

Abstract. *The SARS-CoV-2 virus which is the cause of the COVID-19 pandemic since the end of 2019 has undergone many mutations that gave rise to several variants of concern (VOC) with higher transmission, virulence, and ability to evade the immune system than the initial variant (wild-type). Until now, there are four variants included in the VOC of the virus, namely alpha, beta, gamma and delta variants. The increased transmission and virulence of these VOCs were associated with mutational changes in the spike protein, which is the structure of the virus that plays a role in binding to host cells. In this article, we conduct a literature review on VOCs from the SARS-CoV-2 virus related to mutations that occur and their impact on the viral binding process. To gain an understanding of the impact of mutations in these variants, we also reviewed the structure of the spike protein and the process of viral entry into host cells.*

Keywords: *viral mutation, variants of concern (VOC), COVID-19, SARS-CoV-2.*

Hartono

*Universitas Negeri Makassar
Indonesia*

Yenni Yusuf

*Universitas Hasanuddin
Indonesia*

Tinjauan Molekuler dan Epidemiologi Mutasi pada Virus SARS-CoV-2

Hartono

Yenni Yusuf

Abstrak. *Virus SARS-CoV-2 yang merupakan penyebab pandemi COVID-19 sejak akhir tahun 2019 telah mengalami banyak mutasi yang memunculkan beberapa variants of concern (VOC) dengan penularan, virulensi, dan kemampuan menghindari sistem imun yang lebih tinggi daripada varian awal (wild-type). Hingga kini terdapat empat varian yang termasuk dalam VOC virus tersebut yaitu varian alfa, beta, gamma, dan delta. Peningkatan transmisi dan virulensi pada VOC tersebut dikaitkan dengan perubahan mutasi pada protein spike yang merupakan struktur dari virus yang berperan dalam pengikatan dengan sel host. Pada artikel ini kami melakukan literature review mengenai VOC dari virus SARS-CoV-2 terkait mutasi yang terjadi dan dampaknya pada proses pengikatan virus. Untuk mendapatkan pemahaman terkait dampak dari mutasi di berbagai varian tersebut, kami juga mereview struktur dari protein spike dan proses entry virus ke dalam sel host.*

Kata Kunci: *mutasi virus, variants of concern (VOC), COVID-19, SARS-CoV-2*

Pendahuluan

Pada umumnya semua virus berevolusi dan bermutasi sepanjang waktu (Duffy, 2018) termasuk Virus *severe acute respiratory syndrome* (SARS-CoV-2) yang merupakan penyebab pandemi COVID-19. Sejak munculnya pertama kali di Wuhan China, mutasi pada virus ini bisa terjadi satu sampai dua kali dalam setiap bulan (Zhu, et al, 2020) & (Santos & Passos, 2021). Mutasi terjadi karena adanya perubahan urutan asam nukleat yang disebabkan oleh penyisipan, penghapusan, penggantian, atau penataan ulang basa (nukleotida). Tidak semua mutasi bisa menyebabkan perubahan fenotif pada suatu organisme. Mutasi yang tidak mengubah fenotipe organisme dikenal sebagai mutasi diam (*silent mutation*) yang terjadi karena perubahan urutan basa pada materi genetik tidak menyebabkan adanya perubahan urutan asam amino pada tingkat protein. Sementara mutasi yang lain dapat menghasilkan protein baru atau mengubah fenotipe organisme (Duffy, 2018). Walaupun virus SARS-CoV-2 bermutasi lebih lambat dibandingkan banyak virus RNA lainnya karena adanya aktivitas *proofreading* pada virus tersebut, telah muncul beberapa varian dari virus tersebut yang menyebar cukup luas. Berdasarkan dampak klinis dan epidemiologinya, yaitu adanya peningkatan transmisi, virulensi, dan kemampuan untuk menghindari imunitas yang terbentuk dari vaksinasi, beberapa varian digolongkan sebagai *variants of concern* (VOC). Ada 4 VOC hingga Juni 2021, yaitu varian B.1.1.7, B.1.351, P.1, dan B.1.617.2, yang masing-masing oleh WHO telah dilabel sebagai varian alfa, beta, gamma, dan delta (WHO, 2021). Pada strain alfa, beta, dan gamma terjadi mutase mutasi substitusi N501Y pada

protein yang berikatan dengan reseptor sel *host* ditambah mutasi lainnya.

Dalam artikel ini, kami akan membahas bagaimana *cell entry* dari virus pada strain *wild-type* dan struktur protein *Spike* (S) dan bagaimana perubahan yang terjadi pada struktur tersebut akibat mutasi-mutasi yang terjadi pada VOC yang telah diidentifikasi. Kami menunjukkan bahwa perubahan susunan dari protein S merupakan kunci dari peningkatan transmisi dan virulensi dari varian-varian tersebut.

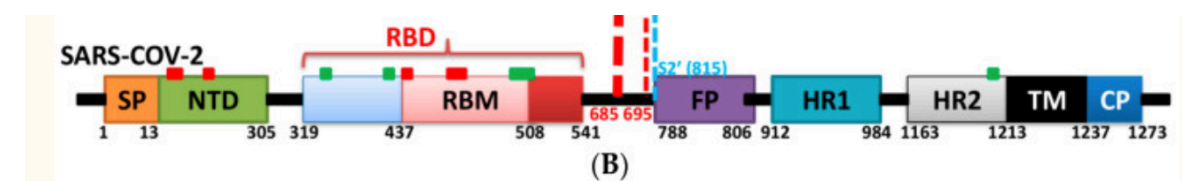
Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ilmiah ini adalah metode kajian pustaka (*literature review*). Kami menelusuri berbagai literatur yang relevan dengan masalah yang dikaji yaitu fenomena mutasi pada virus SARS-CoV-2 dan varian yang ditimbulkan, dengan menggunakan kata kunci “mutasi SARS-CoV-2”, “*variants of concern* (VOC)” dan “B.1.1.7”, atau “B.1.351”, atau “P.1”, atau “B.1.671.2”. Data dan informasi yang terkumpul diseleksi sehingga diperoleh data dan informasi ilmiah yang dibutuhkan dan selanjutnya disusun dalam sub pokok bahasan, yaitu mekanisme sel entry dari virus SARS-CoV-2 dan berbagai VOC sebagai hasil dari mutasi.

Hasil dan Pembahasan

Mekanisme cell entry SARS-CoV-2

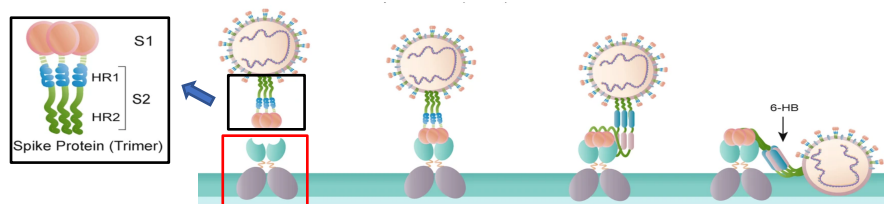
Protein S adalah protein struktural yang terletak pada permukaan virus (*envelope*) dan berperan dalam mengikat protein reseptor *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada sel *host* untuk menginisiasi terjadinya fusi membran sebagai tahap awal dari proses infeksi. Reseptor ACE2 umumnya terdapat di sel paru, usus, jantung dan ginjal (Huang Y, 2020). Protein S, yang tersusun atas 1273 asam amino, terdiri dari domain S1 dan S2 (Zhu, et al, 2020). Domain S1 yang memediasi perlekatan reseptor ACE2 dibagi ke dalam 2 sub domain, yaitu N-terminal dan C-terminal yang merupakan *receptor-binding domain* (RBD) (Gambar 1). Domain S2 terdiri dari *fusion peptide*, *heptad repeat*, *transmembrane*, dan *cytoplasmic domain* (Hatmal, et al, 2020).



Gambar 1. Struktur dari protein *spike* SARS-CoV-2. Garis putus-putus vertikal merah: tempat pemotongan antara domain S1 dan S2 (S1/S2); garis putus-putus vertikal biru merupakan pemotongan S2 (S2'/FP). FP: *fusion peptide*; HR: *heptad repeat*; TM: *transmembrane domain*, CP: *cytoplasmic domain*. Kotak kecil berwarna merah dan hijau menunjukkan regio konservasi yang paling sedikit dan paling banyak (Hatmal, et al, 2020)

Proses *entry* dimulai dengan pengikatan S1 melalui RBD yang kemudian diikuti dengan pemotongan sub-unit S1 dan S2 dari protein S menyebabkan terjadinya fusi antara membran sel dengan membran virus dan pelepasan genom virus ke dalam sel *host* (Gambar 2) (Huang, et al, 2020). Pemotongan protein S1/S2 oleh furin-like protease merupakan salah satu mekanisme penting pada proses *cell entry*, karena setelah pemotongan tersebut, *fusion peptide* teraktivasi, mengalami perubahan konformasi, dan masuk ke dalam membran sel *host*. Menurut Tang (2021) bahwa terdapat kemungkinan perbedaan residu yang berinteraksi dengan reseptor dalam proses pengikatan sehingga terdapat perbedaan afinitas pengikatan. Pemotongan pada S1/S2

memerlukan furin-like protease sedangkan pada tempat pemotongan ke-3 (S') diperlukan *transmembrane protease serin 2* (TMPRSS2) (Zhu, 2020).

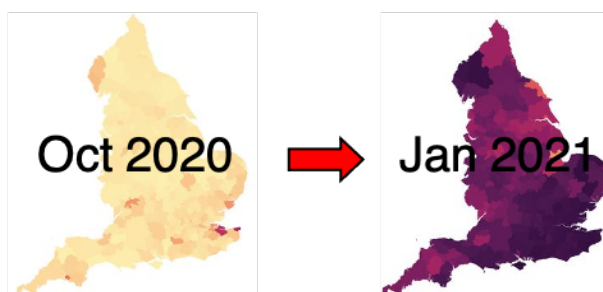


Gambar 2. Mekanisme pengikatan virus SARS-CoV-2 dengan Reseptor Sel *Host*. Protein Spike Dari Virus (Persegi Hitam) Berikatan dengan ACE2 Reseptor Pada Sel *Host* (Persegi Merah) (Huang, et al, 2020)

Varian B.1.1.7 (varian alfa)

Pada tanggal 14 Desember 2020, pemerintah Inggris melaporkan adanya varian baru dari virus SARS-CoV-2, yaitu strain B.1.1.7. Varian B.1.17 yang pertama kali muncul di daerah Kent, UK, pada bulan September 2020 menyebar dengan cepat dan menjadi strain SARS-CoV-2 yang dominan di Inggris (Gambar 3) (Davies NG, et al, 2021). Terhitung sejak bulan September sampai Desember 2020, strain ini menjadi penyebab hampir 60% kasus aktif COVID-19 di Inggris (Iacobucci, 2021). Saat ini varian B.1.1.7. telah menyebar ke hampir lebih dari 100 negara di dunia (Davies, et al, 2021). Di Indonesia, sejak Januari 2021 telah ditemukan kasus infeksi COVID-19 oleh varian B.1.1.7 di beberapa provinsi yaitu Jawa Barat, Sumatera Selatan, dan Kalimantan Timur (Rendana & Idris, 2021). Karena persebarannya yang sangat cepat maka strain ini menjadi strain yang pertama kali ditetapkan sebagai VOC dari SARS-CoV-2 (VOC-202012/01). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, persebaran varian ini tidak bergantung dari lokasi geografis, jenis kelamin, usia, dan status sosial ekonomi (Iacobucci, 2021).

Varian B.1.1.7 secara statistik 43-90% lebih mudah menular dibanding varian lama (Davies, et al, 2021). Secara klinis, varian ini juga menyebabkan peningkatan resiko kematian dibanding dengan varian lama virus penyebab SARS-COV2, terutama pada pasien usia lanjut (Iacobucci, 2021). Davies et al (2021) melaporkan bahwa analisis data dari 2.245.263 kasus positif SARS-CoV-2 dan 17.425 kasus kematian COVID-19 dari bulan September 2020 sampai Februari 2021 di Inggris menghasilkan estimasi peningkatan resiko kematian sebesar 55% akibat varian ini dibandingkan dengan SARS-CoV-2 strain *wild-type*.



Gambar 3. Persebaran dari Varian B.1.1.7 di Inggris Sejak Oktober 2020 Hingga Januari 2021 (Davies, et al, 2021)

Peningkatan kemampuan penularan dari varian B.1.17 yang disebut juga 501Y.V1 ini dihubungkan dengan banyaknya mutasi yang terjadi pada virus tersebut (Davies, et al, 2021) & (Wang, et al, 2021). Varian ini mengalami 23 mutasi di mana delapan mutasi terjadi di gen *spike*, di samping mutasi D614G, delesi (Δ H69/ Δ V70 dan Δ Y144) pada N-terminal, substitusi N501Y di RBD dan substitusi P681H di dekat lokasi pemotongan S1/S2 (Wang, et al, 2021). D614G

merupakan perubahan asam amino aspartat ke glisin di posisi 614 protein S yang memediasi entri dari virus sehingga terjadi peningkatan afinitas dengan reseptor ACE-2 (Ogawa, et al, 2020) & (Ozono, et al, 2021). Delesi $\Delta H69/\Delta V70$ pada *spike* menyebabkan kemampuan menghindari sistem imun pada pasien-pasien *immunocompromised* dan juga menyebabkan kegagalan deteksi gen *spike* pada PCR akibat perubahan pada sekuen nukleotida dari gen target yang dikenal sebagai *spike* (S) *gene target failure* (SGTF). Sementara itu, pada mutasi N501Y terjadi penggantian asam amino dari asparagin (N) ke tirosin (Y) pada urutan asam amino ke-501 yang berlokasi di RBD sehingga meningkatkan afinitas virus dengan reseptor ACE-2 (Davies NG, et al, 2021) yang berdampak pada peningkatan transmisi dari virus tersebut (Santos & Passos, 2021) & (Davies, et al, 2021). Yang terakhir, mutasi P681H disebabkan oleh substitusi asam amino prolin menjadi histidin pada posisi 681 yang menyebabkan perubahan bentuk protein S sehingga memudahkan enzim TMPRSS2 untuk mencapai dan memotong bagian protein S yang menjadi targetnya yang juga meningkatkan kemampuan transmisi dari strain virus tersebut.

Varian B.1.351 (varian beta)

Varian ini pertama kali muncul di provinsi *Eastern Cape* Afrika Selatan, setelah gelombang epidemi pertama yang kemudian menyebar dengan cepat ke provinsi *Western Cape* pada akhir tahun 2020 (Tegally, et al, 2020). Dibandingkan dengan tipe *wild-type*, varian ini lebih resisten terhadap netralisasi dengan menggunakan plasma konvalesens dan serum dari orang-orang yang telah divaksin (Wang, et al, 2021). Dilaporkan bahwa efikasi vaksin ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca) terhadap varian ini hanya sebesar 10% (Madhi, et al, 2021) & (Eyal, et al, 2021).

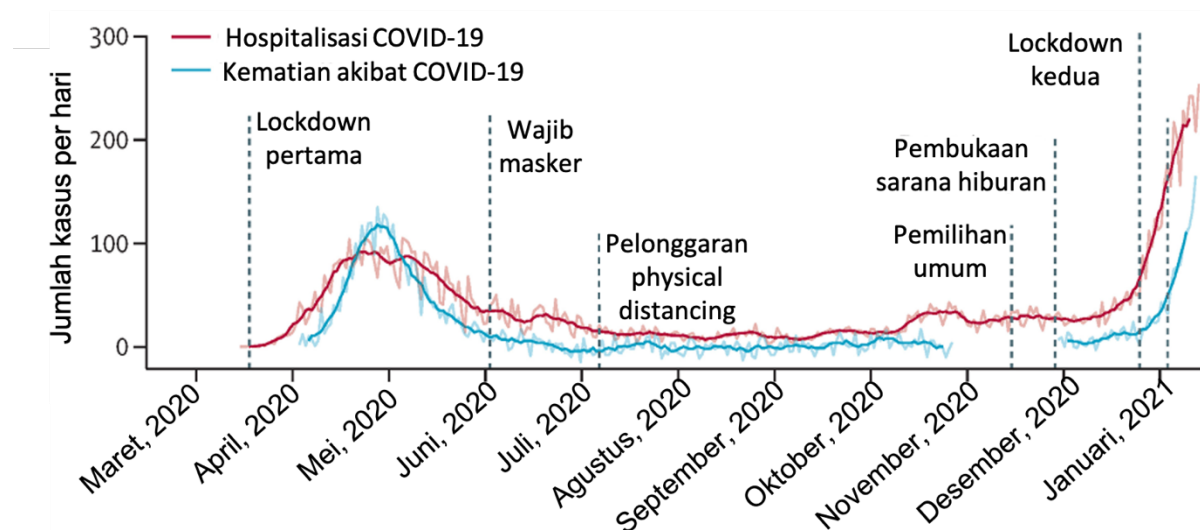
Sama dengan varian alfa, mutasi N501Y juga terjadi pada varian B.1.351, sehingga varian ini disebut juga sebagai strain 501Y.V2 (Wang, et al, 2021). Secara total varian ini mengandung sembilan mutasi pada gen protein S sebagai tambahan dari mutasi D614G termasuk mutasi beberapa kelompok gen ($\Delta 242$ - $\Delta 244$ and R246I) pada NTD, 3 substitusi pada RBD (K417N, E484K and N501Y) dan satu substitusi di sekitar lokasi pemotongan S1/S2 (A701V) (Wang, et al, 2021). Dibandingkan varian alfa, varian ini resisten terhadap lebih banyak antibodi monoklonal NTD dan RBD. Demikian pula kemampuan netralisasi oleh serum dari penerima vaksin Moderna ataupun Pfizer lebih kecil dibanding dengan varian B.1.17 (Wang, et al, 2021) & (Eyal, et al, 2021). Uji laboratorium menunjukkan bahwa kontributor utama resistensi varian ini terhadap netralisasi adalah mutasi E484K, yaitu substitusi glutamat menjadi lisin di posisi asam amino ke-484 (Wang, et al, 2021).

Varian P.1 (varian gamma)

Varian ini pertama kali dilaporkan pada gelombang kedua epidemi COVID-19 di Manaus Brazil pada akhir tahun 2020 hingga awal tahun 2021 (Faria, et al, 2021). Peningkatan kasus terjadi walaupun hasil studi seroepidemiologi menunjukkan lebih dari 70% penduduk telah memiliki imunitas terhadap virus SARS-CoV-2 (Gambar 4) (Sabino, et al, 2021). Secara klinis, terjadi peningkatan resiko kematian akibat COVID-19 sebesar 1.2 hingga 1.9 dibanding periode sebelum kemunculan varian P.1. Namun, estimasi tersebut belum dapat dipastikan apakah akibat kemunculan varian P.1 atau karena kurangnya akses ke pelayanan kesehatan akibat sistem pelayanan kesehatan yang tidak mampu menanggulangi peningkatan kasus yang terjadi (Faria, et al, 2021).

Varian ini dikenal dengan strain 501Y.V3 yang mengalami total 17 mutasi dengan sepuluh mutasi pada protein S yaitu L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, dan T1027I. Tiga di antaranya berlokasi di RBD, yaitu K417T, E484K, dan N501Y (20, 22). Selain itu, terdapat 3 delesi, 4 mutasi sinonimous dan insersi 4 pasang basa (Faria, et al, 2021). Sama dengan dua varian sebelumnya, adanya mutasi pada RBD menyebabkan peningkatan afinitas pengikatan virus terhadap reseptor ACE-2. Pengikatan afinitas ini menyebabkan kurangnya kemampuan netralisasi virus oleh antibodi yang terbentuk sehingga walaupun tingkat seroprevalensi sudah

cukup tinggi, peningkatan kasus tetap terjadi. Sama dengan varian beta, penurunan netralisasi antibodi diperkirakan karena adanya mutasi E484K (Faria, et al, 2021).



Gambar 4. Lonjakan Kasus Kedua di Manaus, Brazil Pada Awal Tahun 2021 Akibat Varian P.1 (Sabino, et al, 2021)

Varian B.1.617.2 (varian delta)

Varian ini pertama kali muncul sekitar April 2021 sebagai gelombang ke-4 epidemi COVID-19 di India. Varian ini memiliki 12 mutasi pada protein S, namun tidak termasuk mutasi pada posisi 501 seperti pada VOC yang lain (Wall, et al, 2021). Oleh WHO varian ini disebut sebagai varian delta. Dilaporkan bahwa pada varian ini terjadi penurunan netralisasi virus oleh serum dari orang-orang yang telah terinfeksi varian B.1.17 ataupun varian P.1. (Mulligan, et al, 2020). Netralisasi oleh antibodi post vaksin juga menurun terutama pada pasien-pasien berusia lanjut (Wall, et al, 2021). Selain itu, juga dilaporkan penurunan sensitivitas terhadap plasma konvalesens pada varian ini (Planas, et al, 2021).

Varian ini juga disebutkan memiliki tingkat penyebaran yang lebih tinggi dibanding varian alfa. Varian delta kini telah menyebar ke UK di daerah yang memiliki cakupan vaksinasi COVID-19 yang cukup tinggi yaitu sebesar 64-67 % dan kini mendominasi infeksi COVID-19 di negara tersebut, menggantikan varian alfa, dengan tingkat hospitalisasi yang tinggi (Iacobucci, 2021) & (Torjesen, 2021). Varian ini menyebar cepat melalui sekolah-sekolah dan sebagian besar infeksi terjadi pada anak usia 7-11 tahun, dan juga pada orang-orang yang menolak vaksinasi walaupun mereka *eligible* untuk divaksin (Torjesen, 2021).

Kesimpulan

Variants of concern dari virus SARS-CoV-2 mengalami berbagai mutasi pada protein *spike*, termasuk pada *receptor-binding domain* yang menyebabkan peningkatan afinitas dengan reseptor ACE-2 sehingga terjadi peningkatan virulensi dari virus dan transmisinya. Karena itu, pencegahan dari transmisi varian ini sama dengan pencegahan dari varian *wild-type* yaitu kedisiplinan dalam mengikuti prosedur kesehatan yang dikenal sebagai 3M yaitu memakai masker, menjaga jarak, dan menjaga higienitas tangan. Selain itu perlu peningkatan cakupan vaksinasi di masyarakat untuk mencapai *herd immunity* terhadap infeksi virus ini.

Referensi

- Chakraborty, S. (2021). Evolutionary and structural analysis elucidates mutations on SARS-CoV2 spike protein with altered human ACE2 binding affinity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 538, 97-103.
- Davies, N.G., Abbott, S., Barnard, R.C., Jarvis, C.I., Kucharski, A.J., & Munday, J.D. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 372 (6538)
- Davies, N.G., Jarvis, C.I., van Zandvoort, K., Clifford, S., Sun, F.Y., & Funk, S.(2021). Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. 593 (7858), 270-4.
- Duffy S. (2018). Why are RNA virus mutation rates so damn high?. *PLOS Biology*. 16 (8).
- Eyal, N., Caplan, A., Plotkin, S. (2021). COVID vaccine efficacy against the B.1.351 (“South African”) variant—The urgent need to lay the groundwork for possible future challenge studies. *Hum Vaccin Immunother*. 1-2.
- Faria, N.R., Mellan, T.A, Whittaker, C., Claro, I.M., Candido, D.d.S., & Mishra, S. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 372 (6544), 815.
- Hatmal, M.m.M., Alshaer, W., Al-Hatamleh, M.A.I., Hatmal, M., Smadi, O., & Taha, M.O. (2020). Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. *Cells*. 9 (12),2638.
- Hirotsu, Y., Omata, M. (2021). Discovery of SARS-CoV-2 strain of P.1 lineage harboring K417T/ E484K / N501Y by whole genome sequencing in the city, Japan. *medRxiv*. 02 (24), 21251892.
- Huang, Y., Yang, C. Xu X-f, Xu W., * Liu S-w. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 41 (9), 1141-9.
- Iacobucci, G. (2021). Covid-19: Are high rates of B.1.617.2 linked to vaccine hesitancy? *BMJ*. (373), 1345.
- Iacobucci, G. (2021). Covid-19: New UK variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *BMJ*. 372 (230).
- Madhi, S.A., Baillie, V., Cutland, C.L., Voysey, M., Koen, A.L, & Fairlie, L. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine*. 384 (20), 1885-98.
- Mulligan, M.J., Lyke, K.E., Kitchin, N., Absalon, J.A-OX., Gurtman, A., & Lockhart S. (2020). *Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults*.
- Ogawa, J., Zhu, W., Tonnu, N., Singer, O., Hunter, T., & Ryan, A.L. (2020). The D614G mutation in the SARS-CoV2 Spike protein increases infectivity in an ACE2 receptor dependent manner. *bioRxiv*. 07 (21), 214932.

Organization WH. Tracking SARS-CoV-2 variants (2021) [Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>].

Ozono, S., Zhang, Y., Ode, H., Sano, K., Tan, T.S, & Imai, K. (2021). SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nat Commun.* 12 (1), 848.

Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., & Rajah, M.M, (2021). Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. *bioRxiv.* 05 (26), 445838.

Rendana, M., Idris, W.M.R.(2021). New COVID-19 variant (B.1.1.7): Forecasting the occasion of virus and the related meteorological factors. *Journal of Infection and Public Health.*

Sabino, E.C., Buss, L.F., Carvalho, M.P.S., Prete, C.A., Jr., Crispim, M.A.E., & Fraiji NA. (2021). Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet.* 397(10273), 452-5.

Santos, J., Passos, G. (2021) *The high infectivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation.* *bioRxiv.*

Tang, T. J.J., Bidon, M.K., Straus, M.R, Daniel, S., & Whittaker, G.R. (2021) Proteolytic Activation of SARS-CoV-2 Spike at the S1/S2 Boundary: Potential Role of Proteases beyond Furin . *ACS Infect Dis.* 7 (2), 264-72.

Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., & Giandhari, J. (2020). Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv.* 12 (21), 20248640.

Torjesen, I. (2021). Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools. *BMJ.* (373), 1445.

Wall, E.C, W.u M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S., & Sawyer, C. (2021). Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet.* 397(10292), 2331-3.

Wang, P., Nair, M.S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., & Guo, Y. (2012). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 593 (7857), 130-5.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W. Li X., Yang, B., & Song, J.. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 382 (8), 727-33.

Hartono	Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Makassar E-mail: hartono@unm.ac.id
Yenni Yusuf	Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin E-mail: yenni.ys@gmail.com