

**ANALISIS *IN SILICO* VARIASI GEN PENYANDI RNA-
DEPENDENT RNA POLYMERASE (RDRP) VIRUS
DENGUE SEROTIPE 3 DI INDONESIA**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian syarat
memperoleh derajat Sarjana S1 Program Studi Biologi



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Disusun oleh:
Amalia Laila Mutoharoh
17106040010

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UIN SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2023**



PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-2337/Un.02/DST/PP.00.9/08/2023

Tugas Akhir dengan judul : ANALISIS IN SILICO VARIASI GEN PENYANDI RNA-DEPENDENT RNA
POLYMERASE (RDRP) VIRUS DENGUE SEROTIPE 3 DI INDONESIA

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : AMALIA LAILA MUTOHAROH
Nomor Induk Mahasiswa : 17106040010
Telah diujikan pada : Selasa, 15 Agustus 2023
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: 64e80967d5292



Penguji I
Dian Aruni Kumalawati, M.Sc.
SIGNED

Valid ID: 64e7fc7685635



Penguji II
Dr. Arifah Khusnuryani, S.Si., M.Si.
SIGNED

Valid ID: 64e807dbec26c



Yogyakarta, 15 Agustus 2023
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 64e846f37ce9c



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 : Amalia Laila Mutoharoh
NIM : 17106040010
Judul Skripsi : ANALISIS IN SILICO MUTASI GEN PENYANDI RNA-DEPENDENT RNA
POLYMERASE (RDRP) VIRUS DENGUE SEROTIPE 3 DI 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 mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 02 Agustus 2023
Pembimbing


Jumailatus Solihah, S.Si., M.Si.
NIP. 19760624 200501 2 007

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya menyatakan bahwa skripsi yang saya susun, sebagai syara memperoleh gelar sarjana merupakan hasil karya tulis saya sendiri. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan skripsi ini yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah dan etika penulisan ilmiah. Saya bersedia menerima sanksi pencabutan gelar akademik yang saya peroleh dan sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan yang berlaku, apabila dikemudian hari ditemukan adanya plagiat dalam skripsi ini

Yogyakarta, 25 Agustus 2023



Amalia Laila Mutoharoh

17106040010

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini Penulis persembahkan kepada:

Bapak, Ibu dan Kedua Adikku, terima kasih atas semua kasih sayang, semangat, motivasi, kesabaran, do'a dan ridho yang selalu menyertaiku selama ini. Semoga sehat selalu.

Diriku, terima kasih sudah kuat dan berusaha.

Almamaterku, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta. Terima kasih sudah menjadi tempatku bertumbuh.



HALAMAN MOTTO

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmu lah engkau berharap”

(QS. Al-Insyirah:6-8)



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Robbil Alamin,

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT senantiasa memberikan kenikmatan kepada kita semua sehingga penulis bisa menyelesaikan Skripsi ini sebagaimana mestinya. Sholawat dan salam juga selalu tercurahkan kepada junjungan kita Nabi agung Muhammad SAW yang kita nanti-nanti syafaatnya di *yaumul qiyamah*.

Hasil Skripsi yang berjudul **ANALISIS *IN SILICO* VARIASI GEN PENYANDI *RNA-DEPENDENT RNA POLYMERASE (RDRP)* VIRUS DENGUE SEROTIPE 3 DI INDONESIA** ini disusun dengan maksud untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) dalam Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta. Adapun selesainya Skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta do'a dari berbagai pihak. Oleh karena itu izinkanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada

1. Kedua orang tua, Bapak Ngaliman dan Ibu Siti Nasihah dan adik-adik Penulis yang selalu mencurahkan segala kasih sayangnya kepada Penulis serta telah memberikan do'a, semangat dan harapan besar kepada Penulis untuk menyelesaikan Studi S1 di Program Studi Biologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Ibu Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
3. Ibu Najda Rifqiyati, M.Si., selaku Ketua Prodi Biologi.
4. Ibu Jumailatus Solihah, S.Si., M. Biotech. selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang telah memberikan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini hingga selesai.
5. Ibu Siti Aisah, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa membimbing selama masa perkuliahan.
6. Seluruh Bapak/Ibu Dosen dan staf Program Studi Biologi yang telah mendidik serta mendukung Penulis untuk memperoleh ilmu, semoga ilmu yang didapat menjadi ilmu yang bermanfaat.

7. Suamiku Khotib Safa'at yang sudah menyemangati dan menemani penulis menyelesaikan tugas akhir ini.
8. Keluarga Biologi 2017 seperjuangan yang telah memenuhi kisah suka dan duka bersama penulis selama masa awal kuliah hingga akhir.
9. Semua pihak yang telah membantu Penulis dalam menyelesaikan Skripsi ini.

Semoga Allah membalas jasa kalian dan mencatatnya sebagai amal kebaikan. Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini belum sempurna, baik dari segi materi dan penyajian. Untuk itu saran dan kritikan yang membangun sangat penulis harapkan dalam penyempurnaan tugas akhir ini. Penulis berharap semoga karya ini dapat bermanfaat untuk penulis dan bagi orang lain pada umumnya.

Yogyakarta, 02 Agustus 2023

Penulis



Analisis *In Silico* Variasi Gen Penyandi *RNA-Dependent RNA Polymerase* (RdRp) Virus Dengue Serotipe 3 di Indonesia

Amalia Laila Mutoharoh
17106040010

Abstrak

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan global dan merupakan penyakit endemik di lebih dari 100 negara, terutama di daerah tropis dan subtropis. Virus dengue serotipe 3 merupakan serotipe paling dominan diantara keempat serotipe dengue yang ditemukan di berbagai daerah di Indonesia. Dalam penelitian ini protein non-struktural 5 (NS5) akan digunakan sebagai protein target. Protein NS5 dengue merupakan protein paling besar dengan massa molekul 104 kDa yang mengandung 900 residu asam amino dan paling *conserved* yaitu sekitar 67% asam amino memiliki kemiripan dengan DENV 1-4. Protein ini menyandi RdRp yang berperan pada replikasi RNA virus. Sel manusia tidak memiliki gen penyandi RdRp, sehingga tidak memproduksi enzim RdRp. Dengan demikian, ketika enzim RdRp terdeteksi pada sel manusia artinya terdapat virus penyandi RdRp pada sel manusia, salah satunya virus dengue. Maka jenis enzim ini menjadi salah satu target obat yang paling menjanjikan sebagai antivirus terhadap virus yang menggunakan RNA polimerase untuk replikasi. Remdesivir secara khusus menghambat aktivitas RdRp sehingga dapat dijadikan agen antivirus baru yang melawan Flavivirus. Virus dengue termasuk kedalam golongan flavivirus. Metode yang digunakan adalah metode *in silico* berbasis bioinformatika. Data sekuens RdRp bersumber dari NCBI Virus dan PDB. Alat yang digunakan meliputi NCBI, MEGA11, BLAST, *website* RCSB PDB, *Swiss-model*, *software* Pymol, dan *software* PyRx. Hasil penelitian menunjukkan bahwa remdesivir dapat berikatan dengan RdRp DENV 3 dari Indonesia dan sekitarnya tetapi tidak berikatan pada Ser710, Arg729 dan Arg737 yang merupakan residu yang menginisiasi replikasi pada RdRp, diduga remdesivir merupakan inhibitor non-kompetitif.

Kata Kunci: Virus dengue, *Molecular Docking*, NS5 RdRp dan Remdesivir

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	ivv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
HALAMAN MOTTO	vii
KATA PENGANTAR	viii
Abstrak	ixx
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Demam Berdarah Dengue (DBD)	6
B. Virus dengue	7
C. Replikasi Virus Dengue	10
D. <i>RNA-dependent RNA polymerase</i> (RdRp)	11
E. Analisis Bioinformatika. dan Database Virus Dengue	13
BAB III METODE PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan	16
C. Prosedur penelitian	16
1. Mencari dan Mengambil Sekuen RNA Gen Penyandi RdRp Virus Dengue	16
2. Mencari wilayah yang bermutasi dengan MSA (<i>Multiple Sequence Alignment</i>) dan Rekonstruksi Pohon Filogenetik	17
3. Mendapatkan model struktur 3D protein menggunakan Swiss-Model dan PDB	17
4. Molecular Docking Reseptor-Ligan	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
A. Pencarian Sekuens RNA Gen NS5 Penyandi RdRp Virus Dengue	19

B. Mencari wilayah yang bermutasi dengan MSA (Multiple Sequence Alignment) dan Rekonstruksi Pohon Filogenetik	20
C. Mendapatkan model struktur 3D protein menggunakan Swiss-Model dan PDB	22
D. Molecular Docking Reseptor-Ligan.....	24
BAB V KESIMPULAN	30
A. Kesimpulan	30
B. Saran.....	30
Daftar Pustaka	31
LAMPIRAN.....	36
CURRICULUM VITAE.....	43



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Jumlah Sekuens DENV	19
Tabel 2. Hasil prediksi struktur 3D protein RdRp DENV3	24
Tabel 3. Hasil <i>molecular docking</i> antara virus dengue dengan remdesivir	26
Tabel 4. Asam amino yang berinteraksi dengan ligan	26



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur genom virus dengue	9
Gambar 2. Replikasi Virus Dengue	11
Gambar 3. Struktur enzim RdRp virus dengue	13
Gambar 4. Hasil rekonstruksi pohon filogenetik sekuens RNA gen NS5 penyandi RdRp DENV-3 di Indonesia dan sekitarnya dikonstruksi dengan menggunakan MEGA11 metode maximum likelihood dengan <i>bootstrap</i> 100x ulangan, menghasilkan 7 cluster utama	22
Gambar 5. Hasil visualisasi menggunakan aplikasi Ligplot, memvisualisasikan ikatan dalam bentuk 2 dimensi pada RdRp DENV3 dari a) Indonesia tahun 2016 dan b) Singapore tahun 2015.....	28

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam Berdarah Dengue (DBD) merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus dengue (DENV). Hingga kini, demam berdarah masih menjadi masalah kesehatan global dan merupakan penyakit endemik di lebih dari 100 negara, terutama di daerah tropis dan subtropis (Prasad *et al.*, 2015). Sekitar 1,8 milyar (lebih dari 70%) populasi yang memiliki risiko infeksi virus dengue di dunia terdapat di daerah Asia Tenggara dan Asia Pasifik (WHO,2009).

Di Indonesia sendiri penyakit Demam Berdarah Dengue masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama. Seiring meningkatnya mobilitas dan kepadatan penduduk Indonesia jumlah penderita dan luas daerah penyebarannya juga semakin meningkat. Kasus pertama demam berdarah di Indonesia diketahui terjadi pada tahun 1968 tepatnya di kota Surabaya. Sebanyak 58 orang terinfeksi dan 24 orang diantaranya meninggal dunia (Angka Kematian: 41,3%). Semenjak itu penyakit ini menyebar luas ke seluruh wilayah Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2010).

Saat ini kasus DBD tersebar di 472 kabupaten/kota di 34 Provinsi. Kematian akibat DBD terjadi di 219 kabupaten/kota. Pada Desember 2020, Kementerian Kesehatan mencatat 73,35% kabupaten/kota di Indonesia telah mencapai angka insidental kurang dari 49/100.000 penduduk. Saat ini terdapat 5 Kabupaten/Kota dengan kasus DBD tertinggi, yakni Buleleng 3.313 orang, Badung 2.547 orang, Kota Bandung 2.363, Sikka 1.786, Gianyar 1.717. (Kementerian Kesehatan RI, Data Kasus Terbaru DBD di Indonesia, 2021).

Secara umum penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) ditandai dengan beberapa gejala antara lain demam tinggi selama 2-7 hari disertai dengan wajah kemerahan, anoreksia, sakit kepala, mual, muntah, nyeri pada

otot, tulang dan sendi. Selain itu, DBD memiliki gejala lain seperti sakit/nyeri pada ulu hati secara terus-menerus, pendarahan pada hidung, mulut, gusi atau memar pada kulit (Arsin, 2013).

Dengue Virus (DENV) merupakan virus RNA dari golongan famili *Flaviviridae*. Virus ini memiliki 5 serotipe yang berbeda yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 dan yang terbaru DENV-5, ditemukan pertama kali di Sarawak ketika wabah demam berdarah melanda Malaysia pada tahun 2008. Sampel diambil dari seorang petani usia 37 tahun yang di bawa ke rumah sakit. DENV-5 secara resmi diumumkan pada tahun 2013 (Wiwanitkit & Wiwanitkit, 2015). Penemuan serotipe baru kemungkinan dapat menunda pengembangan vaksin dan terapi antivirus yang telah dilakukan sebelumnya (Mustafa *et al.*, 2015)

Demam Berdarah Dengue ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau *Aedes albopictus* yang terinfeksi virus dengue. (Kementerian Kesehatan RI, 2010). Nyamuk *Aedes aegypti* ini dapat berkembang dengan sangat cepat hingga dapat menularkan hampir kepada 400 juta orang terinfeksi dan 40.000 orang meninggal setiap tahunnya (CDC, 2021). Infeksi salah satu serotipe akan menimbulkan antibodi terhadap serotipe yang bersangkutan, sedangkan antibodi yang terbentuk terhadap serotipe lain sangat kurang, sehingga tidak dapat memberikan perlindungan yang memadai terhadap serotipe yang lainnya (Arsin, 2013).

Virus dengue serotipe 1-4 (DENV 1-4) dapat ditemukan di berbagai daerah di seluruh Indonesia. Sejak tahun 1975 dilakukan pengamatan terhadap virus dengue di berbagai rumah sakit. Dari pengamatan tersebut dapat ditemukan hasil bahwa keempat serotipe tersebut dapat ditemukan dan bersirkulasi di sepanjang tahun. Serotipe DENV-3 merupakan serotipe paling dominan dan banyak menunjukkan dampak atau manifestasi klinis yang cukup berat (Arsin, 2013).

Genom virus dengue memiliki panjang basa kira-kira 11.000 bp dengan 5' *capped* (terdapat gugus metil guanosisin) dan 3'-end yang biasanya tidak ber poliadenilasi atau tidak dilengkapi dengan poli A. Genom ini

mengkode 10 protein dalam satu *single-Open Reading Frame* (ORF) yaitu tiga protein yang mengkode protein struktural, yaitu protein capsid (C), protein Membran (M). dan protein Envelope (E), yang merupakan protein yang melekat di dalam envelop virion dan tujuh protein yang mengkode protein non-struktural, yaitu NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4b, dan NS5 (Whitehead, 2007). Protein struktural merupakan protein yang berperan sebagai morfologi atau bentuk dari virus, sedangkan protein non-struktural berperan sebagai enzim-enzim yang berperan dalam proses replikasi virus.

Dari semua protein non-struktural pada virus dengue hanya protein yang disandi oleh gen NS3 dan NS5 yang memiliki aktivitas enzimatik dan telah ditargetkan untuk pengembangan antivirus (Zou *et al.*, 2011). Protein non-struktural 3 (NS3) terdiri dari 2 domain yaitu protease, berperan dalam proses pemotongan poliprotein yang penting dalam replikasi virus dan helikase berperan dalam proses replikasi genetik virus (Herman, 2019). Sedangkan, protein non-struktural 5 (NS5) terdiri dari dua domain juga yaitu metiltransferase dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang berperan pada replikasi RNA virus (Alen & Schols, 2012).

Pada penelitian ini protein non-struktural 5 (NS5) akan digunakan sebagai protein target karena merupakan protein yang berukuran besar dengan massa molekul 104 kDa yang mengandung kurang lebih 900 residu asam amino dan merupakan protein yang paling *conserved*, terdapat sekitar 67% asam amino yang memiliki kemiripan dengan DENV 1-4 (Morens & Fauci, 2008). Protein non-struktural 5 juga merupakan protein yang multifungsi dengan memiliki beberapa aktivitas enzimatik, yaitu methyltransferase (MTase) di ujung N yang berfungsi dalam proses *capping* RNA yang baru terbentuk dan *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) di ujung C berfungsi dalam proses sintesis dari *template* RNA intermediet untuk replikasi selanjutnya dari genom RNA untai positif (Qi *et al.*, 2007). Sel manusia tidak memiliki gen penyandi RdRp, sehingga tidak memproduksi enzim RdRp. Dengan demikian, ketika enzim RdRp terdeteksi pada sel manusia artinya terdapat virus penyandi RdRp pada sel

manusia, salah satunya virus dengue. Maka jenis enzim ini menjadi salah satu target obat yang paling menjanjikan sebagai antivirus terhadap virus yang menggunakan RNA polimerase untuk replikasi (Sampath & Padmanabhan, 2009).

Pada dasarnya virus dengue merupakan virus RNA yang memiliki frekuensi mutasi 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan laju mutasi genom DNA. Mutasi terjadi secara terus menerus dan disertai dengan kemungkinan terjadinya rekombinasi intramolekuler untuk infeksi simultan dengan serotipe yang berbeda yang dapat mengakibatkan terbentuknya virus dengan serotipe baru (Hardani *et al.*, 2018).

Penelitian ini menggunakan data sekuens dari isolate virus yang diperoleh dalam kurun waktu enam tahun terakhir yaitu 2015 hingga 2020 di Indonesia yang tersedia pada database NCBI Virus. Virus dengue berkembang di Indonesia yang merupakan wilayah endemik virus dengue sehingga sering menimbulkan Kejadian Luar Biasa (KLB). Peristiwa ini hampir terjadi di daerah yang berbeda setiap tahunnya dan sering berulang setiap 5 tahun di wilayah yang sama dan secara nasional (Trapsilowati & Widiarti, 2013). Selain itu, penulis juga mempertimbangkan banyaknya data yang tersedia di Indonesia dalam kurun waktu tersebut.

Mutasi dapat mempengaruhi struktur dan fungsi protein RdRp. Informasi tentang efek struktural dan fungsional protein dapat berkontribusi untuk penelitian desain obat terhadap infeksi virus dengue. Dalam penelitian ini digunakan protein RdRp virus dengue sebagai protein target. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi efek mutasi pada protein RdRp pada virus dengue serotipe 3 yang merupakan serotipe paling dominan di Indonesia.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran variasi sekuens gen penyandi RdRp virus dengue serotipe 3 di Indonesia antara tahun 2015-2020?

2. Bagaimana dampak adanya variasi gen terhadap struktur fungsional protein RdRp virus dengue serotipe 3 di Indonesia antara tahun 2015-2020?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran variasi sekuens gen penyandi RdRp virus dengue serotipe 3 di Indonesia antara tahun 2015-2020.
2. Mengetahui dampak adanya variasi gen terhadap struktur protein RdRp virus dengue serotipe 3 di Indonesia antara tahun 2015-2020.

D. Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini dapat diketahui mutasi dan dampaknya pada gen penyandi RdRp virus dengue serotipe 3 di Indonesia antara tahun 2015-2020. Selain itu penelitian diharapkan dapat memberikan informasi terkait dampak mutasi virus terhadap efektivitas obat yang ditujukan bagi virus, sehingga dapat memberi gambaran mengenai potensi gen penyandi RdRp sebagai kandidat target bagi obat virus.



BAB V

KESIMPULAN

A. Kesimpulan

Analisis pohon filogenetik menunjukkan gambaran variasi gen pada NS5 penyandi RdRp. Semakin panjang garis cabang maka variasi yang dapat disebabkan oleh mutasi semakin besar. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa sekuens RNA NS5 penyandi RdRp DENV 3 membentuk 7 cluster utama. Berikut ini merupakan sekuens perwakilan dari setiap cluster: KY921907.1 (Singapore 2015), MW788893 (Myanmar 2019), LC410194 (Thailand 2016), NC_001475 (Refseq Sri Lanka), MH823209.1 (Indonesia 2016), OK598123.1 (Sri Lanka 2020) dan OP410996.1 (Singapore 2019).

Variasi sekuens yang terjadi dapat mempengaruhi struktur dan fungsi protein RdRp. Remdesivir dapat berikatan dengan RdRp DENV 3 dari Indonesia dan sekitarnya tetapi tidak berikatan pada Ser710, Arg729 dan Arg737 yang merupakan residu yang menginisiasi replikasi pada RdRp,

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut melalui pendekatan yang berbeda baik *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui kemampuan Remdesivir sebagai agen obat antivirus dalam menghambat aktivitas enzim RdRp serotipe 3. Selain itu, perlu dilakukan penelitian kemampuan remdesivir dalam menghambat aktifitas enzim RdRp pada serotipe yang lain (DENV 1, DENV 2 dan DENV 4) dengan memperhatikan adanya variasi pada genom tiap serotipe.

Daftar Pustaka

- Adelina, R. (2018). Mekanisme Katekin Sebagai Obat Antidislipidemia (Uji In-Silico). *Buletin Penelitian Kesehatan*, 46(3): 147-154.
- Ahmadi, M. J. (2009). *Peran Bioinformatika dalam Kedokteran*. Malang.
- Allen, M. M., & Schols, D. (2012). Dengue virus entry as target for antiviral therapy. *Journal of Tropical Medicine*, 1-13.
- Anafarida, O., & Badruzsaufari. (2020). Analisis Filogenetik Mangga (*Mangifera* spp.) Berdasarkan Gen 5,8s RRNA. *ZIRA'AH*, 120-126.
- Andriyoko, B., Parwati, I., Tjandrawati, A., & Lismayanti, L. (2012). Penentuan serotipe virus dengue dan gambaran manifestasi klinis serta hematologi rutin pada infeksi virus dengue. *Bandung Medical Journal*, 44(4), 253-260.
- Anggraini, D. P., Roosdiana, A., Prasetyawan, S., & Mardiana, D. (2013). Pengaruh Ion-ion Logam terhadap Aktivitas Pektinase dari *Aspergillus niger* pada Penjernihan Sari Buah Jambu. *NATURAL*, Vol. 2, No. 1, April 2013.
- Arsin, A. A. (2013). *Epidemiologi demam berdarah dengue (DBD) di Indonesia*. Makassar: Masagena Press.
- Ashkenazy, H., Abadi, S., Martz, E., Chay, O., Mayrose, I., Pupko, T. *et al.* (2016). ConSurf 2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules. *Nucleic Acids Res*, 8;44(W1):W344-50.
- Baxevanis, A. D., & Oulette, B. F. (2005). *Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Protein 2nd Edition*. USA: Willey InterScience.
- Benkert, P., Biasini, M., & Schwede, T. (2011). Toward the estimation of the absolute quality of individual protein structure models. *Bioinformatics*, 27:343-350.
- Cardozo, D. A., Moliterno, R. A., Sell, A. M., Guelsing, S. G., Beltrame, L. M., Clemention, S. L. *et al.* (2014). Evidence of HLA-DQB1 contribution to susceptibility of dengue serotype 3 in dengue patients in southern Brazil. *Journal of Tropical Medicine*, 2.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). *About dengue*. Diakses pada 23 September 2022 dari Website Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). *Epidemiology of Dengue Fever*. Diakses pada 23 September 2023 dari Website Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>

- Chirstian, G. N., Chen, Y. L., Dong, H., Gu, F., Lim, S. P., Schul, W. *et al.* (2010). Strategies for development of dengue virus inhibitors. *Antiviral Research*, 85(3), 450-462.
- Chiu, W., Richard, M. K., & Theo, W. D. (2005). Control of translation by the 5'- and 3'-terminal regions of the dengue virus genome. *J Virol*, 79(13), 8303-8315.
- Clyde, K., Kyle, J., & Harris, E. (2006). Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology*, 8(1):3-11.
- Crance, J. M., Natale, S., Alain, J., & Daniel, G. (2003). Interferon, ribavirin, 6-azauridine dan glycyrrhizin: antiviral compound active againts pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res.*, 58(1), 73-9.
- Dharmayanti, N. L. (2011). Filogenetika Molekuler: Metode Taksonomi Organisme Berdasarkan Sejarah Evolusi. *WARTAZOA Vol. 21 No. 1*, 1-10.
- Fatchiyah. (2015). *Prinsip dasar bioinformatika*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Frimayanti, N., Nasution, M. R., & Etavianti, E. (2021). Molecular docking and molecular dynamic simulation of 1,5-benzothiazepine chalcone derivative compounds as potential inhibitors for Zika virus helicase. *Jurnal Riset Kimia*, 12(1), 44-52.
- Hardani, M., Ramadhian, M. R., & Wahyudo, R. (2018). DENV-5: Ancaman Serotipe Baru Virus Dengue. *Majority*, 7(2), 243-248.
- Hardjono, S. (2015). Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N''-(4-Fluorofenil)Tiourea sebagai Calon Obat Antikanker Melalui Pemodelan Molekul (Prediction of Pharmacokinetic Properties, Toxicity and Derivatives as Anticancer Drugs. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 246-55.
- Heinz-J, B. D., & Charles, M. R. (2007). Flaviviridae: the viruses and their replication: *In Fundamental Virology*.
- Herman, R. (2019). Studi in silico lima senyawa aktif sebagai penghambat protein virus dengue. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Vol.9 No.1-Februari 2019, 40-47.
- Hidayat, A. N. (2010, January 27). *Bioinformatika Indonesia*. Retrieved from Program Visualisasi Molekuler: PyMOL: <http://www.bioinformatika.org/artikel/programvisualisasimolekulerpymol>
- Kementerian Kesehatan RI. (2010). Demam berdarah dengue. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 1-43.
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). *Data Kasus Terbaru DBD di Indonesia*. Diakses 23 Agustus 2022 dari Website Sehat Negeriku Sehatlah Bangsa:

<https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20201203/2335899/data-kasus-terbaru-dbd-indonesia/>

- Kularatne, S. A. (2015). Dengue fever clinical review. *British Medical Journal (BMJ) online*, 1-10.
- Lei , Y., Ming, T., Seng, H., Shin, Y., & Cuan, C. (2008). Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *American Journal of Infection Diseases*, 1-9.
- Lescar, J., Luo, D., Xu, T., Sampath, A., Lim, S. P., Canard, B., *et al.* (2008). Towards the design of antiviral inhibitors against flaviviruses: the case for the multifunctional NS3 protein from Dengue virus as a target. *Antiviral Res*, 80(2), 94-101.
- Lestari, D. A., Azrianingsih, R., & Hendrian, H. (2018). Filogenetik Jenis-jenis Annonaceae dari Jawa Timur Koleksi Kebun Raya Purwodadi Berdasarkan Coding dan Non-coding sekuen DNA. *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 1-7.
- Malet, H., Masse, N., Selisko, B., Romette, J. L., Alvarez, K., Guillemot, J. C., *et al.* (2008). The flavivirus polymerase as a target for drug discovery. *Antiviral Res*, 80(1), 23-35.
- Meng, X., Zhang, H., Mezei M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*, 7(2), 146-57.
- Monath, T. P. (2008). Dengue: The Risk to Developed and Developing countries. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:(1):2395-400.
- Morens , D. M., & Fauci, A. S. (2008). Dengue and hemorrhagic fever: A Potencial threat to public health in the United States. *JAMA*, 214-6
- Mount, D. W. (2004). *Bioinformatics: Sequence and genome analysis*. New York: CSHL Press.
- Mustafa, M. S., Rasotgi, V., Jain, S., & Gupta, V. (2015). Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med. J. Armed Forces India*, 67-70.
- Nascimento, I., Santos-Junior, P., Aquino, T., Araujo-Junior, J., & Silva-Junior, E. (2021). Insights on Dengue and Zika NS5 RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors. *Eur J Med Chem*.
- Nengrum, L. S. (2016). Identifikasi molekular serotipe virus dengue dengan gambaran manifestasi klinis pada penderita dewasa dan instalasi rawat inap RSUD Penembahan Senopati Bantul Yogyakarta. [Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Nurbaiti, S. (2009). Stabilitas termal dan pergerakan dinamis Klenow Like DNA Polimerase 1 ITB-1 berdasarkan Simulasi Dinamika Molekul. *Disertasi*.

- Pangerapan, M. C., & Kolondam, B. J. (2015). Peran gen struktural, gen non-struktural dan untranslated region dalam perakitan virus dengue. *Jurnal Biomedik*, 71-78.
- Prasad, J. e. (2015). India national guidelines for clinical management of dengue fever 2014. *WHO Country Office for India*, 1-11.
- Pupko, T., Bell, R., Mayrose, I., Glaser, F., & Ben-Tal, N. (2002). Rate4Site: an algorithmic tool for the identification of functional regions in proteins by surface mapping of evolutionary determinants within their homologues. *Bioinformatics*, 71-77.
- Qi, R.-f., Zhang, L., & Chi, C.-w. (2008). Biological characteristics of dengue virus and potential targets for drug design. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 40(2):91-101.
- Sampath, A., & Padmanabhan, R. (2009). Molecular targets for flavivirus drug discovery. *Antiviral Res*, 81(1):6-15.
- Siregar, F. A. (2004). Epidemiologi dan Pemberantasan Demam Berdarah Dengue di Indonesia. *USU Digital Library*, 1-13.
- Souza, R. L., Colonna, J. G., Comodaro, J. M., & Naveca, F. G. (2022). Using amino acids co-occurrence matrices and explainability model to investigate patterns in dengue virus proteins. *BMC Bioinformatics*, 80.
- Stefaniu, Amalia. (2019). *Molecular Docking and Molecular Dynamic*. British library cataloguing.
- Subari, A., Razak, A., & Sumarmin, R. (2021). Phylogenetic Analysis of *Rasbora* spp. Based on the Mitochondrial DNA COI gene in Harapan Forest. *Jurnal Biologi Tropis*, 21(1):89-94.
- Suprianto, & Budiarsa, I. M. (2021). Analisis In Silico Protein Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) pada *Patagioenas fasciata monilis*. *Jurnal Sains dan Teknologi*, Vol.10 No 1 9-15.
- Suprianto, Budiarsa, I. M., & Dhafir, F. (2020). Struktur 3D protein struktural vp1 pada enterovirus A71 menggunakan swiss-model. *Bioeduscience*, Vol.04, No.01, 37-47.
- Sutanto, I. E. (2008). *Buku ajar parasitologi kedokteran universitas indonesia*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Tomlinson, S. M., Malmstorm, R. D., & Watowich, S. J. (2009). New Approaches to Structure-Based Discovery of Dengue Protease Inhibitors. *Infection Disorders-Drug Targets*, 9(3):327-43.
- Trapsilowati, W., & Widiarti. (2013). Evaluasi Implementasi Kebijakan Penanggulangan Demam Berdarah Dengue di Kabupaten Pati (Evaluation Study Of Policy Implementation Of Dengue Haemorrhagic Fever Prevention In Pati Regency). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 305-312.

- Trott, O., & Arthur, J. O. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem*, 31(2):455-461.
- Utama, A. (2004, Februari 28). DENGUE, Permasalahan dan Solusinya. Retrieved from Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI): <http://lipi.go.id/berita/dengue-permasalahan-dan-solusinya/392>.
- Whitehead, S., Blaney, J., Durbin, A., & Murphy, B. (2007). Prospects for a dengue virus vaccine. *Natural Publishing Group*, 5, 518-526.
- Wiwanitkit, S., & Wiwanitkit, V. (2015). Acute viral hemorrhage disease: a summary on new viruses. *Journal of Acute Disease.*, 277-279.
- World Health Organization (WHO). (2009) *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: new edition*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>
- World Health Organization (WHO). (2020). Dengue and severe dengue. World Health Organization.
- Yap, T. L., Xu, T., Chen, Y. L., Malet, H., Egloff, M. P., Canard, B., *et al.* (2007). Crystal structure of the dengue virus RNA-dependent RNA polymerase catalytic domain at 1.85-angstrom resolution. *J Virol*, 81(9), 4753-65.
- Yasin, S. A., Azzahra, A., Ramadhan, N. E., & Mylanda, V. (2020). Studi Penambatan Molekuler dan Prediksi ADMET Senyawa Bioaktif Beberapa Jamu Indoensia Terhadap SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). *Berkala Ilmiah Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 7(2): 24-41.
- Zou, G., Chen, Y. L., Dong H., Lim, C. C., Yap, L. J., Yau, Y. H., . . . Shi, P. Y. (2011). Functional analysis of two cavities in flavivirus NS5 polymerase. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 286, No. 16, 14362-14372.
- Zuo, Z., Liew, O. W., Chen, G., Chong, P. C., Lee, S. H., Chen, K., *et al.* (2009). Mechanism of NS2B-mediated activation of NS3pro in Dengue Virus: Molecular dynamics simulation and bioassays. *Centre for Biomedical & Life Sciences*, 83(2), 1060-70.