

ANALISIS IN-SILICO PENGHAMBATAN MAIN PROTEASE (M^{PRO}) PADA SARS-CoV-2 OLEH SENYAWA AKTIF TEH HIJAU (*Camelia sinensis*)

IN-SILICO ANALYSIS: THE INHIBITION OF THE SARS-CoV-2 MAIN PROTEASE BY ACTIVE COMPOUNDS FROM GREEN TEA (*Camelia sinensis*)

Rosario Trijuliamos Manalu^{1*}, Harfiana Safitri¹, Hesti Paramita Sari¹, Rheamanda Devina¹, Irnawati¹, Eni Asmarizah Liliwana¹

¹Fakultas Farmasi Institut Sains Dan Teknologi Nasional

*Corresponding Author Email : rio@istn.ac.id

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v8i2.548>

ABSTRAK

COVID-19 adalah penyakit pernapasan akibat virus yang menyebabkan keadaan darurat kesehatan global dan diumumkan sebagai penyakit pandemi oleh Organisasi Kesehatan Dunia. Kurangnya molekul obat tertentu atau strategi pengobatan untuk melawan penyakit ini membuatnya semakin parah. Oleh karena itu, molekul obat yang efektif sangat dibutuhkan untuk melawan COVID-19. Protease utama (Mpro) dari SARS CoV 2, komponen kunci dari replikasi virus ini, dianggap sebagai target utama pengembangan obat anti-COVID-19. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah senyawa yang ada di dalam tumbuhan *Camellia sinensis* berpotensi sebagai obat COVID-19. Jenis penelitian adalah *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Hasil studi ini menunjukkan bahwa dari 8 senyawa aktif, CG (Catechin gallat) dan ECG (Epicatechin gallate) menunjukkan potensi untuk diteliti lebih lanjut, karena potensi aktivitasnya lebih kuat dibandingkan dengan senyawa pembanding Remdesivir, dengan score masing-masing -111,407 dan -111.391. Selain itu juga melakukan visualisasi residu setiap senyawa yang ada pada tumbuhan *Camellia sinensis* dengan Reseptor SARS-CoV-2 menggunakan Webserver PLIP. Sebanyak 5 senyawa aktif dari tanaman *Camellia sinensis* disaring melalui penapisan berdasarkan parameter Lipinski's Rule of Five dan prediksi ADMET menggunakan pkCSM. Potensi inhibisi SARS-CoV-2 oleh Catechin gallat dan Epicatechin gallat dari penelitian ini memiliki potensi sebagai alternative pengganti remdesivir dalam menghambat main protease SARS-CoV-2 atau berpotensi sebagai kandidat obat anti-COVID-19.

Kata Kunci: In-Silico, Main Protease, Teh Hijau, SARS-CoV-2

ABSTRACT

COVID-19 is a viral respiratory disease causing a global health emergency and was declared a pandemic disease by the World Health Organization. Lack of certain drug molecules or treatment strategies to fight this disease makes it worse. Therefore, effective drug molecules are needed to fight COVID-19. The main protease (Mpro) of SARS CoV 2, a key component of this viral replication, is considered a major target for the development of anti-COVID-19 drugs. The purpose of this study was to determine whether the compounds in the *Camellia sinensis* plant have the potential to act as a drug for COVID-19. This type of research is *in silico* using the molecular docking method. The results of this study indicate that of the 8 active compounds, CG (Catechin gallat) and ECG (Epicatechin gallate) show the potential for further investigation, because their potential activity is stronger than the comparison compound Remdesivir, with scores of -111,407 and -111,391, respectively. In addition, they also visualized the residues of each compound in the *Camellia sinensis* plant with the SARS-CoV-2 receptor using the PLIP Webserver. A total of 5 active compounds from the *Camellia sinensis* plant were screened based on Lipinski's Rule of Five parameters and ADMET prediction using pkCSM. The potential inhibition of SARS-CoV-2 by Catechin gallat and Epicatechin gallate from this study has the potential as an alternative to remdesivir in inhibiting the main protease of SARS-CoV-2 or as a potential anti-COVID-19 drug candidate.

Keywords: In-Silico, Main Protease, Green tea, SARS-CoV-2

PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, jenis pneumonia baru muncul di Wuhan, Provinsi Hubei dan wabah ini mengejutkan dunia (Rothan & Byrareddy, 2020). Dalam waktu kurang dari sebulan, penyakit ini telah menyebar ke banyak provinsi lain di China, Thailand, Jepang dan Korea Selatan (Huang et al., 2020). Virus ini sementara dinamakan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Kemudian, Komite Internasional untuk Klasifikasi Virus (ICTV) menamai virus SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020), sedangkan Covid-19 adalah nama penyakit yang disebabkan virus tersebut yang tergolong dalam genus *Betacoronavirus* (subgenus *Sarbecovirus*) dari keluarga *Coronaviridae* (ICTV, 2020).

Gejala penyakit ini terutama meliputi demam, batuk, sakit tenggorokan, pilek dan kesulitan bernapas (Chen et al., 2020). Hingga saat ini, tidak ada molekul obat atau terapi khusus yang dikembangkan untuk memerangi COVID-19. Mempertimbangkan faktor risiko yang terkait dengan infeksi virus ini, molekul obat yang efektif sangat dibutuhkan untuk pengobatan yang efektif dan untuk membatasi penularan penyakit ini (Chan et al., 2020).

Tumbuhan telah menjadi sumber utama obat-obatan pada bidang kesehatan karena adanya bahaya/efek samping penggunaan obat kimia sintetik. Permintaan global meningkat untuk obat berbahan herbal yang memungkinkan, untuk itu ulasan ini menekankan pada tanaman lokal Indonesia sebagai tanaman obat yang berpotensi untuk digunakan dalam pencegahan penyebaran COVID-19 baik yang memiliki kemampuan sebagai imun booster, misalnya adalah teh hijau. Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan minuman yang banyak dikonsumsi setelah air mineral, dan memiliki efek pencegahan kanker secara *in vivo*. Polifenol pada teh hijau dipercaya dalam studi epidemiologi maupun studi klinis sebagai pencegahan kanker. Konsumsi harian polifenol dalam teh hijau banyak dilakukan di beberapa negara salah satunya di Indonesia. Pada satu dekade terakhir, terdapat banyak penelitian epidemiologi yang difokuskan pada efek polifenol terhadap kesehatan (Koech et al., 2014).

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan tanaman asli Indonesia yang dimanfaatkan daunnya untuk memproduksi teh. Salah satu jenis teh yang populer digunakan sebagai minuman yang berkhasiat untuk kesehatan

adalah teh hijau. Teh hijau merupakan jenis teh yang memiliki potensi farmakologi antara lain sebagai antikanker, imunodulator, antivirus, antibakteri, antioksidan dan antiinflamasi (Fitriansyah et al., 2016). Kandungan *epigallocatechin gallate* pada teh hijau disinyalir mampu meningkatkan sistem imun tubuh. Teh hijau mengandung senyawa flavonoid seperti flavonol, *flavones*, flavanol, *isoflavone*, antosianin, dan *catechin*. Selain itu teh hijau juga mengandung minyak esensial, tanin, kafein, vitamin dan pigmen seperti klorofil dan karotenoid (Kusmita et al., 2015).

Teh hijau (*Camellia sinensis*) juga mengandung delapan katekin monomer asli atau senyawa polifenol dan lainnya adalah epigallocatechin gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), galocatechin-3gallate (GCG), galocatechin (GC), catechin gallate (CG), catechin (C), epicatechin (EC), dan epicatechin gallate (ECG) (Ai et al., 2019). Polifenol/katekin teh hijau ini adalah senyawa yang menjanjikan dalam menunjukkan aktivitas antivirus. Mereka menunjukkan aktivitas antivirus terhadap berbagai virus manusia termasuk influenza, hepatitis B, hepatitis C, virus herpes simpleks dan HIV. Polifenol ini bahkan aktif melawan virus dengue (DENV), virus Chikungunya (CHIKV) dan virus Zika (ZIKV) (Carneiro et al., 2016).

Berdasarkan latar belakang ini, penulis tertarik dengan melakukan penelitian senyawa aktif pada teh hijau terhadap hubungannya dengan main protease SARS-CoV-2 (Covid-19).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan berdasarkan metode *computer-aided drug design* secara molecular docking menggunakan reseptor *main protease* dengan kode PDB 3LU7. Senyawa uji yang digunakan adalah senyawa dari tanaman teh hijau serta obat pembanding remdesivir dan ritonavir. Molecular docking digunakan untuk memprediksi kompleks ligan dengan reseptor yang menghasilkan *score* docking. Kemudian hasil *score* senyawa aktif teh hijau dibandingkan dengan remdesivir dan ritonavir. Jika *score docking* senyawa aktif teh hijau lebih rendah dibanding dengan ligan pembanding maka dapat diprediksi senyawa tersebut baik dibandingkan sebagai anticovid.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah Notebook dengan spesifikasi RAM 4GB, 64 bit, *operation system* Windows 10. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan PLANTS, Yasara view, MarvinSketch, Pubchem, PDB dan Poseview

Bahan

Bahan penelitian yang digunakan adalah senyawa dari Teh Hijau seperti epigallocatechin gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), galocatechin-3gallate (GCG), galocatechin (GC), catechin gallate (CG), catechin (C), epicatechin (EC), dan epicatechin gallate (ECG). Sedangkan ligan perbandingan adalah suatu ligan yang terdapat bersama reseptor seperti N3 (ligan aktif) .

Metode

Persiapan Struktur Protein

Persiapan protein target dilakukan dengan pengunduhan protein 6LU7 melalui website (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) kode PDB: 6LU7. Protein dipisahkan dari pelarut dan ligan atau residu dengan menggunakan *software* YASARA (edit>delete>residu). Penghilangan molekul air (edit>delete.water) dan penambahan hydrogen (edit>add>hydrogen to all). Hasil tersebut disimpan dengan nama protein dalam format .mol2. (Purnomo, 2011)

Preparasi Struktur Ligan

Struktur ligan diunduh pada situs (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam bentuk 2D. Protonasi pada pH 7,4 dengan menggunakan *software* MarvinSketch, data yang diperoleh disimpan dalam format .mrv, file tersebut dibuka kembali dan dilakukan pencarian konformasi sebanyak 20 struktur lalu disimpan dengan format .mol2 (*Calculation>conformation>conformer*).

Validasi Docking Molekuler

Validasi dilakukan untuk menentukan nilai *root mean square deviation* (RMSD) menggunakan program YASARA (*Analyze>RMSD>Molecule*) dengan memasukkan native ligan dan reseptor dengan format .mol2. Sebuah protokol dapat diterima apabila RMSD heavy atom kurang dari 2.0 Angstrom.

Penambatan Molekul dengan PLANTS 1.1.

Docking dilakukan pada system operasi Windows, hasil preparasi ligan dan protein dipindahkan dalam format .mol2. Pada langkah selanjutnya untuk mencari sisi pengikatan didapat dengan perintah "plants – mode bind ref_ligand.mol2 5 protein.mol2". Untuk menjalankan proses docking dimasukkan perintah "plants –mode screen pc_6lu7.txt. Hasil *docking* dapat dilihat pada terminal dengan memasukkan perintah "cd results" dilanjutkan dengan "more bestranking.csv".

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ligan asli, ligan perbandingan, dan ligan dari senyawa aktif dari tanaman teh hijau yang terdiri dari: epigallocatechin gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), galocatechin-3gallate (GCG), galocatechin (GC), catechin gallate (CG), catechin (C), epicatechin (EC), dan epicatechin gallate (ECG).

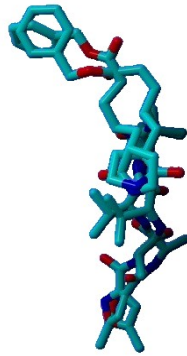
Masing-masing senyawa ligan yang sifat-sifatnya sesuai dengan aturan Lipinski, dilakukan docking dengan protein 6LU7. Preparasi sampel ligan dengan cara menyiapkan senyawa aktif dari tanaman teh hijau dalam bentuk 3D dengan format pdb menggunakan *software* MarvinSketch 5.2.5.1 (Usman Sumo Friend Tambunan, 2012)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode Docking

Pada penelitian ini, target protein yang digunakan adalah *main protease SARS-CoV-2* yang terdapat dalam PDB dengan ID 6LU7. Untuk validasi docking dilakukan pemisahan antara protein target dan ligan alami. Berdasarkan proses validasi *docking* diperoleh nilai RMSD 1.9571 Amstrong (Gambar 1), dimana jika nilai RMSD < 2 Amstrong menunjukkan bahwa semakin kecil kesalahan dalam perhitungan, sehingga dapat dikatakan lebih akurat perhitungannya. Namun jika nilai RMSD > 2 Amstrong, maka terdapat adanya penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar sehingga hasil interaksi ligan dan reseptor secara *in silico* tidak digunakan sebagai acuan (Ferwadi et al., 2017).

Validasi docking pada protein dan ligan asli, dengan nilai RMSD tidak lebih dari 2 Amstrong, bahwa metode penambatan menggunakan *software* PLANTS memiliki presisi dan akurasi yang dapat diterima (Manalu et al., 2021)



Gambar 1. Validasi docking ligan native dengan nilai RMSD 1.9571 Amstrong.

Analisis Docking Ligan Uji dan Pembanding

Analisis ini dilakukan dengan menggunakan program PLANTS berdasarkan *score docking*. Docking adalah interaksi penambatan antara ligand dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein. Dalam proses ini akan diperoleh *score docking* yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Ligan dan reseptor yang saling berinteraksi

akan cenderung berada pada kondisi energy yang paling rendah, yang menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil *score docking* antara ligan dan reseptor akan semakin stabil (Kartasasmita et al., 2010). Ligan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa aktif dari tanaman teh hijau, sedangkan sebagai ligan pembanding merupakan Ritonavir dan Remdesivir.

Tabel 1. Rata-rata Skor *Docking* antara Ligan Pembanding dan Ligan Senyawa Aktif Teh Hijau dengan 6LU7 Menggunakan *Software PLANTS*

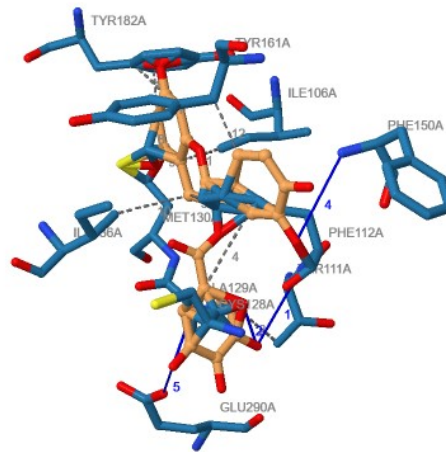
No	Ligan	Score Docking
1	Ligan Asli 6LU7	-121.440
2	Ligan Pembanding Ritonavir	-128.462
3	Ligan Pembanding Remdesivir	-111.173
4	EGCG (Epigallocatechin gallate)	-110.049
5	EGC (Epigallocatechin)	-100.061
6	GCG (Gallocatechin -3 gallate)	-110.038
7	GC (Gallocatechin)	-87.7711
8	CG (Catechin gallate)	-111.407
9	C (Catechin)	-87.2925
10	EC (Epicatechin)	-87.2899
11	ECG (Epicatechin gallate)	-111.391

Berdasarkan hasil *molecular docking* ligan uji menunjukkan bahwa senyawa Teh Hijau (*Camellia sinensis*) yang diperoleh tidak menunjukkan aktivitas penghambatan enzim M^{pro} , karena *score docking* yang diperoleh lebih besar dibandingkan dengan ligan alaminya. Namun CG (Catechin gallat) dan ECG (Epicatechin gallate) menunjukkan potensi untuk diteliti lebih lanjut, karena potensi aktivitasnya lebih kuat dibandingkan dengan senyawa pembanding Remdesivir, dengan *score* masing-masing -111,407 dan -111.391. Remdesivir adalah salah satu obat yang memiliki potensi untuk membloking infeksi virus (Naik et al., 2020). Mekanisme

kerja remdesivir dengan cara menghambat virus melalui penghentian transkripsi RNA

Visualisasi Hasil Docking

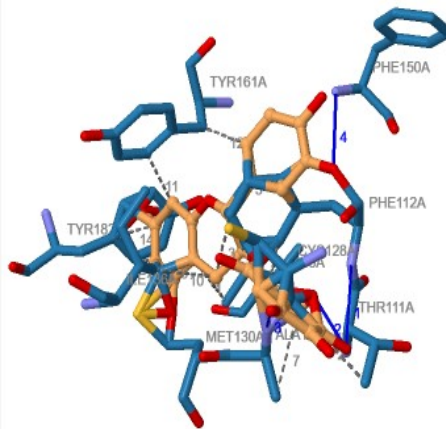
Hasil *molecular docking* senyawa CG dan ECG divisualisasikan dengan program *Protein.plus* yang bertujuan untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan residu asam amino dari reseptor SARS-CoV-2 yang dapat dilihat pada gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Visualisasi Docking ligan CG dengan reseptor

Pada gambar 2 dapat dilihat interaksi antara protein-ligan, yaitu protein dengan ligan Catechin gallat dengan residu asam amino sebanyak 14 asam amino melalui ikatan hidrogen sebanyak 5. Interaksi antara ligan Epicatechin galat pada gambar 3 dengan

residu asam amino sebanyak 14 asam amino melalui ikatan hidrogen sebanyak 4. Ikatan hidrogen merupakan interaksi yang dapat menstabilkan ikatan ligan dan reseptor yang dapat meningkatkan kestabilan konformasi (Rachmania et al., 2018).



Gambar 3. Visualisasi Docking ligan ECG dengan reseptor

Prediksi Lipinski Terhadap Senyawa Aktif Teh Hijau

Kemudian, prediksi sifat fisikokimia dari penerapan hukum lima Lipinski yaitu senyawa akan sulit diabsorpsi dan permeabilitasnya rendah apabila mempunyai; berat molekulnya lebih besar dari 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air ($\log P$) lebih besar dari +5; *hydrogen bond donors* lebih besar dari 5; *hydrogen bond acceptors* lebih besar dari 10 (Lipinski et al., 1997).

Lipinski's rule of five digunakan untuk mengevaluasi kemiripan senyawa dengan karakteristik obat oral yang memiliki aktivitas biologis pada manusia. Memasukkan Lipinski's Rule of Five sebagai parameter penapisan untuk mengevaluasi drug-likeness dan untuk menentukan apakah suatu senyawa memiliki fitur kimia dan fisik yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia (Lipinski, 2004).

Hasil skrining Lipinski disajikan ada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 2. Hasil skrining Lipinski Senyawa aktif Teh Hijau

Nama Struktur	Rumus Struktur	Berat Molekul	Log P	Jumlah Donor Ikatan H	Jumlah akseptor ikatan H
EGCG	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458	2.233	8	11
EGC	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	306	1.251	6	7
GCG	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	458	2.233	8	11
GC	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	292	0.000	0	7
CG	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442	2.527	7	10
C	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290	1.546	5	6
EC	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290	1.546	5	6
ECG	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442	2.527	7	10

Parameter tersebut penting untuk diperhatikan dalam pengembangan obat karena penapisan awal senyawa dengan parameter tersebut dapat meningkatkan keefektifan proses penemuan obat karena menghilangkan masalah terkait struktur yang berkaitan dengan profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa sejak tahap awal penemuan obat.

KESIMPULAN

Senyawa yang paling baik ditunjukkan oleh catechin gallat dan epicatechin gallat dengan *score docking* masing-masing -111,407 dan -111,391. Kedua senyawa ini memiliki potensi sebagai alternative pengganti remdesivir dalam menghambat main protease SARS-CoV-2 atau berpotensi sebagai kandidat obat anti-COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai, Z., Liu, S., Qu, F., Zhang, H., Chen, Y., & Ni, D. 2019. *molecules Effect of Stereochemical Configuration on the Transport and Metabolism of Catechins from Green Tea across Caco-2 Monolayers*. <https://doi.org/10.3390/molecules24061185>
- Carneiro, B. M., Batista, M. N., Braga, A. C. S., Nogueira, M. L., & Rahal, P. 2016. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology*, 496. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.06.012>
- Ferwadi, S., Gunawan, R., & Astuti, W. 2017. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2).
- Fitriansyah, N. S., Wiryas, S., & Hermayanti, C. 2016. Formulasi Dan Evaluasi Spray Gel Fraksi Etil Asetat Pucuk Daun Teh Hijau (*Camelia Sinensis* [L.] Kuntze) Sebagai Antijerawat. *Pharmacy*, 12(02).

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., M Poon, L. L., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (n.d.). 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*.

<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Kartasasmita, R. E., Herowati, R., Harmastuti, N., & Gusdinar, T. 2010. Quercetin Derivatives Docking Based On Study Of Flavonoids Interaction To Cyclooxygenase-2. *Indonesian Journal of Chemistry*, 9(2). <https://doi.org/10.22146/ijc.21545>

Koeh, R. K., Wanyoko, J., & Wachira, F. (2014). Antioxidant, antimicrobial and synergistic activities of tea polyphenols. *International Journal of Infectious Diseases*, 21. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.631>

Kusmita, L., Puspitaningrum, I., & Limantara, L. 2015. Identification, Isolation and Antioxidant Activity of Pheophytin from Green Tea (*Camellia Sinensis* (L.) Kuntze). *Procedia Chemistry*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.03.033>

Lipinski, C. A. 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. In

- Drug Discovery Today: Technologies* (Vol. 1, Issue 4, pp. 337–341). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 23, Issues 1–3, pp. 3–25). Elsevier Science B.V. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Manalu, R. T., Meheda, I. O., & Octaviani, C. 2021. *Penghambatan Aktivitas HMG-CoA Reductase dari Senyawa Aktif Jahe (Zingiber officinale): Studi In-Silico Inhibition of HMG-CoA Reductase Activity from Active Compounds of Ginger (Zingiber officinale): In-Silico Study*. 32–38.
- Naik, V. R., Munikumar, M., Ramakrishna, U., Srujana, M., Goudar, G., Naresh, P., Naveen Kumar, B., & Hemalatha, R. 2020. Remdesivir (GS-5734) as a therapeutic option of 2019-nCoV main protease-in silico approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1781694>
- Rachmania, R. A., Hariyanti, H., Zikriah, R., & Sultan, A. 2018. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(2). <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i2.7686>
- Rothan, H. A., & Byraredy, S. N. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. In *Journal of Autoimmunity* (Vol. 109, p. 102433). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Usman Sumo Friend Tambunan. 2012. In silico design of cyclic peptides as influenza virus, a subtype H1N1 neuraminidase inhibitor. *African Journal Of Biotechnology*, 11(52). <https://doi.org/10.5897/ajb11.4094>