

**STUDI SENYAWA BIOAKTIF TOKARAMID A DAN
TOKARAMID TG-0205221 SEBAGAI ANTI SARS-COV-2
DENGAN METODE *IN SILICO***

SKRIPSI

**CINDY WAN YIK SIN
A181010**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2022**

**STUDI SENYAWA BIOAKTIF TOKARAMID A DAN
TOKARAMID TG-0205221 SEBAGAI ANTI SARS-COV-2
DENGAN METODE *IN SILICO***

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**CINDY WAN YIK SIN
A181010**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2022**

**STUDI SENYAWA BIOAKTIF TOKARAMID A DAN
TOKARAMID TG-0205221 SEBAGAI ANTI SARS-COV-2
DENGAN METODE *IN SILICO***

**CINDY WAN YIK SIN
A 181 010**

Agustus 2022

Disetujui Oleh:

Pembimbing



Dr. apt. Hesti Riasari, M.Farm.

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Ku persembahkan karya penutup S1 ku ini untuk kedua orang tua dan kakakku yang sudah memperjuangkanku dengan penuh rintangan dan kesulitan hanya untuk menjadikanku seorang sarjana pada bidang yang aku sendiri kehendaki sedari dulu agar dapat mempelajari dan berkarya dalam dunia perobatan. Jasa kalian sungguh akan menjadi amal jariah yang tak terhitung budinya...

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit yang masih menginfeksi hingga 4,239 individu baru hingga 16 Juli 2022. Fakta bahwa masyarakat lebih memercayai obat-obatan dari alam mendukung penelusuran obat-obatan yang berasal dari alam terutama bahari karena peluang penemuannya sangat besar. Senyawa TG-0205221 hasil modifikasi Tokaramid A dari spons *Theonella mirabilis* dilaporkan memiliki potensi sebagai anti 3CL^{Pro} dari SARS-CoV-1 yang secara genomik memiliki kemiripan hingga 96% dengan SARS-CoV-2. 3CL^{Pro} merupakan target kerja anti COVID-19 yang paling prospektif. Eksplorasi dilakukan dengan prediksi ADMET, potensi aktivitas, dan juga penambatan molekuler dengan pembandingan nirmatrelvir. Berdasarkan prediksi ADMET, seluruh senyawa diprediksi dapat dikonsumsi secara oral, tidak toksik, namun senyawa uji dikategorikan pada toksisitas kelas 4 sehingga perlu pengawasan dosis. Dari prediksi aktivitas secara *Structure Activity Relationship* (SAR), potensi aktivitas tokaramid A dan tokaramid TG-0205221 untuk menginhibisi reseptor 3CL^{Pro} *human coronavirus* diprediksi sangat rendah dan rendah karena kemiripannya kurang baik, namun lebih baik daripada nirmatrelvir. Berdasarkan penambatan molekuler, potensi aktivitas anti 3CL^{Pro} SARS-CoV-2 dari seluruh ligan diprediksi cukup tinggi dan dapat diurutkan berdasarkan energi ikatnya (kkal/mol) menjadi nirmatrelvir (-10,28), tokaramid (-9.16), dan tokaramid TG-0205221 (-8,39). Standar *error* Program *AutoDock* 4 sebesar $\pm 2,52$ kkal/mol menunjukkan bahwa tokaramid A dan tokaramid TG-0205221 masih berpotensi sebagai anti SARS-CoV-2 yang setara dengan nirmatrelvir.

Kata Kunci: SARS-CoV, 3CL^{Pro}, obat, bahari, penambatan molekuler.

ABSTRACT

COVID-19 disease is still infecting 4,239 new individuals per July 16, 2022. People's beliefs in natural medicine supports the large chance searchings for marine drugs. TG-0205221, a structure modification of tokaramide A from sponge Theonella mirabilis was reported to have potential as an anti 3CL^{Pro} SARS-CoV-1 which genomically 96% similar to SARS-CoV-2. 3CL^{Pro} is the most prospective target. Exploration was carried out by predicting ADMET, activity potential, and molecular docking with nirmatrelvir as a comparator. Based on ADMET prediction, all compounds were predicted to be orally allowed, not toxic, and the tested compounds were categorized as class 4 toxicity so that dosage monitoring is needed. From the Structure Activity Relationship (SAR) activity prediction, and the tested compounds are predicted to have low and very low potential towards anti 3CL^{Pro} human coronaviruses because the similiraties are very low, but better then nirmatrelvir. Based on molecular docking, the anti-3CL^{Pro} SARS-CoV-2 activity of all ligands is predicted to be high and can be sorted based on their binding energy (kcal/mol) into nirmatrelvir (-10.28), tokaramide A (-9.16), and tokaramide TG-0205221 (-8.39). AutoDock 4 Program standard error of ± 2.52 kcal/mol shows that tokaramide A and tokaramide TG-0205221 may still be potential as anti SARS-CoV-2 that equal to nirmatrelvir.

Keywords: SARS-CoV, 3CL^{Pro}, drug, marine, molecular docking.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **Studi Senyawa Bioaktif Tokaramid A dan Tokaramid TG-0205221 sebagai Anti SARS-CoV-2 dengan Metode *In Silico***. Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia beserta seluruh civitas akademik yang telah menunjang segala aktivitas penulis selama masa studi,
2. Prof. Dr. apt. Aang Hanafiah W.S. selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis selama masa studi,
3. Dr. apt. Hesti Riasari, M.Si dan Ibu Umi Baroroh, S.Si M.Biotek selaku dosen pemimbing I dan II saya yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing dan memberikan kritik dan saran untuk keberjalanan penelien saya ini,
4. Mammy Reni, Koko Andy Wan dan seluruh Keluarga Besar Oma & HAMASA atas segala bentuk dukungan yang diberikan,
5. Sahabat-sahabat saya dan teman sejawatku yang selalu turut menemani, mengajarkan, mendukung dan mendoakan dan mewarnai kehidupan perkuliahan.

Penyusunan skripsi ini dilakukan dengan segala keterbatasan pengetahuan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan segala masukan berupa kritik dan saran yang membangun untuk lebih memantapkan kredibilitas penelitian ini sehingga dapat memberikan manfaat yang nyata.

Bandung, 16 Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR ISTILAH	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 <i>Coronavirus</i>	4
2.1.1 Struktur	5
2.1.2 SARS-CoV-1	7
2.1.3 SARS CoV-2	8
2.1.3.1 Target Kerja Obat	9
2.1.4 Karakterisasi Kemiripan Genom	11
2.2 Spons Laut Merah.....	12
2.2.1 Senyawa Tokaramid A	14
2.2.2 Senyawa Tokaramid TG-0205221.....	14
2.3 Nirmatrelvir	15

2.4 Lipinski <i>Rule of Five</i> (Ro5)	17
2.5 Prediksi Toksisitas dengan ProTox-II	18
2.6 Penambatan Molekuler (<i>Molecular Docking</i>)	18
2.6.1 Interaksi Hidrogen	19
2.6.2 Interaksi Hidrofobik	20
BAB III TATA KERJA	21
3.1 Alat	21
3.2 Bahan	21
3.3 Metode Penelitian	21
3.3.1 Data <i>Mining</i>	22
3.3.2 Prediksi ADME	23
3.3.3 Prediksi Toksisitas	23
3.3.4 Prediksi Potensi Aktivitas.....	23
3.3.5 Analisis Penambatan Molekul	24
3.3.5.1 Preparasi Protein.....	24
3.3.5.2 Validasi Metode Penambatan Molekul.....	24
3.3.5.3 Preparasi Ligan Uji	25
3.3.5.4 Penambatan Molekul Protein-Ligan	25
3.3.5.5 Analisis dan Visualisasi Hasil	25
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Data <i>Mining</i>	26
4.2 Prediksi ADME	27
4.3 Prediksi Toksisitas	29
4.4 Prediksi Potensi Aktivitas.....	31
4.5 Analisis Penambatan Molekul	33
4.5.1 Validasi Metode Penambatan Molekul.....	33
4.5.2 Analisis dan Visualisasi Hasil	35
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA..	40
5.1 Simpulan.....	40
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	52

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Data <i>Mining</i> Ligan Uji dan Ligan Pembanding.....	26
4.2 Prediksi ADME dan Penapisan Pemenuhan Aturan Ro5	29
4.3 Hasil Prediksi Toksisitas dan LD ₅₀	30
4.4 Hasil Validasi	34
4.5 Hasil Penambatan Ligan Uji Tokaramid A dan Tokaramid TG- 0205221 dengan Ligan Pembanding Nirmatrelvir	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Mekanisme Kerja Antivirus.....	10
2.2 Pohon Filogenetika Virus <i>Corona</i>	11
2.3 Konservasi M ^{Pro} di Permukaan Dimer dan Epitop antar Virus <i>Corona</i>	12
2.4 Spons Laut Merah (<i>Theonella mirabilis</i>)	13
2.5 Struktur 2D Tokaramid A	14
2.6 Struktur 2D Tokaramid TG-0205221	15
2.7 Struktur 2D Nirmatrelvir	17
3.1 Diagram Alir Metode Penelitian.....	22
4.1 <i>Mining</i> Struktur 2D Tokaramid A	27
4.2 <i>Mining</i> Struktur 2D Tokaramid TG-0205221.....	27
4.3 <i>Mining</i> Struktur 2D Nirmatrelvir.....	27
4.4 Prediksi Potensi Aktivitas berdasarkan <i>Structure Activity</i> <i>Relationship</i>	32
4.5 <i>Overlay</i> 7LMG.....	34
4.6 <i>Overlay</i> 7JKV	34
4.7 Interaksi 3D Nirmatrelvir dengan Reseptor 7JKV	38
4.8 Interaksi 2D Nirmatrelvir dengan Reseptor 7JKV	38
4.9 Interaksi 3D Tokaramid A dengan Reseptor 7JKV	38
4.10 Interaksi 2D Tokaramid A dengan Reseptor 7JKV	38
4.11 Interaksi 3D Tokaramid TG-0205221 dengan Reseptor 7JKV	38
4.12 Interaksi 2D Tokaramid TG-0205221 dengan Reseptor 7JKV	38
4.13 Interaksi 3D Nirmatrelvir dengan Reseptor 7LMG.....	39
4.14 Interaksi 2D Nirmatrelvir dengan Reseptor 7LMG.....	39
4.15 Interaksi 3D Tokaramid TG-0205221 dengan Reseptor 7LMG.....	39
4.16 Interaksi 2D Tokaramid TG-0205221 dengan Reseptor 7LMG.....	39
4.17 Interaksi 3D Tokaramid A dengan Reseptor 7LMG	39
4.18 Interaksi 2D Tokaramid A dengan Reseptor 7LMG	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Hasil Prediksi ADME Sistemik	52
2 Hasil Prediksi Toksisitas.....	55
3 Hasil Prediksi Aktivitas	58
4 Hasil Validasi Metode Penambatan Molekul	62
5 Hasil Penambatan Molekul.....	63

DAFTAR SINGKATAN

3CL ^{Pro}	<i>3 Cystein-Like Protease</i> Protease utama yang memotong poliprotein virus menjadi protein siap susun, bernama lain M ^{Pro}
ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i> Reseptor pada tubuh manusia
ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas Proses perjalanan obat didalam tubuh manusia
CLogP	<i>Computed Logarithm Partition</i> Nilai lipofilisitas yang dihasilkan secara komputasi
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> Penyakit yang disebabkan oleh <i>Novel Coronavirus 2019</i>
CTD	<i>Carboxy-Terminal Domain</i> Asam amino berulang yang mengatur transkripsi
EPIC	<i>Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19</i> Evaluasi inhibisi protease COVID-19
GFR	<i>Glomerulus Filtration Rate</i> Laju Filtrasi Glomerulus Ginjal
GHS	<i>Globally Harmonized System</i> Sistem klasifikasi toksisitas berdasarkan dosis
GPS	<i>Genomic Packaging Signal</i> Substrat RNA yang berfungsi untuk replikasi virus
HCoV	<i>Human Coronavirus</i> <i>Coronavirus</i> yang menginfeksi manusia
HE	<i>Hemagglutinin Esterase</i> Protein struktural tambahan yang berfungsi untuk memediasi ikatan dan menghancurkan reseptor asam sialik
HR	<i>High-Risk Patients</i> Pasien beresiko tinggi seperti adanya penyakit bawaan
IC ₅₀	<i>Inhibition Concentration 50% Sample</i> Konsentrasi yang menginhibisi 50% sampel

Ki	Konstanta Inhibisi Konsentrasi yang menginhibisi target
LD ₅₀	<i>Lethal Dose 50% Sample</i> Dosis yang menyebabkan kematian pada 50% sampel
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i> <i>Coronavirus</i> yang menyebabkan sindrom pernapasan yang muncul di Timur Tengah
M ^{Pro}	<i>Main Protease</i> Protease utama yang memotong poliprotein virus menjadi protein siap susun, bernama lain 3CL ^{Pro}
NSP	<i>Non-Structural Protein</i> Protein non-struktural
NTD	<i>Aminoterminal Domain</i> Reseptor terminal amino untuk <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
Pa	<i>Probability Activity/ Probability to be Active</i> Nilai peluang untuk aktivitas
PASS	<i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> Prediksi spektrum aktivitas untuk senyawa
PDB	<i>Protein Data Bank</i> Database protein
PL ^{Pro}	<i>Papain-Like Protease</i> Protease lain yang memotong poliprotein virus menjadi protein siap susun
RBD	<i>Receptor Binding Domain</i> Bagian dari virus yang berikatan dengan reseptor untuk menginsiasi pemasukan virus
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i> Nilai penyimpangan antara hasil dengan populasi
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> Materi genetik yang dimiliki oleh SARS-CoV
Ro5	<i>Lipinski Rule of Five</i>

S, M, E, N	4 aturan ADME untuk kebolehan obat oral <i>Spike, Membrane, Envelope, Nucleocapsid</i> Protein struktural dari virus
SAR	<i>Structure Activity Relationship</i> Hubungan struktur dengan aktivitas
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i> Virus Penyebab COVID-19
SMILES	<i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i> Bentuk teks dari senyawa kimia agar bisa diproses secara komputasi
SR	<i>Standard-Risk Patients</i> Pasien beresiko standar seperti tidak adanya penyakit bawaan
TMD	<i>Transmembran Domain</i> Reseptor transmembran untuk <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
TRS	<i>Transcriptional Regulatory Sequences</i> Susunan asam amino virus yang berfungsi untuk mengatur transkripsi
UDA	<i>Urtica Dioica Agglutinin</i> Sebuah lektin pengikat karbohidrat virus SARS-CoV
USAN	<i>United States Adopted Name</i> Perpustakaan senyawa obat oral yang diberi nama secara generik

DAFTAR ISTILAH

7JKV	Kode PDB untuk kompleks 3CL ^{Pro} SARS-CoV-2 dengan Ligan <i>Native</i>
7LMG	Kode PDB untuk kompleks 3CL ^{Pro} SARS-CoV-1 dengan Ligan <i>Native</i>
Afinitas	Kekuatan ikatan
<i>Binding Site</i>	Situs pengikatan di protein
<i>Civet</i>	Luwak
<i>Command Prompt</i>	Aplikasi penerjemah baris perintah yang tersedia di sistem operasi Windows
<i>Confidence Score</i>	Angka kepercayaan hasil
<i>Database</i>	Kumpulan informasi atau data yang biasanya disimpan secara elektronik secara terorganisir
Ektodomain	Domain protein membran yang meluas ke ruang ekstraseluler
Energi Ikat	Nilai kespontanan terjadinya suatu ikatan
Epitop	Area yang bersifat antigenik
Fenotip	Sesatu yang dapat terlihat seperti warna
Filogenetika	Gambaran klasifikasi yang menunjukkan hubungan kekerabatan suatu spesies dengan nenek moyang dan hubungan evolusioner antara organisme
<i>Full Genome</i>	Keseluruhan materi genetik lengkap
Fusi	Masuknya virus kedalam sel inang
Genom	Materi genetik
Identitas	Kemiripan identitas seperti asam amino alanin dan alanin yang sama sama alanin
<i>In Silico</i>	Teknologi komputasi
<i>In Situ</i>	Pelestarian di habitat aslinya
Inhibitor	Menghalangi
Kluster	Klasifikasi

Konformasi	Bentuk molekul pada ruang tiga dimensi
<i>Like Dissolves Like</i>	Melarutkan yang sejenisnya
<i>Lineage</i>	Garis keturunan
<i>Lipid Bilayer</i>	Lipid 2 lapis atau lapisan membran
Lipofilisitas	Kemampuan senyawa kimia untuk larut kedalam lemak, minyak, lipid, maupun pelarut non-polar
Penambatan Molekuler	Studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat berikatan satu sama lain
Permeabilitas	Kemampuan untuk menembus atau berpermeasi
Protease	Enzim yang memecah polyprotein menjadi protein-protein yang lebih sederhana
Server	Program komputer atau perangkat yang menyediakan fungsionalitas untuk klien
Sitokrom P4503A	enzim yang mengkatalis reaksi-reaksi metabolisme obat
Standar <i>Error</i>	Nilai penyimpangan
Superimposisi	Menumpangnindihkan posisi
Trimer	Kombinasi 3 molekul
Virion	Kesatuan unit virus lengkap
<i>Virtual Screening</i>	Metode komputasi yang digunakan untuk menemukan senyawa kandidat struktur desain obat dan pemodelan molekul melalui proses screening terhadap sebuah database senyawa kimia
Zoonosis	Penyakit yang dapat ditularkan dari hewan ke manusia ataupun sebaliknya

DAFTAR PUSTAKA

- Abou-Hussein, D.R., dan Youssef, D.T. 2016. "Mirabolides A and B; New Cytotoxic Glycerides from the Red Sea Sponge *Theonella mirabilis*." *Marine Drugs* 14(8):155.
- Adelina, R. 2014. "Uji Molecular *Docking* Annomuricin E dan Muricapentocin pada Aktivitas Antiproliferasi." *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 12(1).
- [ADMETLab]. 2022. *How to Use The Systematic Evaluation*. ADMETLab CBDD Group. [diakses 17 Maret 2022]. Available from: <https://admet.scbdd.com/home/help/#admet>.
- Ahmad, B., Batool, M., Ain, Q.U., Kim, M.S., Choi, S. 2021. "Exploring The Binding Mechanism Of PF07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor Through Molecular Dynamics And Binding Free Energy Simulations." *Int J Mol Sci* 22(17).
- Ananto, A.D. 2017. "Desain Senyawa Turunan Fluorokuinolon Baru Sebagai Zat Anti Bakteri *S. Typhimurium* Via Komputasi Kimia." *Jurnal Kedokteran UNRAM* 7(2):1-5.
- Badan Pusat Statistik. 2016. *Statistik Sumber Daya Laut dan Pesisir*. Indonesia: BPS-Statistics Indonesia. Hal 3-4.
- Balansa, W., Azhari, D., Tomaso, A.M., dan Langi, E.O. 2018. "PKM Budidaya Spons Laut secara *In Situ* untuk Produksi Bahan Aktif Berkelanjutan dan Ramah Lingkungan di Kelurahan Enepahembang Tahuna Timur." *Sangihe: P3M Politeknik Negeri Nusa Utara*.
- Banerjee, P., F.O Dehnbostel, & R. Preissner. 2018. "Prediction is A Balancing Act: Importance of Sampling Methods to Balance Sensitivity and Specificity of Predictive Models based on Imbalanced Chemical Data Sets." *Front. Chem.*
- Barbosa, M.C.S., de Souza Barbosa, C., de Oliveira, J.T., Moreira, N.C.S., de Miranda Martins, N.R., Gomes, G.K.A., dan Nascimento Jr, C.S. 2018. "Synthesis And Evaluation Of The Mutagenicity Of 3- Alkylpyridine Marine Alkaloid Analogues With Anticancer Potential." *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 825:31- 39.
- Bosch, B.J., Boron, E.E.M., Ruurd, van der Zee, Jean, L., Bert J.H., Cees V., Albert J.R.H., Raoul De Groot, Albert D.M.E.O., dan Peter J.M.R. 2004. "Severe Acute Respiratory Syndrome *Coronavirus* (SARS-CoV) Infection Inhibition Using Spike Protein Heptad Repeat-Derived Peptides." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101:8455–8460.

- Bruice, P. 2003. *Organic Chemistry*. Ed IV. Hal 959-994. New Jersey: Prentice Hall.
- Burhan, Erlina, Agus, Dwi Susanto, Sally, Aman Nasution, Eka, Ginanjar, Ceva, Wicaksono dkk. 2022. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Indonesia: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).
- Ceraolo, C., Giorgi, F.M. 2020. "Genomic Variance Of The 2019-Ncov *Coronavirus*." *J Med Virol* 92: 522-528.
- Chan, J.F.W., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K.W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C.Y., Poon, R.W.S. 2020a. "A *Familial* Cluster Of Pneumonia Associated With The 2019 Novel *Coronavirus* Indicating Person-To-Person Transmission: A Study Of A *Family* Cluster." *Lancet* 395:514-523.
- Chan, J.F.W., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K.W., Yuan, S., Yuen, K.Y. 2020b. "Genomic Characterization Of The 2019 Novel Human-Pathogenic *Coronavirus* Isolated From A Patient With A Typical Pneumonia After Visiting Wuhan." *Emerg Microbes Infect* 9:221-236.
- Chen, J., dan Kanta, S. 2007. "The Immunobiology Of SARS." *Annu. Rev. Immunol.* 25:443-472.
- Chou, J.T. and Jurs, P.C. 1979. "Computer-Assisted Computation Of Partition Coefficients From Molecular Structures Using Fragment Constants." *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 19:172-178.
- Cohen, B.E. and Bangham, A.D. 1972. "Diffusion of Small Non-Electrolytes Across Liposome Membranes." *Nature* 236:173-174.
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G., Decroly, E. 2020. "The Spike Glycoprotein Of The New *Coronavirus* 2019-nCoV Contains A Furin-Like Cleavage Site Absent In CoV Of The Same Clade." *Antiviral Res.* 176:104742.
- Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., Wang, H., Shen, H., Qiu, L., Li, Z. 2004. "Organ Distribution Of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Associated *Coronavirus* (SARS-CoV) In SARS Patients: Implications For Pathogenesis And Virus Transmission Pathways." *J Pathol.* 203:622-630.
- Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Et Al. 2022. "An Update On Drugs With Therapeutic Potential For SARS-Cov-2 (COVID-19) Treatment". *Drug Resist Update*.

- Du, X., Li, Y., Xia, Y.L., Ai, S.M., Liang, J., Sang, P., Ji, X.L., and Liu, S.Q. 2016. "Insights into protein–senyawa interactions: mechanisms, models, and methods." *International Journal of Molecular Sciences* 17(2), 144.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, Et Al. 2020. "Remdesivir: A Review Of Its Discovery And Development Leading To Emergency Use Authorization For Treatment Of COVID-19." *ACS Cent Sci.* 6(5):672–83.
- Emanuela Angelina, Sofyan Budi Raharjo. 2022. "Molnupiravir Dan Nirmatrelvir/Ritonavir Sebagai Terapi Oral Covid-19." *JMJ.* 10(1): 37-49.
- [ECDC] European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Factsheet for health professionals on *Coronaviruses*. [diakses 27 Januari 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>.
- [FDA]. 2021. Coronavirus (COVID-19). Available From: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-23-2021>
- Fehr, A.R., dan Stanley P. 2015. "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis." *Methods Mol Biol* 1282:1-23.
- Filimonov, D.A., Lagunin, T.A., Glorizova, A.V., Rudik, D.S., Druzhilovskii, P.V., Poroikov. 2014. "Prediction of The Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using The Pass Online Web Resource." *Russian Original* 50 (3).
- Fishbane S, Hirsch JS, Nair V. 2022. "Special Considerations For Paxlovid Treatment Among Transplant Recipients With SARS-Cov-2 Infection." *Am J Kidney Dis.* 7–9.
- Fusetani, N., Fujita, M., Nakao, Y., Matsunaga, S., Van Soest R.W. 1990. "Tokaramide A, A New Cathepsin B Inhibitor From The Marine Sponge *Theonella Aff. mirabilis*." *Bioorg Med Chem Lett.* 9(24):3397-402.
- Gaunt, E.R., Hardie, A., Claas, E.C., Simmonds, P., Templeton, K.E.. 2010. "Epidemiology And Clinical Presentations Of The Four Human *Coronaviruses* 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected Over 3 Years Using A Novel Multiplex Real-Time PCR Method." *J. Clin. Microbiol.* 48:2940- 2947.
- Ghazali, M., Hijjatul H. dan Sukiman. 2018. "Diversitas dan Karakteristik Alga Merah (*Rhodophyta*) pada Akar Mangrove di Teluk Serewe Kabupaten Lombok Timur." *Jurnal Biologi Tropis*.
- Golda, A., dan Pyrc K. 2008. "Recent Antiviral Strategies Against Human

Coronavirus-Related Respiratory Illnesses.” *Curr. Opin. Pulm. Med.* 14:248– 253.

Gorbalenya, A., Baker, S., Baric, R., de Groot R, Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neumann, B.W. 2020. “The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related *Coronavirus*: Classifying 2019-Ncov And Naming It SARS-CoV-2.” *Nat Microbiol.* 5:536-544.

Hammond, Jennifer, Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D., Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc., Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D., for the EPIC-HR Investigators*. 2022. “Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19.” *The New England Journal of Medicine* 386(15).

Hardjono, S. 2012. *Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya.* Disertasi. Surabaya: Universitas Airlangga.

Hattori, S.I., Higashi-Kuwata, N., Hayashi, H. 2021. “A Small Molecule Compound With An Indole Moiety Inhibits The Main Protease Of SARS-CoV-2 And Blocks Virus Replication.” *Nat Commun* 12: 668.

Hillgren, K.M., Kato, A., and Borchardt, R.T. 1995. “In Vitro Systems For Studying Intestinal Drug Absorption.” *Med. Res. Rev.* 15:83-10.

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. “First case of 2019 novel coronavirus in the United States.” *N. Engl. J. Med.* 2020;382(10):929– 36.

Huang, C., Yeming, W., Xingwang, L., Lili, R., Jianping, Z., Yi, H., Li, Z., Guohui, F., Jiuyang, X., Xiaoying, G., Zhenshun, C., Ting, Y., Jiaan, X., Yuan, W., Wenjuan, W., Xuelei, X., Wen, Y., Hui, L., Min, L., Yan, X., Hong, G., Li, G., Jungang, X., Guangfa, W., Rongmeng, J., Zhancheng, G., Qi, J., Jianwei, W., Bin, C. 2020. “Clinical features of patients infected with 2019 novel *coronavirus* in Wuhan, China.” *The Lancet* 6736(20):3-5.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X. 2020. “Clinical features of patients infected with 2019 novel *coronavirus* in Wuhan, China.” *Lancet* 395:497-506.

[ICTV] International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018. ICTV 2018b Master Species List. [diakses 27 Januari 2020]. Available from: <https://talk.online.org/taxonomy>.

Jadhav, Y.B., Yadav, A.R., Gore, M.G. 2015. “Concept of Drug Likeliness in

Pharmaceutical Research.” *International Journal of Pharma and Bio Science* 6(4):142-154.

[JHU CSSE] Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering. Johns Hopkins University. 2022. An Interactive Web-Based Dashboard To Track COVID-19 In Real Time. [diakses 17 Maret 2022]. Available from: <https://github.com/microsoft/COVID-19-Widget>.

Jia, H.P., Dwight, C.L., Lei, S., Melissa H., Lecia P., Jason N., Michael F., Christine Wohlford-Lenane, Stanley P., dan Paul. B.M.Jr. 2005. “ACE2 Receptor Expression And Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend On Differentiation Of Human Airway Epithelia.” *J. Virol.* 79:14614–14621.

Jie Dong, Ning-Ning Wang, Zhi-Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai-Ping Lu, Dong-Sheng Cao. 2018. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database.” *Journal of Cheminformatics* 10:29.

Jin, Z., Yao, Z., Yuan S., Bing Z., Haofeng W., Yan W., Yan Z., Chen Zh., Tianyu H., Xiaoyu D., Yinkai D., Jing Y., Xiaobao Y., Xiuna Y., Kailin Y., Xiang L., Luke W.G., Gengfu X., Leike Z., Haitao Y., dan Zihe R. 2020a. “Structural Basis For The Inhibition Of SARS- CoV-2 Main Protease By Antineoplastic Drug Carmofur.” *Nature Structural & Molecular Biology*.

Jin, Z., Du, X., Xu, Yechun & Deng, Yongqiang & Liu, Meiqin & Zhao, Yao & Zhang, Bing & Li, Xiaofeng & Zhang, Leike & Peng, Chao & Duan, Yinkai & Yu, Jing & Wang, Lin & Yang, Kailin & Liu, Fengjiang & Jiang, Rendi & Yang, Xinglou & You, Tian & Liu, Xiaoce & Yang, Haitao. 2020b. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature structural & molecular biology* 582(7811)1-9.

Li, F. 2016. “Structure, Function, And Evolution Of *Coronavirus* Spike Proteins.” *Annu Rev Virol.* 3:237-261.

Li, S.W., Ching-Ying W., Yu-Jen J., Su-Hua H., Li-Hsin H., Lei W., Ying-Ju L., Szu-Hao K., dan Cheng-Wen L. 2016. “SARS Coronavirus Papainlike Protease Inhibits The TLR7 Signaling Pathway Through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination Of TRAF3 and TRAF6.” *International Journal of Molecular Sciences* 17(5).

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. 1997. “Experimental And Computational Approaches To Estimate Solubility And Permeability In Drug Discovery And Development Settings.” *Adv. Drug Deliv. Rev* 23:3-25

Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L.V., Watkins, S.P., Carter, L.J., Smoot, J.; Gregg, A.C., Daniels, A.D., Jervey, S., 2020. “Research and Development

- on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases.” ACS Cent. Sci. 6:315–331.
- Liu, X., Shi, Y., Deng, Y., Dai, R.. 2017. “Using Molecular *Docking* Analysis to Discovery *Dregea sinensis* Hemsl. Potential Mechanism of Anticancer, Antidepressant, and Immunoregulation.” *Pharmacogn Mag.* 13(51):358-362.
- Lodish, Berk, Zipursku, Matsudaira, Baltimore & Darnell. 2000. NCBI. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf>.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N. 2020. “Genomic Characterisation And Epidemiology Of 2019 Novel *Coronavirus*: Implications For Virus Origins And Receptor Binding.” *Lancet* 395:565-574.
- McBride, R., van Zyl M, Fielding B. 2014. “The *Coronavirus* Nucleocapsid Is A Multifunctional Protein.” *Viruses* 6:2991-3018.
- Memish, Z., Cotten, M., Meyer, B., Watson, S.J., Alshahafi, A.J., Al Rabeeah, A.A., Corman, V.M., Sieberg, A., Makhdoom, H.Q., Assiri, A. 2014. “Human Infection With MERS *Coronavirus* After Exposure To Infected Camels, Saudi Arabia, 2013.” *Emerg. Infect. Dis.* 20:1012-1015.
- Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., Schätzl, H. 2013. “Viruses With Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomees.” In: *Mol Virol* 185-349.
- Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., & Corbeil, C. R. 2008. “Towards The Development Of Universal, Fast And Highly Accurate *Docking/Scoring* Methods: A Long Way To Go.” *British Journal of Pharmacology* 153(1):7–26.
- Mudasir, I.T. dan Ida P.A.M.P. 2003. “Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of 1,2,4-Thiadiazoline Fungicides Based on Molecular Structure Calculated by Am1 Method.” *Indonesian Journal of Chemistry*.
- Munawaroh, H. & Gumilar, Gun & Nurjanah, Fina & Yuliani, Galuh & Aisyah, Siti & Kurnia, Dewi & Wulandari, Asri & Kurniawan, Isman & Ningrum, Andriati & Koyande, Apurav & Show, Pau-Loke. 2020. “In-Vitro Molecular *Docking* Analysis Of Microalgae Extracted Phycocyanin As An Anti-Diabetic Candidate.” *Biochemical Engineering Journal* 161.
- Nainggolan, M. 2019. “Gambaran Tingkat Kepercayaan Masyarakat terhadap Penggunaan Obat Tradisional dan Obat Kimia Sintetis di Desa Siantar Tonga-Tonga I Kecamatan Siantar Narumonda”. *Karya Tulis Ilmiah*. Fakultas Farmasi. Medan: Politeknik Kesehatan KEMENKES Medan. Hal 31.

- Nakao, Y., Masaki, F., Kaoru, W., Shigeki, M., dan Nobuhiro, F. 2000. "Miraziridine A, A Novel Cysteine Protease Inhibitor from The Marine Sponge *Theonella aff. mirabilis*." *Journal of the American Chemical Society* 122(42):10462-10463.
- Narayanan, K., Maeda, A., Maeda, J., Makino, S.. 2000. "Characterization Of The *Coronavirus* M Protein And Nucleocapsid Interaction In Infected Cells." *J. Virol.* 74:8127-8134.
- Navia, M.A. and Chaturvedi, P.R. 1996. Design Principles For Orally Bioavailable Drugs. *Drug Dev. Today* 1:179-189.
- Nelson, D. & Cox, M. 2001. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Ed IV. Hal 50-212. Wisconsin: W.H. Freeman Company.
- [NIH]. 2022. Therapeutic Management Of Nonhospitalized Adults With COVID-19. Available From: <https://www.Covid19treatmentguidelines.Nih.Gov/Management/ClinicalManagement/Nonhospitalized-Adults—Therapeutic-Management/>.
- Nurfitriyana, Farida. 2010. Penambatan Molekuler beberapa Senyawa Xanton dari Tanaman *Garcinia mangostana* Linn. Pada Protease HIV-1. *Skripsi*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Oellien, F. 2017. Help File and Information: SMILES Translation Service Info. National Cancer Institute. [diakses 17 Maret 2022]. Available from: https://cactus.nci.nih.gov/translate/trans_info.html#Tech.
- Ojanen, Janne, Kaapro Aatu. 2002. *Protein Docking*. Available from: [http://www.lce.hut.fi/teaching/S\[1\]114.500/k2002/Protdock.pdf](http://www.lce.hut.fi/teaching/S[1]114.500/k2002/Protdock.pdf).
- O'Keefe, B. & Giomarelli, Barbara & Barnard, Dale & Shenoy, Shilpa & Chan, Paul & McMahan, James & Palmer, Kenneth & Barnett, Brian & Meyerholz, David & Wohlford-Lenane, Christine & McCray, Paul. 2010. "Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the *Family Coronaviridae*." *Journal of virology* 84:2511- 21.
- Orengo, C., David J., Janet T. 2003. *Bioinformatics: Genes, Proteins, And Computers*. New York: BIOS Scientific Publisher. Hal: 213.
- Otto, H-H., Tanja S. 1997. "Cysteine Proteases and Their Inhibitors." *Chem. Rev.* 97(1):133-171.
- Pardridge, W.M. 1995. "Transport Of Small Molecules Through The Blood-Brain Barrier: Biology And Methodology." *Adv. Drug Deliv. Rev.* 15:5-36.
- [PASS Online]. 2022. PASS Online. Way2Drug. [diakses 17 Maret 2022].

Available from: <http://www.way2drug.com/passonline/>.

Paterson, D.A., Conradi, R.A., Hilgers, A.R., Vidmar, T.J., and Burton, P.S. 1994. "A Non-Aqueous Partitioning System For Predicting The Oral Absorption Potential Of Peptides." *Quant. Struct. Act. Relat.* 13:4-10.

Pollastri, M.P. 2010. Overview on The Rule of Five. Massachusetts: Northeastern University.

Ponder, Jay. 2014. Tutorial and Introduction to AutoDock. Lecture 21. Chemistry 478. Spring Term 2014. Available from: <https://dasher.wustl.edu/chem478/lectures/lecture-21.pdf>

[ProTox-II]. 2021. ProTox-II – Prediction of Toxicity. ProTox. [diakses 17 Maret 2022]. Available from: https://tox-new.charite.de/ProTox_II/index.php?site=faq#ProTox-II.

Purwaniati, A.A. 2020. "Target Kerja Obat Antivirus COVID-19: Review". *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Bandung: Universitas Bhankti Kencana.

Qiu, T., Mao, T., Wang, Y., Zhou, M., Qiu, J., Wang, J., Xu, J., Cao, Z.. 2020. "Identification Of Potential Cross-Protective Epitope Between 2019- Ncov And SARS Virus." *J. Genet. Genomics* 47:115-117.

Rachmania, R. A.; Hariyanti H.; Zikriah, R.; Souldan, A. 2018. "Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX)." *Jurnal Kimia VALENSI* 4 (2): 124-136.

Rasyid, A. 2008. "Biota Laut sebagai Sumber Obat Obatan." *Oseana* 33(1): 11-18.

Ratia, K., Scott, P., Jun, T., Katrina, S., Melissa, C., Suendranath B., Rima C., Wentao, F., Bellur, S.P., Michael, E.J., Susan, C.B., dan Arun K.G. 2008. "A Noncovalent Class Of Papain- Like Protease/Deubiquitinase Inhibitors Blocks SARS Virus Replication." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105:16119–16124.

Razzaghi-Asl, N., Sahar, M., Karim, M., dan Saghi, S. 2018. "Identification of COX-2 Inhibitors Via Structure-Base Virtual Screening and Molecular Dynamic Simulation." *Journal f Molecular Graphics and Modelling Elsevier*: 138-152.

Riccio, G., Nadia C., Mirko M., Maria, C., Valerio Z., Daniela C., Donatella de P., dan Chiara, L. 2020. "Ten-Year Research Update Review: Antiviral Activities from Marine Organisms." *Biomolecules*.

[RSC]. Available from: edu.rsc.org.

- Schoeman, D., Fielding, B.C. 2019. "Coronavirus envelope protein: current knowledge." *Virology* 16:69.
- Sheahan, T., Barry, R., Eric, D., Amy, S., Raymond, P., Davide, C., dan Ralph, B.. 2008. "Mechanisms Of Zoonotic Severe Acute Respiratory Syndrome *Coronavirus* Host Range Expansion In Human Airway Epithelium." *J. Virology* 82:2274–2285.
- Shintia, M.. 2020. "Kajian Senyawa Derivat Florotanin *Ecklonia Cava* Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2 Berdasarkan Pendekatan Molecular *Docking*." *Thesis*. Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia.
- Sidebottom DB, Smith DD, Gill D. 2021. "Safety And Efficacy Of Antivirals Against SARS-CoV-2." *BMJ* 375:1–2.
- Sims, A.C., Ralph, S.B., Boyd, Y., Susan, EB., Peter, L.C. dan Raymond, J.P. 2005. "Severe Acute Respiratory Syndrome *Coronavirus* Infection Of Human Ciliated Airway Epithelia: Role Of Ciliated Cells In Viral Spread In The Conducting Airways Of The Lungs." *J. Virology* 79:15511–15524.
- Smith, D.R., Uria, A.R., Helfrich, E J., Milbredt, D., van Pée, K.H., Piel, J., dan Goss, R.J. 2017. "An Unusual Flavin-Dependent Halogenase From The Metagenome Of The Marine Sponge *Theonella swinhoei* WA." *ACS chemical biology* 12(5): 1281-1287.
- Testa, B., Carrupt, P.-A., Gaillard, P., Billois, F., and Weber, P. 1996. "Lipophilicity In Molecular Modeling." *Pharm. Res.* 13:335-343.
- Tong, T. R. 2006. "SARS *Coronavirus* Anti-Infectives." *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 1:297–308.
- Trott, Oleg & Olson, A. J. 2010. "Autodock Vina: Improving The Speed And Accuracy Of *Docking*." *Journal of Computational Chemistry* 31(2):455–461.
- Umesh & Kundu, Debanjan & Selvaraj, Chandrabose & Singh, Sanjeev Kumar & Dubey, Vikash. 2020. "Identification Of New Anti-Ncov Drug Chemical Compounds From Indian Spices Exploiting SARS-Cov-2 Main Protease As Target." *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*: 1–9.
- van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J., Wolthers, K. C., Wertheim-van Dillen, P. M., Kaandorp, J., Spaargaren, J., & Berkhout, B. 2004. "Identification Of A New Human *Coronavirus*." *Nat. Med.* 10(4):368–373.
- van der Meer, F.J., de Haan, C.A., Schuurman, N.M., Haijema, B.J., Verheije, M.H., Bosch, B.J., Balzarini, J., Egberink, H.F. 2007. "The Carbohydrate-Binding Plant Lectins And The Non-Peptidic Antibiotic Pradimicin A

- Target The Glycans Of The *Coronavirus Envelope* Glycoproteins.” *J. Antimicrob. Chemother.* 60(4):741–749.
- Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, Et Al. 2022. “Remdesivir, Molnupiravir And Nirmatrelvir Remain Active Against SARS-Cov-2 Omicron And Other Variants Of Concern.” *Antiviral Res.* 198:105252.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G. 2020. “Remdesivir And Chloroquine Effectively Inhibit The Recently Emerged Novel *Coronavirus* (2019-Ncov) In Vitro.” *Cell Res.* 30:269-271.
- Wang, M.Y., Jing-Wei, L., Kamara, M.O., Qi, S., Nan, Z., dan Fan-Hao, Meng. 2018. “A Comprehensive In Silico Method To Study The QSTR Of The Aconitine Alkaloids For Designing Novel Drugs.” *Molecules* 23(9):2385.
- Wang, Q.M., Robert, B.J., Gregory, A.C., Elcira, C.V., dan Richard, J.L. 1997. “A Continuous Colorimetric Assay For Rhinovirus- 14 3C Protease Using Peptide P-Nitroanilides As Substrates.” *Analytical Biochemistry* 252(2);238-245.
- [WHO] World Health Organization. 2020. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report* [Internet]. [diakses 27th Januari 2020]. Available from:[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel\[1\]coronavirus2019/situation-report](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel[1]coronavirus2019/situation-report).
- Wong, M., Cregeen, S., Ajami, N., Petrosino, J.. 2020. “Evidence Of Recombination In *Coronaviruses* Implicating Pangolin Origins Of Ncov-2019.” *bioRxiv*.
- Woo, P.C., Huang, Y., Lau, S.K., Yuen, K.Y. 2010. “*Coronavirus* Genomics And Bioinformatics Analysis.” *Viruses.* 2:1804-1820.
- Woo, P.C.Y., Susanna, K.P.L., Chung-ming, C., Kwok-hung, C., Hoi-wah, T., Yi, H., Beatrice, H.L.W., Rosana, W.S.P, James, J.C., Wei-kwang, L., Leo, L. M.P., Samson, S.Y.W., Yi, G.J.S., Malik, P., Kwok-yung. Y. 2005. “Characterization And Complete Genome Sequence Of A Novel *Coronavirus*, *Coronavirus* HKU1, From Patients With Pneumonia.” *J. Virol.* 79:884–895.
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., Li, H.. 2020. “Analysis Of Therapeutic Targets For SARS-Cov-2 And Discovery Of Potential Drugs By Computational Methods.” *Acta Pharm Sin B.* 10(5):766-788.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Song, Z.G., Hu, Y., Tao, Z.W., Tian, J.H., Pei, Y.Y. 2020. “A New *Coronavirus* Associated With Human

Respiratory Disease In China.” Nature 579:265-269.

- Xue, X., Yang, H., Shen, W., Zhao, Q., Li, J., Yang, K., Chen, C., Jin, Y., Bartlam, M., & Rao, Z. 2007. “Production of Authentic SARS-CoV Mpro with Enhanced Activity: Application as a Novel Tag-cleavage Endopeptidase for Protein Overproduction.” Journal of Molecular Biology.
- Yang, S., Chen, S.J., Hsu, M.F., Wu, J.D., Tseng, C.T., Liu, Y.F., Chen, H.C., Kuo, C.W., Wu, C.S., Chang, L.W., Chen, W.C., Liao, S.Y., Chang, T.Y., Hung, H.H., Shr, H.L., Liu, C.Y., Huang, Y.A., Chang, L.Y., Hsu, J.C., Peters, C.J., Wang, A.H., Hsu, M.C. 2006. “Synthesis, Crystal Structure, Structure-Activity Relationships, And Antiviral Activity Of A Potent SARS *Coronavirus* 3CL Protease Inhibitor.” J Med Chem. 49(16):4971-80.
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U. 2020. “Crystal Structure Of SARS-Cov-2 Main Protease Provides A Basis For Design Of Improved A-Ketoamide Inhibitors.” Science.
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Rox, K. 2020. “X-Ray Structure Of Main Protease Of The Novel *Coronavirus* SARS-Cov-2 Enables Design Of A-Ketoamide Inhibitors.” bioRxiv.