

**ANALISIS *IN SILICO* MACAM MUTASI TITIK PADA
GENOM SARS-COV-2 DI PULAU JAWA, INDONESIA**

SKRIPSI

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-1 pada
Program Studi Biologi



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

disusun oleh:
Resa Nadia Putri
17106040015

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UIN SUNAN KALIJAGA YOGYAKARTA
2021**



PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1577/Un.02/DST/PP.00.9/08/2021

Tugas Akhir dengan judul : Analisis In Silico Macam Mutasi Titik pada Genom SARS-CoV-2 di Pulau Jawa Indonesia

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : RESA NADIA PUTRI
Nomor Induk Mahasiswa : 17106040015
Telah diujikan pada : Senin, 02 Agustus 2021
Nilai ujian Tugas Akhir : A-

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR


Ketua Sidang
Dr. Arifah Khusmuryani, S.Si., M.Si.
SIGNED
Valid ID: 61246c58c0528


Penguji I
Jumailatus Solihah, S.Si., M.Si.
SIGNED
Valid ID: 61234d8700462


Penguji II
Lela Susilawati, S.Pd., M.Si.
SIGNED
Valid ID: 611ca0e2b130d




Yogyakarta, 02 Agustus 2021
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED
Valid ID: 61249ccc758f7

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Resa Nadia Putri

NIM : 17106040015

Program Studi : Biologi

Menyatakan dengan sesungguhnya skripsi saya ini adalah asli hasil karya atau penelitian penulis sendiri dan bukan plagiasi dari hasil karya orang lain kecuali pada bagian yang dirujuki sumbernya.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya agar dapat diketahui oleh anggota dewan penguji.

Yogyakarta, 26 Juli 2021

Yang menyatakan,



Resa Nadia Putri
NIM. 17106040015

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi/Tugas Akhir

Lamp : -

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Resa Nadia Putri
NIM : 17106040015
Judul Skripsi : Analisis *In Silico* Macam Mutasi Titik Pada Genom SARS-CoV-2 di Pulau Jawa, Indonesia

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Program Studi Biologi.

Dengan ini kami berharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 22 Juli 2020

Pembimbing

Dr. Arifah Khusnurvani, S.Si., M.Si.
NIP. 19750515 200003 2 001

ANALISIS *IN SILICO* MACAM MUTASI TITIK PADA GENOM SARS-COV-2 DI PULAU JAWA, INDONESIA

**Resa Nadia Putri
17106040015**

ABSTRAK

SARS-CoV-2 merupakan virus yang menginfeksi saluran pernapasan yang menyebabkan COVID-19. Wabah COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh WHO. SARS-CoV-2 termasuk *strain* virus RNA yang mampu bermutasi dengan cepat, terbukti dengan adanya varian-varian baru yang muncul seperti varian B.1.1.7. Penelitian ini bermaksud untuk menganalisis macam mutasi titik pada *whole genom sequence* SARS-CoV-2 di Pulau Jawa, Indonesia dan mempelajari dampak mutasi SARS-CoV-2 terhadap antibodi. Metode penelitian yang digunakan adalah metode *in silico* berbasis bioinformatika. Data genom SARS-CoV-2 bersumber dari GISAID. Alat yang digunakan dalam penelitian meliputi NCBI, *Swiss-model*, *ClusPro*, *Prodigy*, *Nextclade*, *EMBOSS Transeq*, dan MEGA X. Hasil penelitian menunjukkan bahwa macam mutasi titik pada *whole genom sequence* SARS-CoV-2 yang dominan terjadi adalah mutasi substitusi (98,50%), delesi (0,76%) dan insersi (0,74%). Dampak mutasi SARS-CoV-2 terhadap antibodi manusia yaitu dapat terjadi resistensi sehingga SARS-CoV-2 masih bisa berikatan dengan reseptor ACE2 dan masuk ke dalam tubuh.

Kata Kunci: Antibodi, Antigen, *Molekular Docking*, Mutasi, dan SARS-CoV-2

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

MOTTO

Sesuatu yang abadi di dunia adalah karya



HALAMAN PERSEMBAHAN

Karya ini Saya persembahkan teruntuk Bapak dan Ibu

Almamater tercinta Program Studi Biologi

Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur Penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga Penulis dapat menyusun dan menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “ANALISIS *IN SILICO* MACAM MUTASI TITIK PADA *GENOM* SARS-CoV-2 DI PULAU JAWA, INDONESIA”.

Penulisan skripsi ini disusun dengan maksud untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) dalam Program Studi Sarjana-1 Biologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga, Yogyakarta. Penulis berusaha menyusun skripsi ini sebaik mungkin dengan keadaan yang sebenar-benarnya berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan.

Penulis telah banyak mendapat bimbingan, dukungan, saran, bantuan dan do'a dari berbagai pihak dalam penulisan skripsi yang dapat diselesaikan. Oleh karena itu dalam kesempatan ini Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Najda Rifqiyati, M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi.
3. Ibu Dr. Arifah Khusnuryani, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang telah memberikan bimbingan dalam penyusunan skripsi.
4. Ibu Dian Aruni Kumalawati, M.Sc. selaku Dosen yang telah memberi pencerahan dalam penulisan skripsi.

5. Ibu Jumailatus Sholihah, M.Biotech., dan Ibu Lela Susilawati, S.Pd., M.Si. selaku Penguji Skripsi.
6. Ibu Siti Aisah, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa membimbing selama masa perkuliahan.
7. Seluruh Bapak/Ibu Dosen dan staf Program Studi Biologi yang telah mendidik serta mendukung Penulis dengan baik.
8. Kedua orang tua Bapak Agus Slamet dan Ibu Nursinah serta adik Diva Aulia Nanda yang telah memberikan doa, semangat dan harapan besar kepada Penulis.
9. Keluarga besar Dien Wigyo dan Dul yang telah memberikan dukungan dan doa selama masa kuliah.
10. Shela Jeny Prehatini, Baiq Mira Nurfatihah, dan Amalia Laila Mutoharoh yang telah menjadi *support system* dalam mengerjakan skripsi.
11. Dita Rahmasari, Efrata Dea Tiara P, Ratna Nur Pujiastuti dan Tsaniya Yuris Aulia yang telah memberikan dukungan dan doa.
12. Teman-teman Biologi 2017 yang saling berjuang dari awal hingga akhir.
13. Pihak-pihak yang tidak dapat Penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari nilai sempurna, maka dari itu kritik dan saran dari pembaca akan sangat bermanfaat bagi Penulis. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan menambah wawasan bagi para pembaca.

Yogyakarta, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN	iii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. SARS-CoV-2	6
1. Pengertian SARS-CoV-2.....	6
2. Struktur SARS-CoV-2.....	7
3. Tranmisi SARS-CoV-2.....	9
4. Induksi SARS-CoV-2.....	9
5. Respon Imun terhadap SARS-CoV-2.....	11
6. Gejala COVID-19.....	11
7. Pencegahan COVID-19	12
B. Mutasi	13
1. Pengertian.....	13
2. Mutasi Titik (<i>Point Mutation</i>).....	14
3. Mutasi SARS-CoV-2.....	18
C. Antibodi	19
BAB III METODE PENELITIAN	23
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	23
B. Alat dan Bahan	23
C. Prosedur Penelitian	23
D. Analisis Data.....	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Mutasi Titik <i>Whole Genom</i> SARS-CoV-2	25
B. <i>Docking</i> Antibodi dan Antigen SARS-CoV-2.....	32
BAB V PENUTUP.....	39
A. Kesimpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi mutasi asam amino SARS-CoV-2 di Pulau Jawa berdasarkan analisis Nextclade	27
Tabel 2. Jumlah sekuens SARS-CoV-2 pada masing-masing provinsi di Pulau Jawa	28
Tabel 3. Nilai Binding Affinity ACE-2, antibodi dan RBD SARS-CoV-2 berdasarkan analisis Prodigy.....	36



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur SARS-CoV-2.....	7
Gambar 2. Struktur whole genom SARS-CoV-2.....	8
Gambar 3. Proses infeksi SARS-CoV-2	10
Gambar 4. Jenis-jenis Point Mutations	16
Gambar 5. Struktur molekul antibodi.....	26
Gambar 6. Persentase macam mutasi titik pada genom SARS-CoV-2 di Pulau Jawa berdasarkan data dari GISAID tanggal 1 Juni 2020-28 Februari 2021	26
Gambar 7. Total mutasi titik pada genom SARS-CoV-2 di Pulau Jawa berdasarkan data dari GISAID tanggal 1 Juni 2020-28 Februari 2021	27
Gambar 8. Pohon Filogenetik SARS-CoV-2 di Pulau Jawa berdasarkan data dari GISAID tanggal 1 Juni 2020-28 Februari 2021.....	29
Gambar 9. Total mutasi titik pada genom SARS-CoV-2 di Pulau Jawa berdasarkan data dari GISAID tanggal 1 Juni 2020-28 Februari 2021	30
Gambar 10. Struktur 3D molekular <i>docking</i> ACE2, antibodi dan SARS-CoV-2	34
Gambar 11. Visualisasi hasil <i>docking</i> antibodi (PDB:6XC4) dengan RBD SARS-COV-2 (PDB:7KRS dan 7LWS)	35



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Virus 2019-nCoV merupakan *Human coronavirus* yang baru diidentifikasi sebagai penyebab pandemi di dunia. Awalnya, *novel coronavirus* (2019nCoV) ditemukan di Kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Virus ini kemudian menyebar ke berbagai negara sehingga menyebabkan pandemi yang mengancam kesehatan manusia. Hasil sekuensing *genom* menunjukkan bahwa agen penyebab COVID-19 adalah *Novel coronavirus* yang awalnya oleh WHO diberi nama 2019-nCoV.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) mengumumkan secara resmi mengubah nama 2019-nCoV menjadi SARS-CoV-2 oleh *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (2020) (Jiang *et al.*, 2020). *The National Health Commission of the People's Republic of China* (2020) menyatakan SARS-CoV-2 kemungkinan besar ditularkan dari kelelawar liar ke manusia, kemudian ditularkan ke sesama manusia. SARS-CoV-2 memiliki tingkat kekerabatan yang tinggi dengan SARS-CoV berdasarkan sekuen gen dan protein homolognya hampir 80% (Xu, *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 telah menginfeksi hampir 3,1 juta jiwa di seluruh penjuru dunia pada bulan April 2020. Menurut data Universitas Johns Hopkins pada Kamis (30/4/2020) pukul 12.00 WIB, *Coronavirus* telah

menginfeksi 3.191.827 orang. Kematian yang diakibatkan virus corona mencapai 227.535 di seluruh dunia (Putsanra, 2020). Kasus positif COVID-19 di Indonesia telah menembus angka 1.157.837 pada tanggal 8 Februari 2021. Pasien sembuh dari COVID-19 mencapai 949.990 jiwa. Pasien meninggal akibat COVID-19 mencapai 31.556 jiwa. Data tersebut masih dapat meningkat karena penyakit ini masih menyebar di berbagai daerah Indonesia bahkan dunia (SATGAS COVID-19, 2021).

Pulau Jawa memiliki kepadatan penduduk tertinggi di Indonesia sebanyak 151,59 juta jiwa atau 56,10% penduduk Indonesia (BPS, 2020). Jumlah penduduk tertinggi tercatat di Provinsi Jawa Barat sebesar 48,27 juta jiwa. Jumlah penduduk tertinggi kedua diduduki oleh Provinsi Jawa Timur sebesar 40,67 jiwa dan terakhir Provinsi Jawa Tengah sebesar 36,52 juta jiwa. Kasus COVID-19 tertinggi berada di Pulau Jawa meliputi DKI Jakarta, Jawa Timur dan Jawa Barat. Jumlah kasus COVID-19 di Jakarta mencapai 280,261 jiwa (25,2%), Jawa Timur mencapai 157,611 jiwa (14,2%), Jawa Tengah mencapai 129,228 jiwa (11,6%), dan Jawa Timur mencapai 115,071 jiwa atau (10,4%) (SATGAS COVID-19, 2021).

SARS-CoV-2 merupakan virus *strain* RNA positif sehingga memiliki kemampuan untuk bereplikasi lebih cepat daripada virus DNA. Oleh sebab itu, SARS-CoV-2 berpotensi untuk bermutasi. Mutasi virus RNA terjadi secara alami pada tahap replikasi. *Coronavirus* terus bermutasi dengan cepat karena virus bereplikasi di dalam sel dan mengalami mutasi spontan saat menyalin kode genetiknya. *Coronavirus* rentan terjadi

kesalahan saat replikasi dengan perkiraan tingkat mutasi sebesar 4×10^{-4} . Tingkat mutasi tinggi dapat meningkatkan virulensi dan pembentukan spesies baru (evolvsibilitas) (Khan, *et al.*, 2020).

Mutasi yang terjadi pada virus merupakan mutasi titik karena virus hanya memiliki materi genetik berupa DNA atau RNA. Mutasi titik terjadi karena perubahan basa nukleotida pada sekuens DNA atau RNA. Mutasi titik dapat mempengaruhi perubahan asam amino dan protein yang disebut dengan mutasi *missense*, sedangkan mutasi yang tidak mengakibatkan perubahan asam amino disebut dengan mutasi *silent*. Mayoritas mutasi tidak menyebabkan perubahan urutan asam amino (Donker dan Kirkwood, 2012). Daerah genom cenderung mengakumulasi mutasi *missense* yang mengkode epitop pada netralisasi permukaan antigen. Mutasi *missense* telah terlibat dalam perubahan afinitas terhadap antibodi (Banyai dan Pitzer, 2016).

Mutasi penting untuk dipelajari karena dapat membantu mengendalikan pandemi. Mutasi terjadi karena perubahan nukleotida pada saat virus bereplikasi di sel inang. Setiap inang dapat menghasilkan mutasi virus yang berbeda sehingga memungkinkan peneliti untuk melacak persebaran virus. Pelacakan mutasi virus SARS-CoV-2 perlu dilakukan karena mutasi dapat mengakibatkan resistensi pada vaksin bahkan antivirus yang sedang dikembangkan. Antivirus alami yang dimiliki oleh manusia adalah antibodi. Antibodi berperan penting dalam mengenali dan memusnahkan sesuatu zat asing yang masuk ke dalam tubuh termasuk virus.

Virus yang bermutasi dapat mengelabui antibodi sehingga bebas melakukan replikasi (Callaway, 2020).

Dokter paru-paru RS Persahabatan, Andika Chandra Putra menyatakan bahwa pasien COVID-19 yang telah sembuh dapat kembali terinfeksi. Lima pasien yang dirawat di RS Airlangga, Surabaya, Jawa Timur dinyatakan mengalami reinfeksi COVID-19 pada akhir bulan September 2020. Kasus ini dialami oleh tenaga kesehatan dan pasien lainnya (Rosyid, 2021).

Uji laboratorium deteksi SARS-CoV-2 tidak dapat dilakukan di sembarang laboratorium karena virus yang sangat infeksius sehingga mengharuskan kegiatan penelitian di *Laboratorium Biosafety Level-3* (BSL-3). Studi *in silico* dapat menjadi alternatif karena meminimalisir kebutuhan di laboratorium yang mahal dan waktu serta dapat digunakan untuk penemuan obat COVID-19 (Lee, *et al.*, 2020). Studi *in silico* dalam penelitian berperan dalam mempelajari persamaan dan perbedaan sekuens asam nukleotidan dan asam amino antar spesies. Studi *in silico* dibidang genetika dapat menghasilkan sekuensing DNA maupun RNA yang dapat disimpan dalam *database* guna membuat gen buatan. Analisis mutasi dapat dilakukan secara *in silico* menggunakan software, salah satunya adalah MEGA X. MEGA X memiliki kelebihan yaitu *user-friendly* dan fitur yang beragam sehingga dapat mengefisienkan analisis terhadap data genomik (Maisa, 2019).

Penelitian mutasi di Indonesia lebih fokus ke protein *spike* SARS-CoV-2 dan pengaruh terhadap afinitas *Receptor Binding Domain* (RBD) (RISTEKBRIN, 2020). Penelitian laju mutasi dan polimorfisme di Indonesia dan negara sekitar sudah pernah dilakukan (Sholihah, 2020). Oleh karena itu, diperlukan analisis *in silico* untuk mempelajari mutasi di Pulau Jawa dan dampak mutasi terhadap antibodi manusia. Penelitian ini menggambarkan tentang jenis mutasi titik pada *genom* SARS-CoV-2 dan dampak mutasi tersebut pada pengikatan antibodi sehingga diharapkan dapat membantu mengatasi pandemi SARS-CoV-2 dan mempelajari peluang kasus reinfeksi SARS-CoV-2 akibat mutasi di Indonesia.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran macam mutasi titik pada *whole genom sequence* SARS-CoV-2 di Pulau Jawa, Indonesia?
2. Bagaimana dampak mutasi SARS-CoV-2 yang ada di Pulau Jawa terhadap antibodi manusia?

C. Tujuan

1. Mempelajari macam mutasi titik pada *whole genom sequence* SARS-CoV-2 di Pulau Jawa, Indonesia.
2. Mempelajari dampak mutasi SARS-CoV-2 yang ada di Pulau Jawa terhadap antibodi manusia.

D. Manfaat

1. Memberikan informasi tentang macam mutasi titik SARS-CoV-2 sehingga dapat mengetahui persebaran mutasi di Pulau Jawa.

2. Memberikan pengetahuan tentang dampak mutasi SARS-CoV-2 di Pulau Jawa terhadap antibodi sehingga masyarakat lebih waspada terhadap virus dan menjaga kebersihan serta kesehatan tubuh, serta diharapkan dapat menjadi landasan dalam pengambilan keputusan atau kebijakan bagi pemangku kepentingan.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Penelitian analisis *in silico* macam mutasi SARS-CoV-2 di Pulau Jawa, Indonesia dapat disimpulkan bahwa macam mutasi titik pada *whole genom sequence* SARS-CoV-2 yang dominan terjadi adalah mutasi substitusi (98,50%), delesi (0,76%) dan insersi (0,74%).

Dampak mutasi SARS-CoV-2 terhadap antibodi manusia yaitu dapat menghindari antibodi sehingga SARS-CoV-2 masih bisa berikatan dengan reseptor ACE2 dan masuk ke dalam tubuh. Varian B.1.1.7 dapat lolos dari pengenalan antibodi karena adanya mutasi N501Y pada protein spike, sehingga RBD *spike* protein SARS-CoV-2 tidak berikatan dengan antibodi.

B. Saran

Varian baru SARS-CoV-2 akan muncul seiring dengan adanya mutasi sehingga saran untuk penelitian selanjutnya adalah membahas tentang mutasi dan dampak terhadap antibodi pada varian-varian SARS-CoV-2 yang baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Albert, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., dan Walter, P. (2015). *Molecular Biology of The Cell* (6th Edition). New York: Garland Science, Taylor & Francis Group
- Badan Pusat Statistik. (2020, Januari 21). Hasil Sensus Penduduk 2020. pp. 1-22.
- Banyai, K., V.E. Pitzer. (2016). *Molecular Epidemiology and Evolution of Rotaviruses*. Molecular Epidemiology and Pathogenesis, 279-299
- Barnes, C. O., Jette, C. A., Abernathy, M. E., & Dam, K.-M. A. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature Vol 588*, 682-702.
- Burmester. (2015). *Antigens and Antibody*. Veterinary Immunology: Thieme Medical Publisher
- Chan JF-K, Kin-Hang K, Zheng Z, Hin C, Kelvin KWT, Shoufneq Y, & Kwok YY. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infection* 9(1), 221-236.
- Cele, S., Gazy, I., Jackson, L., Hwa, S.-H., Tegally, H., Lustig, G., Giandhari, J., Pillay, S., Wilkinson, E., Naidoo, Y., et al. (2021). Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv*. 1-8
- de Vries, Hugo. (1918). Mutation of *Oenothera suaveolens* Desf. *Genetics* 3(1), 1-26.
- Effendi, Nurmaya dan Harti Widiastuti. (2014). Identifikasi Aktivitas Immunoglobulin M (IgM) Ekstrak Etanolik Daun Cepluan (*Physalis minima* Linn.) pada Mencit. *Jurnal Kesehatan* 7(2), 1-16.
- Florindo, H.F., Kleiner, R., Vaskovich-Koubi, D., Acurcio, R.C., Carreira, B., Yeini, E., & Satchi-Fainaro, R., et al. (2020). Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature Nanotechnology* 15, 630-645.
- Galazka, Arthur M. (1993). General Immunology. WHO: Geneva
- Grubaugh, N. D., Petrone, M. E., & Holmes, E. C. (2020). We shouldn't worry when a virus mutates during. *Nature Microbiology* 5, 529-530.
- Harrison, A.G., Tao, L., & Penghua, W. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Cell* 41(12), 1100-1115.
- Jiang, R., Zhang, X., & Zhang, M. Q. (2013). *Basics of Bioinformatics*. Beijing: Tsinghua University Press.
- Kastritis, L. P., P.G.L.M, J., Rodrigues, E., Folkers, G., Boelens, R., & Bonvin, A. M. (2014). Proteins Feel More Than They See: Fine-Tuning of Binding Affinity by Properties of the Non-Interacting Surface. *Journal of Molecular Biology* 426, 2632-2652.
- Kemendes RI. (2020). KESIAPAN KEMENDES DALAM MENGHADAPI OUTBREAK NOVEL CORONAVIRUS (2019-nCoV). *Simposium Papdi Forum: 1-26*.
- Kemendes RI. (2020). Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khan, M. I., Khan, Z. A., Baig, M. H., Ahmad, I., Farouk, A.-E., Song, Y. G., & Dong, J.-J. (2020). Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target protein: An in silico insight. *PLOS ONE*, 1-18.
- Korber, B., Fischer, W., Gnanakaran, S., Yoon, H., Thwiler, J., Abfalterer, W., & Silva, T. et al. (2020). Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint*, 1-33.
- Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., & Lu S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal Pharmacy Analysis* 10(2), 102-108.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). *Molecular Cell Biology, 4th edition*. New York: W. H Freeman.

- Luscombe, M.L., et al. (2001). What is bioinformatics? An introduction and overview. *Yearbook of Medical Informatics*, pp. 83-100. Terdapat di <http://papers.gersteinlab.org/e-print/whatis-imia/text.pdf> (8 Februari 2011).
- Marliana, N dan Retno Martini Widhyasih. (2018). *Imunoserologi*. Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan: Jakarta.
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (1984). Molecular Docking. In G. M. Morris, & M. Lim-Wilby, *Methods Molecular Biology*, 365-382. Switzerland: Springer Nature.
- Muik, A., Wallisch, A.-K., Sanger, B., Swanson, K.A., Muhk, J., Chen, W., Cai, H., Maurus, D., Sarkar, R., Tureci, O., (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 371(6534), 1152-1153
- National Science Foundation, (2016, Oct 26). *Mutations and Genetic Diseases*. California.
- Putsanra, D. V. (2020, April 30). Kasus COVID19 di Dunia Hampir 3,2 Juta. *Update Corona*.
- Pootage, T., Garratt, I., Onianwa, O., Spencee, A., Paton, S., Verlander, N.Q., Dunning, J., & Bennett, A. (2021). A comparison of persistence of SARS-CoV-2 variants on stainless stell. *Journal of Hospital Infection* 114, 163-166.
- Rashid, A. M. (2021, June 7). COVID-19 Variants & Vaccines: Why Does a Virus Mutate? *A Series of Articles on the Science Behind COVID-19*, p. 1.
- Rees-Spear, C., Muir, L., Doores, K. J., Gils, M. J., & McCoy, L. E. (2021). The effect of spike mutations on SARS-CoV-2 neutralization. *Cell Reports* 34, 1-15.
- Sahaa, I., Ghoshb, N., Maityc, D., & Sharmad, N. (2020). Genome-wide analysis of Indian SARS-CoV-2 genomes for the identification. *Infection, Genetics and Evolution* 85, 19.
- Sarmoko. (2020). *Imunologi*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. (2021). *Peta Sebaran COVID-19 Indonesia*. Jakarta: SATGAS COVID-19.
- Shah, V.K., Priyanka F., Aftab A., Dipyaman G., & Samit C. (2020). Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Frontiers in Immunology* | www.frontiersin.org. hal 1-17
- Shu, Y., & McCauley, J. (2017). GISAID: Global initiative on sharing all idata – from vision to reality. *Euro Surveil*, 1-3.
- Van Doremalen., Bushmaker T., Morris DH., Holbrook MG., Gamble A., & Williamson. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV1. *New England Journal of Medicine* 382,1564-1567.
- Viruses, C. S. (2020). The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and. *Nature Microbiologi Vol 5*, 536-544.
- Wang, C., Li, W., Drabek, D., Okba, N. M., Haperen, R. V., E, A., & Bosch, B.J. *et al.*, (2020). A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nature Communication* 11(2251), 1-6.
- Wang, P., Nair, M. S., Liu, L., Iketani, S., Luo1, Y., & Guo, Y. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 anr B.1.1.7. *Nature* 593, 130-137.
- Warianto, C. (2011). *Mutasi*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- WHO. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization.
- Widyawati. (2021). *Virus Corona Varian Baru B.117, B.1351, B.1617 Sudah Ada di Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Glodsmith, J.A., Hseidh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., McLellan, J.S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Di akses 21 Juni 2021, dari NIAID: University of Texas College.
- Xiong, J. (2006). *Essential Bioinformatics*. New York: Cambridge University Press.

- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., & Zhang C., (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine* 8(4), 420-422.
- Yuan, M., Liu, H., Wu, N. C., Lee, C.C. D., Zhu, X., & Zhao, F. (2020). Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. *Science* 369, 1119-1123.
- Yuliana. (2020). Corona virus disease (Covid-19); Sebuah tinjauan literatur. *Wellness and Health Magazine* (2): 187-192.
- Zhang, L., Jackson, C. B., Mou, H., Ojha, A., Rangarajan, E. S., Izard, T., & Choe, H. *et al.*, (2020). The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv*, 1-25.
- Zhou P., Yang., Wang, Hu B., Zhang L., & Zhang L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 3, 270.
- Zumla A., Hui DS., Azhar, Memish ZA., Maeurer M. (2020). Reducing mortality from 2019nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* 395, 35-36.

