

**ANALISIS INTERAKSI PROTEIN *SPIKE* SPESIES
CORONAVIRUS DENGAN PROTEIN ACE2 MANUSIA
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

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



Disusun oleh:

Baiq Mira Nurfatihah

17106040030

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA**

2021



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-1508/Un.02/DST/PP.00.9/08/2021

Tugas Akhir dengan judul : ANALISIS INTERAKSI PROTEIN SPIKE SPESIES CORONAVIRUS DENGAN PROTEIN ACE2 MANUSIA SECARA IN SILICO

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : BAIQ MIRA NURFATIMAH
Nomor Induk Mahasiswa : 17106040030
Telah diujikan pada : Kamis, 29 Juli 2021
Nilai ujian Tugas Akhir : A

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

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang

Jumailatus Solihah, S.Si., M.Si.

SIGNED

Valid ID: 611e4e1369c1f



Penguji I

Dr. Isma Kurniatanty, S.Si., M.Si.

SIGNED

Valid ID: 611e2ac435000



Penguji II

Lela Susilawati, S.Pd., M.Si.

SIGNED

Valid ID: 611dfe50720d3



Yogyakarta, 29 Juli 2021

UIN Sunan Kalijaga

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.

SIGNED

Valid ID: 611f5d7806ea0

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Baiq Mira Nurfatihah

NIM : 17106040030

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 dirujuk sumbernya.

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

Yogyakarta, 16 Juli 2021

Yang menyatakan,

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYA



Baiq Mira Nurfatihah

NIM. 17106040030



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 : Baiq Mira Nurfatihah

NIM : 17106040030

Judul Skripsi : Analisis Interaksi Protein *Spike* Spesies *Coronavirus* dengan Protein ACE2 Manusia Secara *In Silico*

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

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 14 Juli 2020

Pembimbing

Jumailatus Sholihah S.Si., M. Biotech
NIP. 19760624 200501 2 007

Analisis Interaksi Protein Spike Spesies Coronavirus Dengan Protein ACE2 Manusia Secara In Silico

Baiq Mira Nurfatihah

17106040030

ABSTRAK

Spesies Coronavirus tercatat telah menyebabkan tiga pandemi berskala besar di dunia yang disebabkan oleh SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2. Ketiga spesies tersebut termasuk dalam subfamili *Coronaviridae*. Coronavirus menginfeksi sel inangnya melalui protein *spike* (protein S), pada sel manusia protein S berikatan dengan protein ACE2. Penelitian ini dilakukan untuk melihat kemiripan RNA (cDNA) penyusun protein S spesies *Coronaviridae* sel inang hewan dengan sel inang manusia, dan untuk melihat potensi pengikatan spesies *Coronaviridae* sel inang hewan yang memiliki kemiripan protein S tertinggi dengan protein ACE2 pada manusia. Metode *multiple sequence alignment* dan kontruksi pohon filogenetik dilakukan untuk mengetahui nilai homologis (*similarity score*) dan kekerabatan terdekat antar protein S dari 40 spesies *Coronaviridae*. Hasil kontruksi filogenetik didapati 8 spesies dalam subfamili *Coronaviridae* yang memiliki kekerabatan protein S terdekat dengan spesies Coronavirus sel inang manusia dengan nilai *similarity* 50-73%. Adapun 8 spesies tersebut adalah *Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013* (China), *China Rattus coronavirus HKU24* (China), *Murine coronavirus* (Switzerland), *Myodes coronavirus 2JL14* (China), *NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b* (Kenya), *Pipistrellus bat coronavirus HKU5* (China), *Hedgehog coronavirus 1* (Germany) dan *Tylonycteris bat coronavirus HKU4* (China). Delapan spesies tersebut diuji potensi interaksi antara protein S dengan ACE2 manusia menggunakan metode *protein-protein docking*. Berdasarkan hasil *docking*, terjadi ikatan antara 8 spesies Coronavirus tersebut dengan ACE2 manusia dengan jumlah ICs (*Inter-residue Contacts*) yang bervariasi antara 450-924 kontak dengan nilai *binding affinity* yang berkisar antara -38,4 kcal mol⁻¹ hingga -63,3 kcal mol⁻¹. Adanya ikatan yang terbentuk menunjukkan adanya kemungkinan 8 spesies Coronavirus tersebut mampu berikatan dengan sel manusia.

Kata kunci: Protein ACE2, Protein S, *Coronaviridae*.

HALAMAN MOTTO

Menuntut ilmu sampai penjuru dunia, hingga menutup mata.

Kaki ditanam di negeri sendiri, namun mata menyelidik dunia.

Menjadi seperti padi, semakin berisi semakin merunduk ia.

Ibnu Syihab rahimahullah berkata,

عِلْمٌ لِمَنْ الْعِلْمُ مِنْ أَفْضَلُ وَالْعَمَلُ، جَهْلٌ لِمَنْ الْعَمَلُ مِنْ أَفْضَلُ الْعِلْمُ

“Menuntut ilmu itu lebih utama daripada beramal bagi orang yang belum tahu, dan beramal itu lebih utama daripada menuntut ilmu bagi orang yang sudah tahu.”

(Al-Adab Asy-Syar’iyah: 2/44)

Semoga Allah mengilhamiku ilmu yang dapat membantuku menjadi khalifah

dimuka bumi dan menjadi syafaat di yaumul akhir nanti.

Dan semoga Allah membantuku dalam mengamalkan ilmu yang Allah ilhamkan

kepadaku untuk kebaikan orang tua, masyarakat, nusa dan bangsa.

Aamiin Allahumma Aamiin.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan rahmat Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang terhadap hambanya, yang membimbing dengan kesempurnaan dan menakdirkan suatu kebaikan bagi hamba yang mencari ridho-Nya. Shalawat beserta salam semoga tersampaikan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya, karena berkat perjuangannya nikmat islam bisa terasa sampai saat ini. Suatu nikmat yang patut disyukuri atas terselesaikannya tugas akhir ini, dimana tugas akhir ini Penulis persembahkan kepada:

1. Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, sebagai universitas tempat Penulis menimba ilmu. Semoga tugas akhir ini memberikan manfaat kepada universitas tercinta kita.
2. Ibu, Bapak, Kakak, Adik, dan semua keluarga yang telah memberikan dukungan kepada Penulis selama menimba ilmu. Semoga tugas akhir ini dapat memberikan manfaat kepada kita semua.
3. Masyarakat, baik kalangan akademisi dan non-akademisi semoga penelitian yang sederhana ini memberikan informasi yang bermanfaat kepada semua yang membaca.

Semoga tugas akhir dan segala ilmu yang Allah berikan selama menempuh pendidikan di Universitas ini dapat berguna bagi masyarakat, bangsa dan negara (Aamiin Allahumma Aamiin).

KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nyalah, Penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Analisis Interaksi Protein Spike Spesies Coronavirus dengan Protein ACE2 Manusia Secara In Silico”. Shalawat beserta salam tak lupa tercurahkan kepada nabi Muhammad SAW, dimana karena ajaran islam yang beliau perjuangkan lah Penulis menjadi lebih semangat menuntut ilmu untuk diterapkan dilingkungan masyarakat. Penulis menyadari, dalam menyelesaikan skripsi ini Penulis banyak memiliki kekurangan. Namun, berkat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan dengan cukup baik. Karena itu, sudah sepantasnya jika Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Baiq Mariatin, selaku ibu Penulis yang bersedia menyisakan waktu, tenaga, pikiran, dalam mendoakan dan menyemangati Penulis sehingga Penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan semangat.
2. Lalu Nushak Ali, selaku ayah Penulis yang bersedia menyisakan sebagian hartanya untuk Penulis dalam menuntut ilmu sehingga mampu menyelesaikan pendidikan hingga ke tahap penyelesaian penyusunan skripsi ini.
3. Jumailatus Solihah, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan pengarahan dengan penuh kesabaran dan kelembahlembutan kepada Penulis selama menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

4. Dian Aruni Kumalawati, M.Sc. selaku dosen yang senantiasa membantu, membimbing, dan selalu menyempatkan waktu untuk Penulis ketika menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
5. Najda Rifqiyati, S.Si., M.Si. selaku Ketua Prodi Biologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta beserta staff dan jajarannya.
6. Siti Aisah, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang membantu kelancara Penulis dalam menyelesaikan masa studi hingga tahap penyusunan skripsi ini.
7. Teman seperjuangan bimbingan dan tema skripsi Penulis yaitu Shela Jeny Prehatini dan Resa Nadia Putri yang selalu berjuang bersama, saling menyemangati dikala susah dan sakit, saling bahu-membahu, dan saling mendoakan untuk kelancaran tugas akhir ini.
8. Serta teman-teman dan para sahabat yang telah membantu dan menjadi partner Penulis selama menimba ilmu di universitas tercinta ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan berupa kebaikan didunia dan diakhirat, dan semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Yogyakarta, 17 Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....	V
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	II
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI.....	III
ABSTRAK.....	IV
HALAMAN MOTTO.....	V
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	VII
KATA PENGANTAR.....	VIII
DAFTAR ISI.....	X
DAFTAR TABEL.....	XII
DAFTAR GAMBAR.....	XIII
DAFTAR LAMPIRAN.....	XIV
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan.....	5
D. Manfaat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Coronavirus.....	6
B. Protein <i>Spike</i>	11
C. <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i> (ACE2).....	15
D. Interaksi Protein-Protein (<i>Protein-Protein Interaction</i> /PPI).....	17
E. Analisis <i>In silico</i>	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
A. Waktu Penelitian.....	22
B. Alat dan Bahan.....	22
C. Metode Penelitian.....	24

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
A. Konstruksi Pohon Filogenetik dan <i>Multiple Sequence Alignment</i>	27
B. <i>Docking</i> Protein S dengan Protein ACE2.....	31
BAB V PENUTUP.....	42
A. Kesimpulan.....	42
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Database bioinformatika.....	20
Tabel 2. Data Sekuens RNA penyandi Protein S dari 40 Spesies <i>Coronaviridae</i>	23
Tabel 3. Delapan Spesies <i>Coronaviridae</i> Sel Inang Hewan.....	30
Tabel 4. Nilai <i>Binding Affinity</i> , <i>Dissociation constant</i> (Kd), <i>Inter-residu Contacts</i> (ICs).....	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Coronavirus.....	6
Gambar 2. Genom Coronavirus (SARS-CoV).....	8
Gambar 3. <i>Spike</i> : Kompleks Sub-unit S1 dan S2.....	11
Gambar 4. Mekanisme sirkulasi ACE2 dengan ADAM17 dan TMPRSS2..	15
Gambar 5. Pohon Filogenetik Protein <i>Spike</i> Spesies <i>Coronaviridae</i>	28
Gambar 6. Hasil <i>docking</i> protein S dengan protein ACE2 pada <i>China Rattus coronavirus HKU24</i>	32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Matrix Similarity Sekuens RNA Penyandi Protein Spike Spesies Coronaviridae.....	XIV
Lampiran 2. Struktur Tersier Protein S 8 Spesies Coronavirus dan Protein ACE2.....	XV
Lampiran 3. Hasil Docking Protein S dengan protein ACE2.....	XVII
Lampiran 4. <i>Binding Site</i> Protein S 9 Spesies Coronavirus dengan Protein ACE2.....	XVIII



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Spesies Coronavirus tercatat telah menyebabkan tiga pandemi berskala besar di dunia, yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) di tahun 2002 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) di tahun 2012. Pada akhir tahun 2019, muncul penyakit baru di Wuhan, China, yaitu *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dengan tingkat penularan yang cepat dan telah menyebabkan kematian di banyak negara. Kasus pertama yang terjadi di Indonesia yaitu pada awal Maret 2020 dimana terkonfirmasi 2 kasus positif Covid-19. Kasus Covid-19 terus bertambah di pertengahan April 2020, mencapai 4.839 kasus positif dengan 426 penderita sembuh dan 459 penderita meninggal dunia. Hingga 13 Maret 2021, kasus terkonfirmasi Covid-19 tercatat sebanyak 1.414.741 kasus, dengan 138.942 kasus aktif, 1.237.470 sembuh, dan 38.329 meninggal (<https://covid19.go.id/peta-sebarancovid19>).

SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2, termasuk dalam genera *Betacoronavirus* subfamili *Coronaviridae*, famili *Coronaviridae*. Subfamili *Coronaviridae* sendiri memiliki 3 genera selain *Betacoronavirus* yaitu *Alphacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, dan *Deltacoronavirus* dilihat berdasarkan hubungan filogenetik dan struktur genomiknya (Cui *et al.*, 2019). Virus *Alphacoronavirus* dan *Betacoronavirus* hanya menginfeksi mamalia, biasanya menyebabkan gejala pernapasan pada manusia dan gastroenteritis pada hewan lain.

Virus *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* umumnya menginfeksi burung, namun beberapa dari virus ini juga dapat menginfeksi mamalia (Woo *et al.*, 2012).

Sebagian besar spesies virus dalam subfamili *Coronaviridae* menginfeksi hewan dan hidup bersirkulasi pada hewan. SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 diyakini sebagai virus zoonotik, dimana virus ini merupakan hasil transmisi dari hewan ke manusia (Yuliana, 2020). Transmisi virus dari hewan ke manusia dapat melalui beberapa cara yaitu kontak secara langsung dan tidak langsung. Kontak langsung contohnya mengonsumsi hewan inang dari virus, sedangkan kontak tidak langsung contohnya melalui aerosol di udara ketika berada pada lingkungan yang tercemar (Khairiyah, 2011). Setelah virus bertransmisi, virus akan menginfeksi sel inangnya kemudian memperbanyak diri. Paparan manusia terhadap Coronavirus yang bertransmisi ini memungkinkan virus untuk beradaptasi dan menyebabkan penularan dari manusia ke manusia.

Spesies virus dalam subfamili *Coronaviridae* mengandung gen RNA untai tunggal positif (ssRNA+) dengan ukuran ± 30 kb. Pada terminal 5' dua pertiga dari genom mengkode polyprotein, pp1ab, yang selanjutnya dipecah menjadi 16 protein non struktural yang terlibat dalam transkripsi dan replikasi genom. Terminus 3' mengkodekan protein struktural, termasuk *envelope glycoproteins spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M) dan *nucleocapsid* (N) (Cui *et al.*, 2019). *Envelope glycoproteins spike* (S) atau protein *spike* (protein S) merupakan protein yang berperan penting dalam infeksi pada sel inang. Pada protein S terdapat *N-terminal domain* (NTD) dan *C-terminal domain* (CTD). Keduanya mampu

berfungsi sebagai *receptor binding domains* (RBDs) dan mengikat berbagai protein dan gula (Li, 2016).

Coronavirus menunjukkan sebuah pola yang kompleks dalam mengenali reseptornya (Li, 2015). Sebagai contoh SARS-CoV mengenali zinc peptidase pada *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptornya dalam menginfeksi sel manusia. *Human coronavirus NL63* (HCoV-NL63) yaitu spesies yang termasuk dalam golongan *Alphacoronavirus* juga diketahui mengenali zinc peptidase pada ACE2 sebagaimana SARS-CoV mengenali ACE2. Selain itu, HCoV-NL63 juga diketahui mampu mengenali reseptor yang berbeda (Hofmann *et al.*, 2005). Studi terbaru telah menemukan bahwa protein *spike* (protein S) yang dimodifikasi oleh SARS-CoV-2 memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap ACE2, sehingga akan jauh lebih mungkin untuk mengikat ACE2 dalam sel manusia dibandingkan dengan protein S pada SARS-CoV (National Institutes of Health, 2020). Peningkatan afinitas ini memungkinkan penyebaran virus dari orang ke orang akan jauh lebih mudah.

Coronavirus diketahui mampu beradaptasi dengan lingkungan baru melalui mutasi dan rekombinasi dengan relatif mudah. Oleh karena itu, ancaman kesehatan dari Coronavirus ini bersifat konstan dan berjangka panjang. Informasi ini menunjukkan bahwa memahami virologi Coronavirus dan mengendalikan penyebarannya merupakan implikasi yang sangat penting untuk masa mendatang (Li, 2016). Saat ini penelitian terfokus pada SARS-CoV-2 dikarenakan pandemi besar yang disebabkan oleh virus ini. Hal ini menyebabkan penelitian pada spesies lain dalam rumpun Coronavirus belum diperbarui lagi. Terlebih terhadap potensi

patogenitas Coronavirus (yang hanya menginfeksi hewan) terhadap sel manusia. Hal tersebut dikarenakan beberapa penyakit diketahui disebabkan oleh virus yang awalnya hanya menginfeksi hewan, kemudian mengalami mutasi secara fundamental sehingga dapat mengubah patogenisitasnya dan mampu menginfeksi manusia.

Penemuan di atas menjadi rujukan bahwa protein S pada Coronavirus terus mengalami perkembangan sehingga memungkinkan Coronavirus yang awalnya hanya akan menginfeksi hewan akan mampu menginfeksi sel manusia. Kemiripan antara spesies subfamili *Coronaviridae* dalam segi struktur dan genom (Cui *et al.*, 2019), memungkinkan interaksi biokimia dan patogenesis virus ini memiliki kesamaan. Oleh karena itu penting dilakukan analisis terhadap protein S pada spesies dalam subfamili *Coronaviridae* untuk mengetahui potensi penginfeksi virus tersebut terhadap manusia. Harapannya informasi ini dapat membantu mempersiapkan tindakan pencegahan di masa mendatang mengenai keberagaman dan infeksi patogen dari Coronavirus jenis baru pada manusia.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan sebelumnya, rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah

1. Adakah kemiripan protein S antara spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel hewan sebagai inang dengan spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel manusia sebagai inang?

2. Apakah spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel hewan sebagai inang yang memiliki kemiripan protein S tersebut berpotensi untuk berikatan dengan protein ACE2 pada manusia?

C. Tujuan

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui ada tidaknya kemiripan protein S spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel hewan sebagai inang dengan spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel manusia sebagai inang.
2. Untuk mengetahui ada tidaknya potensi pengikatan antara protein S spesies *Coronaviridae* yang menggunakan sel hewan sebagai inang tersebut dengan protein ACE2 pada manusia.

D. Manfaat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi mendasar mengenai karakter dari protein *spike* pada rumpun coronavirus sehingga dapat menjadi sumber informasi dalam penelitian selanjutnya.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian secara *in silico* yang dilakukan terhadap RNA (cDNA) dari 40 spesies *Coronaviridae*, ditemukan sebanyak 8 spesies *Coronaviridae* sel inang hewan yang memiliki nilai similaritas RNA (cDNA) yang tinggi dengan spesies *Coronaviridae* sel inang manusia. delapan (8) spesies dengan nilai similaritas penyusun RNA protein S tertinggi tersebut memiliki potensi untuk berikatan dengan ACE2 pada sel manusia. Hal ini dilihat dari hasil *docking* yang ditemukan, dimana dari 8 spesies tersebut didapati adanya situs pengikatan dengan ACE2. Adapun 8 spesies tersebut adalah *Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013* (China), *China Rattus coronavirus HKU24* (China), *Murine coronavirus* (Switzerland), *Myodes coronavirus 2JL14* (China), *NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b* (Kenya), *Pipistrellus bat coronavirus HKU5* (China), *Hedgehog coronavirus 1* (Germany) dan *Tylonycteris bat coronavirus HKU4* (China).

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, ditemukan bahwa nilai similaritas dari asam nukleat protein S spesies *Coronaviridae* tidak berpengaruh nyata terhadap potensi pengikatannya dengan ACE2. Hal tersebut memungkinkan adanya spesies lain dalam *Coronaviridae* yang memiliki potensi pengikatan dengan protein ACE2 manusia. Oleh karena itu, dalam penelitian selanjutnya,

docking antara protein S spesies *Coronaviridae* dengan protein ACE2 manusia lebih baik dilakukan tanpa perlu menyeleksi spesies melalui nilai similaritas dari sekuens RNA penyusun protein S tersebut. Apabila seleksi ingin tetap dilakukan, maka akan lebih baik mengganti sekuens RNA dengan sekuens protein dan melihat homologinya..



DAFTAR PUSTAKA

- Achuthsankar S. N. (2007). *Computational Biology & Bioinformatics: A Gentle Overview*. Communications of the Computer Society of India: New Delhi.
- Ali, A., Bagchi, A. (2015). An Overview of Protein-Protein Interaction. *Current Chemical Biology*, 9 (1), 53-65. DOI: 10.2174/221279680901151109161126.
- Arwansyah. Ambarsari, L. Sumaryada, T.I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, 1 (1), 11-19. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/70334>
- Benkert, P. Biasini, M. Schwede, T. (2011). Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. *Bioinformatics*, 27 (3), 343-350. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq662>
- Bosshard, H. R., Daniel N. Jelesarov, M. I. (2004). Protein stabilization by salt bridges: concepts, experimental approaches and clarification of some misunderstandings. *Molecular Recognition*, 17 (1), 1-16. <https://doi.org/10.1002/jmr.657>
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G., Decroly, E., (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176, 104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- Cui, J., Li, F., Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 181-192. <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
- Dharmayanti, N. L. P. I. (2011). Filogenetika Molekuler: Metode Taksonomi Organisme Berdasarkan Sejarah Evolusi. *WARTAZOA*, 21 (1), 1-10.
- Fehr, A. R., Perlman, S., (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, 1282. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., Sironi, M. (2017). Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends in Microbiology*, 25 (1), 35-48. DOI: 10.1016/j.tim.2016.09.001.
- Ghorbani, M. Ghorbani, F. Karimi, H. (2016). Bioinformatics Tools for Protein Analysis. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*, 2 (4), 2395-6011.
- Grzędzicka, J. Skarzyńska, A. Posyniak, K. Mróz, T. Płader, W. 2018. Application of bioinformatics techniques for protein interaction analysis. *Proceedings of the SPIE*, 10808 1080836 (1). DOI: 10.1117/12.2501372.

- Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., Cheung, C. L., *et al.* (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, (302), 276-278. DOI: 10.1126/science.1087139.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten C., Pohlmann, S. (2020). SARSCoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, (2), 271-280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Hofmann, H., Pyrc, K., van der Hoek, L., Geier, M., Berkhout, B., Pohlmann, S., (2005). Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 7988–7993. DOI: 10.1073/pnas.0409465102.
- Hulswit, R. J., de Haan, C. A., Bosch, B. J. (2016). Coronavirus spike protein and tropism changes. *Advances in Virus Research*, 96, 29–57. DOI: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004.
- International Committee on Taxonomy of Viruses: Taxonomy*. Diakses 13 November 2020 dari Web site International Committee on Taxonomy of Viruses: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Infografis Covid-19 di Indonesia. Diakses 13 Maret 2021, dari Web site Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- Infografis Covid-19 di Indonesia. Diakses 16 Oktober 2020, dari Web Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19: <https://www.covid19.go.id/2020/04/14/infografis-covid-19-14-april-2020/>.
- Invivogen Inc. Human coronavirus 2019-nCoV Spike. Ari Web site Invivogen tersedia di: <http://www.invivogen.com/sars2-spike>. Diakses 28 November 2020.
- Ji, F., & Sadreyev, R. I., (2018). RNA-seq: Basic Bioinformatics Analysis. *Current Protocols in Molecular Biology*, 124, (1), e68. doi:10.1002/cpmb.68.
- Khairiyah. (2011). Zoonosis dan Upaya Pencegahannya (Kasus Sumatera Utara). *Jurnal Litbang Pertanian*, 30 (3), 117-124. DOI: <http://dx.doi.org/10.21082/jp3.v30n3.2011.p117-124>.
- Kozakov, D., Beglov, D., Bohnuud, T., Mottarella, S., Xia, B., Hall, D. R., *et al.* (2013). How good is automated protein docking? *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 81 (12), 2159-2166. DOI: 10.1002/prot.24403.
- Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., Tamura, K. (2018). MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms.

- Molecular Biology and Evolution*, 35, 1547-1549. DOI: 10.1093/molbev/msy096.
- Li, F. (2012). Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits. *Journal of Virology*, 86, 2856–2858. DOI: 10.1128/JVI.06882-11.
- Li, F. (2015). Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. *Journal of Virology*, 89, 1954–64. DOI: 10.1128/JVI.02615-14.
- Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3 (1), 237–261. DOI:10.1146/annurev-virology-110615-042301.
- Ludwig, W., Glockner, F. O., Yilmaz, P. (2011). 16 - The Use of rRNA Gene Sequence Data in the Classification and Identification of Prokaryotes. *Methods in Microbiology*, 38, 349-384. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387730-7.00016-4].
- Masters., Paul, S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*. 66, 193–292. DOI: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Naskalska, A., Dabrowska, A., Szczepinski, A., Milewska, A., Jasik, K. P., Pyrc, K. (2019). Membrane Protein of Human Coronavirus NL63 Is Responsible for Interaction with the Adhesion Receptor. *Journal of Virology*, 93 (19). DOI: 10.1128/JVI.00355-19.
- National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services: Novel Coronavirus Structure Reveals Targets for Vaccines and Treatments. Diakses 15 Maret 2020, dari www.nih.gov/news-events/nih-researchmatters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments.
- Neuman, B. W., Adair, B. D., Yoshioka, C., Quispe, J. D., Orca, G., Kuhn, P., *et al.* (2006). Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of Virology*. 80 (16), 7918–7928. DOI: 10.1128/JVI.00645-06.
- Nisbet, R., Elder, J., Miner, G. (2009). *Bioinformatics, Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications*. Academic Press: United States of America. ISBN 978-0080912035.
- Projects at Harvard. (2018). Protein & Amino Acids, Chapter 5. Dapat diakses di: https://projects.iq.harvard.edu/files/lifesciences1abookv1/files/5_-_proteins_and_amino_acids_revised_9-24-2018.pdf
- Pruitt, K. D., Tatusova, T., Maglott, D. R. (2005). NCBI Reference Sequence (RefSeq): a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Research*, 33, 501–504. DOI:10.1093/nar/gki025.

- Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y. S., *et al.* (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Le Infezioni in Medicina*, 28, 174–84. PMID: 32275259.
- Rao, V. S., Srinivas, K., Sujini, G. N., Kumar, G. N. S. (2014). Protein-Protein Interaction Detection: Methods and Analysis. *International Journal of Proteomics*, (10). DOI: 10.1155/2014/147648.
- Risma, I. (2020). Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 Terhadap Manifestasi Klinis COVID-19. *Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1 (2), 70-76. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i2.2869>.
- Salentin, S., Haupt, V. J., Daminelli, S., Schroeder, M. (2014). Polypharmacology rescored: Protein–ligand interaction profiles for remote binding site similarity assessment. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 116, 174–186. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2014.05.006.
- Sandag, G. A., & Taju, S. W. (2018). Tools Bioinformatika untuk Pemrosesan Data dan Prediksi Fungsi Protein. *Cogito Smart Journal*, (4), 305-315. DOI: 10.31154/cogito.v4i2.137.305-315.
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, E. W. Jr. (2014). Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, 66, 334-395. DOI: 10.1124/pr.112.007336.
- Suharna, S. (2012). Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase. [Skripsi]. Makassar: UIN Alaudin Makassar.
- Tan, J. V., Clemens, S., Oliver, B., Gerard, B., Michela, K., Yuri, H., *et al.* (2009). The SARS-unique domain of SARS-CoV contains two macrodomains that bind G-quadruplexes. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography. Plos Pathogens*, 5 (5). DOI: 10.1371/journal.ppat.1000428.
- Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R., Daniel S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Research*. 178. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104792.
- Taylor, M. S., & Jacobsen, E. N. (2006). Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 45, 1520–1543. <https://doi.org/10.1002/anie.200503132>.
- University of Massachusetts Amherst. (2004). From Sequence to Structure: Bond that Stabilize Folded Proteins. *New Science Press Ltd*. <http://people.umass.edu/bioch623/623/FirstSection/Papers/Pestko/nsp-protein-1-4.pdf>.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., Veasler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181, 281–286. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.

- Woo, P. C., Huang, Y., Lau, S. K., Yuen, K. Y. (2010). Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*, 2 (8), 1804–1820. DOI: 10.3390/v2081803.
- Woo, P. C., Lau, S. K., Lam, C. S., Lau, C. C., Tsang, A. K., Lau, J. H., *et al.* (2012). Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of Virology*, 86 (7), 3995–4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.
- Woo, P. C. Y., Huang, Y., Lau, S. K. P., Yuen, K. Y. Y. (2010). Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses* (2), 1804-1820. DOI: 10.3390/v2081803.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367, 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
- Wren, J.D., & Bateman, A. (2008). Databases, data tombs and dust in the wind. *Bioinformatics*, 24 (19), 2127–2128.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn464>.
- Wu, K., Li, W., Peng, G., Li, F. (2009). Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (47), 19970-19974. DOI: 10.1073/pnas.0908837106.
- Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, *et al.* (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cellular & Molecular Immunology*, 17, 765–767. DOI: 10.1038/s41423-020-0374-2.
- Yuliana. (2020). Corona virus diseases (Covid-19); Sebuah tinjauan literatur. *Wellness and Healthy Magazine*, 2 (1), 187-192. DOI: <https://doi.org/10.30604/well.95212020>