

## STUDI PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI ADMET SENYAWA BIOAKTIF BEBERAPA JAMU INDONESIA TERHADAP SARS-COV-2 MAIN PROTEASE (M<sup>pro</sup>)

Sheniez Adhitya Yasin<sup>1</sup>, Alya Azzahra<sup>1</sup>, Norman Emil Ramadhan<sup>1</sup>, Vega Mylanda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia  
Corresponding authors's email: alya5499@gmail.com

### ABSTRAK

Coronavirus jenis baru SARS-CoV-2 telah menyebabkan penyakit pandemi global terbesar pada tahun 2020 yang dikenal dengan *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19). Terapi potensial untuk penyakit ini masih terus diteliti, termasuk dari senyawa alami. Jamu merupakan obat tradisional yang berasal dari tumbuhan herbal Indonesia dan memiliki berbagai khasiat. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menemukan potensi jamu Indonesia dalam terapi COVID-19. Sebanyak 283 senyawa bioaktif dari jamu Indonesia disaring melalui penapisan berdasarkan parameter *Lipinski's Rule of Five* dan prediksi ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) menggunakan ProTox-II dan SwissADME. Sebanyak 12 senyawa hasil penapisan kemudian dilanjutkan untuk diuji melalui penambatan molekuler terhadap SARS-CoV-2 *Main Protease* (M<sup>pro</sup>) menggunakan AutoDock Vina. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Kurkuminol D memiliki energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ); sebesar -6,9 kkal/mol; dan konstanta inhibisi (Ki); sebesar 2,99  $\mu\text{M}$ ; terendah dibandingkan senyawa hasil penapisan lainnya. Namun, tidak ada senyawa hasil penapisan yang memiliki  $\Delta G$  lebih rendah daripada  $\Delta G$  kedua kontrol positif, yaitu sebesar -8,2 kkal/mol (Lopinavir) dan -7,8 kkal/mol (Ritonavir). Potensi inhibisi SARS-CoV-2 oleh Kurkuminol D dari penelitian ini dapat menjadi titik awal dalam proses pengembangan obat terapi COVID-19 dari senyawa alami.

**Kata kunci:** ADMET, COVID-19, jamu, penambatan molekuler, SARS-CoV-2

### ABSTRACT

*The novel coronavirus SARS-CoV-2 has caused the biggest global pandemic disease in 2020 known as Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Current studies are still trying to find potential therapies of the disease, including from natural compounds. Jamu is traditional medicine from herbs in Indonesia that possesses some medicinal properties. This research was done to find and explore the potential of Indonesian jamus as novel COVID-19 treatment. 283 bioactive compounds from Indonesian jamus were screened with ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) predictions and Lipinski's Rule of Five parameters using ProTox-II and SwissADME. The 12 screened compounds then continued to be tested through molecular docking against SARS-CoV-2 Main Protease (M<sup>pro</sup>) using AutoDock Vina. The result of our study showed that Curcuminol D has the lowest binding free energy of -6.9 kcal/mol and Ki (inhibition constant) of 2.99  $\mu\text{M}$  compared to the other screened compounds. However, none of the screened compounds has lower binding free energy than the positive controls, which valued -8.2 kcal/mol (Lopinavir) and -7.8 kcal/mol (Ritonavir). The potential inhibition of SARS-CoV-2 by Curcuminol D from this study could be a starting point in the drug discovery process from natural compounds for treating COVID-19.*

**Keywords:** ADMET, COVID-19, jamu, molecular docking, SARS-CoV-2

### 1. PENDAHULUAN

Coronavirus disease-2019 (COVID-19), yang disebabkan oleh infeksi dari *severe acute respiratory*

*syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), merupakan penyakit pernapasan yang awalnya diidentifikasi di Wuhan, China, pada Desember 2019. *World Health*



Organization (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). COVID-19 menyebar dengan cepat melalui transmisi kontak, aerosol, dan droplet (Michele *et al.*, 2020). Sebagai negara dengan kasus COVID-19 tertinggi di Asia Tenggara, Indonesia telah mencapai 177.571 kasus dan 7.505 kematian akibat COVID-19 dengan *case fatality rate* (CFR) sebesar 4,2% pada 1 September 2020 (Worldometer, 2020). Jumlah kematian yang terus meningkat menyebabkan gangguan dalam sistem kesehatan dan juga mempengaruhi sektor lain, seperti ekonomi dan sosial (WHO, 2020).

Suatu *systematic review* yang dilakukan oleh Zhang & Liu (2020) menunjukkan bahwa kombinasi Ribavirin dan interferon- $\beta$  dapat menjadi terapi yang menjanjikan sebagai agen penghambat replikasi SARS-CoV-2 (Alanagreh *et al.* (2020); Zhang & Liu, 2020). Namun, studi *in vivo* oleh Booth *et al.* (2003) dan studi *in vitro* oleh Tan *et al.* (2004) tidak menganjurkan penggunaan kombinasi tersebut akibat adanya aktivitas hemolisis dan tidak memiliki aktivitas yang signifikan terhadap virus tersebut (Alanagreh *et al.*, 2020; Booth *et al.*, 2003; Tan *et al.*, 2004). Selain itu, penggunaan Favipiravir, Remdevisir, dan Hidroklorokuin juga tidak menunjukkan efikasi yang cukup terhadap COVID-19 (Jomah *et al.*, 2020; Principi & Esposito, 2020; WHO, 2020). Oleh karena itu,

pengembangan obat baru yang berpotensi dalam menangani COVID-19 perlu dilakukan. Salah satu cara dalam mengembangkan obat baru adalah melalui tumbuhan medisinal.

Indonesia memiliki 30.000 spesies tumbuhan medisinal atau sekitar 80% dari tumbuhan medisinal di seluruh dunia. Sekitar 6.000 tumbuhan memiliki berbagai aktivitas biologis dan 1.000 spesies umumnya digunakan sebagai jamu (Widyowati & Agil, 2018; Elfahmi *et al.*, 2014). Jamu merupakan obat herbal asli Indonesia yang telah digunakan secara empiris untuk menjaga kesehatan dan menangani berbagai penyakit (Kartini *et al.*, 2019). Cina dan Korea Selatan telah menggunakan obat tradisional sebagai pedoman pencegahan dan terapi COVID-19 (Ang *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Phyllanthus niruri* atau disebut dengan Meniran memiliki potensi inhibisi terhadap *herpes simplex virus* (HSV), *hepatitis B virus* (HBV), *hepatitis C virus* (HCV), dan *immunodeficiency virus* (HIV) manusia (Forero *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2013; Wahyuni *et al.*, 2019).

SARS-CoV-2 *main protease* ( $M^{pro}$ ) atau *3-chymotrypsin-like protease* ( $3CL^{pro}$ ) merupakan salah satu target obat terbaik dalam aksi farmakologis antiviral terhadap COVID-19 (Estrada, 2020; Qamar *et al.*, 2020). Inhibisi enzim ini akan menghentikan replikasi virus SARS-CoV-2 (Khaerunnisa *et al.*, 2020;

Ulrich & Nitsche, 2020). Beberapa inhibitor protease telah dikembangkan untuk menghentikan penyebaran virus yang menyebabkan penyakit HIV-AIDS, MERS, dan SARS (Zumla *et al.*, 2020). Namun, belum ada studi yang menguji jamu sebagai terapi COVID-19 melalui inhibisi M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2.

Tahap awal dari pengembangan obat dapat dilakukan dengan metode penambatan molekuler dan prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi, dan Toksisitas (ADMET). Penambatan molekuler merupakan metode untuk menganalisis interaksi antara senyawa kandidat obat dan target protein sehingga dapat memprediksi aktivitas atau inhibisi suatu enzim (Dar & Mir, 2017; Torres *et al.*, 2019). Selain itu, keberhasilan suatu pengembangan obat ditentukan oleh profil ADMET yang baik, karena kegagalan yang berhubungan dengan farmakokinetik kerap terjadi pada uji klinis (Moroy *et al.*, 2012).

## 2. METODE

### 2.1 Seleksi Senyawa Berdasarkan Prediksi ADMET

Sebanyak 283 senyawa bioaktif dari jamu yang biasa digunakan didapat dari penelitian sebelumnya dari Widyowati dan Agil pada tahun 2018 (Widyowati & Agil, 2018). SMILES senyawa bioaktif tersebut diambil dari pangkalan data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk disaring dengan prediksi ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme,

Ekskresi, dan Toksisitas) dan parameter *Lipinski's rule of five* menggunakan ProTox-II (<http://bioinf.apache.charite.de/main/index.php>) dan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) (Banerjee, Eckert, Schrey & Preissner, 28; Daina, Michielin, & Zoete, 2017).

Seleksi prediksi ADMET dilakukan untuk menentukan kandidat obat yang tidak beracun dan memiliki profil farmakokinetik oral yang baik ditentukan oleh parameter berikut; penyerapan GI tinggi, skor bioavailabilitas 0.55, dikelompokkan dalam toksisitas kelas VI LD50 (lebih dari 5,000 mg/kg), non-karsinogenik, dan non-mutagenik (Daina, Michielin, & Zoete, 2017; Martin, 2005).

Sementara itu, *Lipinski's rule of five* digunakan untuk mengevaluasi kemiripan senyawa dengan karakteristik obat oral yang memiliki aktivitas biologis pada manusia. Aturan tersebut mengusulkan bahwa molekul harus mematuhi komponen berikut: 1) tidak lebih dari lima donor ikatan hidrogen 2) tidak lebih dari sepuluh akseptor ikatan hidrogen karena tingginya jumlah ikatan hidrogen dapat mengurangi partisi molekul dari fase larut air ke dalam membran bilayer lipid untuk permeasi dengan difusi pasif 3) kurang dari 500 Dalton massa molekul karena massa molekul tinggi mengurangi konsentrasi senyawa pada permukaan epitel usus yang mengurangi penyerapan 4) tidak lebih dari 5 logP (koefisien partisi oktanol-air), karena nilai logP tinggi

dapat menyebabkan penyerapan yang buruk (Lipinski, 2004; Liu dkk, 2019).

## 2.2 Preparasi Macromolekul dan Ligan untuk Penambatan Molekuler

12 ligan terpilih yang memenuhi kriteria tersebut kemudian digambar dengan menggunakan MarvinSketch (ChemAxon, 2018). Struktur 3D senyawa kemudian dioptimasi dengan penambahan medan gaya MMFF94 dan hidrogen polar, sebelum dikonversi ke \*format .pdb oleh OpenBabel (O'Boyle et al., 2011).

Struktur kristal makromolekul M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2 diambil dari RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB, <http://www.rcsb.org/>) dalam \*format .pdb (PDB ID: 6LU7; Resolusi: 2.16 Å) dengan ligan *native* n-[(5-methylisoxazol-3-yl)carbonyl]alanyl-l-valyl-n~1~((1r,2z)-4-(benzyloxy)-4-oxo-1-[(3r)-2-oxopyrrolidin-3-yl]metil}but-2-enyl)-l-leucinamide (ID: PRD) (Jin et al., 2020). Makromolekul kemudian dioptimasi dengan menghapus molekul air dan ligan *native*, menggabungkan hidrogen nonpolar dan penambahan hidrogen polar dan muatan Gasteiger dengan AutoDock Vina.

## 2.3 Penambatan dan Analisis Molekuler

Validasi protokol penambatan molekuler dilakukan dengan men-

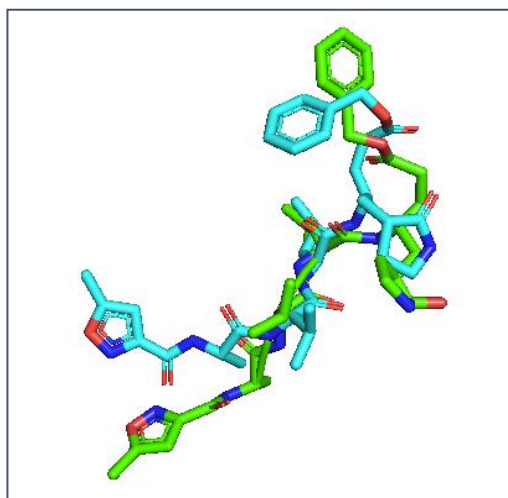
*redocking* ligan *native* ke makromolekul dan diukur dengan nilai RMSD-nya. Koordinat untuk protokol penambatan ini adalah  $x = -9.732$ ,  $y = 11.403$ ,  $z = 68.483$ . AutoDock Vina digunakan untuk penambatan ligan terhadap makromolekul dengan parameter Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) dengan jumlah *run* 10 kali. AutoDock Vina adalah alat penambatan yang merupakan Autodock generasi berikutnya dan berjalan lebih cepat dengan lebih akurat daripada pendahulunya, AutoDock 4.0 (Trott & Olson, 2009). Protokol penambatan molekuler dinyatakan valid jika nilai RMSD dari superposisi *redocking* kurang dari 2 Å (Kroemer, 2007).

Parameter yang divariasikan dalam proses validasi adalah ukuran kotak grid (22.5 Å; 26.25 Å; 30 Å) dan *exhaustiveness* (8 dan 16). Parameter yang memiliki RMSD terendah dipilih sebagai parameter penambatan senyawa uji. Hasil penambatan dievaluasi melalui parameter energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ). Visualisasi interaksi protein-ligan dianalisis dengan menggunakan LigPlot+ dan PyMOL versi 1.7.4.5 untuk mengamati ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara protein dan ligan (Laskowski, & Swindells, 2011; Delano & Ph, 2004).

### 3. HASIL

**Tabel 1.** Hasil Validasi Protokol Penambatan

	Ukuran <i>Exhaustiveness Grid Box</i>	RMSD (Å)
	22,5	2,4623
8	26,25	3,0429
	30	3,2999
	22,5	3,9444
16	26,25	1,7048
	30	5,4199



Gambar 1. Superposisi dari Ligan *Native PRD* (Hijau) dan Ligan Hasil *Redocking* (Biru)

**Tabel 2.** Hasil Penambatan dari Ligan Uji yang diperoleh dari Jamu, Ritonavir, dan Lopinavir

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	Ki ( $\mu M$ )
	Ritonavir	-7,8	0,71
	Lopinavir	-8,2	0,27
15	<i>Turmerone A</i>	-6,3	9,04
18	<i>Turmerone Q</i>	-6,2	10,87
76	<i>Dehydro-6-gingerdione</i>	-5,8	22,73
82	<i>Dehydrocurdione</i>	-5,9	18,9
85	<i>Curcumanolide A</i>	-5,5	39,52
86	<i>Curcumanolide B</i>	-5,8	22,73
99	<i>15-Hydroxyprocurcumenol</i>	-5,9	18,9
101	<i>(E)-Labda-8(17),12-diene-15,16-dial</i>	-5,6	32,86
137	<i>Curcuminol D</i>	-6,9	2,99
165	<i>4-oxo-<math>\beta</math>-isodamascol</i>	-4,9	119,44
184	<i>zerumbone epoxide</i>	-5,8	22,73
212	<i>Ethyl 4-methoxy-transcinnamate</i>	-5,3	57,14

Tabel 3. Senyawa Hasil Penapisan ADMET

No.	Senyawa	Toksistasitas			Lipinski's Rule of Five					Absorpsi GI	Skor BA
		LD50 (mg/kg)	Karsinogenisitas	Mutagenisitas	Berat Molekul (Da)	Donor Ikatan H	Akseptor Ikatan H	LogP			
15	<i>Turmerone A</i>	8800	Tidak	Tidak	266.38	2	3	2.41	Tinggi	0.55	
18	<i>Turmerone Q</i>	8800	Tidak	Tidak	252.35	2	3	1.99	Tinggi	0.55	
76	<i>Dehydro-6-gingerdione</i>	7900	Tidak	Tidak	290.35	2	4	3.45	Tinggi	0.56	
82	<i>Dehydrocurdione</i>	15000	Tidak	Tidak	234.33	0	2	3.00	Tinggi	0.55	
85	<i>Curcumanolide A</i>	6000	Tidak	Tidak	234.33	0	2	3.57	Tinggi	0.55	
86	<i>Curcumanolide B</i>	6000	Tidak	Tidak	234.33	0	2	3.56	Tinggi	0.55	
99	<i>15-Hydroxyprocurcumenol</i>	9000	Tidak	Tidak	250.33	2	3	1.89	Tinggi	0.55	
101	<i>(E)-Labda-8(17), 12-diene-15, 16-dial</i>	8120	Tidak	Tidak	302.45	0	2	4.25	Tinggi	0.55	
137	<i>Curcuminol D</i>	5010	Tidak	Tidak	302.45	1	2	3.86	Tinggi	0.55	
165	<i>4-oxo-β-isodamascol</i>	5010	Tidak	Tidak	208.3	1	2	2.49	Tinggi	0.55	
184	<i>Zerumbone epoxide</i>	20000	Tidak	Tidak	234.33	0	2	3.09	Tinggi	0.55	
212	<i>Ethyl 4-methoxy-transcinnamate</i>	7900	Tidak	Tidak	206.24	0	3	2.59	Tinggi	0.55	

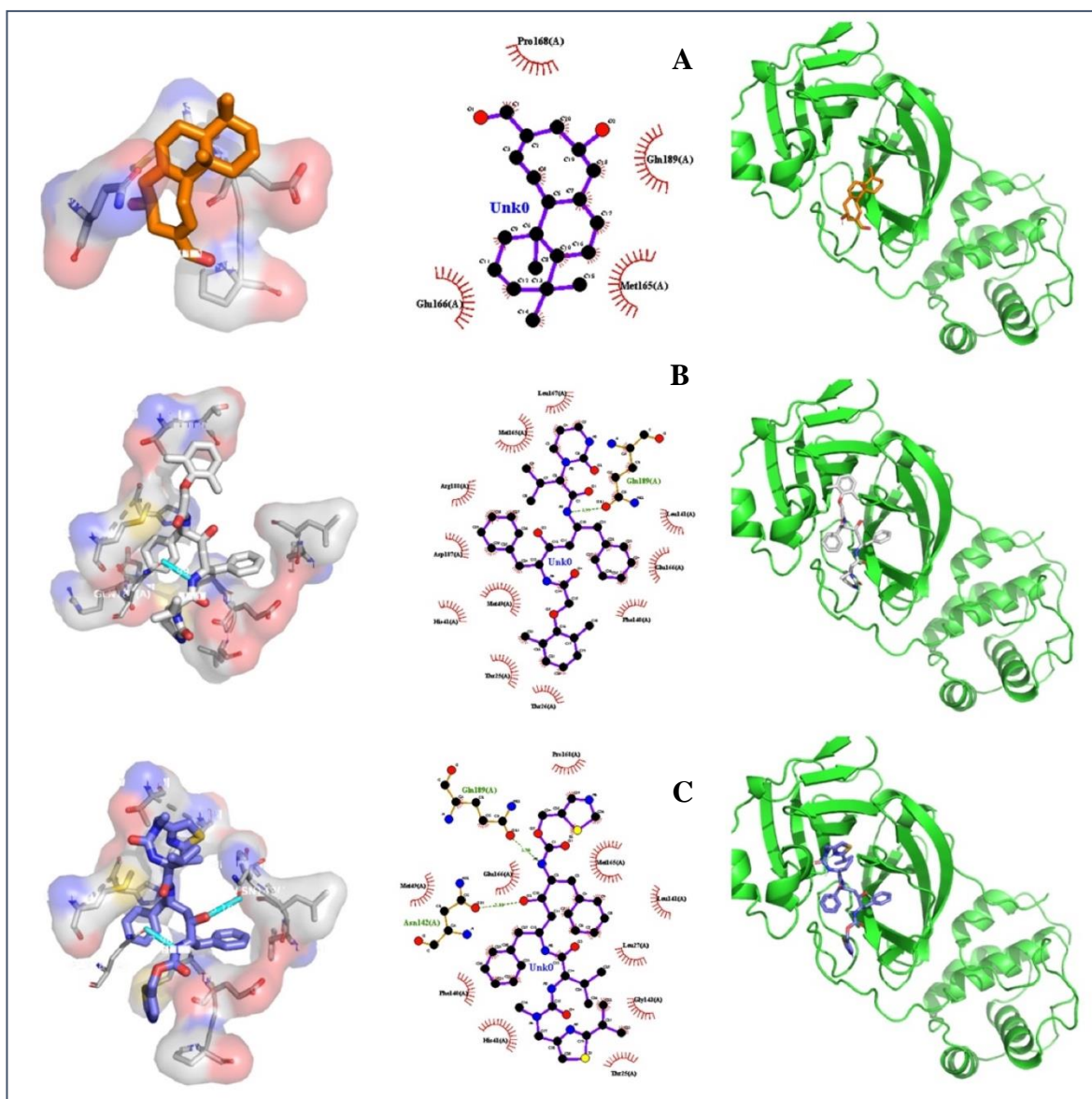
**Tabel 4.** Hasil Visualisasi Ligan Uji terhadap M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2

	LPN	RTN	15	18	76	82	85	86	99	101	137	165	184	212
Thr24	√	√												
Thr25	√	√												
Thr26	√	√					√			√				
Leu27		√					√							
His41	√	√	√	√		√	√		√					√
Thr45		√												
Ser46		√												
Met49	√	√	√	√		√	√		√	√			√	√
Tyr54			√	√										√
Phe140	√	√		√	√			√		√				√
Leu141	√	√	√		√	√	√	√		√		√		√
Asn142		3,10*	√		√	√	√	√		√		3,07*	√	
Gly143	√	√	3,11*		2,96*	√	√			√		3,03*	√	
Ser144			√		3,07*	√						2,90*		
Cys145			3,24*	√	3,31*	√	√	√		√		3,17*	√	
His163	√	√	√	√	√			3,02*		√		√	√	√
His164			√			√	√		√				√	√
Met165	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Glu166	√	√		√	√	√		√	√	√	√	√		3,13*
Leu167	√													
Pro168	√	√									√			
His172										√				
Asp187	√		√	√	√				√					√
Arg188	√	√	√		3,10*				√					√
Gln189	2,99*	2,96*	√	√	√			√	√	√	√	√	√	√
Thr190	√	√												
Gln192	√	√												

\* = jarak ikatan hidrogen, LPN = Lopinavir, RTN = Ritonavir, 15 = *Turnerone A*, 18 = *Turnerone Q*, 76 = *Dehydro-6-gingerdione*, 82 = *Dehydrocurdione*, 85 = *Curcumanolide A*, 86 = *Curcumanolide B*, 99 = *15-Hydroxyprocucumenol*, 101 = *(E)-Labda-8(17),12-*



diene-15,16-dial, 137 = Curcuminol D, 165 = 4-oxo- $\beta$ -isodamascol, 184 = zerumbone epoxide, 212 = thyl 4-methoxy-transcinnamate



Gambar 2. Visualisasi 2D dan 3D dari (A) Curcuminol D, (B) Lopinavir, dan (C) Ritonavir Menggunakan Program Ligplot+ dan PyMOL

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Penapisan Berdasarkan Prediksi ADMET terhadap Senyawa Bioaktif dari Jamu

Penapisan berdasarkan prediksi ADMET dan *Lipinski's Rule of Five* menghasilkan 12 senyawa yang

memenuhi kriteria (Tabel 1). Berdasarkan hasil prediksi, 12 senyawa ini memiliki tingkat absorpsi tinggi di saluran cerna, skor bioavailabilitas 0,55, diklasifikasikan ke dalam kelas VI LD50 (konsentrasi lebih dari 5.000 mg/kg), non-karsinogenik, non-mutagenik,



memiliki <5 donor ikatan hidrogen (kisaran 0-2), memiliki <10 akseptor ikatan hidrogen (kisaran 2-4), memiliki <500 Da massa molekul (kisaran 206,24-302,45 Da) dan <5 logP (kisaran 1,89-4,25) sehingga dinyatakan memenuhi kriteria penapisan.

Profil farmakokinetik sangat penting untuk memastikan senyawa dapat mengikat reseptor target di dalam tubuh dan telah dibuktikan bahwa prediksi ADME pada tahap awal proses penemuan obat baru dapat mengurangi tingkat kegagalan terkait farmakokinetik pada fase berikutnya (Daina, Michielin, & Zoete, 2017). Prediksi ADME oleh SwissADME yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi prediksi absorpsi melalui difusi pasif saluran gastro-intestinal manusia (Daina, Michielin, & Zoete, 2017) dan skor bioavailabilitas yang dapat diartikan sebagai probabilitas bahwa suatu senyawa akan memiliki >10% bioavailabilitas pada tikus atau permeabilitas pada Caco-2 (Martin, 2005).

Keamanan suatu obat juga menjadi faktor penting yang harus diperhatikan dalam pengembangan obat, terutama yang berkaitan dengan toksisitas obat dan efek sampingnya (Yang, Sun, Li, Liu, & Tang, 2018). Salah satu metode yang cepat dan hemat biaya untuk memprediksi toksisitas obat adalah menggunakan metode *in silico* berbasis *machine-learning* seperti ProTox-II (Banerjee, Eckert, Schrey & Preissner, 2018; Myatt et al., 2018). Prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II yang

dilakukan pada penelitian ini meliputi prediksi nilai LD50, prediksi karsinogenisitas dan mutagenisitas. Perkiraan nilai LD50 adalah prediksi median dosis letal (mg/kgBB) yang didasarkan pada kemiripan rata-rata dengan tiga senyawa toksik paling mirip dari *dataset* dengan nilai toksisitas oral hewan pengerat yang telah diketahui. Prediksi karsinogenisitas melibatkan data dari *Carcinogenic Potency Database* (CPDB) dan *Chemical Effects in Biological Systems* (CEBS). Sedangkan prediksi mutagenisitas didasarkan pada kumpulan data dari uji Ames dan pangkalan data CEBS (Banerjee, Eckert, Schrey & Preissner, 2018).

Seiring dengan prediksi ADMET, kami 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). 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.

#### 4.2 Penambatan Molekuler dan Analisis Senyawa Hasil Penapisan

Setelah didapatkan 12 senyawa yang memenuhi kriteria parameter ADMET dan *Lipinski's Rule of Five*, dilakukan penambatan molekul untuk melihat afinitas pengikatan antara ligan dan makromolekul M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2. Penambatan dilakukan dengan parameter tervalidasi yang memiliki nilai RMSD terendah. Nilai RMSD dinilai dari hasil superposisi *native ligand* dan hasil *redocking* (Tabel 2).

Dari hasil validasi, parameter dengan nilai *exhaustiveness* 8 dan ukuran *grid box* 26,25 Å memenuhi kriteria RMSD, yaitu bernilai di bawah 2 Å. Gambar superposisi *native ligand* dan hasil *redocking* validasi dapat dilihat pada Gambar 1. RMSD dibawah 2 Å menunjukkan bahwa hasil penambatan dapat diterima dan sesuai (Berry, Fielding, & Gamielien, 2015; Castro-Alvarez, Costa & Vilarrasa, 2017). Perhitungan RMSD bertujuan untuk melihat apakah metode yang digunakan secara komputasi dapat direplikasi untuk prosedur eksperimental (Lim, Rahman, & Tejo, 2011; Kroemer, 2007). Setelah parameter hasil validasi yang paling sesuai diperoleh, dilakukan penambatan molekul terhadap 12 senyawa hasil penapisan ADMET terhadap protein target.

Penambatan molekul dilakukan dengan ligan uji berupa 12 senyawa hasil penapisan serta Ritonavir

dan Lopinavir sebagai kontrol positif. Ritonavir dan Lopinavir merupakan obat antiretroviral untuk pasien AIDS dengan target enzim protease HIV (Valentin, 2020). Kombinasi Ritonavir dan Lopinavir digunakan pada penyakit SARS pada 2002 dan MERS pada 2012. Beberapa penelitian mengatakan kombinasi Ritonavir-Lopinavir dapat menghambat M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2 (Meini dkk., 2020). Selain itu, Ritonavir dan Lopinavir bersama dengan obat Nelfinavir, Ketoamide, dan Remdesivir berinteraksi dengan situs pengikatan M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2 (Mothay & Ramesh, 2020). Dari hasil penelitian sebelumnya, Ritonavir dan Lopinavir dianggap memberikan hasil terbaik sebagai kontrol positif dalam penghambatan M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2. Hasil penambatan molekul seluruh ligan uji dapat dilihat pada Tabel 3.

Analisis hasil penambatan molekul dilakukan dengan pengamatan terhadap nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) dan konstanta penghambatan ( $K_i$ ) dari hasil penambatan molekul. Nilai  $\Delta G$  dengan angka yang kecil atau minus menunjukkan adanya kemungkinan terbentuknya ikatan antara ligan dan makromolekul (Dos Santos, Ferreira, & Andricopulo, 2018). Nilai  $K_i$  menunjukkan konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan setengah dari nilai penghambatan maksimum. Semakin kecil nilai  $K_i$ , semakin kuat afinitas ligan terhadap makromolekul (Vargas, Lopez, Piñol, & Froeyen, 2018).

Dari hasil penambatan molekuler pada Tabel 3, dapat dilihat tiga senyawa dengan nilai  $\Delta G$  dan  $K_i$  terendah, yaitu Curcuminol D (Senyawa 137) dengan nilai  $\Delta G$  -6,9 kkal/mol dan  $K_i$  2,99  $\mu M$ , Turmerone A (Senyawa 15) dengan nilai  $\Delta G$  -6,3 kkal/mol dan  $K_i$  9,04  $\mu M$  serta Turmerone Q (Senyawa 18) dengan nilai  $\Delta G$  -6,2 kkal/mol dan  $K_i$  10,87  $\mu M$ . Turmerone A dan Turmerone Q memiliki struktur yang serupa, hanya memiliki perbedaan proyeksi -OH dan H pada bagian heksana. Pada senyawa Curcumanolide A (Senyawa 85) dan Curcumanolide B (Senyawa 86) yang hanya berbeda dari atom O pada bagian pentana, terdapat selisih -0,3 kkal/mol pada nilai  $\Delta G$ -nya (-5,8 kkal/mol dan -5,5 kkal/mol). Hal tersebut mengartikan bahwa perbedaan proyeksi kimiawi dapat mempengaruhi nilai  $\Delta G$  ligan.

Jika dibandingkan dengan kontrol positif, tidak ada senyawa ligan uji dari jamu yang memiliki nilai  $\Delta G$  lebih rendah. Ritonavir dan Lopinavir memiliki nilai  $\Delta G$  -7,8 kkal/mol dan -8,2 kkal/mol dan nilai  $K_i$  0,71  $\mu M$  dan 0,27  $\mu M$ . Perbedaan nilai  $\Delta G$  dari Curcuminol D dengan Ritonavir dan Lopinavir adalah -0,9 kkal/mol dan -1,3 kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa yang diuji masih memerlukan modifikasi dan optimalisasi struktur untuk mendapatkan hasil yang lebih potensial. Selain itu, perluasan parameter ADMET dapat dilakukan sehingga lebih banyak senyawa yang dapat diuji terhadap M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2.

Selanjutnya, dilakukan pengamatan visualisasi 2D dan 3D dari kompleks ligan dan makromolekul untuk menentukan asam amino mana yang berperan dalam penghambatan M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2. Hasil visualisasi dapat dilihat pada Tabel 4. Visualisasi lengkap Ritonavir, Lopinavir, dan Curcuminol D dapat dilihat pada Gambar 2. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan residu asam amino yang serupa dengan hasil penambatan Ritonavir dan Lopinavir. Interaksi Lopinavir dengan His41, Met49, Phe140, Leu141, His163, Met165, Glu166, Leu167, Pro168, Arg188, Gln189, Thr190, dan Gln192 M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2 juga disebutkan oleh Khaerunnisa dkk pada tahun 2020 (Khaerunnisa, Kurniawan, Awaluddin, & Suhartati, 2020). Selain itu, interaksi Ritonavir dengan His41, Asn142, Met165, Glu166, Pro168, dan Gln189 M<sup>PRO</sup> SARS-CoV-2 ditemukan oleh Muralidharan dkk pada tahun 2020 (Muralidharan, Sakthivel, Velmurugan, & Gromiha, 2020).

Berdasarkan hasil visualisasi yang telah dilakukan, tidak ada asam amino yang berinteraksi dengan seluruh ligan. Met165 merupakan asam amino yang memiliki interaksi paling banyak dengan ligan uji, yaitu sebanyak 13 ligan uji yang berinteraksi dengan Met165. Oleh karena itu, tidak dapat disimpulkan dengan pasti asam amino mana yang berperan sebagai tempat pengikatan utama pada protein. Gln189 membentuk ikatan hidrogen dengan Ritonavir dan Lopinavir dan juga berinteraksi dengan

sebagian besar ligan uji sehingga perannya dalam penghambatan M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2 dapat diteliti lebih lanjut. Curcuminol D yang hanya berinteraksi dengan Met165, Glu166, Pro168, dan Gln189 dapat menghasilkan nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah dibandingkan senyawa uji lainnya. Keempat peran asam amino tersebut juga berkaitan dengan Ritonavir dan Lopinavir sehingga fungsinya sebagai tempat katalitik dapat dipelajari lebih lanjut.

#### Dehydro-6-gingerdione

(Senyawa 76) and 4-oxo- $\beta$ -isodamascol (Senyawa 165) membentuk banyak ikatan hidrogen tetapi tidak memiliki  $\Delta G$  yang lebih rendah dari Curcuminol D. Berdasarkan visualisasi interaksi ligan dengan makromolekul, terdapat kemungkinan terhambatnya M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2 dipengaruhi oleh sifat sterik struktur ligan uji. Hal ini ditunjukkan dengan Curcuminol D yang lebih sterik tetapi kurang elektrofilik yang memiliki nilai  $\Delta G$  yang lebih rendah dibandingkan dengan ligan uji lainnya. Hal ini juga didukung oleh bukti bahwa Ritonavir dan Lopinavir memiliki struktur sterik dibandingkan ligan lainnya.

## 5. KESIMPULAN

COVID-19 saat ini merupakan pandemi yang pertama kali muncul di Wuhan, China, dan menyebar ke seluruh dunia. Meski demikian, masih belum ada terapi anti-COVID-19 yang spesifik dan terapi antivirus yang efektif masih kurang. Oleh karena itu, senyawa kimia

dalam jamu yang diketahui memiliki aktivitas antivirus dapat menjadi terapi antivirus yang potensial untuk COVID-19. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Curcuminol D memiliki  $\Delta G$  dan  $K_i$  terendah (-6,9 kkal/mol dan 2,99  $\mu M$ ) terhadap M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2 diantara semua ligan uji, meskipun  $\Delta G$  dan  $K_i$ -nya lebih tinggi daripada yang dimiliki Lopinavir dan Ritonavir. Namun, 271 senyawa lain yang belum diketahui potensinya dapat diteliti lebih jauh.

## 6. SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi Curcuminol D sebagai inhibitor M<sup>Pro</sup> SARS-CoV-2 seperti studi simulasi dinamika molekuler, studi *in vitro* ataupun studi *in vivo* serta diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui potensi senyawa alami untuk mengobati COVID-19. Studi ini merupakan titik awal dari proses penemuan obat dari senyawa alami untuk mengobati COVID-19.

## 7. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Ibu apt. Widya Dwi Aryati, M.Si. atas bimbingannya dan kepada Fakultas Farmasi Universitas Indonesia yang telah mendukung penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, S., Abbasi, H. W., Shahid, S., Gul, S., & Abbasi, S. W. (2020). Molecular docking, simulation and MM-PBSA studies of nigella sativa compounds: a computational quest



- to identify potential natural antiviral for COVID-19 treatment. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1775129>
- Alanagreh, L., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020). The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristic, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanism. *Pathogens*, 9(5), 331. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050331>
- Ang, L., Lee, H. W., Choi, J. Y., Zhang, J., & Lee, M. S. (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 9(2), 100407. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100407>
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 46(W1), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
- Berry, M., Fielding, B., & Gamielien, J. (2015). Practical Considerations in Virtual Screening and Molecular Docking. *Emerging Trends in Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology: Algorithms and Software Tools*, 487–502. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802508-6.00027-2>
- Booth, C. M., Matukas, L.M., Tomlinson, G., Rachlis, A.R., Rose, D.B.; Dwosh, H.A., Walmsley, S., Mazzulli, T., Avendano, M., Derkach, P., *et al.* (2003). Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients with SARS in the Greater Toronto Area. *The Journal of the American Medical Association*, 289(21), 2801. <https://doi.org/10.3390/molecules222010136>
- ChemAxon. (2019). MarvinSketch. Diakses dari <http://www.chemaxon.com>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dar, A. M., & Mir, S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 8, 356. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000356>
- DeLano, W. L. (2002). The PyMOL Molecular Graphics System. DeLano Scientific, San Carlos, CA.
- dos Santos, R. N., Ferreira, L. G., & Andricopulo, A. D. (2018). Practices in molecular docking and structure-based virtual screening. *Methods in Molecular Biology*, 1762, 31–50. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7756-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7756-7_3)

- Elfahmi, Woerdenbag, H. J., & Kayser, O. (2014). Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. *Journal of Herbal Medicine*, 4(2), 51-73. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2014.01.002>
- Estrada, E. (2020). Topological analysis of SARS CoV-2 main protease. *Chaos*, 30, 061102. <https://doi.org/10.1063/5.0013029>
- Eynde, J. J. V. (2020). COVID-19: A Brief Overview of the Discovery Clinical Trial. *MDPI Pharmaceuticals*, 13, 65. <https://doi.org/10.3390/ph13040065>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Forero, J. E., Avila, L., Taborda, N., Tabares, P., Lopez, A., Torres, F., Quinones, W., Bucio, M. A., Mora-Perez, Y., Rugeles, M. T., Joseph-Nathan, P., Echeverri, F. (2008). In vitro anti-influenza screening of several Euphorbiaceae species: Structure of a bioactive Cyanoglucoside from *Codiaeum variegatum*. *Phytochemistry*, 69(16), 2815-2819. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.09.003>
- Frediansyah, A., Tiwari, R., Sharun, K., Dhama, K., & Harapan, H. (2020). Health: Antiviral for COVID-19: A Critical Review. *Clinical Epidemiology and Global Health*. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.07.006>
- Hall, D. C. Jr., & Ji, H. F. (2020). A search for medications to treat COVID-19 via *in silico* molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel medicine and infectious disease*, 35, 101646. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101646>
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., & Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582, 289-293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Jomah, S., Asdaq, S. M. B., Al-Yamani, M. J. (2020). Clinical Efficacy of Antivirals Against Novel Coronavirus (COVID-19): A Review. *Elsevier Journal of Infection and Public Health*, 13(9), 1187-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.013>
- Kartini, K., Jayani, N. I. E., Octavianti, N. D., Krisnawan, A. H., & Avanti, C. (2019). Standardization of Some Indonesian Medicinal Plants Used in “Scientific Jamu”. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 391, 012042. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/391/1/012042>

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., & Suhartati, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints*.  
<https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Kroemer, R. T. (2007). Structure-Based Drug Design: Docking and Scoring. *Current Protein & Peptide Science*, 8(4),312.  
<https://doi.org/10.2174/138920307781369382>
- Laskowski R A, & Swindells M B (2011). LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *J. Chem. Inf. Model.*, 51, 2778-2786.  
<https://doi.org/10.1021/ci200227u>
- Li, Y., Xie, Z., Lin, W., Cai, W., Wen, C., Guan, Y., Mo, X., Wang, J., Wang, Y., Peng, P., Chen, X., Hong, W., Xiao, G., Liu, J., Zhang, L., Hu, F., Li, F., Zhang, F., Deng, X., & Li, L. (2020). Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med Clinical Advances*.  
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>
- Lim, S. V., Rahman, M. B. A., & Tejo, B. A. (2011). Structure-based and ligand-based virtual screening of novel methyltransferase inhibitors of the dengue virus. *BMC Bioinformatics*, 12(SUPPL. 13).  
<https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-S13-S24>
- Lipinski CA (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. 1 (4), 337–341.  
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>. PMID 24981612.
- Liu Y-Ya, Feng X-Yan, Jia W-Qing, Jing Z, Xu W-Ren, & Cheng X-Chao. (2019). Identification of novel PI3K inhibitors by docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulations, *Computational Biology and Chemistry*, 78, 190-204.  
<https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.12.002>
- Martin, Y. C. (2005). A Bioavailability Score. *J. Med. Chem*, 48, 3164-3170.  
<https://doi.org/10.1021/jm0492002>
- Meini, S., Pagotto, A., Longo, B., Vendramin, I., Pecori, D., & Tascini, C. (2020). Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2050.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9072050>

- Michele, C. A., Teresa, M., Pasquale, D. L., Matteo, C., Michele, D. P., Giovanni, M., & Angelo, B. (2020). Pharmacological Approach and Therapeutic Options for SARS-CoV-2 Infection. *World of Journal of Advanced Research and Reviews*, 6(1), 105-119. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2020.6.1.0089>
- Moroy, G., Martiny, V. Y., Vayer, P., Villoutreix, B. O., & Miteva, M. A. (2012). Toward *in silico* structure-based ADMET prediction in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 17, 1-2, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.10.023>
- Mothay, D., & Ramesh, K. V. (2020). Binding site analysis of potential protease inhibitors of COVID-19 using AutoDock. *VirusDisease*, 31(2), 194–199. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00585-z>
- Muralidharan, N., Sakthivel, R., Velmurugan, D., & Gromiha, M. M. (2020). Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1752802>
- Myatt, G. J., Ahlberg, E., Akahori, Y., Allen, D., Amberg, A., Anger, L. T., Aptula, A., Auerbach, S., Beilke, L., Bellion, P., Benigni, R., Bercu, J., Booth, E. D., Bower, D., Brigo, A., Burden, N., Cammerer, Z., Cronin, M. T. D., Cross, K. P., & Hasselgren, C. (2018). *In silico* toxicology protocols. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 96, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.04.014>
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An Open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(10), 33. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Otake, T., Mori, H., Morimoto, M., Ueba, N., Sutardjo, S., Kusumoto, I.T., Hattori, M., & Namba, T. (1995). Screening of Indonesian plant-extracts for anti-human-immunodeficiency-virus type-1 (HIV-1) activity. *Phytotherapy research*, 9, 6-10. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650090103>
- Principi, N., & Esposito, S. (2020). Chloroquine or Hydroxychloroquine for Prophylaxis of COVID-19. *The Lancet*, 20(10), 1118. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6)
- Qamar, M. T., Alqahtani, S. M., Alamri, M. A., & Chen, L. (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(4),



- 313-319.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.009>
- Sirisha, N., Sreenivasulu, M., Sangeeta, K., & Chetty, C. M. (2010). Antioxidant properties of Ficus Species - a review. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4), 2174-2182.
- Tan, E. L. C., Ooi, E. E., Lin, C. Y., Tan, H. C., Ling A. E., Lim, B., & Stanson L. W. (2004). Inhibition of SARS Coronavirus Infection In Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4), 581-586. <https://doi.org/10.3201/eid1004.030458>
- Tan, W. C., Jaganath, I. B., Manikam, R., & Sekaran, S. D. (2013). Evaluation of Antiviral Activities of Four Local Malaysian Phyllanthus Species against Herpes Simplex Viruses and Possible Antiviral Target. *Int J Med Sci*, 10(13), 1817-1829. <https://doi.org/10.7150/ijms.6902>
- Torres, P., Sodero, A., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4574. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Ulrich, S., & Nitsche, C. (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(17), 127377. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127377>
- United State Food and Drug Administration. (2020). Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP). Diakses pada 1 September 2020, dari <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap>
- Valentin, F. (2020). Lopinavir/Ritonavir and COVID-19. *ResearchGate*, (April). <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14844.69767>
- Vargas, J. A. R., Lopez, A. G., Piñol, M. C., & Froeyen, M. (2018). Molecular docking study on the interaction between 2-substituted-4,5-difuryl imidazoles with different protein target for antileishmanial activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(3), 14-22. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8303>
- Wahyuni, T. S., Azmi, D., Permanasari, A. A., Adianti, M., Tumewu, L., Widiandani, T., Utsubo, C. A., Widyawaruyanti, A., Fuad, A., & Hotta, H. (2019). Anti-viral activity of *Phyllanthus niruri* against hepatitis C virus. *Malaysian Applied Biology*, 48(3): 105-111.

- Widyowati, R., & Agil, M. (2018). Chemical Constituents and Bioactivities of Several Indonesian Plants Typically Used in Jamu. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 66(5), 506–518. <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00983>
- Worldometer. (2020). Coronavirus Update (Live): 25,386,928 Cases and 850,592 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer. Diakses pada 1 September 2020, dari <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- World Health Organization. (2020). COVID-19 Strategy Update. *World Health Organization*.
- World Health Organization. (2020). “Solidarity” Clinical Trial for COVID-19 Treatments. Diakses pada 1 September 2020, dari <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Yang, H., Sun, L., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2018). In Silico Prediction of Chemical Toxicity for Drug Design Using Machine Learning Methods and Structural Alerts. *Frontiers in Chemistry*, 6, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00030>
- Zhang, L., & Liu, Y. (2020). Potential Interventions for Novel Coronavirus in China: A Systemic Review. *Journal of Medical Virology*, 92(2020), 479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
- Zheng, J. (2020). SARS-CoV-2: An Emerging Coronavirus that Causes a Global Treat. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1678-1685. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
- Zumla, A., Chan, J.F.W., Azhar, E.I., Hui, D.S.C., & Yuen, K. (2016). Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15, 327-347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>