



***MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP MAIN PROTEASE (Mpro) SARS-CoV-2***

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**





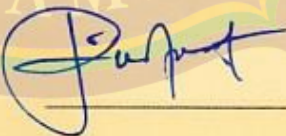
**Oleh:
ADE NURUL LUTHFIYYAH
1704015196**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**

Skripsi dengan Judul
**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP MAIN PROTEASE (Mpro) SARS CoV-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Ade Nurul Luthfiyah, NIM 1704015196

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayandi, M.Si.		<u>22/4/22</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>24 Februari 2022</u>
<u>Penguji II</u> apt. Yeni, M.Si.		<u>20 Februari 2022</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>5 Maret 2022</u>
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>20-4-2022</u>
Mengetahui :		
<u>Ketua Program Studi Farmasi</u> Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>20/4/2022</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 10 Februari 2022

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa* TERHADAP MAIN PROTEASE (Mpro) SARS-CoV-2

Ade Nurul Luthfiyyah
1704015196

Penyakit COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menjadi penyakit pandemic global terbesar pada tahun 2020. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa bioaktif *Justicia gendarussa* sebagai anti-covid terhadap reseptor *Main protease* (Mpro) melalui *molecular docking*. Mekanisme interaksi molekul antara ligan-reseptor dapat dilakukan melalui metode *molecular docking* dengan software Autodock 4.2. Ligan ditambatkan pada reseptor *Main Protease* (Mpro). Analisis interaksi ikatan ligan dengan reseptor menggunakan software *Pymol*. Hasil penambatan molekul pada senyawa ligan *Justicia gendarussa* terhadap reseptor *Main protease* (Mpro), diperoleh dua senyawa terbaik, yaitu *Justidrusamide* E dan *Dihydromonacolin* L Acid yang memiliki nilai energi bebas terendah sebesar -7,17 kcal/mol dan -7,10 kcal/mol. Bentuk interaksi yang terjadi pada *Justidrusamide* E adalah adanya ikatan hydrogen dengan residu Gly 143, Cys 145, Glu 166, His 163, Met 165, Arg 188, dan Gln 189. Kemudian bentuk interaksi yang terjadi pada *Dihydromonacolin* L Acid adalah adanya ikatan hydrogen dengan residu Ser 144, His 163, dan Glu 166. Hasil ini membuktikan bahwa senyawa *Justidrusamide* E dan *Dihydromonacolin* L Acid dari ekstrak etanol daun *Justicia gendarussa* dapat berpotensi sebagai anti-covid terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro) melalui *molecular docking*.

Kata Kunci : *Main Protease* (Mpro), *Molecular Docking*, *Justicia gendarussa*, SARS-CoV-2.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul : **“MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa* TERHADAP MAIN PROTEASE (Mpro) SARS-CoV-2”**.

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka.

Penyelesaian skripsi ini tak lepas dari dukungan semua pihak yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan pengarahan, bimbingan, kritik dan saran kepada penulis. Pada kesempatan yang baik ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang maha besar maha segalanya, berkat rahmat-Nya serta curahan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kepada Ibuku tercinta, terima kasih atas do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi.
3. Kepada nenek, bude, om, serta tante penulis tak lupa ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas kontribusi yang selama ini diberikan berupa dukunga moril dan do'a yang selalu dicurahkan kepada penulis.
4. Bapak Dr.apr.Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains
5. Ibu Dr.apr.Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains.
6. Ibu Dr.apr.Hariyanti, M.Si. selaku pembimbing pertama dan Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si. selaku pembimbing kedua, yang dengan sabarnya memberikan kontribusi nyata berupa pengarahan, bimbingan, kritik dan saran terhadap penulis dalam menyelesaikan skripsi. Penulis hanya bisa berdoa, semoga pembimbing mendapatkan berkah, kesehatan jasmani dan rohani, serta senantiasa dalam lindungan Allah SWT.
7. Ibu apr.Rahmah Elfiyani, M.Farm. selaku pembimbing akademik, dan para dosen yang telah memberikan pengarahan, ilmu, serta masukkan-masukkan yang berguna selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Jakarta, Januari 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. Covid-19	4
2. Mekanisme Kerja <i>Main Protease</i> (Mpro)	5
3. Reseptor <i>Main Protease</i> (Mpro)	7
4. Inhibitor <i>Main Protease</i> (Mpro)	7
5. Tanaman Gandarussa	9
6. Proses Penemuan dan Pengembangan Obat	10
7. Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	11
8. Pendekatan <i>Structur-Based Drug Design</i> (SBDD)	11
9. Interaksi Ikatan	12
10. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	14
B. Kerangka Berpikir	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
1. Tempat Penelitian	17
2. Jadwal Penelitian	17
B. Alat dan Bahan Penelitian	17
1. Alat dan Bahan Penelitian	17
2. Bahan Penelitian	17
C. Pola Penelitian	18
D. Prosedur Penelitian	18
1. Persiapan Struktur Reseptor	18
2. Persiapan Struktur Ligan	19
3. Skrining <i>Lipinski Rule of Five</i>	19
4. Preparasi Reseptor	19
5. Preparasi Ligan	19
6. Validasi Metode <i>Redocking</i>	20
7. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	20
8. Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	20

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	21
	A. Persiapan Stuktur Reseptor	21
	B. Penyiapan Struktur Ligan	22
	C. Skrining <i>Lipinski's Rule of Five</i>	22
	D. Preparasi Reseptor	25
	E. Preparasi Ligan	26
	F. Validasi Metode atau <i>Redocking</i>	27
	G. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	28
	H. Analisis dan Visualisasi	31
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	46
	A. Simpulan	46
	B. Saran	46
	DAFTAR PUSTAKA	47
	LAMPIRAN – LAMPIRAN	50



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Data <i>Lipinski Rule of Five</i> Ligan Pembanding dan Ligan Uji	23
Tabel 2. Hasil <i>Docking</i> Ligan Asli, Ligan Pembanding, dan Ligan Senyawa Bioaktif <i>Justicia gendarussa</i> dengan Reseptor Mpro	30
Tabel 3. Residu Asam Amino Ligan yang Berikatan	38
Tabel 4. Hasil Visualisasi Ligan dengan Reseptor	42
Tabel 5. Hasil <i>Docking</i> Interaksi Gugus Fungsi Asam Amino Senyawa Tanaman <i>Justicia gendarussa</i> Terbaik dan Obat Pembanding	43



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Infeksi SARS-CoV-2 dan proses proliferasi yang di mediasi oleh host dan <i>protease</i> virus	5
Gambar 2. Struktur <i>Lopinavir</i> dan <i>Ritonavir</i>	8
Gambar 3. Daun <i>Justicia gendarussa</i>	9
Gambar 4. Nilai Resolusi 5R84	21
Gambar 5. Hasil Pemisahan Reseptor dengan Ligan dan Pelarut	22
Gambar 6. Preparasi Reseptor di Software <i>Autodock tools</i> 1.5.6	26
Gambar 7. Preparasi Ligan di Software <i>Autodock tools</i> 1.5.6	26
Gambar 8. Pengaturan <i>Grid box</i> Reseptor 5R84	27
Gambar 9. Pose antara Ligan Asli Struktur 5R84 dengan Salinan Ligan Hasil <i>Redocking</i>	28
Gambar 10. Proses Docking Senyawa Bioaktif <i>Justicia gendarussa</i>	29
Gambar 11. Perbandingan Interaksi yang terjadi pada Ligan Pembanding, Ligan Uji, dan Ligan Asli	36



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Bagan Kerja	50
Lampiran 2. Tampilan Software dan Database	51
Lampiran 3. Tampilan Protein Data Bank 5R84	55
Lampiran 4. Pose dan Nilai RMSD Hasil Validasi Metode pada Ligan Asli	56
Lampiran 5. Penentuan Gridbox 5R84	57
Lampiran 6. Analisis Hasil Molecular Docking	58
Lampiran 7. Hasil Visualisasi Ligan Asli Menggunakan Software Discovery Studio	
Lampiran 8. Hasil Visualisasi 2D Ligan Senyawa Uji Terbaik Ligan Asli, dan Ligan Pembanding dengan Reseptor Main Protease (Mpro) Menggunakan Software Discovery Studio	73
Lampiran 9. Hasil Visualisasi Reseptor 5R84 terhadap Ligan Senyawa Uji Menggunakan Software Discovery Studio	76
Lampiran 10. Kandungan Senyawa Tanaman <i>Justicia gendarussa</i>	87



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus jenis baru yaitu SARS-CoV-2 telah menyebabkan penyakit pandemi global terbesar pada tahun 2020 yang dikenal dengan *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19). *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Peningkatan jumlah kasus covid-19 berlangsung cukup cepat dan menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat. Sampai dengan tanggal 9 Juli 2020, Kementerian Kesehatan melaporkan bahwa 11.84.226 kasus telah terkonfirmasi dengan 545.481 kematian di seluruh dunia (*Case Fatality Rate/CFR* 4,6%). Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar sangat cepat di seluruh wilayah Indonesia. Sampai dengan tanggal 9 Juli 2020, Kementerian Kesehatan melaporkan 70.736 kasus konfirmasi covid-19 dengan 3.417 kasus meninggal (*CFR* 4,8%) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Jumlah kematian yang terus meningkat menyebabkan gangguan dalam sistem kesehatan dan mempengaruhi sektor lain, seperti ekonomi dan sosial (World Health Organization, 2020). Pasien yang berusia lanjut dan memiliki penyakit komorbid (contohnya : penyakit kardiovaskuler dan diabetes) memiliki resiko lebih besar untuk mengalami gejala yang lebih berat dan mengalami kematian, sehingga dapat dipertimbangkan untuk mendapat perawatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrom Corona Virus 2* (SARS-CoV-2), merupakan penyakit pernapasan yang berawal dari Wuhan, China, pada Desember 2019 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Covid-19 menyebar sangat cepat melalui transmisi kontak, *aerosol*, dan *droplet*. Analisis genom menunjukkan SARS-CoV-2 berkaitan erat dengan sindrom pernapasan akut (mirip SARS) (Sanyal, 2020).

Banyak tanaman obat yang sangat menguntungkan, terutama jika dapat dimaksimalkan kegunaannya. Salah satu tanaman obat yang memiliki aktivitas antivirus yaitu *Justicia gendarussa*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa

Justicia gendarussa atau disebut dengan gandarussa memiliki potensi inhibisi terhadap virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Kandungan alkaloid dan flavonoid dari daun *Justicia gendarussa* memiliki aktivitas antivirus HIV (Sinansari *et al.*, 2018).

Lopinavir/ritonavir merupakan inhibitor protease yang telah disetujui untuk pengobatan HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) sejak tahun 2000 (Agung *et al.*, 2020). Kombinasi obat Lopinavir dan Ritonavir digunakan pada penyakit SARS pada 2002 dan MERS pada 2012. Beberapa penelitian mengatakan bahwa kombinasi Lopinavir dan Ritonavir dapat menghambat Mpro SARS-CoV-2 (Meini *et al.*, 2020).

Upaya penemuan obat baru atau pengujian terhadap obat yang sudah ada terus dilakukan. Penentuan target kerja obat antivirus covid-19 yang tepat menjadi tantangan tersendiri, karena sebagai virus baru strukturnya yang belum diketahui secara jelas. Target kerja obat covid-19 dapat dipilih dari protein struktural dan non struktural virus. Protein struktural terdiri dari : *spike* (S), *membrane* (M), *envelope* (E), dan *nucleocapside* (N). *Main Protease* (Mpro) atau *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro) merupakan salah satu target kerja obat terbaik dalam aksi farmakologis antiviral terhadap covid-19 (Prajapat *et al.*, 2020). Mpro berperan penting dalam pematangan virus dengan memproses banyak *polyprotein* yang diterjemahkan dari RNA virus (Luan *et al.*, 2020). Diketahui bahwa Mpro melakukan pembelahan pada 12 protein nonstruktural (Nsp4-Nsp16), termasuk protein penting seperti RNA polimerase yang bergantung pada RNA (RdRp, Nsp12) dan *helicase* (Nsp13) (Luan *et al.*, 2020). Inhibisi enzim ini akan menghentikan replikasi virus SARS-CoV-2 (Khaerunnisa *et al.*, 2020). Beberapa inhibitor protease telah dikembangkan untuk menghentikan penyebaran virus yang menyebabkan penyakit HIV-AIDS, MERS, dan SARS (Zumla *et al.*, 2016). Namun, belum ada studi yang menguji dengan metode *in silico* senyawa bioaktif tanaman *Justicia gendarussa* melalui inhibisi Mpro SARS-CoV-2.

Pendekatan konvensional dalam penemuan obat baru memerlukan waktu yang lama dan biaya yang relatif besar. Selain itu, menurut data US *Food and Drug Administration* (FDA) bahwa lebih dari 90% senyawa kimia yang baru ditemukan gagal saat diuji ke manusia karena masalah keamanan dan efikasi. Hal

tersebut mendorong pendekatan desain senyawa kandidat obat dengan program komputer, salah satunya yaitu *Computer Aided Drug Design* (CADD). Pendekatan tersebut terbagi menjadi dua, yaitu *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dan *Ligand-Based Drug Design* (LBDD) (Arba, 2019). Penelitian yang dilakukan yaitu menggunakan pendekatan SBDD dengan memprediksi interaksi ligan senyawa bioaktif *Justicia gendarussa* sebagai anticovid terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro) menggunakan metode *molecular docking* dengan parameter meliputi energi bebas ikatan (ΔG) serta konstanta inhibisi (K_i). Metode *molecular docking* menggunakan *software Autodock* (<http://autodock.scripps.edu>) yang memiliki kelebihan seperti efektif secara cepat dan akurat, dapat memprediksi konformasi energi dari suatu ikatan antara ligan dengan reseptor serta sudah banyak penelitian yang menggunakan *software* tersebut (Morris *et al.*, 2009).

Berdasarkan data diatas, maka penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mempelajari interaksi antara senyawa dalam *Justicia gendarussa* sebagai antivirus SARS-CoV-2 terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro). Proses untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa dengan target, dilakukan dengan *molecular docking* menggunakan *software Autodock*.

B. Permasalahan Penelitian

Apakah senyawa bioaktif dari daun *Justicia gendarussa* terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro) memiliki aktifitas antivirus SARS-CoV-2 dengan metode *molecular docking*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa bioaktif daun *Justicia gendarussa* sebagai antivirus SARS-CoV-2 terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro) melalui *molecular docking*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan memperoleh informasi interaksi senyawa bioaktif daun *Justicia gendarussa* terhadap reseptor *Main Protease* (Mpro) yang nantinya dapat dikembangkan sebagai obat antivirus SARS-CoV-2 pada penyakit COVID-19

DAFTAR PUSTAKA

- Agung, I. G., Putu, A., Darmayani, S., Marzuki, J. E., Angelia, F., Siane, A., Sary, D., Yohanes, L., Widyastuti, R., Nova, R., Simorangkir, D. S., Safitri, Y., Aliska, G., & Gayatri, A. (2020). Antiviral Treatment of COVID-19: A Clinical Pharmacology Narrative Review. *Medical Journal of Indonesia*, 29(3), 332-345.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish. Yogyakarta. Hlm 6, 9-13, dan 116-117.
- Baig, M. H., Ahmad, K., Adil, M., Khan, Z. A., Khan, M. I., Lohani, M., Khan, M. S., & Kamal, M. A. (2014). Drug Discovery and In Silico Techniques : A Mini-Review. *Enzyme Engineering*. 4(1), 1–3.
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (n.d.). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(2690), 1-11.
- Kavitha, K., Sridevi, K. S., Sujatha, K., & Umamaheswari, S. (2014). Phytochemical and Pharmacological Profile of *Justicia gendarussa* Burm f . - review. *Journal of Pharmacy Research*. 8(7), 990–997.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*. Kementerian Kesehatan RI.
- 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*. 1-14.
- Khatami Fajri, T. Y. H. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Diterpen Abieten Terhadap Enzim Protease Utama (Mpro) Virus Corona. *Repository University of Riau*. 1–12.
- Leeson, P. D. (2016). Molecular Inflation, Attrition and The Rule of Five. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1-36.
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., & Sui, J. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 426, 450-454.
- Lindner, H. A., Fotouhi-ardakani, N., Lytvyn, V., Lachance, P., Sulea, T., & Me, R. (2005). The Papain-Like Protease from the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Is a Deubiquitinating Enzyme. *Journal of Virology*. 79(24), 15199–15208.
- Lipinski, C. A. (2000). Drug-Like Properties and The Causes of Poor Solubility and Poor Permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 44, 235-249.
- Lipinski, C. A. (2016). Rule of Five in 2015 and Beyond: Target and Ligand Structural Limitations, Ligand Chemistry Structure and Drug Discovery Project Decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1-8.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 46, 3–26.

- Liu X, W. X. (2020). Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *Journal of Genetics and Genomics*. 47, 119–121.
- Luan, B., Huynh, T., Cheng, X., Lan, G., & Wang, H. (2020). Targeting Proteases for Treating COVID-19. *Journal of Proteome Research*.
- 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. *Clinical Medicine*. 9-13.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Pique, M. E., Lindstrom, W. L., Huey, R., Hart, W. E., Halliday, S., Belew, R., & Olson, A. J. (2014). *AutoDock Version 4.2*. 1–69.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software News and Updates AutoDock4 and AutoDockTools4 : Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 30, 2785-2791.
- Prajapat, M., Shekhar, N., & Avti, P. (2020). Drug Targets for Corona Virus : A Systematic Review. *Indian Journal of Pharmacology*. 52(1), 56-65.
- Ratih, G. A. M., Imawati, M. F., Nugroho, R. R., Purwanti, D. I., Wongso, S., Prajogo, B., & Indrayanto, G. (2019). Phytochemicals of Gandarusa (*Justicia gendarussa*) and Its Preparations. *Natural Product Communications*. 1–10.
- Rock, B. M., Hengel, S. M., Rock, D. A., Wienkers, L. C., & Kunze, K. L. (2014). Characterization of Ritonavir-Mediated Inactivation of Cytochrome P450 3A4. *Molecular Pharmacology*. 86(6), 665–674.
- Rollando, S. (2017). *Pengantar Kimia Medisinal* (S. R. Wicaksono (ed.); Edisi Pert). CV. Seribu Bintang. Malang. Hlm 12-21.
- Sanyal, S. (2020). How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. *Emerging Topics in Life Sciences*. 4, 383-390.
- Sinansari, R., Ew, B. P., & Widiyanti, P. (2018). *In Silico Screening and Biological Evaluation of The Compounds of Justicia gendarussa Leaves Extract as Interferon Gamma Inducer: A Study of Anti Human Immunodeficiency Virus (HIV) Development*. 12, 140–147.
- Sonal Patel, Nayana Kapadia, Bakula Shah, M. S. (2016). Botanical identification and physicochemical investigation of leaf of Nili- Nigundi (*Justicia Gendarussa*). 10(1), 116–121.
- Stobart, C. C., Sexton, N. R., Munjal, H., Lu, X., Molland, K. L., & Tomar, S. (2013). Common and Divergent Regulatory Determinants of Protease Activity. *Journal of Virology*. 87(23), 12611–12618.
- Velthuis, A. J. W., Worm, S. H. E. Van Den, & Snijder, E. J. (2012). The SARS-coronavirus nsp7 + nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acid Research*. 40(4), 1737–1747.
- World Health Organization. (2020). *COVID-19 Strategy Update*. World Health Organization.
- Yasin, S. A., Azzahra, A., Ramadhan, N. E., & Mylanda, V. (2020). Studi Penambatan Molekuler dan Prediksi Admet Senyawa Bioaktif Beberapa Jamu Indonesia Terhadap SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi*. 7(2), 24–41.

- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the ‘ Cytokine Storm ’ in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607–613.
- Zhang, L., Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease Provides a Basis for Design of Improved α -Ketoamide Inhibitors. *Science*. 3405, 409-412.
- Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. C., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses-Drug Discovery and Therapeutic Options. *Nature Reviews Drug Discovery*. 15(5), 327–347.

