

1. FORMULIR PENILAIAN ARTIKEL

No ID Artikel	:	13945		
Judul Artikel	:	Derivat N-(2-phenymethyl)methenesulfonamide sebagai Agen Anti COVID-19		
Aspek	Indikator	Perlu Perbaikan (v)		Saran
		Tidak	Ya	
Sistematika	Berurutan dan Lengkap : Judul, Abstrak, Kata Kunci, Pendahuluan, Metodologi, Hasil dan Pembahasan, Kesimpulan, Referensi		√	
	Menggunakan template	√		Ikuti templete
Judul	Mencerminkan inti tulisan, spesifik, efektif, lugas dan informatif	√		Baiknya ditampakkan metode komputasi/in siliconya
Abstrak	Berurutan dan Lengkap : tujuan, metode singkat, dan temuan penting		√	
	Ringkas satu paragraf, jelas, utuh, tidak ada acuan pustaka, gambar, dan tabel, dan lengkap	√		Dapat dilihat dalam koment artikel
	Kata kunci 3-5 kata/frase, menggambarkan esensi isi tulisan		√	
	Bahasa Indonesia dan <i>English</i>		√	
Pembahasan dan Analisis	Deskripsi kebaruan hasil penelitian yang dibahas secara tajam, keterkaitannya dengan konsep/teori sebelumnya, membandingkannya dengan karya orang lain secara kritis, dan menguatkan atau mengoreksi temuan sebelumnya		√	
	Tidak mengulangi yang telah disebutkan dalam pendahuluan dan metodologi		√	
Kesimpulan	Penarikan simpulan secara akurat dan mendalam berdasarkan temuan baru, berupa teori, postulat, rumus, kaidah, metode, model, purwarupa (prototipe), atau yang setara	√		Dapat dilihat dalam koment artikel
Pustaka	Menggunakan referensi primer lebih besar (>50%)		√	
	Menggunakan Pustaka 10 tahun terakhir lebih besar (>50%)		√	
	Sitasi dan Daftar Pustaka disusun otomatis dari MS Word Style APA		√	
Lampiran	Dilengkapi gambar dan tabel yang deskriptif	√		Dapat dilihat dalam koment artikel
Istilah dan Kebahasaan	Penggunaan istilah yang baku dan bahasa yang baik dan benar		√	
Etik	Melampirkan <i>ethical clearance</i> (jika dibutuhkan)		√	

2. CATATAN REVIEWER

No ID Artikel	:	13945
Judul Artikel	:	Derivat N-(2-phenymethyl)methenesulfonamide sebagai Agen Anti COVID-19
Catatan penting untuk Penulis	:	Sesuaikan dengan templete yang diberikan.

Catatan untuk Editor (pilih salah satu)	:	<input type="checkbox"/> Naskah dapat dimuat tanpa perubahan <input type="checkbox"/> Naskah dapat dimuat setelah perbaikan, yaitu setelah memperbaiki yang telah disarankan oleh reviewer <input type="checkbox"/> Naskah tidak dapat dimuat, karena
Padang, 9 Juni 2020		
TTD apt. Purnawan Pontana Putra, M.Si		

Derivat *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide sebagai Agen Anti COVID-19

Commented [A1]: Judulnya agar diperlihatkan juga sisi komputasi/ kajian in silico nya

Derivatives *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide as Anti COVID-19 Agents

Commented [A2]: Sesuaikan format, penulisnya

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan calon-calon senyawa baru yang potensial dikembangkan sebagai anti COVID-19 dengan mekanisme menghambat enzim main protease (M^{pro}) dari virus COVID-19. Metode yang digunakan adalah docking molekuler dengan aplikasi AutodockTools 1.5.6 yang dilanjutkan dengan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dengan bantuan server PreADMET. Dari penelitian ini diperoleh senyawa ligand alami (*N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide), S1, S3, S7 dan S7 sebagai senyawa yang menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim M^{pro} yang lebih potent dibandingkan pembandingnya. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang potensial tersebut masih memerlukan perbaikan dari segi farmakokinetik dan toksisitas.

Kata Kunci : anti COVID-19, *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide, docking molekuler, prediksi ADMET

ABSTRACT

The Research objective is to obtain potential new compounds that have been developed as anti COVID-19 with a mechanism to inhibit the main protease (M^{pro}) enzyme from the COVID-19 virus. The method used is molecular docking with the AutodockTools 1.5.6 application, followed by prediction of pharmacokinetic profiles and toxicity with the help of the PreADMET server. From this study obtained natural ligand compounds (*N*-(2-phenylmethyl) methanesulfonamide), S1, S3, S7 and S7 as compounds that show more potent inhibitory activity against the M^{pro} enzyme than the comparison. ADMET prediction shows that these potential compounds still need improvement in terms of pharmacokinetics and toxicity.

Keywords : anti COVID-19, *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide, molecular docking, ADMET prediction

PENDAHULUAN

Corona virus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS COV-2) telah menjadi pandemi global sejak akhir tahun 2019. SARS COV-2 sebagaimana halnya virus corona lainnya merupakan virus yang mempunyai RNA untai tunggal yang diliputi struktur menyerupai selimut (*enveloped structure*) dengan bentuk pleomorfik atau spherical (Yang, Bartlam, and Rao 2006)(Prajapat et al. 2020). Diantara semua virus RNA, genom virus corona adalah yang terbesar (Belouzard et al. 2012).

Target kerja obat anti COVID-19 dapat dipilih pada protein-protein yang memungkinkan dijadikan target kerja. Protein struktural virus ini terdiri dari protein *spike* (S), *membrane* (M), *envelop* (E), dan *nucleocapsid* (N) (Hilgenfeld 2014)(Prajapat et al. 2020). Sedangkan genom RNA virus corona ini mengandung 7 gen yang terdiri dari: ORF1a, ORF1b, S, ORF3, E, M, N dalam 5' – 3' (Prajapat et al. 2020).

Infeksi SARS COV-2 mengakibatkan kerusakan jaringan dan penurunan fungsi paru-paru, dan pada beberapa kasus menyebabkan kegagalan paru-paru (Prajapat et al. 2020)(Kumar et al. 2020)

COVID-19 *main protease* (M^{pro}) merupakan salah satu target penting yang telah teridentifikasi sebagai target kerja obat anti COVID-19. M^{pro} dikenal juga sebagai 3CL Proteinase yang berperan dalam memediasi proses replikasi dan transkripsi virus. Penyakit pernafasan akut yang disebabkan

oleh suatu virus yang merupakan strain baru virus corona, kemudian dikenal dengan nama COVID-19. Virus ini mulai-mula teridentifikasi pada sekitar akhir tahun 2019.

Jenis virus ini dapat menular melalui infeksi droplet (sekresi pernafasan) dan kontak fisik antara orang. Studi menunjukkan virus ini juga dapat menyebar melalui keringat, urin dan sekresi pernafasan. Virus yang masuk ke dalam tubuh manusia akan berikatan dengan sel-sel target primer seperti eritrosit dan pneumosit (Guo et al. 2008)(Ding et al. 2004).

Virus SARS COV-2 akan terikat pada sel target melalui interaksi protein spike – protein sel inang, yaitu pada reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) (Li et al. 2003). Setelah proses pengikatan tersebut, genom virus dan nukleosidnya kemudian dilepaskan ke dalam sitoplasma sel inang (Te Velthuis, Van Den Worm, and Snijder 2012). Genom virus yang mengandung gen ORF1a dan ORF1b kemudian menghasilkan dua polyprotein yaitu PP1a dan PP1b. Poliprotein tersebut kemudian menghasilkan 16 protein non struktural (NSP) yang masing-masing memiliki fungsi yang spesifik (Stobart et al. 2013).

Hampir semua protein dalam virus tersebut merupakan protein-protein yang potensial sebagai target kerja obat anti COVID-19. Protease menjadi salah satu protein yang penting untuk ini. Ada 2 tipe *cysteine proteases* yang bekerja pada polyprotein dalam pelepasan NSP, yaitu: *chymotrypsin-like cysteine protease (main protease [M^{pro}])* atau *3C-like protease [3CL^{pro}]* yang merupakan poliprotein dengan terminal C dan poliprotein dengan terminal N yang dihasilkan oleh M^{pro} yang dikenal dengan istilah *papain-like protease [PL^{pro}]* (Lindner et al. 2005).

3CL^{pro} atau M^{pro} memiliki bentuk homodimer yang menunjukkan aktivitas protease. Protease ini dapat membelah 11 situs pada PP1a dan PP1b yang menghasilkan protein-peotein yang sangat dibutuhkan bagi kelangsungan virus tersebut. Beberapa senyawa seperti asam-asam arilboronat, derivat quinolinekarboksilat, dan thiophenkarboksilat menunjukkan adanya aktivitas penghambatan pada M^{pro} tersebut (Hsu et al. 2005). Sejumlah struktur kristal M^{pro} yang berikatan dengan inhibitornya telah tersedia di database *Protein Data Bank* (PDB). Lopinavir dan ritonavir yang merupakan inhibitor protease HIV juga menunjukkan aktivitas penghambatan pada M^{pro} (Liu and Wang 2020). Beberapa flavonoid juga dilaporkan dapat menghambat enzim tersebut (Jo et al. 2020).

N-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide merupakan salah satu molekul yang terkonfirmasi mampu menginhibisi enzim M^{pro} SARS COV-2, sebagaimana ditunjukkan dalam PDB ID : 5R7Y.

Berdasarkan potensi M^{pro} sebagai target anti COVID-19, maka penelitian ini dilakukan melalui studi penambatan molekul (*molecular docking*) terhadap derivat senyawa *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide yang telah terbukti mampu menginhibisi M^{pro}. Dari studi ini diharapkan dihasilkan suatu derivat baru yang *synthetizable* dan lebih lanjut dikembangkan menjadi obat anti COVID-19.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat hardware: Laptop dengan RAM 8 GB, 64 bit, software: Yasara View, Discovery Studio Visualizer 2020 Client, Chembiodraw Ultra 14.0, Chembio3D Ultra 14.0, AutodockTools 1.5.6.

Bahan-bahan yang digunakan adalah struktur kristal protein M^{Pro} yang didownload dari PDB dengan PDB ID: 5R7Y, senyawa-senyawa turunan *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide.

Validasi Metode Docking

Preparasi Protein Target dan Ligand Alami

Protein target didownload dari database *Protein Data Bank* dengan ID 5R7Y, kemudian ligand alami dengan kode JFM (molekul *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide) dipisahkan dari semua komponen lainnya dalam kompleks protein (molekul protein, molekul kecil lainnya, ion, dan air) dengan menggunakan Yasara View kemudian disimpan dalam format file PDB dengan nama ligand (ligand.PDB). Kompleks protein yang masih utuh (5R7Y) dibuka dalam aplikasi Yasara View, kemudian dilakukan penghapusan semua molekul air dan ligand alami (JFM), kemudian di *save as* dengan nama makromolekul dengan format file PDB (makromolekul.PDB).

Redocking Ligand Alami pada Protein Target

Setelah proses preparasi ligand dan protein target selesai (file ligand.PDB dan makromolekul.PDB), kemudian dilakukan redocking ligand terhadap protein target sebagai upaya untuk mendapatkan metode docking yang valid. Metode docking dinyatakan valid jika interaksi antara ligand dan protein target memberikan nilai RMSD (*root mean square deviation*) kurang dari 2 Å.

Penyiapan Senyawa Uji

Dalam penyiapan senyawa uji, mula-mula dibuat senyawa-senyawa turunan *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide dengan bantuan aplikasi Chembiodraw Ultra. Senyawa-senyawa tersebut kemudian dioptimasi geometri dengan menggunakan aplikasi Chembio3D Ultra dengan menu *Gaussian interface-minimize energy* dengan metode AM1.

Docking Senyawa Uji

Semua senyawa uji yang telah dioptimasi geometrinya kemudian didocking pada protein target (makromolekul.PDB) dengan aplikasi AutodockTools 1.5.6 dengan menggunakan metode docking yang telah valid.

Analisis Hasil Docking

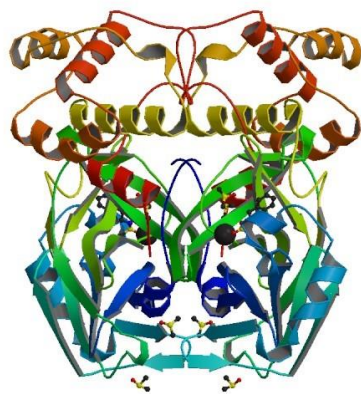
Analisis hasil docking dilakukan dengan menggunakan aplikasi AutodockTools 1.5.6 dan *Discovery Studio Visualizer*, dengan melihat nilai *binding energy*, konstanta inhibisi dan interaksi ligand (senyawa uji) dengan protein targetnya.

Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksikitas

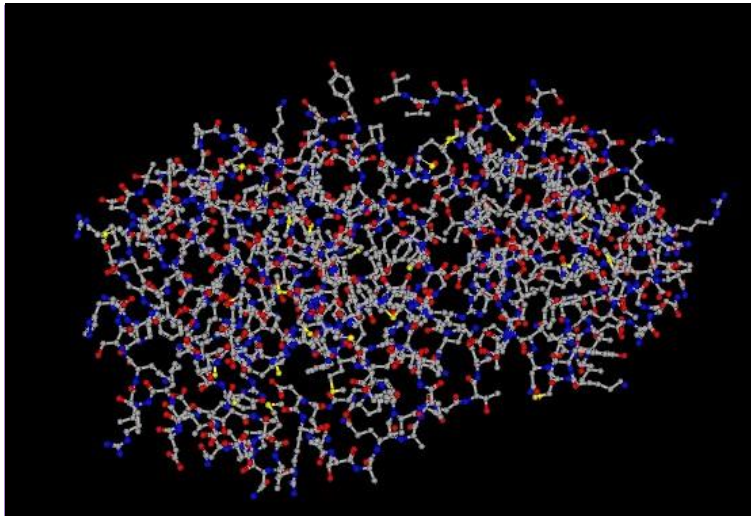
Senyawa turunan yang memiliki aktivitas anti COVID-19 yang baik berdasarkan studi docking kemudian dilakukan prediksi ADMETnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

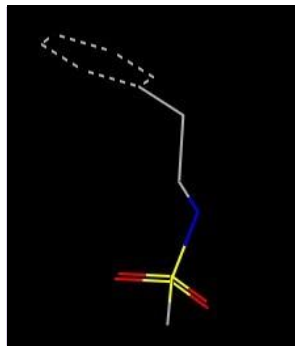
Protein target yang digunakan dalam studi ini adalah *main protease* SARS COV-2 yang terdapat dalam PDB dengan ID 5R7Y. Kompleks protein tersebut terdiri dari satu untai protein M^{pro} atau 3CL proitense yang merupakan protein dengan 306 asam amino yang belum bermutasi, dan molekul kecil yang berupa: *N-(2-phenymethyl)methenesulfonamide*, dimethyl sulfoksida, ion klorida dan air. Untuk kepentingan validasi metode docking, maka dilakukan pemisahan antara protein target dan ligand alami (Gambar 2 dan 3).



Gambar 1. Struktur kristal M^{pro} dengan PDB ID: 5R7Y



Gambar 2. Struktur Protein target (makromolekul.PDB)



Gambar 3. Struktur ligand alami *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide (ligand.PDB)

Dari proses validasi docking dihasilkan metode docking yang valid yaitu metode dengan *grid point* $x=26$, $y=22$ dan $z=30$, dengan *grid point spacing* 0.375 \AA , *number of GA runs* 50 dan *maximum number of evals* "short". Data hasil validasi dapat dilihat pada Gambar 4.

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	6	-4.42	0.00	1.57	RANKING
1	2	12	-4.39	0.41	1.56	RANKING
1	3	8	-4.31	0.77	1.72	RANKING
1	4	2	-4.28	0.79	1.58	RANKING
1	5	18	-4.20	0.88	1.61	RANKING

Gambar 4. Tabel RMSD hasil validasi docking

Commented [A3]: Gambar ini dihapus saja, karena sudah ada gambar struktur kristalnya, struktur kristal lebih informatif.

Commented [A4]: Baiknya gambar struktur ligand alaminya digambar di marvin sketch/sesuai gambar pubmed, agar terlihat atom2 dengan jelas

Commented [A5]: Pembahasan Apakah nilai RMSDnya udah valid ? dan bisa dilanjutkan docking.

Commented [A6]: Tabelnya dibuatkan tabel dari excel, bukan gambar screenshot

Metode docking yang telah valid kemudian digunakan untuk menguji (mendocking) senyawa pembandingan dan uji, dengan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Docking Senyawa Uji

No	Senyawa	Nama Senyawa	Binding Energy (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (mM)
1	Ligand alami	<i>N-phenethylmethanesulfonamide</i>	-4,67	0,38
2	Pembandingan 1	<i>N-(4-(2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamido)-3-hydroxy-1-phenylbutyl)-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)butanamide (Lopinavir)</i>	-1,61	66,26
3	Pembandingan 2	<i>tert-butyl (1-((R)-1-(((R)-4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-((S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)butan-2-yl)amino)-3-cyclopropyl-1-oxopropan-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbamate</i>	-1,54	74,91
4	S1	<i>phenethylsulfamoyl chloride</i>	-4,47	0,53
5	S2	<i>N-(4-hydroxyphenethyl)methanesulfonamide</i>	-3,67	2,04
6	S3	<i>N-(4-methylphenethyl)methanesulfonamide</i>	-4,58	0,44
7	S4	<i>N-(4-ethylphenethyl)ethanesulfonamide</i>	-3,82	1,58
8	S5	<i>N-(4-(hydroxymethyl)phenethyl)ethanesulfonamide</i>	-4,08	1,03
9	S6	<i>N-(4-(hydroxymethyl)phenethyl)-N-methylethanesulfonamide</i>	-3,99	1,20
10	S7	<i>N-hydroxy-N-(4-(hydroxymethyl)phenethyl)ethanesulfonamide</i>	-4,44	0,55
11	S8	<i>N-(3-hydroxyphenethyl)methanesulfonamide</i>	-4,06	1,06
12	S9	<i>N-(3-methylphenethyl)methanesulfonamide compound with methane (1:1)</i>	-4,23	0,79
13	S10	<i>N-(3-methylphenethyl)methanesulfonamide</i>	-3,43	3,04
14	S11	<i>4-(2-((chlorosulfonyl)amino)ethyl)-2-hydroxybenzoic acid</i>	-3,47	2,88

Commented [A7]: Senyawa uji baiknya digambarkan strukturnya, bisa menggambarkan dengan farmakofornya terlebih dahulu dan dibedakan berdasarkan struktur/analognya

Commented [A8]: Hasil tabel dockingnya bisa ditambahkan chart column, agar lebih terlihat perbedaan nilai inhibisi dan konstanta inhibisinya

Dari docking senyawa uji seperti yang tertera pada Tabel 1, dapat diketahui bahwa senyawa turunan baru yang diperoleh belum ada yang menunjukkan aktivitas penghambatan enzim M^{Pro} lebih besar dibanding ligand alaminya. Namun demikian, senyawa dengan kode S1, S3, S7 dan S9 menunjukkan potensi untuk diteliti lebih lanjut sebagaimana ligand alaminya, karena potensi

aktivitasnya yang hampir sama dengan ligand alami dan jauh lebih kuat dibandingkan dengan senyawa pembedan 1 maupun 2. Dimana nilai konstanta inhibisinya kurang dari 1 mM.

Untuk melihat potensi ligand alami, S1, S3, S7 dan S9 untuk diteliti lebih lanjut, maka dalam studi ini dilakukan pula prediksi profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitas dengan menggunakan server PreADMET. Hasil prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Prediksi Profil Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas dengan menggunakan server PreADMET

Prediksi	Senyawa				
	Ligand alami	S1	S3	S7	S9
BBB	0,5411	0,5323	0,5449	0,2983	0,5449
Buffer solubility (mg/L)	3325,44	0.0719	4619,86	1022,62	2756,38
Caco2	1,8304	0,9403	0,9685	0,6643	8,6313
CYP-2C19 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor
CYP 2C9 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor
CYP 2D6 inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
CYP 2D6 substrate	Lemah	Non	Non	Non	Non
CYP 3A4 inhibition	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non	Inhibitor
CYP 3A4 substrate	Lemah	Lemah	Lemah	Lemah	Lemah
HIA (%)	94,5781	94,8290	94,5781	91,7748	94,5781
Pgp inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
PPB	47,3635	60,7177	57,9192	55,3919	52,1058
Water solubility (mg/L)	3840,68	1173,28	2651,12	20779,5	2790.03
Ames test	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen
Inhibisi hERG	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Rat carcinogenicity	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Mouse carcinogenicity	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative

Nilai *blood brain barrier* (BBB) memberikan informasi prediksi konsentrasi *steady state* senyawa uji pada otak dan darah ($BB = \frac{[otak (brain)]}{[darah (blood)]}$). Berdasarkan data yang diperoleh dapat dinyatakan bahwa baik ligand alami, S1, S3, S7 dan S9 memiliki kemampuan menembus sawar darah otak menengah (*middle absorption to CNS*), karena nilai BB berkisar antara 0,1-2,0. Dimana PreADMET mengklasifikasikan senyawa sebagai: *high absorption to CNS*

Commented [A9]: Tambahkan penjelasan ikatan apa yang terjadi antara senyawa dan proteinnya, apakah ada ikatan hidrogen, ionik, dll.

Commented [A10]: Semua istilah asing ditulis miring

Commented [A11]: Baiknya konsisten dalam tabel, apakah menggunakan bahasa asing atau bahasa Indonesia, jika bahasa asing tulisannya dimiringkan (italic)

Commented [A12]: Bahasa Indonesia saja

Commented [A13]: Bahasa Indonesia saja

bila nilai BB lebih dari 2,0, *middle absorption to CNS* bila nilai BB antara 0,1-2,0 dan *low absorption to CNS* bila nilai BB kurang dari 0,1 (Ma, Chen, and Yang 2005) (Schinkel 1999).

Commented [A14]: Bahasa indonesiakan saja

Commented [A15]: Bahasa indonesiakan saja

Ligand alami, S3, S7 dan S9 menunjukkan kelarutan yang cukup baik dalam air murni maupun dalam larutan buffer. Dari nilai permeabilitas *Caco2*, dapat diketahui bahwa kelima senyawa uji memiliki permeabilitas yang rendah karena nilai permeabilitas *Caco2* kurang dari 4 nm/sec. *Human intestinal absorption* (HIA) digunakan untuk memprediksi prosentase molekul yang terabsorpsi dari saluran cerna. Kelima senyawa uji menunjukkan dapat terabsorpsi dengan baik dari saluran cerna karena nilai %HIA berkisar antara 70-100% (Yee 1997).

Commented [A16]: Penulisan rumus struktur diperbaiki sesuai kaidah

Berdasarkan data, kelima senyawa uji tidak menunjukkan adanya inhibisi pada substrate P-glycoprotein. Baik ligand alami, S1, S3, S7 maupun S9 menunjukkan kelarutan dalam air yang cukup tinggi, yaitu lebih dari 1000 mg/L.

Dengan memperhatikan nilai prosentase *protein plasma binding* (PPB), maka dapat diketahui kelima senyawa uji memiliki pengikatan pada protein plasma yang relatif rendah. Hal ini berarti akan lebih banyak molekul yang tidak berikatan dengan protein plasma atau dalam keadaan bebas, sehingga molekul tersebut dapat segera terdistribusi pada target kerjanya. Molekul dikatakan terikat kuat pada protein plasma bila nilai %PPB lebih dari 90%.

Commented [A17]: typo

Dari data prediksi metabolisme, dapat diketahui bahwa semua senyawa uji merupakan inhibitor enzim CYP-2C19 dan CYP-2C9, dan bukan merupakan inhibitor bagi CYP-2D6. Ligand alami hanya akan sedikit dimetabolisme oleh CYP-2D6.

Pada prediksi toksisitas, kelima senyawa terprediksi sebagai mutagen, sehingga tentunya diperlukan optimasi struktur lebih lanjut untuk menghilangkan sifat mutagenik dari senyawa-senyawa tersebut jika akan dikembangkan menjadi obat. Kelima senyawa tidak menunjukkan adanya sifat karsinogenik pada *rodent*. Sehingga kelima senyawa uji ini dapat disimpulkan sebagai mutagen - non karsinogen. Kelima senyawa uji tersebut juga mempunyai potensi penghambatan hERG yang rendah. Inhibisi hERG yang tinggi dapat mengakibatkan aritmia jantung dan kematian jantung mendadak. Inhibisi hERG menjadi parameter kardiotoxicitas. Dari data dapat disimpulkan bahwa senyawa uji mempunyai potensi kardiotoxicitas yang rendah (Potet et al. 2012).

Commented [A18]: bahasa indonesiakan

KESIMPULAN

Senyawa *N-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide* dan turunannya, yaitu S1, S3, S7 dan S9 potensial untuk didesain dan dikembangkan sebagai anti COVID-19 melalui mekanisme penghambatan M^{pro} yang berperan penting dalam sintesis protein pada virus COVID-19. Struktur molekul tersebut masih memerlukan optimasi terutama untuk menghilangkan efek mutagenik,

peningkatan permeabilitas dan kemampuan molekul untuk dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYP 450).

DAFTAR PUSTAKA

- Belouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, and Gary R. Whittaker. 2012. "Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein." *Viruses*.
- Ding, Yanqing, Li He, Qingling Zhang, Zhongxi Huang, Xiaoyan Che, Jinlin Hou, Huijun Wang, Hong Shen, Liwen Qiu, Zhuguo Li, Jian Geng, Junjie Cai, Huixia Han, Xin Li, Wei Kang, Desheng Weng, Ping Liang, and Shibo Jiang. 2004. "Organ Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Associated Coronavirus (SARS-CoV) in SARS Patients: Implications for Pathogenesis Virus Transmission Pathways." *Journal of Pathology*.
- Guo, Yong, Christine Korteweg, Michael A. McNutt, and Jiang Gu. 2008. "Pathogenetic Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome." *Virus Research*.
- Hilgenfeld, Rolf. 2014. "From SARS to MERS: Crystallographic Studies on Coronaviral Proteases Enable Antiviral Drug Design." *The FEBS Journal*.
- Hsu, Min Feng, Chih Jung Kuo, Kai Ti Chang, Hui Chuan Chang, Chia Cheng Chou, Tzu Ping Ko, Hui Lin Shr, Gu Gang Chang, Andrew H. J. Wang, and Po Huang Liang. 2005. "Mechanism of the Maturation Process of SARS-CoV 3CL Protease." *Journal of Biological Chemistry*.
- Jo, Seri, Suwon Kim, Dong Hae Shin, and Mi Sun Kim. 2020. "Inhibition of SARS-CoV 3CL Protease by Flavonoids." *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*.
- Kumar, Nithin, Tanuj Kanchan, Bhaskaran Unnikrishnan, Rekha Thapar, Prasanna Mithra, Vaman Kulkarni, R. Holla, D. Bhagwan, and Y. Radhakrishnan. 2020. "Drug Targets for Corona Virus: A Systematic Review." *Indian Journal of Pharmacology*.
- Li, Wenhui, Michael J. Moore, Natalya Vasllieva, Jianhua Sui, Swee Kee Wong, Michael A. Berne, Mohan Somasundaran, John L. Sullivan, Katherine Luzuriaga, Thomas C. Greeneugh, Hyeryun Choe, and Michael Farzan. 2003. "Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus." *Nature*.
- Lindner, Holger A., Nasser Fotouhi-Ardakani, Viktoria Lytvyn, Paule Lachance, Traian Sulea, and Robert Ménard. 2005. "The Papain-Like Protease from the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Is a Deubiquitinating Enzyme." *Journal of Virology*.
- Liu, Xin and Xiu Jie Wang. 2020. "Potential Inhibitors against 2019-NCov Coronavirus M Protease from Clinically Approved Medicines." *Journal of Genetics and Genomics*.
- Ma, Xiao Lei, Cheng Chen, and Jie Yang. 2005. "Predictive Model of Blood-Brain Barrier Penetration of Organic Compounds." *Acta Pharmacologica Sinica*.
- Potet, Franck, Amanda N. Lorinc, Sebastien Chaigne, Corey R. Hopkins, Raghav Venkataraman, Svetlana Z. Stepanovic, L. Michelle Lewis, Emily Days, Veniamin Y. Sidorov, Darren W. Engers, Beiyan Zou, David Afshartous, Alfred L. George, Courtney M. Campbell, Jeffrey R. Balsler, Min Li, Franz J. Baudenbacher, Craig W. Lindsley, C. David Weaver, and Sabina Kupersmidt. 2012. "Identification and Characterization of a Compound That Protects Cardiac Tissue from Human Ether-à-Go-Go-Related Gene (HERG)-Related Drug-Induced Arrhythmias." *Journal of Biological Chemistry* 287(47):39613–25.

Commented [A19]: Kesimpulan lebih dipertajam kan lagi, dilihat dari hasil nya.

- Prajapat, Manisha, Phulen Sarma, Nishant Shekhar, Pramod Avti, Shweta Sinha, Hardeep Kaur, Subodh Kumar, Anusuya Bhattacharyya, Harish Kumar, Seema Bansal, and Bikash Medhi. 2020. "Drug Targets for Corona Virus: A Systematic Review." *Indian Journal of Pharmacology*.
- Schinkel, Alfred H. 1999. "P-Glycoprotein, a Gatekeeper in the Blood-Brain Barrier." *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Stobart, Christopher C., Nicole R. Sexton, Havisha Munjal, Xiaotao Lu, Katrina L. Molland, Sakshi Tomar, Andrew D. Mesecar, and Mark R. Denison. 2013. "Chimeric Exchange of Coronavirus Nsp5 Proteases (3CLpro) Identifies Common and Divergent Regulatory Determinants of Protease Activity." *Journal of Virology*.
- Te Velthuis, Aartjan J. W., Sjoerd H. E. Van Den Worm, and Eric J. Snijder. 2012. "The SARS-Coronavirus Nsp7+nsp8 Complex Is a Unique Multimeric RNA Polymerase Capable of Both de Novo Initiation and Primer Extension." *Nucleic Acids Research*.
- Yang, Haitao, Mark Bartlam, and Zihe Rao. 2006. "Drug Design Targeting the Main Protease, the Achilles Heel of Coronaviruses." *Current Pharmaceutical Design*.
- Yee, Shiyin. 1997. "In Vitro Permeability across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict in Vivo (Small Intestinal) Absorption in Man - Fact or Myth." *Pharmaceutical Research*.