

Studi Interaksi Antibodi Monoklonal ZV-2 dan ZV-48 terhadap Protein E (DIII) Virus Zika Secara In Silico

Ariza Priawan Hidayah, Amir Musadad Miftah, dan Taufik Muhammad Faqih
*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia*
email: priawan19@gmail.com, amir.musadad.miftah@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Using monoclonal antibodies as a therapy for a disease is one of the strategies developed in the world of health, because monoclonal antibodies are very specific to a particular molecule or pathogen and can bind it with good affinity. In a previous study by Haiyan Zhao et al., (2016) monoclonal antibodies as a candidate for inhibiting zika virus have been found, namely ZV-2 and ZV-48. The purpose of this study is to compare which is better between ZV-2 and ZV-48 based antibody-antigen docking methods. In this research, identification of interactions between ZV-2 and ZV-48 antibodies against E protein (DIII) of zika virus using PatchDock algorithm and further observed using Biovia Discovery Studio 2019 software. Based on the results of docking, ZV-2 and ZV-48 antibodies have binding affinity with the E protein (DIII) of 5KVD and 5KVE, the best results are shown ZV-2 antibodies with ACE scores -154.86 kJ/mol and -115.85 kJ/mol, respectively. While ZV-48 antibodies had ACE scores of -110.38 kJ/mol and 69.83 kJ/mol, respectively. Thus, ZV-2 antibodies are predicted to be a good candidate potential for inhibit the E protein (DIII) of zika virus.

Keywords: Monoklonal antibodies, in silico, antibodi-antigen docking, E protein, zika virus.

ABSTRAK: Menggunakan antibodi monoklonal sebagai terapi suatu penyakit merupakan salah satu strategi yang dikembangkan dalam dunia kesehatan, karena antibodi monoklonal bersifat sangat spesifik terhadap suatu molekul atau patogen tertentu dan dapat mengikatnya dengan afinitas yang baik. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Haiyan Zhao et al., (2016) telah berhasil ditemukan antibodi monoklonal sebagai kandidat penghambat virus zika yaitu ZV-2 dan ZV-48. Tujuan dari penelitian ini yaitu dapat membandingkan mana yang lebih baik antara ZV-2 dan ZV-48 berdasarkan penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen. Dalam penelitian ini dilakukan identifikasi terhadap interaksi yang terjadi antara antibodi ZV-2 dan ZV-48 terhadap protein E (DIII) virus zika menggunakan algoritma PatchDock dan diamati lebih lanjut menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2019. Berdasarkan hasil penambatan molekuler, kedua antibodi (ZV-2 dan ZV-48) memiliki afinitas pengikatan terhadap protein E (DIII) 5KVD dan 5KVE, hasil paling baik ditunjukkan antibodi ZV-2 dengan ACE score masing-masing -154,86 kJ/mol dan -115,85 kJ/mol, sementara antibodi ZV-48 memiliki ACE score masing-masing -110,38 kJ/mol dan 69,83 kJ/mol. Dengan demikian, antibodi ZV-2 diprediksi memiliki potensi hambatan yang lebih baik terhadap protein E (DIII) virus zika.

Kata Kunci: Antibodi monoklonal, in silico, penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen, protein E, virus zika.

1 PENDAHULUAN

Penyebaran penyakit merupakan salah satu ancaman bagi manusia, terutama penyakit menular yang dibawa oleh berbagai macam mikroba seperti bakteri, parasit dan virus. Virus zika (ZIKV) ditemukan pertama kali berada di tubuh monyet pada tahun 1947, di Hutan Zika, Uganda. Kemudian ditemukan pada manusia pada tahun 1952. Penyebaran virus zika terjadi lintas negara, hingga pada 1 Februari 2016, World Health Organization (WHO) menetapkan virus zika sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) (Rawal et al., 2016). Hingga saat ini telah dilaporkan kasus di berbagai negara, termasuk negara-negara di Asia Tenggara. Indonesia yang merupakan negara di wilayah tropis dan endemis demam berdarah dengue (DBD) berisiko tinggi terkena penyebaran virus zika. Lembaga eijkman telah mencatat, dari tahun 1981 hingga 2016 terdapat lima kasus virus zika ditemukan di Indonesia (Yuningsih, 2016).

Virus zika merupakan *Arthropod Borne Virus* (arbovirus) yang berasal dari family flaviviridae, genus *flavivirus* dengan vector nyamuk *Aedes aegypti*. Infeksi virus zika umumnya akan sembuh sendiri dalam waktu empat hingga tujuh hari. Manifestasi klinis yang timbul pada seseorang yang terinfeksi virus zika mirip dengan penyakit DBD, yaitu demam, sakit kepala, ruam, radang pada bagian mata, nyeri pada otot, serta nyeri pada persendian (Kemenkes, 2016). Namun Infeksi zika pada kehamilan dapat mengakibatkan komplikasi kehamilan seperti keguguran, lahir dengan kondisi sudah mati, dan kelahiran prematur. Infeksi virus zika selama kehamilan juga merupakan penyebab mikrosefali dan kelainan bawaan lainnya (WHO, 2018).

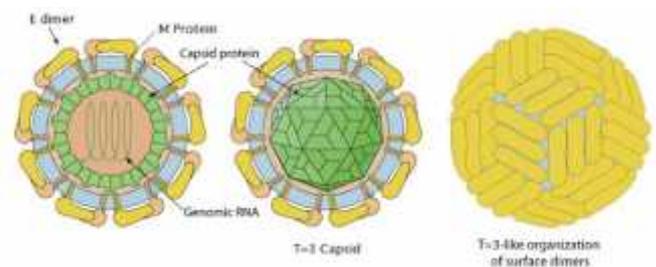
Fakta tersebut menunjukkan bahwa penyebaran virus zika merupakan ancaman yang serius, namun hingga saat ini masih belum ada pengobatan spesifik terhadap infeksi virus zika. Pengobatan yang dilakukan sejauh ini hanya berupa terapi terhadap gejala yang dialami seperti pemberian acetaminofen untuk mengatasi demam dan nyeri. Tidak ada vaksin atau terapi antivirus yang tersedia saat ini untuk virus zika (Rawal et al., 2016).

Protein E (DIII) atau envelope merupakan salah satu protein struktural penyusun dari virus zika. Protein E (DIII) merupakan protein virus zika yang telah diketahui berperan penting pada proses infeksi dan replikasi. Protein E (*envelope*) berperan

penting pada saat infeksi karena memediasi perlekatan virus dengan reseptor pada permukaan sel, oleh karena itu senyawa atau antibodi yang dapat menghambat proses ini berpeluang untuk dikembangkan sebagai antivirus untuk penanganan virus zika (Zhao et al, 2016).

Menggunakan antibodi monoklonal sebagai terapi suatu penyakit merupakan salah satu strategi yang dikembangkan dalam dunia kesehatan, karena antibodi monoklonal bersifat sangat spesifik terhadap suatu molekul atau patogen tertentu karena dapat mengikat target dengan afinitas yang sangat baik (Abbas et al., 2015). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Haiyan Zhao et al., (2016) telah berhasil ditemukan antibodi monoklonal sebagai kandidat penghambat virus zika yang diberi nama ZV-2 dan ZV-48. Sehubungan dengan hal tersebut maka permasalahan yang dapat dirumuskan dari penelitian ini adalah antibodi manakah antara ZV-2 dan ZV-48 yang lebih baik terhadap penghambatan virus zika secara *in silico* berdasarkan penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen. Tujuan dari penelitian ini yaitu dapat membandingkan mana yang lebih baik antara ZV-2 dan ZV-48 secara *in silico* berdasarkan penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen. Manfaat dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi jalan untuk perancangan alat deteksi virus zika dan terapi berbasis antibodi sebagai strategi pengendalian potensi penyebaran virus zika di Indonesia.

2 LANDASAN TEORI



Gambar 1. Morfologi virus zika (Krisna, 2016).

Virus zika adalah virus yang memiliki selubung dan berbentuk ikosahedral tidak bersegmen. Virus ini berisi nukleokapsid dengan diameter kira-kira 25-30 nm, dikelilingi oleh membran host yang berasal dari lapisan lemak yang mengandung protein envelope E dan M. Virus ini berukuran sekitar 40 nm. Virus Zika

merupakan salah satu jenis arbovirus dari family flaviviridae genus *flavivirus*. Virus ini memiliki hubungan yang sangat erat dengan arbovirus lainnya seperti dengue, demam kuning, janes encephalitis, dan west Nile virus (Aprilian & Zahra, 2017). Virus Zika adalah virus berantai tunggal *ribonucleic acid* (RNA) dengan ukuran genom sekitar 10,8 kilobase. RNA ditranslasikan menjadi poliprotein tunggal (panjangnya 3423 asam amino) mengkodekan 3 struktural protein (kapsid [C], pra-membran [prM], dan envelope [E]) dan tujuh protein non-struktural yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5 (Sirohi & Kuhn, 2017). Kapsid membentuk nukleokapsid ketika terikat dengan RNA, pra-membran membentuk kompleks dengan envelope untuk memfasilitasi pelipatan dan mencegah fusi prematur ke selaput inang, dan envelope merupakan protein yang membangun sebagian besar permukaan virus dan terlibat dalam pelekatan, pengikatan sel inang, fusi membran, dan endositosis (Zhao et al., 2016).

Siklus penyebaran dominan melibatkan nyamuk dengan vektor *Aedes aegypti*. Patogenesis virus zika pada manusia bermula pada kulit yang merupakan lokasi inokulasi yang menjadi tempat replikasi virus pertama. Kemudian dari kulit, virus ini menyebar ke kelenjar getah bening dan aliran darah yang kemudian berlanjut menjadi viremia (Barzon et al., 2016).

Tanda dan gejala penyakit virus zika pada umumnya menyerupai chikungunya dan demam berdarah. Setelah inkubasi tiga hingga 12 hari, Gejala yang paling sering terjadi diantaranya demam, nyeri sendi, merah mata, sakit kepala, dan ruam. Gejalanya biasanya berlangsung kurang lebih seminggu dan belum ada laporan kematian dari fase infeksi awal (Agumadu et al., 2018).

Studi *in silico* merupakan pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu dalam mendesain obat (Geldenhuys, 2006). Studi *in silico* dilakukan dengan *docking*, yang merupakan suatu prosedur komputasi untuk memprediksikan konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan yang merupakan molekul kecil atau protein lain. Dengan kata lain, molekuler docking mencoba untuk memprediksi struktur antarmolekul yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Dias, 2008).

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini akan dilakukan studi *in silico* antara bagian protein E (DIII) virus zika dengan antibodi ZV-2 dan ZV-48 dengan menggunakan metode penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen untuk menghitung afinitas ikatan dan memprediksi kemungkinan interaksi dari antibodi ZV-2 dan ZV-48 terhadap protein E (DIII) virus zika. Penelitian ini diawali dengan pencarian data aktivitas biologis, kemudian dilakukan pengunduhan struktur makromolekul protein E (DIII) virus zika yang membentuk kompleks dengan antibodi monoklonal ZV-2 dan ZV-48 pada website www.rcsb.org (Protein Data Bank) dengan kode PDB 5KVD dan 5KVE.

Tahap selanjutnya yaitu dilakukan preparasi dan identifikasi sisi aktif menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2019

Kemudian dilakukan proses penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen dengan menggunakan algoritma PatchDock (<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/>).

Penambatan molekuler ini dilakukan secara dua tahap, tahap pertama yaitu penambatan molekuler yang dilakukan terhadap antigen asalnya (ZV-2 dengan protein E 5KVD dan ZV-48 dengan protein E 5KVE) kemudian tahap kedua yaitu penambatan molekuler yang dilakukan secara silang (ZV-2 dengan protein E 5KVE dan ZV-48 dengan protein E 5KVD). Setelah itu dilakukan analisis hasil penambatan molekuler berdasarkan *Atomic Contact Energy* (ACE) *score* dan PatchDock *score*, kemudian divisualisasi menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2019

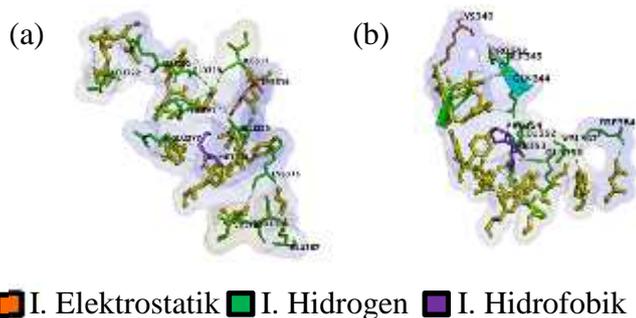
3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan dari penelitian yang dilakukan oleh Haiyan Zhao et al., (2016), telah berhasil ditemukan antibodi monoklonal penetralisir virus zika yang diberi nama ZV-2 dan ZV-48, Dari hasil penelitian tersebut diketahui bahwa antibodi ZV-2 dan ZV-48 dapat menghambat proses replikasi virus zika melalui ikatannya dengan protein E (DIII) yang merupakan bagian struktural dari virus zika yang mempunyai peranan penting pada proses replikasi. Protein E (*envelope*) berperan penting pada saat infeksi karena memediasi perlekatan

virus dengan reseptor pada permukaan sel (Zhao et al., 2016).

File 5KVD dan 5KVE yang telah diunduh merupakan file yang membentuk kompleks antara antibodi (ZV-2 dan ZV-48) dan antigen (protein E), oleh karena itu perlu dilakukan pemisahan terlebih dahulu sebelum dilakukan penambatan molekuler. Pemisahan dilakukan menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2019, dilakukan dengan cara menghapus molekul air yang terdapat pada struktur makromolekul agar tidak mengganggu proses analisis, setelah itu antibodi (ZV-2 dan ZV-48) dipisahkan tersendiri sebagai ligand dan protein E dipisahkan tersendiri sebagai receptor, kemudian disimpan dalam format file .pdb (Widodo, dkk., 2018).

Setelah dilakukan proses preparasi, kemudian dilakukan identifikasi terhadap situs pengikatan yang paling bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2019 (Kemmish et al., 2017).



Gambar 2. Sisi aktif protein E (DIII) terhadap antibodi (a) ZV-2 (b) ZV-48

Dari pencarian sisi aktif tersebut diperoleh hasil ZV-2 memiliki 26 ikatan, meliputi 5 ikatan elektrostatik (dengan Lys316 dan Glu329), 14 ikatan hidrogen (dengan Ala319, Lys373, Glu320, Glu367, Val364, Glu329, Glu377, Ile317, Thr327, Ile365, dan Leu322), dan 7 ikatan hidrofobik (dengan Leu322, Met375, Ala319, dan Lys326). Sementara ZV-48 memiliki 19 ikatan, meliputi 1 ikatan elektrostatik (dengan Lys340), 14 ikatan hidrogen (dengan Lys340, Gln350, Thr353, Ala343, Gln344, Leu352, Val347, Asp384, Pro342, dan Pro354), dan 4 ikatan hidrofobik (dengan Thr353, Pro 354, dan Val347). Berdasarkan hasil tersebut maka dapat diprediksi bahwa asam amino tersebut dapat berperan sebagai penyusun sisi aktif dari protein E (DIII)

terhadap antibodi (ZV-2 dan ZV-48) (Faqih dan Dewi, 2020).

Penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen dengan menggunakan algoritma PatchDock merupakan metode komputasi yang digunakan untuk menghitung afinitas ikatan, jenis ikatan, jarak atom, dan residu asam amino yang terlibat antara antibodi dengan antigen (Herman, 2019). Model dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan PatchDock score, kemudian kedua antibodi dibandingkan berdasarkan *Atomic Contact Energy* (ACE) *score* (Faqih dan Dewi, 2020). PatchDock *score* merupakan nilai komplementaritas bentuk geometris dari suatu sistem kompleks, sedangkan ACE *score* mendefinisikan afinitas pengikatan dari interaksi yang terjadi (Naumenko et al., 2016).

Data ACE *score* dan PatchDock *score* hasil penambatan molekuler dari antibodi monoklonal ZV-2 dan ZV-48 terhadap protein E (DIII) dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. ACE *score* dan PatchDock *score* hasil penambatan molekuler

Protein E (DIII)	Nama Antibodi	PatchDock <i>score</i>	ACE <i>score</i> (kJ/mol)
5KVD	ZV-2	13772	-154,86
	ZV-48	11520	-110,38
5KVE	ZV-2	14290	-115,85
	ZV-48	12854	69,83

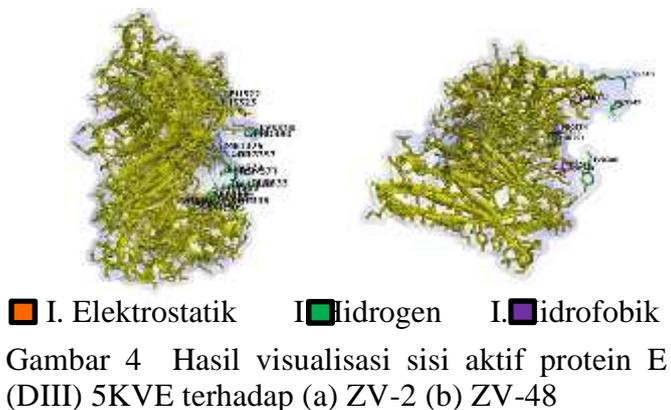
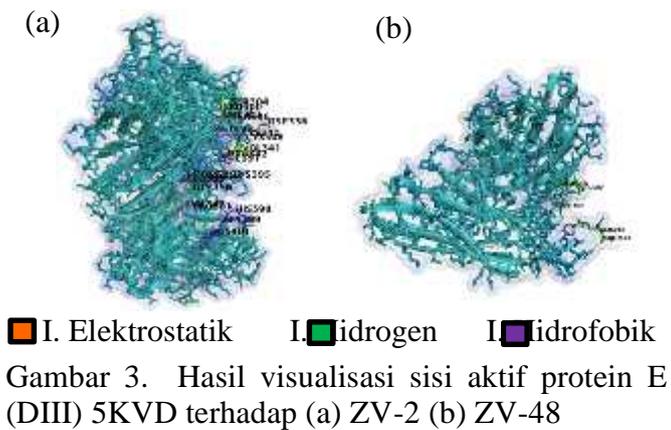
Dari **Tabel 1** diketahui bahwa pada protein E (DIII) 5KVD, antibodi ZV-2 memiliki ACE *score* sebesar -154,86 kJ/mol dengan PatchDock *score* sebesar 13772. Sementara antibodi ZV-48 memiliki ACE *score* sebesar -110,38 kJ/mol dengan PatchDock *score* sebesar 11520. Hal tersebut menunjukkan bahwa dari hasil penambatan dengan protein E (DIII) 5KVD, antibodi ZV-2 memiliki afinitas yang lebih baik karena memiliki ACE *score* lebih kecil dari antibodi ZV-48.

Kemudian pada protein E (DIII) 5KVE, antibodi ZV-2 memiliki ACE *score* sebesar -115,85 kJ/mol dengan Patchdock *score* sebesar 14290 sementara ZV-48 memiliki ACE *score* sebesar 69,83 kJ/mol dengan PatchDock *score* sebesar 12854 (**Tabel 1**). Hal tersebut menunjukkan bahwa dari hasil penambatan dengan protein E (DIII) 5KVE, antibodi ZV-2 memiliki afinitas yang lebih baik karena memiliki ACE *score* lebih

kecil, sementara ZV-48 memiliki ACE score yang positif. Nilai positif bisa disebabkan karena terdapat interaksi yang tidak diinginkan (*unfavorable bond*) antara antibodi ZV-48 terhadap protein E (DIII) 5KVE (Faqih dan Dewi, 2020).

Dari hasil penambatan molekuler yang telah dilakukan terhadap protein E (DIII) 5KVD dan 5KVE menunjukkan bahwa antibodi ZV-2 diprediksi memiliki afinitas yang lebih baik terhadap protein E (DIII) dibandingkan dengan antibodi ZV-48, karena semakin kecil nilai ACE score maka afinitas pengikatan antara antibodi dengan antigen semakin stabil begitu pula sebaliknya semakin besar nilai ACE score maka afinitas pengikatan antara antibodi dengan antigen semakin kurang stabil (Ruswanto, dkk., 2019).

Setelah diketahui afinitas pengikatannya, kemudian divisualisasi menggunakan *software* Biovia Discovery Studio 2019 untuk dilihat jenis ikatan, jarak atom, dan residu asam amino yang terlibat antara antibodi ZV-2 dan ZV-48 terhadap protein E virus zika. Hasil visualisasi dari kompleks antibodi-antigen dapat dilihat pada **Gambar 3** dan **Gambar 4**.



Dari **Tabel 1** diketahui bahwa pada protein E (DIII) 5KVD, antibodi ZV-2 memiliki afinitas yang lebih baik karena memiliki ACE score

sebesar -154,86 kJ/mol, sementara antibodi ZV-48 memiliki ACE score sebesar -110,38 kJ/mol. Hal ini sesuai dengan interaksi yang terjadi, antibodi ZV-2 memiliki 21 ikatan dengan protein E (DIII) 5KVD, meliputi 2 ikatan elektrostatik (dengan Lys395 dan Asp366), 8 ikatan hidrogen (dengan Leu300, Ser304, Gly356, Cys308, Val341, Met298, Ser306, dan Glu6), dan 11 ikatan hidrofobik (dengan His399, Val303, Lys340, Pro342, Val347, Pro354, Val391, Pro381, Leu352, Met298, dan His401). Sementara antibodi ZV-48 hanya memiliki 12 ikatan dengan protein E (DIII) 5KVD, meliputi 7 ikatan hidrogen (dengan Asp348, Ala343, Gln344, Leu352, dan Val347), dan 5 ikatan hidrofobik (dengan Pro354 dan Val437).

Sama halnya pada protein E (DIII) 5KVE, antibodi ZV-2 memiliki afinitas yang lebih baik karena memiliki ACE score sebesar -115,85 kJ/mol, sementara antibodi ZV-48 memiliki ACE score sebesar 69,83 kJ/mol (**Tabel 1**). Hal ini sesuai dengan interaksi yang terjadi, antibodi ZV-2 memiliki memiliki 19 ikatan dengan protein E (DIII) 5KVE, meliputi 2 ikatan elektrostatik (dengan Val303 dan Lys316), 12 ikatan hidrogen (dengan Ser304, Thr335, Arg357, Thr369, Glu370, Pro380, Ala333, Gly 337, Asn371, ser368, ser372), dan 5 ikatan hidrofobik (dengan Val303, Met375, Leu322, Pro151, dan Lys45). Sementara antibodi ZV-48 hanya memiliki 11 ikatan dengan protein E (DIII) 5KVE, meliputi 1 ikatan elektrostatik (dengan Asp348), 5 ikatan hidrogen (dengan Tyr386, Thr353, Lys340, dan Pro342), dan 5 ikatan hidrofobik (dengan Leu358, Pro354, Val355, dan Val347).

Dari hasil penambatan molekuler yang telah dilakukan, antibodi ZV-2 diketahui lebih baik dari ZV-48 karena memiliki nilai ACE score lebih kecil dan memiliki jumlah ikatan yang lebih banyak (Faqih dan Dewi, 2020). Hal ini mengindikasikan bahwa antibodi ZV-2 memiliki potensi hambatan lebih baik dengan ikatan lebih stabil terhadap protein E (DIII) virus zika daripada antibodi ZV-48. Interaksi antar molekul antibodi (ZV2 dan ZV-48) dengan antigen (protein E) secara keseluruhan terjadi melalui interaksi non kovalen, yaitu interaksi antar atom yang tidak terikat secara kovalen satu sama lain. Interaksi non kovalen seperti ikatan elektrostatik, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik menjadi komponen yang signifikan dalam mengatur

konformasi hubungan antara antibodi dan antigen. Ikatan-ikatan tersebut memiliki pengaruh dalam proses biologis karena kemampuannya untuk menstabilkan kompleks yang terbentuk antara antibodi dan antigen (Widodo, 2018). Ikatan antara antibodi dengan protein E (DIII) diharapkan dapat menghambat aktivitas protein dan proses replikasi virus zika.

4 KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan identifikasi dan evaluasi interaksi molekuler antara antibodi (ZV-2 dan ZV-48) terhadap protein E (DIII) virus zika secara *in silico*. Berdasarkan hasil penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen diperoleh hasil bahwa kedua antibodi (ZV-2 dan ZV-48) memiliki afinitas pengikatan terhadap protein E (DIII) 5KVD dan 5KVE, hasil paling baik ditunjukkan antibodi ZV-2 dengan ACE score masing-masing -154,86 kJ/mol dan -115,85 kJ/mol, sementara antibodi ZV-48 memiliki ACE score masing-masing -110,38 kJ/mol dan 69,83 kJ/mol. Dengan demikian, antibodi ZV-2 diprediksi memiliki potensi hambatan yang lebih baik terhadap protein E (DIII) virus zika.

SARAN

Diperlukan simulasi dinamika molekuler berbasis antibodi-antigen untuk mengkonfirmasi lebih lanjut terkait interaksi dan stabilitas ikatan antara antibodi ZV-2 dan ZV-48 terhadap protein E (DIII).

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., and Pillai, S. (2015). *Basic Immunology: Function and Disorders of the Immune System*, (5th Edition), Elsevier, Philadelphia.

Agumadu, V.C., and Ramphul, K. (2018). 'Zika Virus: A Review of Literature', *Cureus*, Vol. 10, No. 7: 1-5.

Apriliana, Ety dan Zahra, Aminah. (2017). Peningkatan Risiko Mikrosefali akibat Infeksi Virus Zika pada Kehamilan, *Majority*, Vol. 6, No. 2: 110-114.

Barzon, L., Trevisan, M., Sinigaglia, A., Lavezzo, E. and Palù, G. (2016). 'Zika virus: From pathogenesis to disease control', *FEMS Microbiol Lett*, Vol. 363, No. 18: 1–17.

Dias, Raquel and Walter, F.A.J. (2008). 'Molecular Docking Algorithms', *Current Drug Targets*, Vol. 9: 1040-1047.

Faqih, Taufik Muhamad dan Dewi, Mentari Lutfika. (2020). 'Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut sebagai Kandidat Inhibitor *Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE)*', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 7, No. 1: 76-82

Geldenhuys, W.J., Gaasch, Kevin E., Watson, M., Allen, David D., and Van der Schyf, Cornelis J. (2006). 'Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery', *DDT*, Vol. 11, No. (3/4): 127-132.

Kementerian Kesehatan RI. (2016). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Virus Zika*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.

Kemmish, H., Fasnacht, M., and Lisa, Y. (2017). 'Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools: Validation study', *Plos One*, Vol. 12, No. 5:1-26.

Krisna, Luh Ade Wilan. (2016). 'Zika Outbreak: What You Need to Know', *Meditory*, Vol. 4, No. 2: 134-144.

Naumenko1, A.M., Nyporko1, A.Y., Tsymbalyuk, O.V., Nuryshchenko, N.Y., Voiteshenko, I.S., and Davidovska1, T.L. (2016). 'Molecular Docking Of Nanosized Titanium Dioxide Material To The Extracellular Part Of GABA_B-Receptor', *Studia Biologica*, Vol. 10, No.. 3: 5-16.

Rawal, G., Yadav, S., and Kumar, R. (2016). 'Zika virus: An overview', *Journal of Family Medicine and Primary Care*, Vol. 5, No. 3: 523-527.

Ruswanto, Wulandari, W.T., Rahayu, S.S., Mardaningrum, R., dan Hidayati, N.D. (2019). 'Studi In Silico dan Bioaktivitas Senyawa Turunan N'-Benzoylisonicotinohydrazide (4-methyl, 4-chloro dan 3,5-dinitro) Pada Mycobacterium Tuberculosis (H37RV) Bakteri Gram Positif Serta Bakteri Gram Negatif', *Pharmacoscript*, Vol. 2, No. 1: 37-48.

Sirohi, D., and Khun, R.J. (2017). 'Zika Virus Structure, Maturation, and Receptors', *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 216, No. 10: 935-944.

- Widodo, H.S., Murti, T.W., Agus, A., dan Widodo. (2018). 'Mengidentifikasi Peptida Bioaktif Angiotensin Converting Enzymeinhibitor (ACEi) dari Kasein Susu Kambing dengan Polimorfismenya Melalui Teknik In Silico', *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, Vol. 7, No. 4: 180-185.
- World Health Organization. (2018). Zika Virus, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>, diakses pada 17 Januari 2019.
- Yuningsih, Rahmi. (2016). 'Mewaspadaikan Ancaman Virus Zika di Indonesia', *Pusat Penelitian Badan Keahlian DPR RI*, Vol. 8, No. 3: 9-12.
- Zhao, Haiyan, Fernandez, E., Dowd, K.A., Pierson, T.C., Diamond, M.S. and Fremont, D.H. (2016). 'Structural Basis of Zika Virus-Specific Antibody Protection', *Cell*, Vol. 166: 1-12.