) utama yang ditemukan pada COVID-19, yang telah terstruktur dan direposisi di PDB dan dapat diakses oleh publik mulai awal Februari 2020. 2GTB adalah protease utama yang ditemukan di CoV yang terkait dengan pernapasan akut yang parah Sindroma (SARS), yang dapat diakses di PDB dan disarankan menjadi target obat yang potensial 2019-nCov. Penelitian Xu, 2020 menyebutkan bahwa protease utama pada 2019-nCov memiliki 96% kesamaan dengan SARS.

Validasi metode *molecular docking* kembali dilakukan terhadap protein 6LU7 dan 2GTB tanpa *ligand* dengan *native ligand* yang telah dipisahkan sebelumnya menggunakan program Autodock 4.2. dengan menggunakan parameter validasi metode yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur eksperimental dengan struktur hasil *docking* pada protein (Lestari, 2015). Metode dikatakan valid apabila memperoleh nilai  $RMSD < 3$ , sehingga hasil validasi yang didapatkan

menunjukkan bahwa metode yang digunakan telah valid (Jain & Nicholls, 2008). Semakin kecil nilai RMSD yang didapatkan maka menunjukkan pose ligand yang semakin baik (Agistia *et al.*, 2013).

**Tabel 1.** Struktur target protein 6LU7 dan 2GTB

No	PDB ID	Makromolekul
1.	6LU7	
2.	2GTB	

Optimasi dilakukan untuk memperbaiki kekurangan yang ada dari data protein yang diunduh, antara lain perbaikan muatan dan residu serta penambahan hidrogen. Optimasi ini dibuat dan dipreparasi menggunakan program Biovia Discovery Studio (BDS). Berdasarkan proses *docking* akan diperoleh energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor androgen. ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga  $\Delta G$  interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekul pada ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen yang berkontribusi pada harga energi ikatan ( $\Delta G$ ) dari ligan-reseptor.

**Tabel 2.** Hasil penambatan reseptor 6LU7 dan ligan dengan menggunakan Comand. Prompt Autodock Vina.

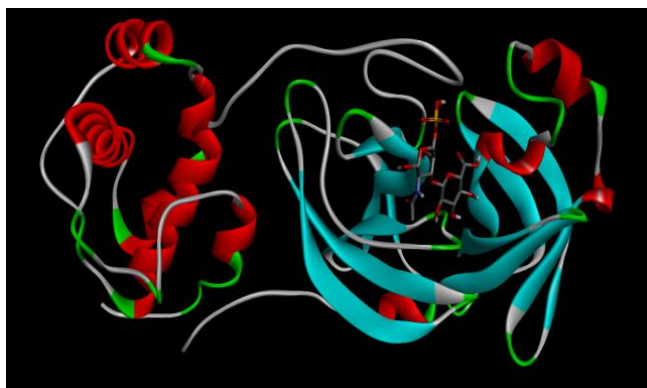
Mode	Affinity (kcal/mol)	Dist from best mode	
		RMSD l.b.	RMSD u.b.
1.	-7.7	0.000	0.000
2.	-7.6	18.700	21.746
3.	-7.5	29.128	31.643
4.	-7.5	18.523	20.433
5.	-7.4	28.423	29.799
6.	-7.3	27.892	30.069
7.	-7.1	35.194	38.650
8.	-7.1	28.066	29.997
9.	-7.0	20.118	22.238

**Tabel 3.** Hasil penambatan reseptor 2GTB dan ligan dengan menggunakan Comand. Prompt Autodock Vina.

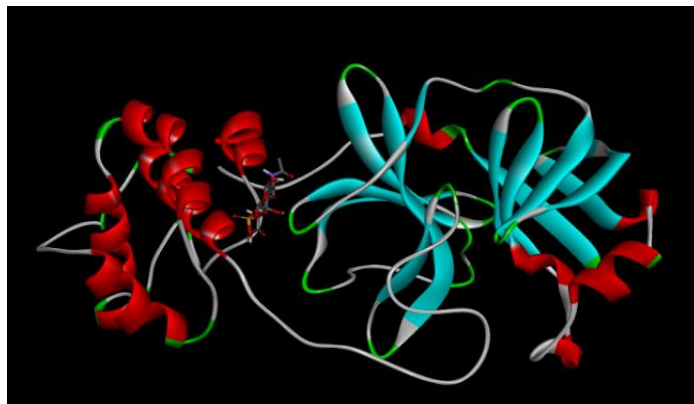
<i>Mode</i>	<i>Affinity</i> (kcal/mol)	<i>Dist from best mode</i>	
		RMSD l.b.	RMSD u.b.
1.	-9.5	0.000	0.000
2.	-8.2	3.035	5.798
3.	-8.1	3.876	7.582
4.	-8.0	24.209	26.328
5.	-7.8	4.076	5.270
6.	-7.7	1.883	2.050
7.	-7.7	2.953	5.965
8.	-7.2	23.452	26.002
9.	-7.2	23.518	27.420

Proses penambatan molekul pada *Comand Prompt* yang bertujuan untuk mencapai konformasi protein dan ligan yang optimal sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan untuk memperoleh konformasi paling stabil atau nilai ( $\Delta G$ ) yang paling negatif. Hasil penambatan reseptor 6LU7 dan ligan mempunyai nilai ligan *binding affinity* lebih baik dibanding hasil penambatan reseptor 2GTB dan ligan. Dengan nilai *affinity* untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD l.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dan untuk reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD l.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2 dan 3. Hal ini menunjukkan kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas yang tinggi sehingga mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

Hasil visualisasi tiga dimensi (3D) pada area penambatan ligan dan reseptor menunjukkan adanya ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang mana kedua senyawa tersebut memiliki nilai ikatan konformasi ( $\Delta G$ ) yang stabil seperti yang terlihat pada Gambar 2 dan 3.

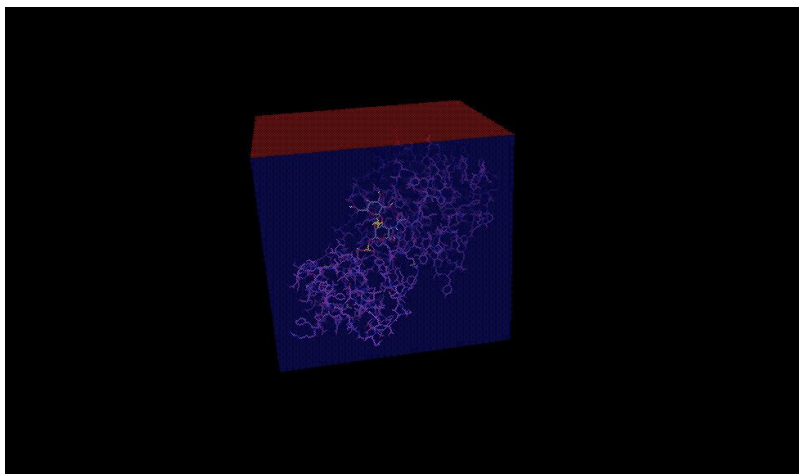


**Gambar 2.** Penampakan hasil penggabungan antara ligan-reseptor 6LU7 pada Biovia Discovery System (BDS)



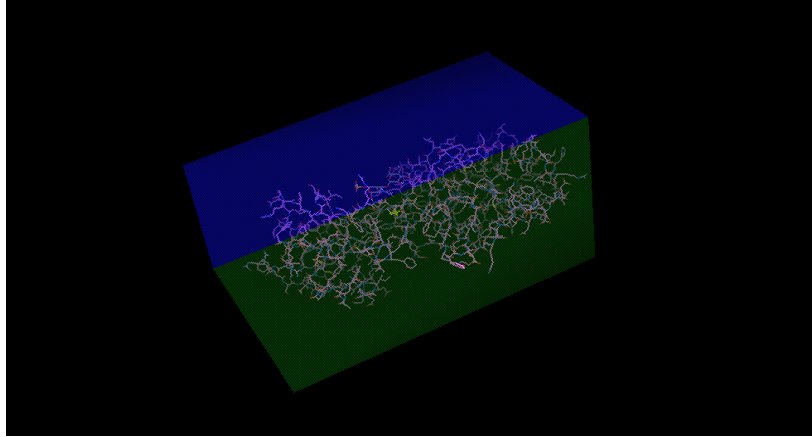
**Gambar 3.** Penampakan hasil penggabungan antara ligan-reseptor 2GTB pada Biovia Discovery System (BDS)

Pembuatan *Grid Box* dengan dimensi (76x82x98) yang ditandai sebagai *size x,y dan z* dan ukuran dari *center Grid Box* yaitu (-17.871, 20.321, dan 43.937) pada reseptor 6LU7 dan dimensi (126x78x72) yang ditandai sebagai *size x,y dan z* dan ukuran dari *center Grid Box* yaitu (4.49, 0.414, dan 13.467) pada reseptor 2GTB yang di tandai dengan *x, y, dan z* yang mana ligan dijadikan sebagai *centernya* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3 dan 4.



**Gambar 3.** Pembuatan *Grid Box* antara ligan-reseptor 6LU7

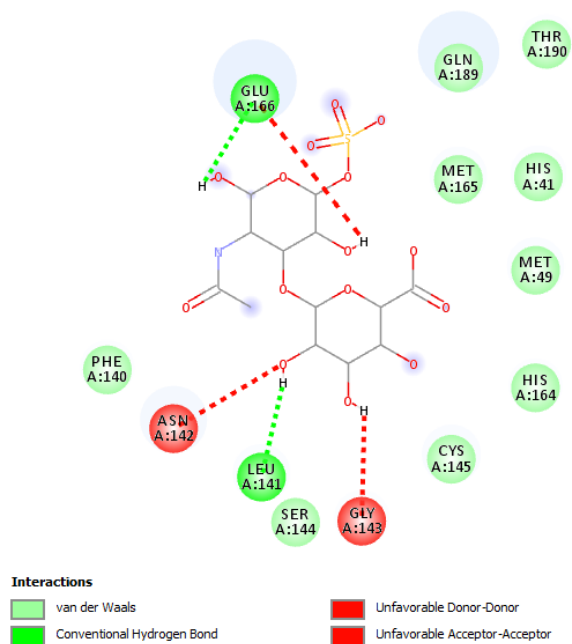




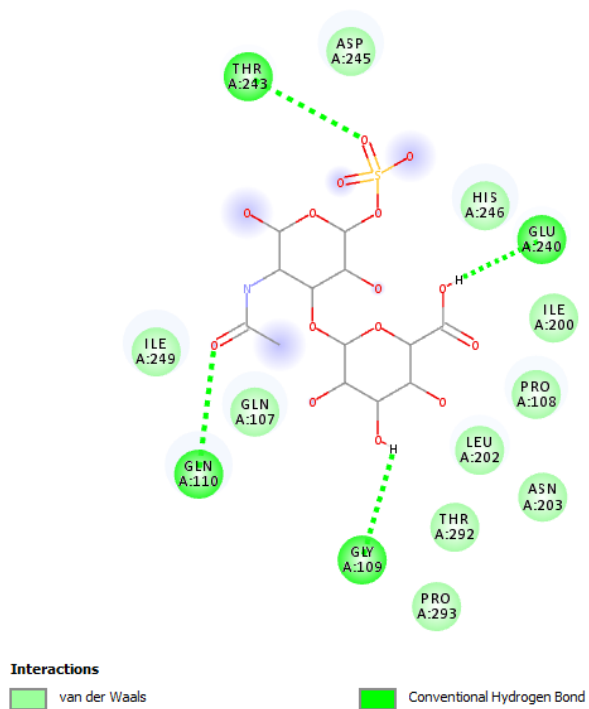
**Gambar 4.** Pembuatan *Grid Box* antara ligan-reseptor 2GTB

Jumlah prosesor yang digunakan sebanyak 4 yang telah disesuaikan dengan kemampuan prosesor komputer yang digunakan. Data hasil *docking* yang didapatkan antara lain beberapa bentuk atau pose ligan hasil perhitungan yang disimpan dalam bentuk *pdqt* serta data log energi ikatan (*binding affinity*) dalam satuan *kcal/mol* dan besaran RMSD yang dihasilkan dari pose ligan. Bentuk ligan yang dipakai ditentukan berdasarkan besaran RMSD hasil perhitungan. Bentuk ligan dengan RMSD terkecil (0,0) digunakan sebagai representasi bentuk interaksi antara ligan uji dengan protein. Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor yang diperoleh dari konformasi ligan dengan energi terkecil. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor semakin rendah. Hasil data seperti yang diperlihatkan pada Tabel 2 dan 3 yang menunjukkan nilai energi dari ligan dan reseptor yang diuji dengan menggunakan AutoDock.

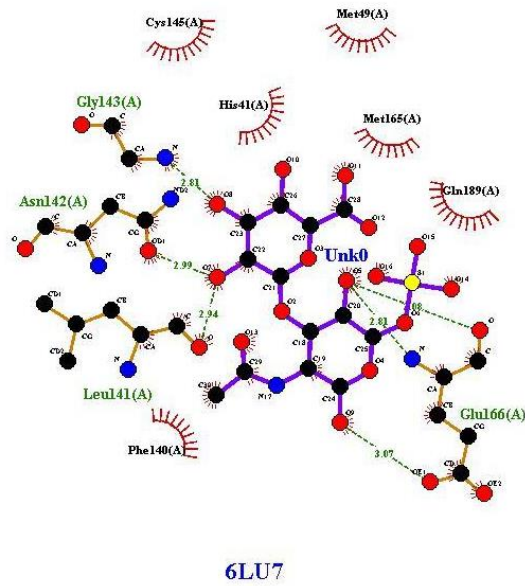
Hasil pengamatan yang dilakukan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio dan program LigPlot + v2.2. Visualisasi hasil dengan menggunakan Biovia Discovery Studio ditunjukkan pada Gambar 5 dan 6. Sedangkan untuk visualisasi hasil dengan menggunakan program LigPlot + v2.2 ditunjukkan pada Gambar 7 dan 8. Terlihat residu yang berinteraksi dengan ligan uji. Selain itu, hasil visualisasi menunjukkan adanya ikatan Van der Waals dan ikatan hidrogen. Energi ikatan menunjukkan afinitas antara kondrotin sulfat dengan protein tersebut, semakin kecil energi ikatan yang diperoleh maka semakin stabil ikatan yang terbentuk (Laksmiani *et al.*, 2016).



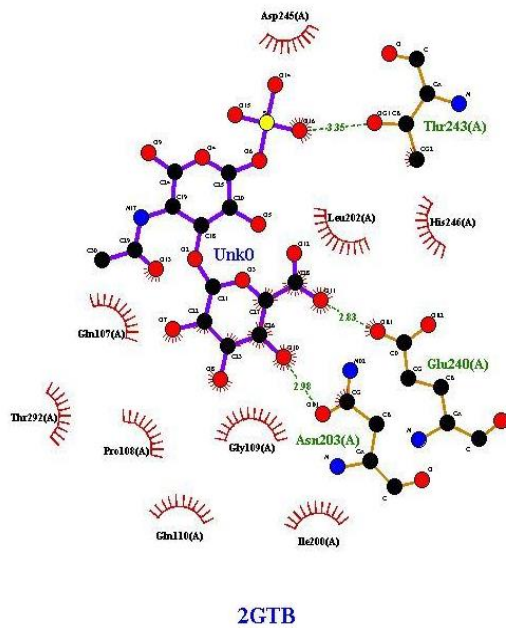
**Gambar 5.** Penampakan struktur ligan-reseptor 6LU7 dengan menggunakan Biovia Discovery Studio.



**Gambar 6.** Penampakan struktur ligan-reseptor 2GTB dengan menggunakan Biovia Discovery Studio.



**Gambar 7.** Penampakan struktur ligan-reseptor 6LU7 dengan menggunakan program LigPlot+ v2.2.



**Gambar 8.** Penampakan struktur ligan-reseptor 2GTB dengan menggunakan program LigPlot+ v2.2.

Berdasarkan nilai energi ikatan yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dan membentuk ikatan hidrogen dengan protein 6LU7 dan 2GTB. Ikatan yang terjadi antara kondroitin sulfat dan protein 6LU7 dan 2GTB mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian *molecular docking*, ligan kondroitin sulfat yang bekerja pada reseptor 6LU7 mempunyai nilai *binding affinity* lebih baik dibanding dengan ligan kondroitin sulfat yang bekerja pada reseptor 2GTB. Dengan nilai *affinity* untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dan untuk reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000). Kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

#### Daftar pustaka

- Agistia D.D., Purnomo H., Tegar M., & Nugroho A.E. (2013). Interaksi Senyawa Aktif Dari *Aegle Marmelos Correa* Sebagai Anti Inflamasi Dengan Reseptor Cox-1 dan Cox-2. *Traditional Medicine Journal*, 18(2), 80–87.
- Burhan E. (2020). Coronavirus yang Meresahkan Dunia. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 70(2), 1–3. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.70.2-2020-170>
- Darmananda S. (2002). Sea Cucumber. *Portland Oregeon*. URL <http://www.itmonline.org/arts/seacuke.htm>
- Girija C.R., Karunakar P., Poojari C.S., Begum N.S., & Syed A.A. (2010). Molecular Docking Studies of Curcumin Derivatives with Multiple Protein Targets for Procarcinogen Activating Enzyme Inhibition. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 3(6), 200–203. <https://doi.org/10.4172/jpb.1000140>
- Jain A.N., & Nicholls A. (2008). Recommendations for Evaluation of Computational Methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22, 133–139. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Situasi Terkini Perkembangan Novel Coronavirus (COVID-19). <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-15-juli-2020/#.XxEzR2YRWMo> (diakses 15 Juli 2020).
- Lai C., Shih T., Ko W., Tang H., & Hsueh P. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and The Challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Laksmiani N.P.L., Paramita N.L.P.V., & Wirasuta I.M.A.G. (2016). In Vitro and In Silico Antioxidant Activity of Purified Fractions From Purple Sweet Potato Ethanolic Extract. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(8), 177–181.
- Lestari T. (2015). Studi Interaksi Senyawa Turunan 1, 3-Dibenzoiltiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), 163–169.
- Li C., Zhao W., He C., Wu D., Yue Y., & Chen Y. (2020). COVID-19 Prevention and Control Strategies for Psychiatric Hospitals. *Psychiatry Research*, 289, 112935. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112935>
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 24:91-98.
- Stahel, P.F. (2020). How to Risk-stratify Elective Surgery During The COVID-19 Pandemic?. *Patient Safety in Surgery*. 14(8) :1-4.
- Xu Y.(2020). Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. *Trends Microbiol*. 28(4):239-240