

Telaah Potensi Antivirus Mitraginin terhadap Protease 3CLpro SARS-CoV-2 dengan Pendekatan *Molecular Docking*

Arif Setiawansyah^{1*}, Gita Susanti², Nurul Hidayati¹, Baiq Maylinda Gemantari³, Reza Alryan⁴, Ismanurrahman Hadi⁵, Dewi Luthfiana⁶, Nurul Hasanah⁷

¹Akademi Farmasi Cendikia Farma Husada, Bandar Lampung, Indonesia

²Program Studi Farmasi, STIK Siti Khadijah, Palembang, Indonesia

³Fakultas Kesehatan, Universitas Hamzanwadi, Selong, Indonesia

⁴Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, Indonesia

⁵Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Cirebon, Cirebon, Indonesia

⁶Department of Applied Biosciences, Nagoya University, Nagoya, Japan

⁷Fakultas Pertanian, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

*Corresponding author: Arif Setiawansyah email: arif12.setiawansyah@gmail.com

Submitted: 29-03-2024

Revised: 08-06-2024

Accepted: 10-06-2024

DOI: 10.29408/sinteza.v4i2.25634

ABSTRAK

SARS-CoV-2 merupakan coronavirus baru yang teridentifikasi sebagai agen penyebab COVID-19. Penyakit COVID-19 dapat ditangani melalui pencegahan proses infeksi dengan menghambat main protease dari SARS-CoV-2. Mitraginin merupakan salah satu senyawa alkaloid utama yang terkandung pada daun *Mitragyna speciosa* yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen anti COVID-19. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi potensi tersebut dengan memahami interaksi molekuler yang terjadi dengan residu asam amino dari terhadap protein 3CLpro SARS-CoV-2. Studi dilakukan secara *in silico* dengan pendekatan *molecular docking* menggunakan Autodock 4.2. Potensi mitraginin dalam menghambat 3CLpro SARS-CoV-2 dinilai berdasarkan nilai energi bebas ikat dan K_i . Hasil menunjukkan bahwa mitraginin memiliki nilai energi bebas ikat dan K_i yang lebih kecil dari pada remdesivir dengan nilai berturut-turut yaitu -7,80 kcal/mol dan 1,92 μ M dan -7,41 kcal/mol dan 3,72 μ M. Hal ini memberi kesimpulan bahwa mitraginin berpotensi sebagai inhibitor 3CLpro SARS-CoV-2 dengan afinitas yang lebih baik dari pada remdesivir. Namun pembuktian lebih lanjut melalui studi *in vitro* perlu dilakukan.

Kata kunci: Mitraginin, SARS-CoV-2, 3CLpro, COVID-19, Molecular docking.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a novel coronavirus identified as a major caused of COVID-19. COVID-19 can be prevented and managed by preventing the SARS-CoV-2 infection through inhibition of SARS-CoV-2 main protease. Mitragynine is one of the major compounds found in *Mitragyna speciosa* leaves that has the potential to be developed as an anti-COVID-19 agent. This research was implemented to evaluate that potential by observing the molecular interaction of mitragynine with the essential amino acid residues of SARS-CoV-2 3CLpro. The study was undertaken by *in silico* method via molecular docking approach using Autodock 4.2. The potential of mitragynine in inhibiting the SARS-CoV-2 main protease was justified based on its free binding energy and K_i . The result revealed that mitragynine exhibited a lower free binding energy and K_i than remdesivir with the free binding energy and K_i value of -7.80 kcal/mol dan 1.92 μ M dan -7.41 kcal/mol dan 3.72 μ M, respectively. This concluded that mitragynine has the potential as a SARS-CoV-2 main protease inhibitor with the affinity was better than remdesivir. However, further *in vitro* research must be carried out to prove this potential.

Keywords: Mitragynine, SARS-CoV-2, 3CLpro, COVID-19, Molecular docking

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan salah satu virus baru yang teridentifikasi pada pasien dengan penyakit pernapasan di Wuhan, China. Virus ini pertama kali dilaporkan sebagai penyebab terjadinya *coronavirus*



Sinteza is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY License\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

disease 2019 (COVID-19) yang muncul pada Desember 2019 (Huang et al. 2020; Zhou et al. 2020). Hingga saat ini, berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), SARS-CoV-2 telah tersebar diseluruh dunia dan menginfeksi sekitar 404,910,528 jiwa dengan jumlah kematian mencapai 5,783,776 jiwa (WHO 2022).

Saat ini, vaksin COVID-19 dari berbagai platform seperti mRNA dan virus terinaktivasi telah tersedia dan digunakan pada masyarakat. Namun, meskipun penggunaan vaksin-vaksin ini dapat memberikan pencegahan terjadinya infeksi secara umum, masih terdapat beberapa pasien yang telah divaksin terinfeksi SARS-CoV-2 (Swaminathan 2022). *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan terdapat 43 individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 varian Omicron dengan 25 pasien diantaranya telah menerima vaksin dosis ke dua dan 9 diantaranya telah menerima vaksin booster. Selain itu, penanganan COVID-19 saat ini masih menggunakan inhibitor protease dan analog nukleosida yang biasanya digunakan pada manajemen HIV (Khaerunnisa et al. 2020; Lu 2020). Namun, seiring dengan penggunaannya yang meningkat, beberapa efek samping muncul pada pasien-pasien yang menerima terapi ini, meskipun memberikan hasil yang cukup bagus (Badgular et al. 2020; Fan and Zhang 2020), terutama pada penggunaan remdesivir yang diamati memiliki resiko kerusakan ginjal, disfungsi kognitif, dan kerusakan hati (Izovich et al., 2020; Kang et al., 2023). Oleh karena itu, sangat penting untuk dilakukan upaya pencarian kandidat obat antivirus SARS-CoV-2 baru yang lebih aman dan efektif. Salah satu senyawa yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai anti-SARS-CoV-2 adalah Mitraginin.

Mitraginin merupakan senyawa alkaloid utama yang terkandung pada tanaman *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae). Senyawa ini banyak ditemukan pada daun *M. speciosa* dengan kadar 3,9 – 62,1 mg/g (Prozialeck et al. 2020). Mitraginin dilaporkan memiliki banyak manfaat farmakologi seperti antiinflamasi dan analgesic, antiproliferasi, dan antioksidan (Elahian et al. 2020; Goh et al. 2014). Studi *in silico* terbaru juga menunjukkan bahwa mitraginin memiliki potensi dalam menghambat reseptor pengikatan SARS-CoV-2 (Tap et al., 2022). Hal ini menunjukkan adanya potensi mitraginin sebagai agen antivirus SARS-CoV-2. Meskipun demikian, evaluasi potensi anti SARS-CoV-2 mitraginin dengan penargetan protein 3CLpro belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, sebagai upaya lanjutan, sangat penting dilakukan elusidasi target efektif mitraginin sebagai agen anti-SARS-CoV-2 dengan bantuan penambatan molekul. Hal ini dapat membantu dalam mengarahkan proses penemuan kandidat obat baru untuk penanganan COVID-19. Penelitian ini merupakan salah satu upaya yang dilakukan untuk memahami interaksi molekul senyawa mitraginin dengan protein 3CLpro dari SARS-CoV-2 yang berperan penting pada siklus infeksi SARS-CoV-2.

METODE

Bahan dan Alat

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan Laptop ASUS X455L yang dilengkapi dengan proses Intel® Core™ i3-4030U (4CPU) 1,9 GHz, RAM 10 GB, VGA 2 GB Intel® HD Grafis dan system operasi Windows 10 Pro 64-bit. Proses molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak Autodock 4.2 dengan bantuan ADT interface dan Biovia Discovery Studio.

Jalannya Penelitian

Preparasi Ligand dan Protein

Struktur tiga dimensi dari mitraginin dan remdesivir diperoleh dari database PubChem dengan kode CID 3034396 dan 121304016, berturut-turut. Sedangkan struktur ko-kristal dari protein 3CLpro SARS-CoV-2 diperoleh dari database Protein Data Bank (rscb.org) dengan kode PDB ID 6M2N. Struktur ko-kristal makromolekul dipreparasi menggunakan Biovia Discovery Studio dengan cara menghilangkan komponen-komponen

yang tidak diperlukan seperti air, heteroatom dan ligan sehingga diperoleh struktur polos dari makromolekul. Struktur hasil preparasi kemudian disimpan dalam format PDB.

Studi *Molecular Docking*

Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan Autodock 4.2 dengan bantuan ADT interface yang diawali dengan melakukan validasi protokol melalui penambatan ulang *ligand native* terhadap struktur kristal 3CLpro. Proses diawali dengan menambahkan atom hidrogen pada struktur 3D makromolekul 3CLpro SARS-CoV-2 yang telah dipreparasi. Sedangkan pada struktur 3D senyawa mitraginin dilakukan pengaturan nodus pusat dan jumlah putaran ikatan atom yang kemudian disimpan dalam format PDBQT. Kemudian dilakukan preparasi *gridbox* dengan mengatur sisi aktif target mengikuti koordinat ligan natif dengan penyesuaian ukuran x, y dan z (koordinat: X: -19,182; Y: 7,06; Z: 5,756; dan ukuran X: 40; Y: 40; Z: 40). Proses penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan algoritma genetik *Lamarckian* (LGA) dengan jumlah *run* algoritma genetik (GA) 100. Parameter dinilai valid apabila nilai RMSD penambatan ulang $\leq 2,0 \text{ \AA}$. Kemudian parameter yang telah divalidasi dapat digunakan pada penambatan molekul senyawa uji.

Analisis Interaksi Ligan-Protein

Interaksi molekul antara senyawa mitraginin dengan protease 3CLpro dari SARS-CoV-2 dianalisis menggunakan Biovia Discovery Studio.

Analisis Sifat *Drug-likeness*

Sifat *drug-likeness* dari senyawa mitraginin dianalisis berdasarkan aturan lima Lipinski dengan mengobservasi sifat fisikokimia senyawa seperti berta molekul, H donor, H akseptor, dan log P. Identifikasi *drug-likeness* mitraginin dilakukan menggunakan server web *Molsoft: molecules in silico* (<https://molsoft.com>).

Analisis Data

Data hasil analisis interaksi protein berupa daftar asam amino disekitar tempat aksi yang berikatan dengan ligan. Daftar protein tersebut dianalisa kesamaannya dan dibandingkan dengan native ligan. Afinitas dan potensi dari senyawa mitraginin dianalisis berdasarkan data penambatan molekul yang diperoleh berupa energi bebas ikat (kkal/mol) dan konstanta inhibisi (μM) yang diperoleh dari perhitungan komputasi dalam aplikasi Autodock yang dituangkan dalam aplikasi notepad⁺⁺.

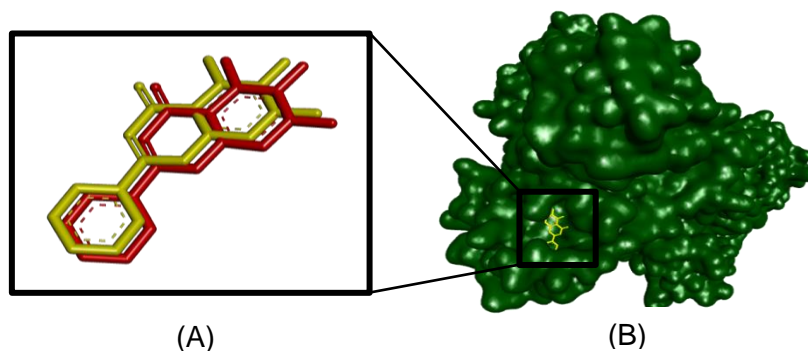
HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi *Molecular Docking*

Potensi antivirus senyawa mitraginin terhadap SARS-CoV-2 dinilai dengan melakukan studi penambatan molekul pada *3-Chymotrypsin like protease* (3CLpro). 3CLpro adalah protease sistein homodimerik yang terdiri dari 306 asam amino dan 3 domain, yang dapat membelah poliprotein virus corona di 11 lokasi konservatif. Protease ini memainkan peran penting pada proses replikasi virus SARS-CoV-2 (Hu et al., 2022). Mengingat fungsi penting dari 3CLpro, penghambatan protease ini menjadi salah satu pendekatan yang cukup menjanjikan dalam menghentikan laju infeksi dari virus SARS-CoV-2 (Kuang et al. 2023).

Pada proses validasi, hasil *re-docking native ligand* diperoleh nilai RMSD 0,64 \AA , sehingga penambatan molekul dikatakan valid dan dapat digunakan pada proses penambatan molekul senyawa uji. Sebagaimana yang diilustrasikan pada gambar 1, ligan hasil *re-docking* dan ligan awal menunjukkan kemiripan konformasi struktur. Hal inilah yang menjadi alasan kenapa nilai RMSD *re-docking* harus $\leq 2,0 \text{ \AA}$ sebagai akibat dari konformasi

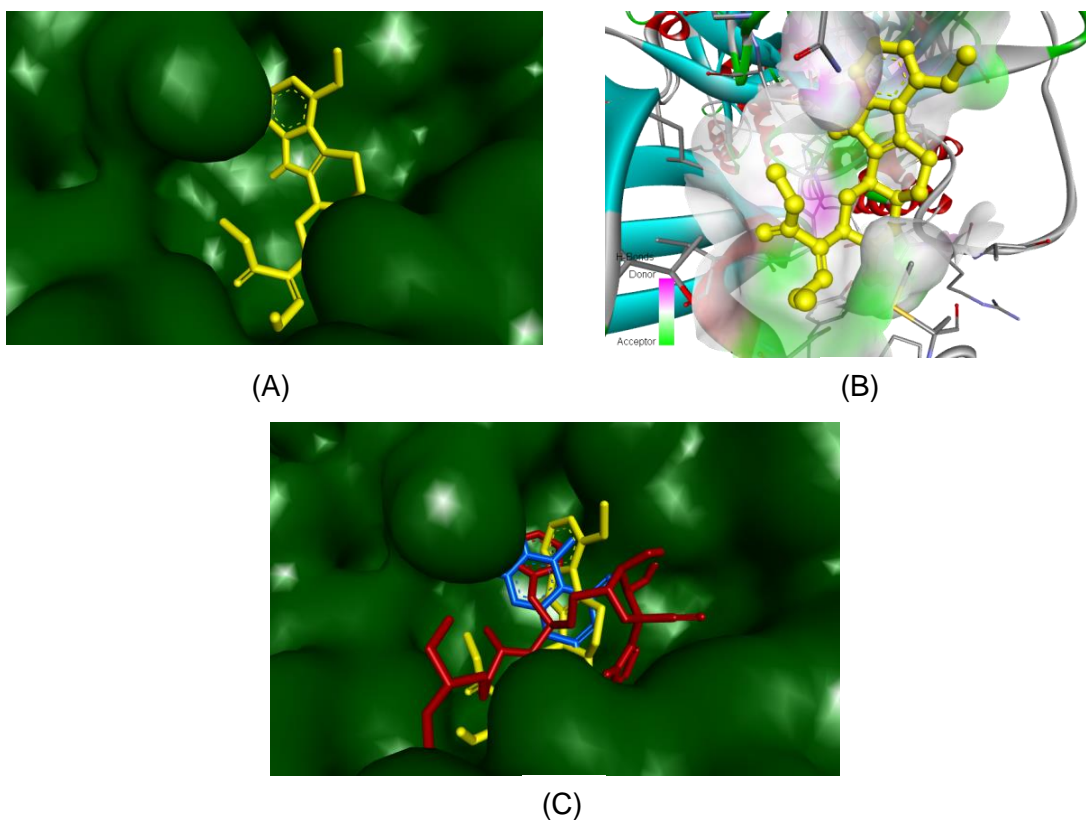
struktur yang akan semakin mirip apabila nilai RMSD yang dihasil mendekati nol (Morris et al., 2009; Utami et al., 2023; Setiawansyah and Gemantari, 2022).



Gambar 1. Hasil validasi penambatan molekul. (A) penambatan native ligand 5,6,7 Trihidroksiflavin pada sisi aktif 3CLpro SARS-CoV-2; (B) tumpang tindih struktur native ligand hasil re-docking (kuning) dan ligan natif awal (merah).

Tabel 1. Skor penambatan molekul mitraginin terhadap 3CLpro SARS-CoV-2

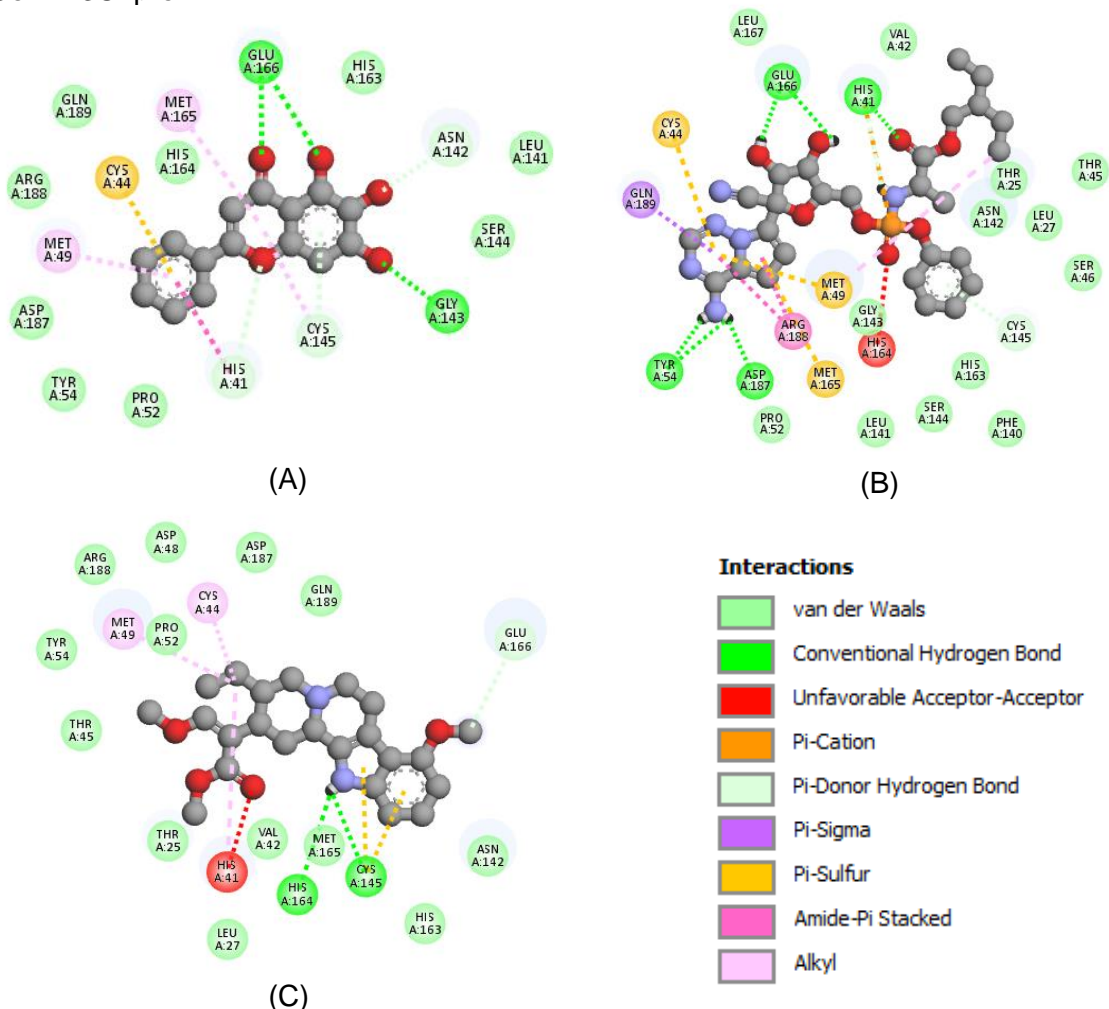
Senyawa uji	Energi bebas ikat (kcal/mol)	Konstanta inhibisi (μM)
Mitraginin	-7,80	1,92
Remdesivir	-7,41	3,72
Native ligand (5,6,7-trihidroksiflavin)	-7,96	1,45



Gambar 2. Interaksi tiga dimensi mitraginin dengan 3CLpro SARS-CoV-2. (A) Mitraginin di dalam sisi aktif, (B) mitraginin berinteraksi dengan residu asam amino, dan (C) superpose mitraginin, remdesivir dan native ligand 5,6,7-trihidroksiflavin di dalam sisi aktif (merah: remdesivir, biru: 5,6,7-trihidroksiflavin, kuning: mitraginin).

Penambatan molekul senyawa mitraginin dilakukan untuk melihat afinitas kompleks SARS-CoV-2 3CLpro-mitraginin berdasarkan nilai energi ikat, konstanta inhibisi (Ki), dan interaksi molekuler yang terjadi. Energi bebas ikat dan Ki merepresentasikan afinitas dari mitraginin dengan 3CLpro SARS-CoV-2 dimana semakin kecil nilai energi bebas ikat dan Ki yang dihasilkan, semakin baik kekuatan ikatan antara mitraginin dengan 3CLpro SARS-CoV-2 (Setiawansyah and Gemantari 2022). Hasil penambatan menunjukkan bahwa mitraginin dapat masuk ke dalam sisi aktif 3CLpro SARS-CoV-2 (terlihat pada gambar 2). Selain itu, seperti yang terlihat pada Tabel 1, mitraginin memiliki nilai energi bebas ikat dan Ki yang lebih negatif dibandingkan dengan kontrol positif remdesivir. Namun nilai energi bebas ikat dan Ki ini lebih besar dibandingkan dengan ligan natif. Hal ini menunjukkan mitraginin memiliki potensi dalam menghambat SARS-CoV-2 main protease dengan afinitas dan kekuatan ikatan yang lebih baik dari pada remdesivir.

Perbedaan afinitas ini disebabkan oleh adanya perbedaan interaksi molekuler yang dihasilkan oleh mitraginin baik dengan remdesivir maupun ligan natif. Sebagaimana yang ditampilkan pada gambar 3, ligan natif tidak memiliki interaksi *unfavorable acceptor-acceptor* asam amino HIS 164 dan HIS 41 seperti pada remdesivir dan mitraginin. Hal ini menjadi salah satu penyebab kurangnya afinitas mitraginin dan remdesivir terhadap SARS-CoV-2 3CLpro.



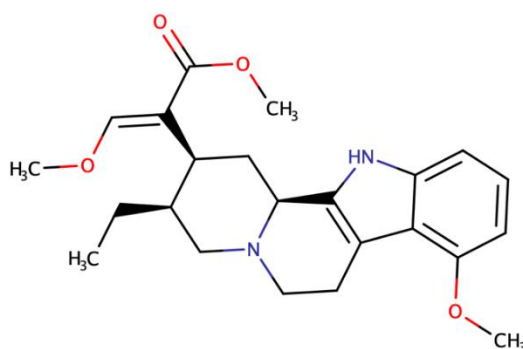
Gambar 3. Interaksi molekuler dua dimensi (A) ligan natif 5,6,7-Trihidroksiflavin, (B) remdesivir, dan (C) mitraginin dengan SARS-CoV-2 3CLpro.

Selain itu, penambahan interaksi Pi-Sulfur juga menjadi penyebab berkurangnya afinitas senyawa uji. Hasil ini tidak sejalan dengan beberapa penelitian lain yang menyatakan bahwa penambahan interaksi Pi-Sulfur justru meningkatkan afinitas kompleks

ligan-makromolekul (Brylinski, 2018). Sebagaimana yang dilaporkan oleh Setiawansyah et al. (2022), interaksi Pi-Sulfur menyebabkan peningkatan afinitas kompleks ligan-makromolekul dari senyawa-senyawa yang memiliki interaksi tersebut. Dalam penelitian ini, pada *native ligand*, interaksi Pi-Sulfur hanya terjadi satu kali pada CYS 44. Sedangkan pada mitraginin, interaksi Pi-Sulfur terjadi sebanyak dua kali meskipun pada asam amino CYS 145. Lebih jauh lagi, remdesivir memiliki empat interaksi Pi-Sulfur yaitu pada MET 49, MET 165, CYS 44, dan HIS 41. Pada remdesivir juga terdapat interaksi Pi-Sigma dengan asam amino GLN 189. Akibat penambahan jumlah interaksi Pi-Sulfur dan Pi-Sigma, terjadi penurunan afinitas yang signifikan dari remdesivir. Hal ini menjadi alasan afinitas mitraginin terhadap SARS-CoV-2 3CLpro lebih baik dari pada remdesivir. Selain itu, perbedaan jenis interaksi terhadap asam amino yang sama juga dapat memberikan pengaruh terhadap afinitas yang dihasilkan (Ferreira de Freitas and Schapira, 2017). Pada gambar 3A, terlihat bahwa *native ligand* membentuk interaksi Amide-Pi stacked dengan His 41. Sedangkan pada remdesivir dan mitraginin, asam amino His 41 membentuk interaksi Pi-Sulfur dan Unfavorable acceptor-acceptor (gambar 3B dan 3C). Hal ini menjadi salah satu alasan lain mengapa afinitas mitraginin dan remdesivir berbeda dibandingkan *native ligand*.

Analisis Sifat *Drug-likeness*

Aturan lima Lipinski diterapkan guna menilai sifat *drug-likeness* dari senyawa mitraginin berdasarkan sifat fisikokimia yang dihasilkan dari struktur kimianya (gambar 4). Penerapan aturan lima Lipinski bertujuan sebagai skrining awal dalam menentukan *drugability* suatu senyawa pada saat ingin dikembangkan sebagai obat oral (Benet et al., 2016). Aturan lima Lipinski menetapkan beberapa parameter untuk mendefinisikan sifat *drug-likeness* suatu senyawa yang harus dipenuhi, seperti berat molekul ≤ 500 g/mol, H donor ≤ 5 , H akseptor ≤ 10 , dan $\log P \leq 5$. Semua senyawa yang memenuhi kriteria Lipinski dapat dinyatakan memiliki sifat *drug-likeness* sama seperti obat oral konvensional (Lipinski 2004). Berdasarkan sifat fisikokimia dari senyawa mitraginin yang ditampilkan pada Tabel 2, mitraginin memenuhi semua kriteria Lipinski dengan skor model *drug-likeness* 0,87 seperti yang diilustrasikan pada gambar 5. Hal ini menunjukkan bahwa mitraginin memiliki sifat *drug-likeness*. Aturan lima Lipinski sangat penting untuk diterapkan saat proses penemuan obat yang aktif secara farmakologi untuk memastikan sifat *drug-likeness* nya (Oprea et al. 2001). Kandidat obat yang memenuhi aturan lima Lipinski cenderung memiliki angka kegagalan yang rendah pada saat uji klinis sehingga meningkatkan kemungkinan untuk dapat lolos uji klinis dan dipasarkan (Leeson and Springthorpe 2007).

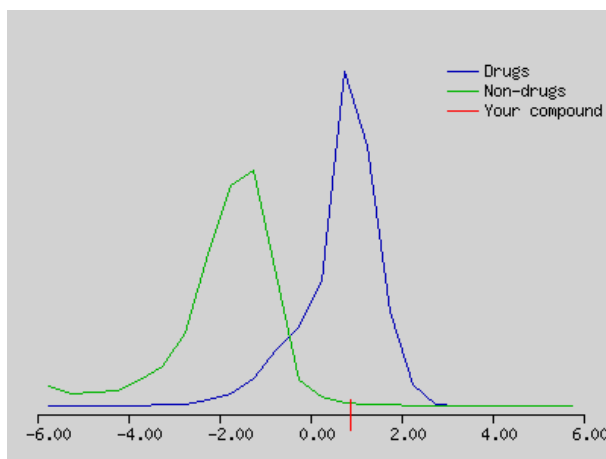


Gambar 4. Struktur dua dimensi mitraginin

Secara keseluruhan, mitraginin memiliki potensi dalam menghambat 3CLpro dari SARS-CoV-2, diikuti dengan sifat fisikokimia yang memenuhi aturan lima Lipinski. Namun, mengingat penggunaan pendekatan penambatan molekul hanya sebatas prediksi, kombinasi berbagai studi eksperimental sangat diperlukan baik dengan melakukan simulasi dinamika molekul maupun kajian lebih jauh menggunakan uji *in vitro* secara langsung pada protease 3CLpro tersebut.

Tabel 2. Sifat fisikokimia mitraginin

Parameter	Nilai
Berat molekul	398,503 (g/mol)
H donor	1
H akseptor	5
Log P	3,8251
Log S	21,38 (mg/L)



Gambar 5. Skor model drug-likeness mitraginin (skor: 0,87)

KESIMPULAN

Mitraginin memiliki potensi sebagai inhibitor 3CLpro SARS-CoV-2 dengan afinitas lebih baik dari pada remdesivir. Selain itu, mitraginin juga memenuhi semua kriteria aturan lima Lipinski sehingga memiliki sifat *drug-likeness* seperti obat oral.

DAFTAR PUSTAKA

- Badgujar, Kirtikumar C., Ashish B. Badgujar, Vikrant P. Patil, and Dipak V Dhangar. 2020. "Clinical Trials & Case Studies Journal." 10(3):304–11.
- Brylinski M. 2018. "Aromatic interactions at the ligand-protein interface: Implications for the development of docking scoring functions". *Chemical biology & drug design* 91(2): 380–390. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13084>
- Elahian, Fatemeh, Sorour Zahedian, Mohsen Safaei, Elham Pahlevani-Gazi, and Seyed Abbas Mirzaei. n.d. "Unlike Morphine, Long-Term Exposure to Analgesic Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine, Paynantheine, and Speciociliatine Alkaloids Does Not Contribute to Antinociceptive Tolerance of μ -Opioid Receptors." doi: 10.21203/rs.3.rs-39727/v1.
- Fan, Qianqian, and Bo Zhang. 2020. "Safety Profile of the Antiviral Drug Remdesivir: An Update." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 130(January).
- Ferreira de Freitas, R., and Schapira, M. 2017. "A systematic analysis of atomic protein-ligand interactions in the PDB". *MedChemComm* 8(10), 1970–1981. <https://doi.org/10.1039/c7md00381a>
- Goh, Teik Beng, Koh Rhun Yian, Mohd Nizam Mordi, and Sharif Mahsufi Mansor. 2014. "Antioxidant Value and Antiproliferative Efficacy of Mitragynine and a Silane Reduced Analogue." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15(14):5659–65. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.14.5659.
- Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuele Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei

- Wang, and Bin Cao. 2020. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China." *The Lancet* 395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Hu Q, Xiong Y, Zhu GH, Zhang YN, Zhang YW, Huang P, Ge GB. 2022. "The SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19". *MedComm* 2020 14;3(3):e151. doi: 10.1002/mco2.151.
- Izcovich, Ariel, Reed Alexander Siemieniuk, Jessica Julia Bartoszko, Long Ge, Dena Zeraatkar, Elena Kum, Anlia Qasim, Assem M Khamis, Bram Rochweg, Thimas Agoritsas, Derek K Chu, and Romina Brignardello-Petersen. 2022. "Adverse Effects of Remdesivir, Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir When Used for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials." *BMJ Open*. 12:e048502
- Kang, Hyein, Chang Kyung Kang, Jae Hyoung Im, Yoonsook Cho, Dong Yoon Kang, and Ju-Yeun Lee. 2023. "Adverse Drugs Events Associated with Remdesivir in Teal-World Hospitalized Patients With COVID-19, Including Vulnerable Populations: A Restrospective Multicenter Study." *Journal of Korean Medical Science*. 38(44):e346
- Khaerunnisa, Siti, Hendra Kurniawan, Rizki Awaluddin, and Suhartati Suhartati. 2020. "Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M pro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study." *Preprints* (March):1–14. doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1.
- Kuang, Y., Ma, X., Shen, W., Rao, Q., & Yang, S. 2023. "Discovery of 3CLpro inhibitor of SARS-CoV-2 main protease". *Future science OA*, 9(4), FSO853. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0020>
- Leeson, Paul D., and Brian Springthorpe. 2007. "The Influence of Drug-like Concepts on Decision-Making in Medicinal Chemistry." *Nature Reviews Drug Discovery* 6(11):881–90. doi: 10.1038/nrd2445.
- Lipinski, Christopher A. 2004. "Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution." *Drug Discovery Today: Technologies* 1(4):337–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- Lu, Hongzhou. 2020. "Drug Treatment Options for the 2019-New Coronavirus (2019-NCoV)." 14(1):69–71. doi: 10.1002/jmv.25678.4.
- Morris, Garrett M., Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, and Arthur J. Olson. 2009. "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility." *Journal of Computational Chemistry* 30(16):2785–91. doi: 10.1002/jcc.21256.
- Oprea, Tudor I., Andrew M. Davis, Simon J. Teague, and Paul D. Leeson. 2001. "Is There a Difference between Leads and Drugs? A Historical Perspective." *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 41(5):1308–15. doi: 10.1021/ci010366a.
- Prozialeck, Walter C., Joshua R. Edwards, Peter C. Lamar, Balbina J. Plotkin, Ira M. Sigar, Oliver Grundmann, and Charles A. Veltri. 2020. "Evaluation of the Mitragynine Content, Levels of Toxic Metals and the Presence of Microbes in Kratom Products Purchased in the Western Suburbs of Chicago." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(15):1–13. doi: 10.3390/ijerph17155512.
- Reynaldi, Muhammad Andre, and Arif Setiawansyah. 2022. "Potensi Anti-Kanker Payudara Tanaman Songga (*Strychnos lucida* R. Br): Tinjauan Interaksi Molekuler Terhadap Reseptor Estrogen- α in Silico." *Sasambo Journal of Pharmacy* 3(1). doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v3i1.149>.
- Setiawansyah, Arif, and Baiq Maylinda Gemantari. 2022. "Potential Activity of Caryophyllene Derivatives as Xanthine Oxidase Inhibitor: An in Silico Quantitative Structure- Activity Relationship Analysis." *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences* 10(3):700–708.

- Setiawansyah, Arif, Muhammad Andre Reynaldi, Daryono Hadi Tjahjono, Sukrasno. 2022. "Molecular Docking-based Virtual Screening of Antidiabetic Agents from Songga (*Strychnos lucida* R.Br.): An Indonesian Native Plant." *Current Research on Bioscience and Biotechnology* 3(2): 208-214.
- Swaminathan, Sathyamangalam. 2022. "Omicron Shows the Urgent Need for a Catch-All Vaccine." *Nature*. Retrieved February 10, 2022 (<https://www.nature.com/articles/d44151-022-00010-y>).
- Tap, Fatahiya Mohamed, Nor Hafiza Zakaria, Fadzila Adibah Abdul Majid, Moyeenul Huq AKM, and Jamia Azdina Jamal. 2022. "Repurposing Mitragynine as Anti-SARS-CoV-2 Agent Evidenced by In Silico Predictive Approach." *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 18:644 – 653.
- Utami, Nurul, Susianti Susianti, Samsul Bakri, Betta Kurniawan, and Arif Setiawansyah. 2023. "Cytotoxic Activity of *Cyperus rotundus* L. Rhizome Collected from Three Ecological Zones in Lampung-Indonesia against HeLa Cervical Cancer Cell." *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. doi: 10.7324/japs.2023.113764.
- WHO. 2022. "Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic." Retrieved February 11, 2022 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).
- Zhou, Peng, Xing Lou Yang, Xian Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao Lin Huang, Hui Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren Di Jiang, Mei Qin Liu, Ying Chen, Xu Rui Shen, Xi Wang, Xiao Shuang Zheng, Kai Zhao, Quan Jiao Chen, Fei Deng, Lin Lin Liu, Bing Yan, Fa Xian Zhan, Yan Yi Wang, Geng Fu Xiao, and Zheng Li Shi. 2020. "A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin." *Nature* 579(7798):270–73. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.