



STUDI IN SILICO MEKANISME AKSI SENYAWA FTALOSIANINA SEBAGAI KANDIDAT FOTOSENSITIZER DALAM TERAPI COVID-19 BERBASIS FOTODINAMIKA

Taufik Muhammad Fakhri* Nurfadillah Hazar, Mentari Luthfika Dewi, Tanisa Maghfira Syarza, Anggi Arumsari

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung
Jl. Ranga Gading No. 8, Bandung 40116, Indonesia

Info Article

Submitted :

30 September 2020

Revised :

30 Oktober 2020

Accepted :

17 November 2020

Corresponding Author :

Taufik Muhammad Fakhri

Email :

taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRAK

Sindrom pernapasan akut parah coronavirus-2 (SARS-CoV-2) yang menyebabkan pandemi penyakit infeksi COVID-19 menggunakan protein spike untuk dapat berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dalam sel inang. Beberapa kandidat obat yang diprediksi dapat digunakan dalam terapi COVID-19 seperti, tegobuvir, sonidegib, siramesine, antrafenine, bemcentinib, itacitinib, dan ftalosianina secara farmakologis mampu menghambat penempelan SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2. Akan tetapi menariknya terapi fotodinamika dengan memanfaatkan senyawa ftalosianina berlabel logam saat ini dapat menjadi pilihan alternatif untuk terapi COVID-19 karena lebih efektif dan spesifik terhadap target. Melalui penelitian ini akan dilakukan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi afinitas serta interaksi molekular yang mampu menggambarkan mekanisme aksi dari struktur senyawa turunan ftalosianina berlabel logam secara in silico. Simulasi penambatan molekular ligan-protein antara besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) terhadap protein spike SARS-CoV-2 dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak PatchDock. Berdasarkan simulasi penambatan molekular ligan-protein diperoleh hasil bahwa senyawa galium ftalosianina (Ga-Pc) memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan besi ftalosianina (Fe-Pc) terhadap protein spike SARS-CoV-2, dengan nilai masing-masing sebesar $-2366,68$ kJ/mol dan $-2225,55$ kJ/mol. Dari hasil tersebut dapat diprediksi perbedaan struktur molekul senyawa turunan ftalosianina berlabel logam terbukti mampu mempengaruhi mekanisme aksi terhadap protein target. Dengan demikian, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam mendesain struktur senyawa turunan ftalosianina berlabel logam sebagai kandidat fotosensitizer dalam terapi fotodinamika untuk penyakit infeksi COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Protein Spike SARS-CoV-2, Terapi Fotodinamika, Ftalosianina, Studi In Silico.

Access this article

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) which causes the COVID-19 infectious disease pandemic uses a



protein spike to bind to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in host cells. Several drug candidates that are predicted to be used in COVID-19 therapy, such as tegobuvir, sonidegib, siramesine, antrafenine, bemcentinib, itacitinib, and phthalocyanine are pharmacologically able to inhibit the attachment of SARS-CoV-2 to the ACE2 receptor. However, it is interesting that photodynamic therapy using metal-labeled phthalocyanine compounds can currently be an alternative option for COVID-19 therapy because it is more effective and specific to the target. This research will identify, evaluate, and explore affinity and molecular interactions that can describe the mechanism of action of the structure of metal-labeled phthalocyanine derivatives through in silico. The simulation of ligand-protein molecular docking between iron phthalocyanine (Fe-Pc) and gallium phthalocyanine (Ga-Pc) against SARS-CoV-2 spike protein was performed using PatchDock software. Based on the simulation of ligand-protein molecular docking, the results show that gallium phthalocyanine (Ga-Pc) has a better affinity than iron phthalocyanine (Fe-Pc) for the SARS-CoV-2 spike protein, with the value of -2366.68 kJ/mol and -2225.55 kJ/mol, respectively. From these results, it can be predicted that the difference in the molecular structure of the metal-labeled phthalocyanine derivative compounds is proven to be able to influence the mechanism of action on the target protein. Thus, the results of this study are expected to be a reference in designing the structure of metal-labeled phthalocyanine derivatives as a photosensitizer candidate in photodynamic therapy for COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 Spike Protein, Photodynamic Therapy, Phthalocyanine, In Silico Study.

1. PENDAHULUAN

Pandemi penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit pernapasan yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah patogen virus corona-2 (SARS-CoV-2) dan telah menyebabkan lebih dari 3.500.000 kasus yang dikonfirmasi dan lebih dari 250.000 kematian di seluruh dunia (Wu et al., 2020; Li et al., 2020; Wilder-Smith et al., 2020). Penelitian berbasis laboratorium menggunakan nukleotida analog remdesivir, inhibitor polimerase RNA yang bergantung pada RNA virus, laporan klinis awal dengan hidroksi klorokuin, serta penggunaan anti-inflamasi untuk mengobati malaria, lupus, dan artritis reumatoid, hingga saat ini mampu

memberikan manfaat yang potensial terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020; Liu et al., 2020; Gautret et al., 2020). Namun, belum ada antivirus yang tersedia dengan tingkat keefektifan yang telah terbukti untuk pengobatan SARS-CoV-2 atau strategi profilaksis untuk melindungi individu yang berisiko tinggi terinfeksi COVID-19 (Devaux et al., 2020; Varghese et al., 2020).

Perkembangan terapi baru untuk melawan infeksi SARS-CoV-2 saat ini dapat dikategorikan menjadi empat strategi yang berbeda, yaitu: (a) anti-virus berspektrum luas (misalnya, remdesivir, ribavirin, siklofilin, dan interferon); (b) obat-obatan yang menargetkan hipersitokinemik proinflamasi (disebut

"badai sitokin") yang mendorong transisi dari gejala COVID-19 pertama ke sindrom gangguan pernapasan akut (misalnya, inhibitor antibodi IL-6, antagonis reseptor IL-1, dan inhibitor JAK); (c) inhibitor protease sel inang; dan (d) terapi yang menargetkan protein spike virus yang berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dalam sel inang (Zhou et al., 2020; Mehta et al., 2020; D. Wu & Yang, 2020). Sebagian besar upaya repurposing obat tampaknya diarahkan secara farmakologis salah satunya menargetkan penghambatan entri seluler virus yang digerakkan oleh protein spike (Yan et al., 2020; Walls et al., 2020).

Protein spike merupakan salah satu bagian dari SARS-CoV-2 yang berikatan dengan membran sel inang melalui interaksi yang dimediasi reseptor untuk masuk ke dalam sel inang (Guruprasad, 2020; F. Li, 2016). Beberapa penelitian yang dilakukan secara komputasi memprediksi bahwa SARS-CoV-2 mempunyai mekanisme yang mirip dengan sindrom pernapasan akut parah patogen virus corona (SARS-CoV) dan memiliki afinitas kuat terhadap reseptor ACE2 (H. Xu et al., 2020; Ziegler et al., 2020). Studi pendahuluan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa karakteristik dari SARS-CoV identik dengan SARS-CoV-2 berdasarkan analisis filogenetik genom secara lengkap (Hall & Ji, 2020). Kemudian analisis yang dilakukan secara struktural antara protein spike SARS-CoV dan protein spike SARS-CoV-2, konservasi hanya 73% dengan sebagian besar variabilitas berada di sekitar area interaksi dengan protein sel inang (Bharath et al., 2020).

Dalam upaya pengembangan terapi baru untuk COVID-19, ftalosianina merupakan salah satu pilihan kandidat antimikroba fotodinamika yang terdiri dari komponen fotosensitizer dan cahaya

tampak yang memiliki kemampuan menyebabkan kerusakan selektif terhadap virus, bakteri, dan mikroba patogen lain (Nikolaeva-Glomb et al., 2017; Remichkova et al., 2017). Fotokemoterapi menggunakan turunan logam dari ftalosianina yang dapat menjadi aktif bahkan di bawah cahaya dalam ruangan dalam beberapa tahun terakhir telah banyak diteliti terutama untuk mencegah pertumbuhan virus, termasuk HIV, virus hepatitis B, virus herpes simpleks 1, dan virus influenza A (H1N1) (Korneev et al., 2019). Ftalosianina diprediksi mampu menghambat protein spike dari SARS-CoV-2 sehingga dapat digunakan sebagai molekul fotosensitizer untuk mencegah penularan SARS-CoV-2 (Kampf et al., 2020; Van Doremalen et al., 2020).

Dengan demikian, melalui penelitian ini akan dilakukan studi awal untuk mengidentifikasi dan memprediksi afinitas serta interaksi molekular dua senyawa turunan ftalosianina yang dilabel dengan logam, yaitu besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) terhadap protein spike pada SARS-CoV-2 secara *in silico* (Hijazi et al., 2017; Shirataki et al., 2014). Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam desain struktur molekular senyawa turunan ftalosianina sebagai kandidat fotosensitizer pada terapi fotodinamika untuk COVID-19.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur kristal makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Makromolekul protein spike SARS-CoV-2 tersebut diperoleh dari web Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB 6LZG (Yang dkk., 2003) dengan resolusi 2,50 Å (Q. Wang et al., 2020).

Molekul senyawa turunan ftalosianina berlabel logam yang digunakan dalam penelitian ini adalah besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc). Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah Sistem Operasi Windows 10, MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2, PachtDock, dan BIOVIA Discovery Studio 2020. Perangkat keras yang digunakan adalah komputer dengan spesifikasi *processor* Intel (R) Core i3-6100 CPU @ 2.30GHz (4 CPUs), *memory* 4096 MB RAM, Harddisk 320GB, dan VGA Intel HD Graphics 520.

2.2 Preparasi Struktur Makromolekul Protein Spike SARS-CoV-2

Struktur kristal makromolekul protein spike SARS-CoV-2 yang telah diunduh dari web Protein Data Bank selanjutnya dipreparasi terlebih dahulu dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2020 dan MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2. Preparasi makromolekul protein ini dilakukan dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami, kemudian dilanjutkan dengan menambahkan atom hidrogen polar dan menghitung muatan parsial Kollman (Nguyen et al., 2020; Ravindranath et al., 2015).

2.3 Preparasi Molekul Senyawa Turunan Ftalosianina

Struktur molekul senyawa turunan ftalosianina berlabel logam yang digunakan dalam penelitian ini adalah besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) yang telah dipisahkan dari makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Molekul senyawa ini kemudian dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan menghitung muatan parsial Gasteiger

menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2 (Forli et al., 2016; Leelananda & Lindert, 2016).

2.4 Simulasi Penambatan Molekular Ligan-Protein

Simulasi penambatan molekular ligan-protein dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2 dengan tujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi afinitas serta interaksi molekular yang terbentuk antara makromolekul protein spike SARS-CoV-2 dengan molekul besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc). Jarak antara bagian permukaan makromolekul protein dan kompleks ligan-HasAp dibatasi dengan batas radius maksimum 2.0 Å. Simulasi penambatan molekular ligan-protein ini menggunakan parameter dengan berdasarkan pada representasi bentuk molekul, bagian sisi aktif pengikatan makromolekul target, serta pemilihan dan penilaian. Simulasi ini juga dilakukan secara efisien tanpa adanya ikatan antar molekul yang bersifat rigid (Aruleba et al., 2018; Samaei-Daryan et al., 2017).

2.5 Identifikasi Hasil Simulasi Penambatan Molekular Ligan-Protein

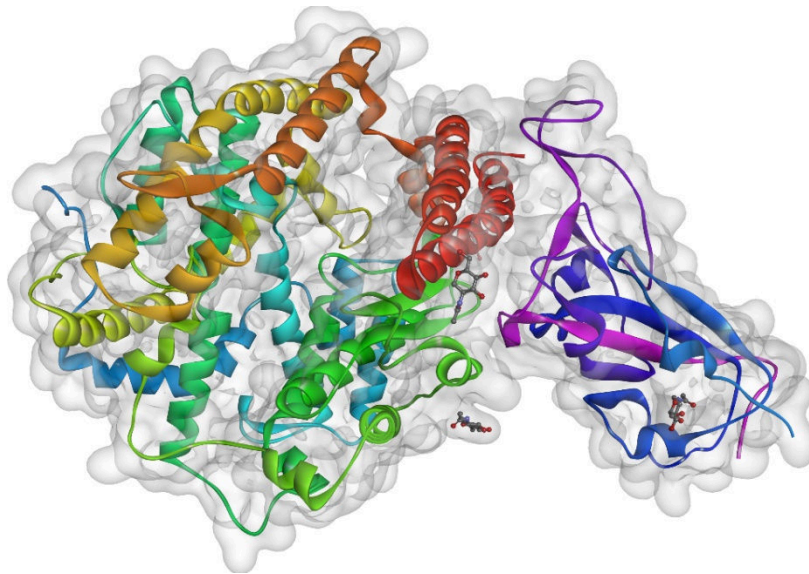
Hasil dari penambatan molekular ligan-protein kemudian diidentifikasi dan dievaluasi afinitas pengikatannya berdasarkan nilai energi bebas ikatan (Agrawal et al., 2019; X. Xu et al., 2018). Interaksi molekular yang terbentuk kemudian diamati dan dieksplorasi, terutama beberapa residu asam amino yang berperan pada bagian situs aktif pengikatan ligan-protein dengan

menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2020.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Melalui penelitian ini akan dilakukan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi terhadap afinitas pengikatan dan interaksi molekular yang terbentuk sehingga mampu mendeskripsikan mekanisme aksi dari molekul senyawa turunan ftalosianina

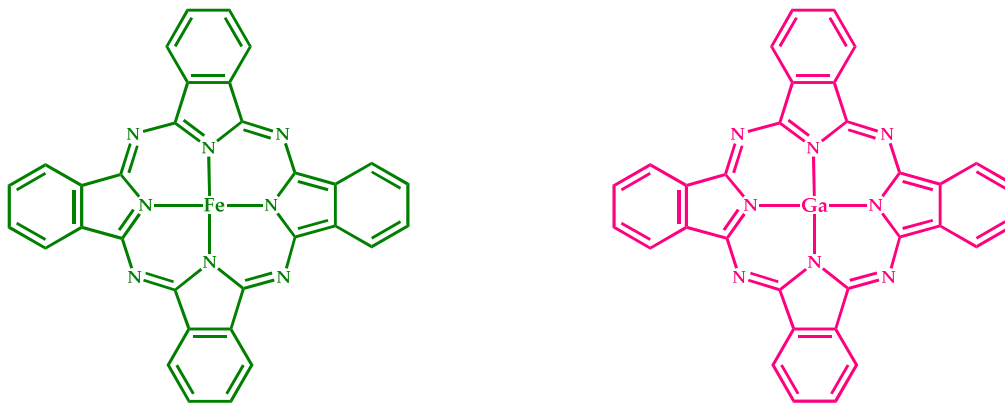
yang berlabel logam, seperti besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) terhadap makromolekul protein spike SARS-CoV-2 secara in silico. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dalam pengembangan molekul fotosensitizer yang dapat digunakan pada terapi fotodinamika untuk mengatasi penyakit pandemik COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.



Gambar 1. Struktur Kristal Makromolekul Protein Spike SARS-CoV-2.

Struktur kristal makromolekul protein spike SARS-CoV-2 dipilih sebagai reseptor target untuk molekul senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) (**Gambar 1**). Makromolekul protein tersebut terlebih dahulu dilakukan preparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami, selanjutnya dilakukan penambahan atom hidrogen polar, dan perhitungan

muatan parsial Kollman dengan menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2. Tahapan preparasi makromolekul protein spike SARS-CoV-2 ini bertujuan untuk memastikan agar terbentuk interaksi molekular yang stabil pada bagian situs aktif pengikatan dari makromolekul protein target.



Gambar 2. Struktur Molekul Senyawa Besi Ftalosianina (Fe-Pc) (hijau) dan Galium Ftalosianina (Ga-Pc) (merah).

Molekul senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) yang berperan sebagai molekul senyawa turunan ftalosianina berlabel logam yang diuji terlebih dahulu dilakukan preparasi dengan menambahkan atom hidrogen dan menghitung muatan parsial Gasteiger dengan menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan

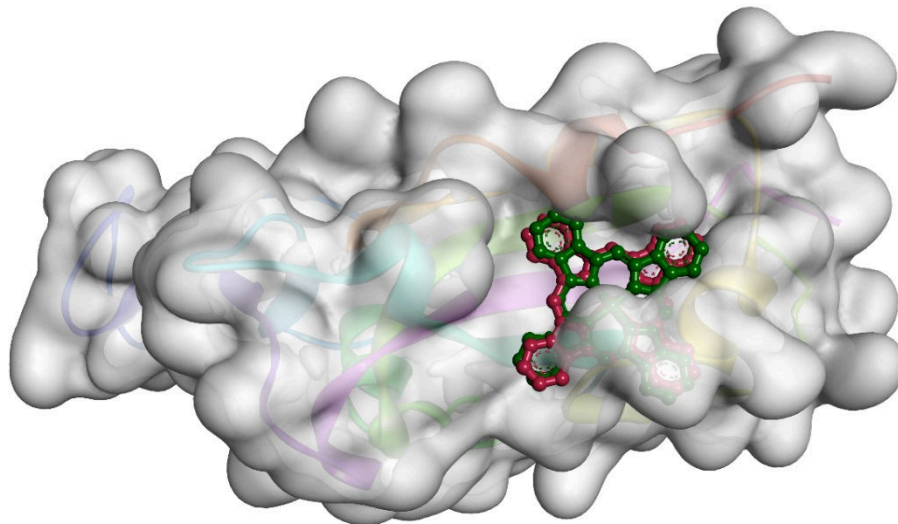
AutoDock 4.2 (**Gambar 2**). Preparasi molekul senyawa turunan ftalosianina berlogam logam ini dilakukan dengan tujuan agar kedua senyawa tersebut mendekati keadaan aslinya dan mampu membentuk ikatan molekular dengan bagian area situs aktif pengikatan dari makromolekul protein spike SARS-CoV-2.

Tabel 1. Energi Bebas Ikatan Hasil Simulasi Penambatan Molekular Ligan-Protein.

Senyawa Turunan Ftalosianina	Nilai Energi Bebas Ikatan
Besi ftalosianina (Fe-Pc)	-2225,55 kJ/mol
Galium ftalosianina (Ga-Pc)	-2366,68 kJ/mol

Simulasi penambatan molekular ligan-protein dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak PatchDock untuk mengamati afinitas paling baik diantara kedua molekul senyawa turunan ftalosianina berlabel logam, serta mengidentifikasi dan mengevaluasi interaksi molekular yang terbentuk terhadap makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Model pengikatan ligan-protein dengan konformasi terbaik hasil simulasi ini kemudian dipilih dan dibandingkan berdasarkan nilai energi bebas ikatan. Berdasarkan data hasil simulasi penambatan molekular ligan-

protein yang terdapat pada **Tabel 1**, menunjukkan bahwa molekul senyawa galium ftalosianina (Ga-Pc) memiliki afinitas yang lebih baik apabila dibandingkan dengan besi ftalosianina (Fe-Pc) terhadap makromolekul protein spike SARS-CoV-2, dengan nilai energi bebas ikatan masing-masing sebesar -2366,68 kJ/mol dan -2225,55 kJ/mol. Fenomena tersebut menunjukkan bahwa dapat diprediksi senyawa galium ftalosianina (Ga-Pc) mampu berikatan dengan kuat pada bagian situs aktif dari makromolekul protein spike SARS-CoV-2.



Gambar 3. Konformasi Senyawa Turunan Ftalosianina pada Bagian Situs Aktif Protein Spike SARS-CoV-2.

Identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi lebih lanjut dilakukan terhadap visualisasi dari kompleks molekul senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) terhadap makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 3**, dapat diamati bahwa kedua senyawa turunan ftalosianina berlabel logam memiliki kemiripan konformasi pada area situs aktif pengikatan dari makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Akan tetapi, apabila dieksplorasi berdasarkan interaksi molekular yang terbentuk, senyawa galium ftalosianina (Ga-Pc) memiliki interaksi yang lebih banyak dibandingkan senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc). Interaksi yang terbentuk dari kompleks senyawa galium ftalosianina (Ga-Pc) dan protein spike SARS-CoV-2 terdiri dari 3 ikatan hidrogen (dengan Ser373, Trp436, dan Nag601) dan 9 interaksi hidrofobik (dengan Val367, Ala372, Phe374, dan Trp436). Sementara senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc) hanya mampu membentuk 10 interaksi yang meliputi 2 ikatan hidrogen (dengan Trp436 dan Nag601) dan 8 interaksi hidrofobik (dengan Phe374, Ser375, dan Ala372).

4. KESIMPULAN

Melalui penelitian ini telah dilakukan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi terhadap afinitas dan interaksi molekular yang mampu mendeskripsikan mekanisme aksi dari molekul senyawa besi ftalosianina (Fe-Pc) dan galium ftalosianina (Ga-Pc) terhadap makromolekul protein spike SARS-CoV-2. Perbedaan struktur molekul dapat diprediksi mampu mempengaruhi afinitas senyawa turunan ftalosianina berlabel logam sehingga akan berpengaruh terhadap kemampuan protein spike SARS-CoV-2 dalam berinteraksi dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang berperan sebagai tempat pengikatan dalam sel inang. Oleh karena itu, studi in silico ini sangat penting dalam mendesain dan mengembangkan senyawa turunan ftalosianina berlabel logam sebagai kandidat fotosensitizer pada terapi penyakit infeksi COVID-19.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM (Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat), Universitas Islam Bandung, atas dukungan

finansial yang diberikan melalui skema hibah Penelitian Dosen Muda tahun 2019, No.137/B.04/LPPM/XI/2019.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, P., Singh, H., Srivastava, H. K., Singh, S., Kishore, G., & Raghava, G. P. S. (2019). Benchmarking of different molecular docking methods for protein-peptide docking. *BMC Bioinformatics*. **19**(Suppl 13):426.
- Aruleba, R. T., Adekiya, T. A., Oyinloye, B. E., & Kappo, A. P. (2018). Structural Studies of Predicted Ligand Binding Sites and Molecular Docking Analysis of Slc2a4 as a Therapeutic Target for the Treatment of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. **19**(2):386.
- Bharath, B. R., Damle, H., Ganju, S., & Damle, L. (2020). In silico screening of known small molecules to bind ACE2 specific RBD on Spike glycoprotein of SARS-CoV-2 for repurposing against COVID-19. *F1000Research*. **9**:663.
- Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., & Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*. **55**(5):105938.
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*. **11**:905-919.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **56**(1):105949.
- Guruprasad, L. (2020). Evolutionary relationships and sequence-structure determinants in human SARS coronavirus-2 spike proteins for host receptor recognition. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*. **88**(11):1387-1393.
- Hall, D. C., & Ji, H. F. (2020). A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel Medicine and Infectious Disease*. **35**:101646.
- Hijazi, S., Visca, P., & Frangipani, E. (2017). Gallium-protoporphyrin IX inhibits *Pseudomonas aeruginosa* growth by targeting cytochromes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. **7**:12.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. In *Journal of Hospital Infection*. **104**(3):246-251.
- Korneev, D., Kurskaya, O., Sharshov, K., Eastwood, J., & Strakhovskaya, M. (2019). Ultrastructural aspects of photodynamic inactivation of highly pathogenic avian H5N8 influenza virus. *Viruses*. **11**(10):955.
- Leelananda, S. P., & Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. In *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **66**(1):334-395.
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*. **3**(1):237-261.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. In *New England Journal of Medicine*. **382**:1199-1207.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. In *Cell Discovery*. **6**:16.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In *The Lancet*. **395**(10229):1033-1034.
- Nguyen, N. T., Nguyen, T. H., Pham, T. N. H., Huy, N. T., Bay, M. Van, Pham, M. Q., Nam, P. C.,

- Vu, V. V., & Ngo, S. T. (2020). Autodock Vina Adopts More Accurate Binding Poses but Autodock4 Forms Better Binding Affinity. *Journal of Chemical Information and Modeling*. **60**(1):204-211.
- Nikolaeva-Glomb, L., Mukova, L., Nikolova, N., Kussovski, V., Doumanova, L., Mantareva, V., Angelov, I., Wöhrle, D., & Galabov, A. S. (2017). Photodynamic effect of some phthalocyanines on enveloped and naked viruses. *Acta Virologica*. **61**(3):341-346.
- Ravindranath, P. A., Forli, S., Goodsell, D. S., Olson, A. J., & Sanner, M. F. (2015). AutoDockFR: Advances in Protein-Ligand Docking with Explicitly Specified Binding Site Flexibility. *PLoS Computational Biology*. **11**(12):e1004586.
- Remickova, M., Mukova, L., Nikolaeva-Glomb, L., Nikolova, N., Doumanova, L., Mantareva, V., Angelov, I., Kussovski, V., & Galabov, A. S. (2017). Virus inactivation under the photodynamic effect of phthalocyanine zinc(II) complexes. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*. **72**(3-4):123-128.
- Samaei-Daryan, S., Goliaei, B., & Ebrahim-Habibi, A. (2017). Characterization of surface binding sites in glycoside hydrolases: A computational study. *Journal of Molecular Recognition*. **30**(9): e2624.
- Shirataki, C., Shoji, O., Terada, M., Ozaki, S. I., Sugimoto, H., Shiro, Y., & Watanabe, Y. (2014). Inhibition of heme uptake in pseudomonas aeruginosa by its hemophore (HasAp) bound to synthetic metal complexes. *Angewandte Chemie - International Edition*. **53**(11):2862-2866.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., De Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. In *New England Journal of Medicine*. **382**(16):1564-1567.
- Varghese, G., John, R., Manesh, A., Karthik, R., & Abraham, O. (2020). Clinical management of COVID-19. In *Indian Journal of Medical Research*. **151**(5):401-410.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. **181**(2):281-292.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research*. **30**(3):269-271.
- Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., & Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. **181**(4):894-904.
- Wilder-Smith, A., Chiew, C. J., & Lee, V. J. (2020). Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? In *The Lancet Infectious Diseases*. **20**(5)102-107.
- Wu, D., & Yang, X. O. (2020). TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. **53**(3):368-370.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. **579**(7798):265-269.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. **12**(8):1-5.
- Xu, X., Huang, M., & Zou, X. (2018). Docking-based inverse virtual screening: methods, applications, and challenges. *Biophysics Reports*. **4**(1):1-16.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. **367**(6485):1444-1448.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan,

L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. **395**(10229):1054-1062.

Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbanjo, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M.,

Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F., ... Zhang, K. (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. **181**(5):1016-1035.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.