

**KAJIAN SENYAWA *HEXOSE* DAN *MALIC ACID* SEBAGAI INHIBITOR
PAPAIN LIKE PROTEASE (PLPro) CORONA VIRUS**

**Yohanes Bare¹⁾, Frederiksen Novenrius Sini Timba¹⁾, Sukarman Hadi Jaya Putra¹⁾,
M. A Yohanita Nirmalasari¹⁾, Dewi Ratih Tirta Sari²⁾, Maximus M Taek³⁾**

¹Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy

³Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Katolik Widya Mandira
email: bareyohanes@gmail.com

Abstrak

Papain like protease merupakan protease SARSCOV-2 yang berfungsi untuk ubiquitinasi pada sel inang. Senyawa yang terkandung dalam kopi telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antiobesitas. Namun senyawa hexose dan malic acid pada kulit kopi dalam potesinya sebagai inhibitor papain like protease SARSCOV2 belum dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa malic acid dan hexose sebagai agen inhibitor PLPro dalam penghambatan ubiquitinasi SARSCOV2. Kajian in silico digunakan untuk mengidentifikasi potensi kedua senyawa yakni dengan menginteraksikan senyawa hexose dan malic acid terhadap protein papain like protease (PLPro) dengan program Molegro virtual Docker 5. Selanjutnya dilakukan visualisasi kompleks ligand-protein dengan discovery studio versi 5.0. senyawa hexose dan malic acid menunjukkan interaksi dengan protein papain like protease pada beberapa residu sisi aktif. Interaksi menunjukkan penghambatan ubiquitinasi dan stimulasi interferon pada sel inang. Kedua kompleks senyawa – protein PLPro menunjukkan adanya interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, dan gaya van der Waals, yang berkontribusi membentuk energi ikatan dan kuatnya ikatan antara senyawa dengan protein. penelitian ini disimpulkan bahwa senyawa hexose dan malic acid berpotensi sebagai agen inhibitor protein papain like protease (PLPro).

Kata Kunci: hexose, kulit kopi, malic acid, PLpro, SARSCoV-2

Abstract

Papain-like protease is a SARSCOV-2 protease that functions for ubiquitination in host cells. Caffeine compounds have been widely reported to have antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, and antiobesity activities. However, hexose and malic acid compounds in coffee rind as potential inhibitors of the papain-like protease SARSCOV2 have not been reported. This study investigated the potential of malic acid and hexose compounds as PLPro inhibitor agents in inhibiting SARSCOV2 ubiquitination. In silico studies were used to identify the potential of the two compounds by interacting hexose and malic acid compounds with papain-like protease (PLPro) proteins with the Molegro virtual Docker 5 program. Next, the ligand-protein complex visualization was done with discovery studio version 5.0. hexose and malic acid compounds showed interactions with papain-like protease proteins on several active site residues. The interactions showed inhibition of ubiquitination and stimulation of interferon in host cells. The two compound complexes – PLPro protein

showed hydrophobic interactions, hydrogen bonds, and van der Waals forces, which contributed to the formation of bond energy and strong bonds between compounds and proteins. In this study, it was concluded that hexose and malic acid compounds have the potential to act as inhibitors of papain-like protease (PLPro) proteins.

Keywords: coffee pulp, hexose, malic acid, PLpro, SARSCoV-2

1. PENDAHULUAN

SARS-CoV-2 merupakan penyebab utama dalam penyebaran virus corona-19, SARS-CoV-2 mengkodekan dua protease yaitu *papain-like protease* (PLpro, dikodekan nsp3) dan 3-chymotrypsin-like protease utama (3CLpro atau Mpro, dikodekan oleh nsp5), PLpro memecah nsp1, nsp2 and nsp3 (Gao et al., 2020; Klemm et al., 2020; Singhal, 2020). Proses replikasi virus PLpro memiliki peran penting dalam proses pematangan serta menjadi inhibitor terhadap respon imun sel inang melalui penghentian proses ubiquitin atau deubiquitinasi (DUBs) (Clasman et al., 2020).

Proses replikasi virus SARS-CoV-2 didalam sel terjadi ketika SARS-CoV-2 masuk kedalam tubuh kemudian berupa RNA virus kemudian mengalami proses penerjemahan dan kemudian dikodekan oleh nsp3 membentuk PLpro selanjutnya akan terjadi proses polipeptida dan replikasi virus sehingga membentuk *double membrane Vesicle* kemudian RNA virus menjadi beberapa virus dan dikeluarkan dari dalam sel (Shin et al., 2020). Sistem kerja PLpro menjadi salah satu target terapi karena berkaitan erat teradap replikasi virus. Alexpandi et al., (2020) melaporkan bahwa salah satu cara terapi virus corona adalah SARS-CoV-2 yaitu melalui penghambatan gen yang menjadi kunci utama replikasi corona virus. Salah satu materi yaitu kompleks PLpro.

Terapi terhadap penderita penyakit dilakukan dengan memanfaatkan senyawa-senyawa yang terkandung dalam bahan alam ataupun berbagai hasil pemanfaatan oleh manusia (Ahmad et al., 2019; Sari, Krisnamurti, et al., 2022; Vincentius & Bare, 2022), oleh akrena itu terapi virus corona diharapkan memanfaatkan bahan alam. Pemanfaatan bahan alam salah satunya adalah tanaman kopi yang merupakan salah satu tanaman pertanian di Indonesia (Bare et al., 2019). Biji kopi dimanfaatkan sebagai salah satu bahan dalam pembuatan minuman, akan tetapi dalam proses

pengolahan selalu menghasilkan sampah kulit kopi di masyarakat dan dapat berdampak terhadap lingkungan (Ballesteros et al., 2017; Duangjai et al., 2016). Dalam kajiannya Duangjai et al., (2016) melaporkan sampah kulit kopi yang dibuang ternyata memiliki bahan aktif yang memiliki sifat sebagai bahan terapi diantaranya adalah *malic acid* dan *hexose*, selanjutnya penelitian Bare et al., (2022) melaporkan bahwa senyawa *malic acid* dan *hexose* memiliki potensi sebagai anti virus melalui penghambatan 3CLpro yaitu dua belas residu asam amino (ASN33, GLY496, GLU37, TYR495, PHE497, ARG403 dan SER144, PHE140, GLY143, CYS145, HIS172, HIS163). Penghambatan PLPro sebagai antivirus corona telah banyak dilaporkan, namun potensi senyawa *hexose* dan *malic acid* pada kulit kopi belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah mengkaji potensi hexosa dan *malic acid* sebagai terapi baru covid melalui penghambatan proteolitik kompleks *Papain Like Protease* (PLPro).

2. METODE PENELITIAN

2.1 Pengambilan dan persiapan struktur ligand

Senyawa target kulit kopi yang digunakan yaitu *hexose* dan *malic acid*. Struktur tiga dimensi senyawa *hexose* dan *malic acid* diunduh dari database PubChem NCBI dengan nomor CID 206 dan 525. Senyawa diimport ke Molegro Virtual Docker 5 untuk persiapan interaksi molekuler.

2.2 Pengambilan dan preparasi struktur protein target

Protein *Papain Like Protease* (PLPro) (PDB ID 6w9c), sebagai target protein anti-virus corona diunduh struktur tiga dimensinya di Protein Data Bank. Selanjutnya struktur protein dipreparasi dengan menghilangkan senyawa dan molekul-molekul yang berinteraksi dengan protein target. Protein diprediksi aktifitas ikatan pada sisi aktif dengan parameter van der Waals minimum 5 melalui program Molegro Virtual Docker versi 5.0.

2.3 Pemodelan kompleks senyawa – protein dengan Molecular docking

Senyawa *hexose* dan senyawa *malic acid* diinteraksikan dengan protein *papain like protease* (PLPro) dengan menggunakan grid spesifik ikatan dengan Molegro

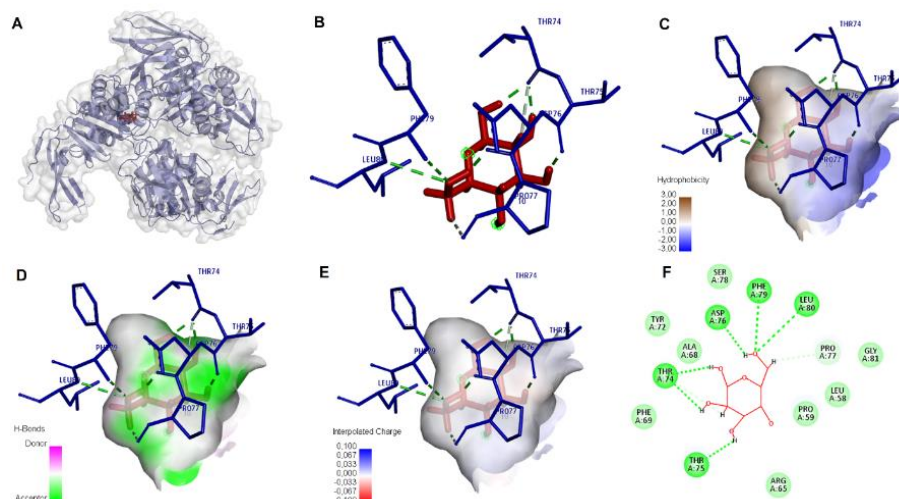
virtual docker 5.0 (Bitencourt-Ferreira and de Azevedo, 2019). Grid protein *papain-like protease* (PLpro) yaitu; X= -30,48; Y=30,94; Z=4,48 Radius 6. Parameter pemodelan lainnya antaralain MolDock Grid 0,30A; RMSD max 2, binding pose 5, jumlah pengulangan docking 10. MolDock Score Grid 0,30A, MolDock Score, dan Rerank score. Energi ikatan didapatkan dari penjumlahan MolDock Score Grid, MolDock Score, dan Rerank score.

2.4 Analisis Data

Hasil interaksi digabungkan antara senyawa dan protein menggunakan program PyMol versi 2.2. analisis interaksi dilakukan dengan mengeksplorasi interaksi kompleks baik 3D dan 2d, jenis ikatan, jumlah interaksi. Analisis menggunakan program *Discovery Studio* ver 21.1.1.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

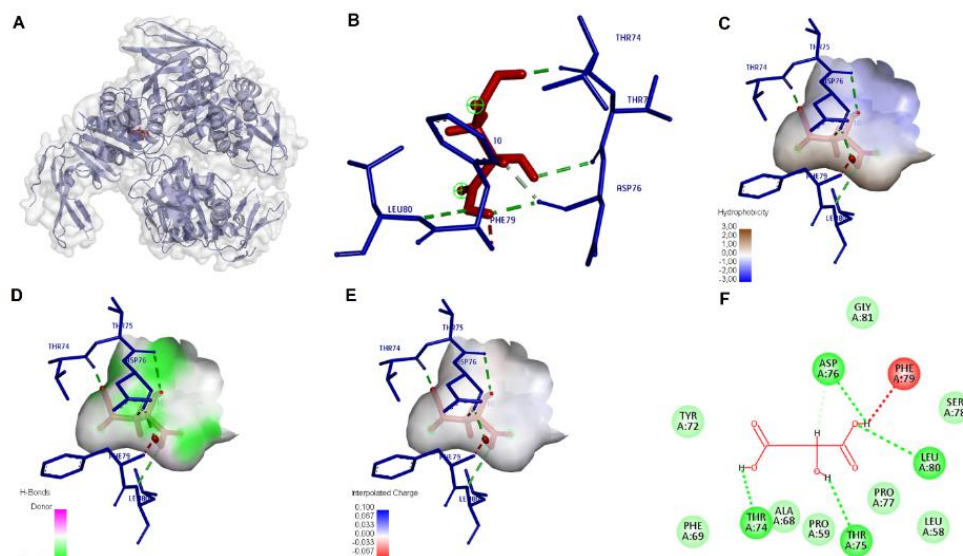
Interaksi antara senyawa *hexose* yang memiliki energi ikatan -137 Kj/mol dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro) dan menghasilkan tujuh residu asam amino yang berinteraksi yaitu residu asam amino PHE79, LEU80, THR75, THR74, ASP76 (kategori ikatan hidrogen jenis ikatan hydrogen konvensional), THR74, PRO77 (kategori ikatan hidrogen jenis ikatan hydrogen karbon) (Tabel 1).



Gambar 1. Interaksi senyawa *hexose* dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro), A – B. struktur 3D kompleks *hexose* – *Papain Like Protease* (PLPro), C. profil hidrofobisitas kompleks, D. profil ikatan hidrogen kompleks senyawa – protein, E. profil muatan (*interpolated charge*) kompleks senyawa – protein, F. tampilan struktur 2D kompleks senyawa-protein.

Interaksi antara senyawa *hexose* dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro) (Gambar 1A-B) memiliki tingkat hidrofobisitas yang rendah (Gambar 1C), protein PLpro memiliki ikatan hidrogen yang umumnya bersifat netral namun pada beberapa bagian bertindak sebagai aseptor (Gambar 1D), protein PLpro cenderung bersifat netral bermuatan 0.000 tidak mengarah pada warna biru maupun merah (Gambar 1E). Selain itu juga, ditemukan gaya van der waals pada tujuh residu asam amino, P-donor ikatan hidrogen pada sembilan residu asam amino (Gambar 1F).

Interaksi antara senyawa *malic acid* yang memiliki energi ikatan -162 Kj/dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro) pada residu asam amino LEU80, THR75, ASP76, THR74 (kategori ikatan hidrogen jenis ikatan hidrogen konvensional), residu asam amino ASP76 (kategori ikatan hidrogen jenis ikatan hidrogen carbon) dan residu asam amino PHE79 (Kategori ikatan unfavorable jenis ikatan unfavorable donor-donor) (Tabel 1).



Gambar 2. Interaksi senyawa *malic acid* dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro), A – B. struktur 3D kompleks *Malic acid – Papain Like Protease* (PLPro), C. profil hidrofobisitas kompleks, D. profil ikatan hidrogen kompleks senyawa – protein, E. profil muatan (*interpolated charge*) kompleks senyawa – protein, F. tampilan struktur 2D kompleks ligand – protein.

Interaksi antara senyawa *malic acid* dengan kompleks *Papain Like Protease* (PLPro) (Gambar 2A-B) memiliki tingkat hidropofobisitas yang rendah pada permukaan

ligand ditandai dengan warna biru pada permukaan namun terdapat bagian yang bersifat netral (Gambar 2C). Protein PLpro berfungsi sebagai aseptor terhadap kompleks *Papain Like Protoase* (PLPro) hal ini ditandai dengan warna hijau pada permukaan namun beberapa bagian bersifat netral ditandai dengan warna putih (Gambar 2D). Selain itu protein PLpro cenderung bersifat netral bermuatan 0.000 tidak mengarah pada warna biru maupun merah (Gambar 2E). Sifat yang ditunjukkan oleh protein memiliki korelasi terhadap stabilitas ikatan *ligand*-protein (Elfi et al., 2021; Krisnamurti et al., 2020, 2021) Ditemukan adanya gaya Van Der Waals pada empat residu asam amino, Pi-donor ikatan hidrogen pada delapan residu asam amino dan ikatan *unfavorable bump* pada satu residu asam amino (Gambar 2F).

Tabel 1. Interaksi senyawa kompleks kulit kopi terhadap protein *Papain Like Protease* (PLPro)

Senyawa	Energi ikatan (Kj/mol)	Interaksi	Jarak (A)	Jenis Ikatan	Tipe Ikatan
Hexose	-137,6	A:PHE79:N - :10:O6	2,74779	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:LEU80:N - :10:O6	3,12208	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H9 - A:THR75:O	1,76275	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H10 - A:THR74:O	2,02161	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H11 - A:THR74:O	1,841	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H12 - A:ASP76:O	1,865	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H4 - A:THR74:O	2,80282	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:10:H6 - A:PRO77:O	2,83798	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
Malic acid	-162	A:LEU80:N - :10:O2	2,93163	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H4 - A:THR75:O	2,56994	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H5 - A:ASP76:O	2,07226	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H6 - A:THR74:O	1,61918	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H1 - A:ASP76:O	2,10943	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:PHE79:N - :10:H5	2,19217	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor

Senyawa pada kulit kopi diprediksi memiliki potensi dengan mengikat sisi aktif PLpro pada residu asam amino PHE79, LEU80, THR75, THR74, ASP76, PRO77. Pengikatan pada sisi residu asam amino akan berdampak terhadap kinerja PLpro sebagai salah satu inisiator replikasi virus. Penghambatan pada enam residu asam amino memiliki fungsi penghambatan terhadap replikasi virus. Senyawa *malic acid* dan *hexose* akan menghambat replikasi virus SARS-CoV-2 di dalam sel pada produk yang dikodekan oleh nsp3 yaitu PLpro, kedua senyawa tersebut menghambat proses polipeptida dan replikasi virus sehingga tidak terjadinya pembentukan *double membrane Vesicle* sehingga tidak terjadi pembentukan SARS-CoV-2 dan tidak ada virus yang dilepaskan di luar sel (Klemm et al., 2020; Shin et al., 2020). Penghambatan PLPro telah banyak dilaporkan. Senyawa GRL0617 berpotensi menghambat PLPro pada BL2loop yang terdiri dari residu Asn109, Cys111, Trp106, Gln269, Gly271, Gly163, Asp164. Neobavaisoflavon, golongan senyawa isoflavonoid juga menghambat PLPro pada residu sisi aktif BL21 loop. Penghambatan pada PLPro ini tidak berpengaruh terhadap replikasi genom virus corona, namun berperan dalam pemecahan ubiquitin sehingga induksi interferon pada sel inang tidak terjadi (Li et al., 2020; Stasiulewicz et al., 2021; Sanders et al., 2021).

Interaksi *malic acid*-PLpro dan *hexosa*-PLpro ditemukan jenis ikatan hidrogen serta gaya Van der waals, keduanya memiliki manfaat menstabilkan ikatan *ligand*-protein dan meningkatkan afinitas interaksi yang terjadi (Bare, 2022; Lele et al., 2022; Nurak et al., 2022; Sari, Lailiyah, et al., 2022; Ujjiana et al., 2022).

4. KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Senyawa *hexosa* dan *malic acid* dalam kulit kopi memiliki potensi sebagai terapi baru visrus corona melalui penghambatan PLpro secara molekuler, penghambatan ini berdampak terhadap proses pemotongan ubiquitinasi sel inang yang terinfeksi SARS-CoV-2.

4.2 Saran

Saran perlu dilakukan uji lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vitro* untuk mengkaji lebih lanjut peran *malic acid* dan *mexosa* secara mendalam.

4.3 Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih kepada Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi atas Pendanaan Penelitian Dosen Pemula Tahun Anggaran 2022, LLDIKTI Wilayah XV, Universitas Nusa Nipa dan LPPM Universitas Nusa Nipa atas dukungannya pada rangkaian penelitian.

5. REFERENSI

- Ahmad, N. I., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2019). Etnobotani Tanaman Cabai Merah Keriting (*Capsicum Annum L.*) Di Desa Waiwuring, Kecamatan Witihama Kabupaten Flores Timur. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 2(2), 10. <http://dx.doi.org/10.55241/spibio.v2i2.46>
- Alexpandi, R., De Mesquita, J. F., Pandian, S. K., & Ravi, A. V. (2020). Quinolines-Based SARS-CoV-2 3CLpro and RdRp Inhibitors and Spike-RBD-ACE2 Inhibitor for Drug-Repurposing Against COVID-19: An *in silico* Analysis. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01796>
- Ballesteros, L. F., Ramirez, M. J., Orrego, C. E., Teixeira, J. A., & Mussatto, S. I. (2017). Encapsulation of antioxidant phenolic compounds extracted from spent coffee grounds by freeze-drying and spray-drying using different coating materials. *Food Chemistry*, 237, 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.142>
- Bare, Y. (2022). Interaction Phloroglucinol as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i1.3162>
- Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi Asam kafeat pada Kopi sebagai Simultan Gen Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ): Studi *In Silico*. *Jurnal Saintek Lahan Kering*, 2(2), 52–53. <https://doi.org/10.32938/slk.v2i2.866>
- Bare, Y., Timba, F. N. S., Nurak, M. M. D., & Mogi, M. C. (2022). Eksplorasi Senyawa Kulit Kopi sebagai Anti Covid-19 Melalui Penghambatan 3C-Like Protease. *JURNAL PENDIDIKAN MIPA*, 12(2), 127–133.

<https://doi.org/10.37630/jpm.v12i2.563>

- Clasman, J. R., Everett, R. K., Srinivasan, K., & Mesecar, A. D. (2020). Decoupling deISGylating and deubiquitinating activities of the MERS virus papain-like protease. *Antiviral Research*, *174*, 104661. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104661>
- Duangjai, A., Suphrom, N., Wungrath, J., Ontawong, A., Nuengchamnong, N., & Yosboonruang, A. (2016). Comparison of antioxidant, antimicrobial activities and chemical profiles of three coffee (*Coffea arabica* L.) pulp aqueous extracts. *Integrative Medicine Research*, *5*(4), 324–331. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2016.09.001>
- Elfi, T. N., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2021). Studi Aktivitas Biologi Secara In Silico Senyawa Nonivamide Dan Nordihydrocapsaicin Sebagai Anti Inflamasi. *Florea : Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, *8*(2), 82. <https://doi.org/10.25273/florea.v8i2.9983>
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., ... Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, *368*(6492), 779–782. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
- Klemm, T., Ebert, G., Calleja, D. J., Allison, C. C., Richardson, L. W., Bernardini, J. P., Lu, B. G., Kuchel, N. W., Grohmann, C., Shibata, Y., Gan, Z. Y., Cooney, J. P., Doerflinger, M., Au, A. E., Blackmore, T. R., van der Heden van Noort, G. J., Geurink, P. P., Ovaa, H., Newman, J., ... Komander, D. (2020). Mechanism and inhibition of the papain-like protease, PLpro, of SARS-CoV-2. *The EMBO Journal*, *39*(18), e106275. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106275>
- Krisnamurti, G. C., Bare, Y., Amin, M., & Primiani, C. N. (2020). Combination of Curcumin from *Curcuma longa* and Procyanidin from *Tamarindus indica* in Inhibiting Cyclooxygenases for Primary Dysmenorrhea Therapy: In silico study. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, *11*(1), 7460–7467. <https://doi.org/10.33263/BRIAC111.74607467>
- Krisnamurti, G. C., Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from *Capsicum annuum* as an Alternative FabH Inhibitor of *Mycobacterium Tuberculosis*: In Silico Study. *Makara Journal Of Science*, *25*(4), 9. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i4.1248>
- Lele, M. N. E., Ahmad, N. I., & Bare, Y. (2022). Molecular Interaction Analysis of Homodihydrocapsaicin as COX-2 Inhibitor. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, *3*(2), 36. <https://doi.org/10.55241/spibio.v3i2.63>
- Li D, Luan J, Zhang L. (2020) Molecular docking of potential SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:72-79. doi:

10.1016/j.bbrc.2020.11.083.

- Nurak, M. M. D., Lute, M. A., Eci, M. N., & Bare, Y. (2022). Potential of *Sechium edule* as Hypertensive Therapy: In Silico Study. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 3(2), 10. <https://doi.org/10.55241/spibio.v3i2.60>
- Sanders B, Pohkrel S, Labbe A, Mathews I, Cooper C, Davidson R, Phillips G, Weiss K, Zhang Q, O'Neill H, Kaur M, Ferrins L, Schmidt J, Reichard W, Surendranathan S, Kumaran D, Andi B, Babnigg G, Moriarty N, Adams P, Joachimiak A, Jonsson C, Wakatsuki S, Galanie S, Head M, Parks J. (2021) Potent and Selective Covalent Inhibitors of the Papain-like Protease from SARS-CoV-2. *Res Sq [Preprint]*. Oct 8:rs.3.rs-906621. doi: 10.21203/rs.3.rs-906621/v1.
- Sari, D. R. T., Krisnamurti, G. C., & Bare, Y. (2022). *Pemetaan Bioaktivitas Senyawa Metabolit Sekunder Pada Kayu Secang (Caesalpinia sappan) Secara In Silico*. 7(1), 8.
- Sari, D. R. T., Lailiyah, F., & Bare, Y. (2022). Studi Komparasi Sappanon A dan Sappanon B terhadap Penambatan Protein Tyrosin Phospatase 1B. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 3(2), 48. <https://doi.org/10.55241/spibio.v3i2.65>
- Shin, D., Mukherjee, R., Grewe, D., Bojkova, D., Baek, K., Bhattacharya, A., Schulz, L., Widera, M., Mehdipour, A. R., Tascher, G., Geurink, P. P., Wilhelm, A., van der Heden van Noort, G. J., Ovaa, H., Müller, S., Knobeloch, K.-P., Rajalingam, K., Schulman, B. A., Cinatl, J., ... Dikic, I. (2020). Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*, 587(7835), 657–662. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2601-5>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Stasiulewicz A, Maksymiuk AW, Nguyen ML, Bełza B, Sulkowska JI. (2021). SARS-CoV-2 Papain-Like Protease Potential Inhibitors-In Silico Quantitative Assessment. *Int J Mol Sci*. Apr 12;22(8):3957. doi: 10.3390/ijms22083957.
- Ujiana, W. O., Meak, L. E. C., Hiko, M. F., & Bare, Y. (2022). Potential of Triterpenoid Compounds in *Sauropus androgynus* L Merr as In Silico Inhibitor of Obesity. *Spizaetus: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi*, 3(2), 43. <https://doi.org/10.55241/spibio.v3i2.64>
- Vincentius, A., & Bare, Y. (2022). Pemetaan Bioaktivitas Senyawa pada Kantong Tinta Cumi-cumi (*Loligo vulgaris*) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 8(2), 09–16. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5971402>