

Ulasan tentang *Coronavirus*: Sebagai Agen Penyakit pada Hewan dan Manusia

(A Review on Coronaviruses: The Infectious Agent in Animals and Human)

NLP Indi Dharmayanti dan D Nurjanah

Departemen Virologi, Balai Besar Penelitian Veteriner

Kontributor utama: NLP Dharmayanti; alamat email: nlpdharmayanti@gmail.com

(Diterima 24 Februari 2020 – Direvisi 13 Maret 2020 – Disetujui 17 Maret 2020)

ABSTRACT

Coronavirus is a non-segmented, positive-stranded RNA virus with four main structural proteins, namely Spike (S), Membrane (M), Envelope (E), and Nucleocapsid (N) proteins. Coronavirus can cause diseases in the respiratory and digestive tract, as well as in central nervous system of animals and humans. There are four genera in the Orthocoronavirinae subfamily, including *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, and *Deltacoronavirus*. *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* are commonly found in mammals, while *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus* are found to infect birds and mammals. Until 2018, zoonoses coronaviruses consisted of SARS-CoV and MERS-CoV. Coronavirus became worldwide concern after it was identified as the cause of the pneumonia outbreak occurred at the end of 2019 in China. The coronavirus is associated with the fish market in Wuhan, then the disease is called COVID-19 (Coronavirus Infectious Diseases-19) caused by SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 has infected >1.6 million people around the world and until the end of March 2020, it caused more than 99.000 deaths including 3.512 cases with the total number of deaths to 306 in Indonesia. This paper discusses Coronavirus and scientific information related to Coronaviruses in which several variants are zoonoses.

Key words: Coronavirus, Zoonoses, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-2019

ABSTRAK

Virus corona merupakan virus RNA, yang tidak bersegmen, beruntai positif dengan empat protein struktural utama yaitu protein *Spike* (S), *Membrane* (M), *Envelope* (E) dan Nukleokapsid (N). Virus corona dapat menyebabkan penyakit pada saluran pernapasan, pencernaan dan sistem syaraf pusat pada hewan dan manusia. Terdapat empat genus di dalam subfamily Orthocoronavirinae di antaranya *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus*. *Alphacoronavirus* dan *Betacoronavirus* umumnya ditemukan pada mamalia, sedangkan *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* ditemukan dapat menginfeksi burung dan mamalia. Sampai dengan tahun 2018, virus corona yang bersifat zoonosis terdiri dari SARS-CoV dan MERS-CoV. Coronavirus menjadi perhatian dunia setelah diidentifikasi menjadi agen penyebab wabah pneumonia yang terjadi pada akhir tahun 2019 di China. Virus corona tersebut dikaitkan dengan hewan yang dijual di pasar ikan kota Wuhan, kemudian penyakitnya disebut COVID-19 (*Coronavirus Infectious Diseases-19*) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 telah menginfeksi >1,6 juta orang di dunia dan sampai akhir Maret 2020, virus ini menyebabkan lebih dari 99 ribu kematian termasuk 3.512 kasus di Indonesia dengan total angka kematian mencapai 306. Tulisan ini membahas tentang coronavirus secara keseluruhan terutama untuk memberi informasi ilmiah terkait virus corona yang diantaranya bersifat zoonosis.

Kata kunci: Coronavirus, Zoonosis, SARS-CoV, MERS-CoV, COVID-2019

PENDAHULUAN

Virus corona adalah virus RNA, yang tidak bersegmen, beruntai positif dan memiliki empat protein struktural utama yaitu protein *Spike* (S), *Membrane* (M), *Envelope* (E) dan Nukleokapsid (N). Terdapat empat genus di dalam subfamily Orthocoronavirinae yaitu *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus*. *Alphacoronavirus* dan *Betacoronavirus* secara umum menginfeksi mamalia,

sedangkan *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* dapat menginfeksi unggas, burung liar, babi, paus dan lumba-lumba (ICTV 2018). Virus ini dapat menyebabkan penyakit pada saluran pernapasan, pencernaan dan sistem saraf pusat pada hewan dan manusia. Beberapa di antaranya bersifat zoonosis seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), sedangkan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2)/COVID-19 masih

dalam penelitian lebih lanjut hingga saat ini (Ding et al. 2004; Memish et al. 2014; Chan et al. 2020a).

Virus corona menjadi perhatian dunia setelah diidentifikasi menjadi penyebab wabah pneumonia pada akhir tahun 2019 di China. Hingga akhir Maret 2020, SARS-CoV-2 setidaknya menyebabkan lebih 99 ribu kematian dari >1,6 juta kasus infeksi yang terkonfirmasi laboratorium di 210 negara termasuk 3,512 kasus infeksi di Indonesia dan 306 kasus di antaranya bersifat fatal (WHO 2020b). Berdasarkan karakterisasi genom, SARS-CoV-2 memiliki kedekatan tertinggi sekitar 80-96% dengan virus corona pada kelelawar yaitu *bat SARS-related coronavirus* dan SARS-CoV (Chan et al. 2020b).

Kejadian wabah SARS pada tahun 2002-2003, dan MERS pada tahun 2012 menunjukkan bahwa virus corona memiliki kemampuan menginfeksi manusia dan hewan domestik melalui hewan liar (transmisi interspesies). Hubungan antara faktor reseptor virus-inang dianggap bertanggungjawab dalam penentuan kisaran inang, tropisme jaringan dan transmisi interspesies. Tulisan ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah mengenai virus corona dan variannya yang bersifat zoonosis. Informasi tersebut sangat diperlukan dalam riset pengembangan kit diagnostik, obat antiviral dan vaksin di masa mendatang. Penelitian berkelanjutan mengenai ekologi virus dan hubungannya dengan transmisi virus pada manusia dan hewan juga diperlukan sebagai upaya dalam mengendalikan penyebaran infeksi lebih lanjut dan mencegah terjadinya risiko pandemi di masa depan.

GENOME CORONAVIRUS

Virus corona termasuk ke dalam *family* Coronaviridae dari *subfamily* Orthocoronavirinae. Terdapat empat genus *subfamily* Orthocoronavirinae yaitu *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* dan *Deltacoronavirus* (ICTV 2018). Virus corona memiliki *genome non-segmented* (+) RNA yang terbesar di antara virus RNA lain (27-32 kb) (Modrow et al. 2013; ICTV 2018). Hal tersebut menyebabkan virus corona mudah dalam mengakomodasi dan memodifikasi gen (Woo et al. 2010). Munculnya beberapa patogen virus corona pada manusia yang ditransmisikan oleh hewan menunjukkan bahwa virus ini memiliki kemampuan dalam menginfeksi dan teradaptasi secara trans-spesies. Virus corona memiliki empat protein struktural utama yaitu protein *Spike* (S), *Membrane* (M), *Envelope* (E) dan Nukleokapsid (N) (Fehr & Perlman 2015).

Protein *Spike* (S) virus corona memiliki tiga segmen yaitu ektodomain besar, *single-pass transmembrane anchor* dan *intracellular tail* pendek. *Trimer spike* glikoprotein adalah protein fusi tipe 1 yang berfungsi memediasi *attachment* pada reseptor

inang. Pada beberapa virus corona, protein S dengan berat ~150 kDa akan terbagi menjadi dua polipeptida yaitu S1 dan S2 oleh *furin-like protease* sel inang sehingga memungkinkan genome virus untuk masuk. Polipeptida S1 berperan dalam pengikatan virus dengan reseptor inang. Selanjutnya, S1 dibagi menjadi amino-terminal domain (S1-NTD) dan *carboxy-terminal domain* (S1-CTD). Fungsi dari CTD adalah sebagai *Receptor Binding Domain* (RBD) yang bertanggungjawab terhadap pengikatan ACE2 dan masuknya virus ke dalam sel. Dua residu asam amino dalam RBD yaitu 479 dan 487 memiliki peran penting dalam infeksi SARS-CoV yang dimediasi oleh ACE2 dalam transmisi virus dari luwak (*civet*) ke manusia. Sedangkan S2 virus corona berperan dalam proses fusi membran. Selain menjadi mediasi pengikatan, protein S memiliki peran dalam menentukan kisaran inang, tropisme jaringan dan penginduksi utama respon imun inang (Li 2016).

Protein membran (M) dengan berat molekul ~25–30 kDa memiliki tiga domain transmembran yaitu *N-terminal* ektodomain pendek, *triple-spanning transmembrane domain*, dan *C-terminal* endodomain. Protein ini dianggap berperan dalam pembentukan morfologi virus corona (Narayanan et al. 2000). Protein nukleokapsid (N) terdiri dari dua domain yaitu *N-terminal* dan *C-terminal* yang keduanya mampu mengikat RNA secara *in vitro* dengan mekanisme yang berbeda. Dua substrat RNA spesifik untuk protein N adalah *transcriptional regulatory sequences* (TRS) dan *genomic packaging signal*. Protein N juga dapat terikat pada *nsp3* yang merupakan komponen penting dari protein M dan kompleks replikasi. Protein N memiliki fungsi dalam membentuk ribonukleokapsid bersama dengan RNA, serta berfungsi dalam replikasi, transkripsi dan translasi virus (McBride et al. 2014).

Protein *Envelope* (E) dengan berat molekul ~8–12 kDa ditemukan sangat bervariasi meskipun dalam bentuk yang relatif sama. Protein E ditemukan dalam jumlah yang sedikit di dalam virion dan terdiri dari *N-terminal* ektodomain, *transmembran domain* (TMD) dan *C-terminal* endodomain serta memiliki aktivitas *ion-channel*. Protein E berperan dalam siklus hidup virus termasuk perakitan dan pelepasan virus, pembentukan amplop (*envelope*), serta dibutuhkan untuk viral patogenesis. Protein E juga ditemukan berinteraksi dengan protein lain dari virus corona dan protein sel inang (Schoeman & Fielding 2019). Protein *hemagglutinin-esterase* (HE) merupakan protein struktural tambahan yang ditemukan pada genus *Betacoronavirus lineage A* (subgenus *Embecovirus*). Sesuai dengan namanya, protein ini berperan sebagai hemagglutinin sehingga dapat terikat pada *sialic acid* glikoprotein permukaan dan memiliki aktivitas *acetyl-esterase*. Protein ini berperan dalam peningkatan

pemasukan virus (*viral entry*), penyebaran virus (*viral spread*) dan neurovirulensi (Fehr & Perlman 2015).

GEJALA KLINIS CORONAVIRUS PADA MANUSIA DAN HEWAN

Coronavirus pada manusia

Human coronavirus (HCoV) adalah virus corona yang ditemukan pada manusia dan beberapa di antaranya bersifat zoonosis (Gaunt et al. 2010). Hingga saat ini, terdapat tujuh HCoV yaitu 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV dan MERS-CoV adalah HCoV yang bersifat zoonosis dan dapat ditransmisikan antar manusia dengan patogenitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan HCoV pada umumnya, sedangkan SARS-CoV-2 masih dalam perdebatan apakah merupakan penyakit zoonosis (ECDC 2020). Virus HCoV-229E dan NL63 termasuk ke dalam genus Alphacoronavirus, sedangkan HCoV-OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 termasuk ke dalam genus Betacoronavirus (Gaunt et al. 2010; ICTV 2018; Gorbalenya et al. 2020).

Pada tahun 1962, HCoV-229E pertama kali dideteksi dengan genome 27.317 nukleotida, sedangkan HCoV-OC43 yang ditemukan pertama kali pada tahun 1967 memiliki genome 30.738 nukleotida. Virus HCoV-229E dan HCoV-OC43 menyebabkan flu yang secara umum terjadi pada manusia di musim dingin dan awal musim semi (Lau et al. 2012a; Modrow et al. 2013). Pada tahun 2004, HCoV-NL63 pertama kali diisolasi dari pasien anak-anak dengan gejala klinis pneumonia dan infeksi saluran pernapasan. Virus HCoV-NL63 memiliki genome 27.555 bp dengan konten G+C 34%. Virus HCoV-HKU1 yang memiliki genome 29.926 nukleotida dan konten G+C sebesar 32% diidentifikasi pertama kali pada tahun 2004 dari pasien dengan gejala pneumonia. Virus HCoV-229E, OC43, NL63, dan HKU1 umumnya menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas ringan pada manusia (Lau et al. 2012a; Modrow et al. 2013).

Coronavirus pada hewan domestik

Pada hewan kesayangan, virus corona dapat menginfeksi kucing dan anjing. *Feline coronavirus* (FCoV) adalah Alphacoronavirus pada kucing yang memiliki dua bentuk klinis berbeda yaitu *Feline Enteric Coronavirus* (FECV) yang dicirikan dengan infeksi saluran pencernaan ringan dan *Feline Infectious Peritonitis* (FIP) yang merupakan patotipe virulen dan hampir selalu berakibat fatal. Terdapat dua bentuk klinis FIP yaitu bentuk basah dengan manifestasi efusi abdominal dan bentuk kering yang dihubungkan

dengan gangguan pada sistem saraf seperti kejang, status mental dan perilaku abnormal, defisit saraf kranial, ataksia, tetraparesis dan hiperestesia (Fehr & Perlman 2015). *Canine enteric coronavirus* (CCoV) yang termasuk ke dalam genus Alphacoronavirus pertama kali ditemukan pada tahun 1971. Virus CCoV secara umum ditemukan menginfeksi anjing muda dengan gejala klinis diare ringan. Infeksi pada anjing muda biasanya bersifat fatal jika ditemukan adanya koinfeksi dengan penyakit lain seperti dengan *parvovirus* (Decaro et al. 2015). Anjing juga dapat terinfeksi oleh *canine respiratory coronavirus* (CRCoV) dari genus Betacoronavirus dengan gejala klinis batuk, bersin disertai leleran hidung hingga *bronchopneumonia* (Mitchell et al. 2013).

Pada hewan ternak, virus corona dapat ditemukan pada sapi, kuda, babi dan unggas. *Bovine coronavirus* (BCoV) pada sapi dan *Equine coronavirus* (ECoV) pada kuda termasuk ke dalam genus Betacoronavirus (ICTV 2018). Infeksi BCoV menyebabkan gangguan pada sistem pernapasan dan pencernaan yang diikuti dengan penurunan produksi dan reproduksi. Gejala klinis tersebut menyebabkan kerugian ekonomi yang signifikan baik pada industri sapi pedaging dan perah (Fehr & Perlman 2015). Pada tahun 1999 di USA, ECoV pertama kali diisolasi dari anak kuda berusia 2 minggu dengan gejala klinis diare. Virus ECoV menyebabkan gejala klinis berupa demam, gangguan pencernaan seperti diare dan kolik serta memiliki morbiditas yang bervariasi di antara 10-83% dengan mortalitas yang rendah (Fielding et al. 2015).

Babi dapat terinfeksi oleh beberapa spesies dari genus Alphacoronavirus, Betacoronavirus dan Deltacoronavirus. Spesies dari genus Alphacoronavirus yang dapat menginfeksi babi adalah *Transmissible Gastroenteritis Virus* (TGEV), *Porcine Epidemic Diarrhea Virus* (PEDV), *Porcine Respiratory Coronavirus* dan *Swine Acute Diarrhea Syndrome Coronavirus* (SADS-CoV). Dari genus Betacoronavirus adalah *Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus* (PHEV), sedangkan genus Deltacoronavirus adalah *Porcine Deltacoronavirus* HKU15 (PorCoV-HKU15) (ICTV 2018).

Virus TGEV dan PEDV menyebabkan gastroenteritis yang parah pada anak babi. Kerugian ekonomi diderita peternak babi karena diare dan dehidrasi dengan manifestasi nekrosis intestinal enterosit dan atrofi vili yang mengakibatkan tingginya morbiditas dan mortalitas. Pada hewan dewasa, PEDV menimbulkan diare ringan diikuti dengan muntah dan lesu (Niederwerder & Hesse 2018). Wabah oleh SADS-CoV yang dianggap berasal dari spesies kelelawar dari genus *Rhinolophus* menjadi penyebab kematian lebih dari 20 ribu babi muda pada empat peternakan babi di China (Zhou et al. 2018). Virus SADS-CoV menyebabkan gejala klinis diare akut,

muntah dan penurunan berat badan yang drastis pada anak babi sehingga menimbulkan kerugian yang signifikan pada industri peternakan babi. Mortalitas yang disebabkan oleh SARS-CoV pada anak babi di bawah umur 5 hari mencapai 90% (Zhou et al. 2018). Virus PHE-CoV pertama kali diisolasi dari babi muda pada tahun 1957 dengan gangguan klinis pada sistem pencernaan dan sistem saraf (Fehr & Perlman 2015), sedangkan PorCoV-HKU15 ditemukan pada babi muda dengan gejala klinis diare, mual, muntah, dehidrasi dan lesu (Niederwerder & Hesse 2018).

Gammacoronavirus pada hewan ternak terutama ditemukan menginfeksi unggas. *Virus Infectious Bronchitis* (IBV) menjadi salah satu agen penyakit yang berpengaruh pada industri perunggasan. Infeksi IBV terutama terjadi pada saluran pernapasan, organ reproduksi dan ginjal. Gejala klinis yang ditimbulkan oleh IBV bervariasi tergantung dari umur, patogenitas virus dan level imunitas (Guy 2020). Gejala klinis yang paling sering ditemui adalah gangguan pada sistem pernapasan seperti kesulitan bernapas, batuk, dan bersin disertai leleran hidung. Infeksi IBV umumnya diikuti dengan penurunan nafsu makan dan depresi yang berakibat pada penurunan berat badan. Pada sistem reproduksi, IBV menyebabkan penurunan produksi telur diikuti dengan penurunan kualitas telur. Bentuk nefritis dari IBV menyebabkan ayam mengalami depresi, peningkatan konsumsi air, diare dan penurunan berat badan secara drastis (Bande et al. 2016). Nekropsis pada ayam yang terinfeksi IBV menunjukkan gambaran pembesaran ginjal dan penumpukan urate pada ureter (Feng et al. 2017). *Turkey coronavirus* (TCoV) adalah *Gammacoronavirus* yang diidentifikasi pada tahun 1951. TCoV merupakan agen penyebab penyakit pencernaan akut pada kalkun yang bersifat sangat kontagius. Pada saluran reproduksi, infeksi TCoV menyebabkan penurunan kuantitas dan kualitas telur (ICTV 2018; Guy 2020).

Coronavirus pada hewan liar

Selain pada hewan domestik, virus corona juga dapat ditemukan pada hewan liar seperti kelelawar (*Bat coronavirus/BtCoV*), burung liar dan tikus. Wabah SARS pada tahun 2002-2003, MERS pada tahun 2012 menunjukkan bahwa virus corona memiliki kemampuan menginfeksi manusia dan hewan domestik melalui hewan liar, meskipun untuk COVID-19 masih dalam penelitian lebih lanjut (Ding et al. 2004; Memish et al. 2014; Chen et al. 2020b). Kelelawar merupakan satu-satunya mamalia dengan kemampuan terbang yang sangat baik, sehingga memiliki cakupan jarak migrasi yang lebih luas dibandingkan dengan mamalia darat (Teeling et al. 2005). Cakupan jarak migrasi kelelawar yang jauh dikaitkan dengan transmisi

berbagai penyakit di antaranya *Bat Lyssaviruses* (Rabies virus), *Henipaviruses* (virus Nipah dan Hendra), CoVs (SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV), dan *Filoviruses* (*Marburgvirus*, *Ebola virus*, dan *Mengla virus*) (Calisher 2015). Transmisi virus dari kelelawar ke manusia atau hewan lain dapat terjadi ketika kelelawar mengalami kondisi stress akibat beberapa hal seperti kerusakan habitat, dikandangkan bersama dengan hewan lainnya seperti yang terjadi di pasar hewan hidup (*bush meat*), infeksi sekunder dll. Dalam kondisi stres, kelelawar akan mengalami penurunan level antibodi dan respon imun bawaan yang menyebabkan terjadinya peningkatan replikasi dan *shedding* virus (Subudhi et al. 2019).

Mamalia laut seperti lumba-lumba (*Bottlenose dolphin*) dan paus (*Beluga whale*) dapat terinfeksi virus corona dari genus *Gammacoronavirus* (ICTV 2018). Tahun 2007, *Beluga Whale Coronavirus* (BWCoV-SW1) berhasil diidentifikasi pada paus dengan karakteristik gangguan pada sistem pernapasan dan penyakit akut pada organ hati dengan konsistensi merapuh. Secara histopatologi, organ hati tampak mengalami nekrosis multifokal (Mihindukulasuriya et al. 2008). Tahun 2014, ditemukan novel coronavirus pada *Bottlenose dolphin* yang diidentifikasi sebagai BCoV-HKU22 (Woo et al. 2014). Burung liar juga dapat terinfeksi oleh spesies virus corona dari genus *Deltacoronavirus* yaitu BuCoV-HKU11, ThCoV-HKU12, MunCoV-HKU13, WECOV-HKU16, SpCoV-HKU17, MRCOV-HKU18, NHCov-HKU19, WiCoV-HKU20, dan CMCoV-HKU21 (ICTV 2018; Woo et al. 2012b). Pada hewan pengerat seperti tikus, *Betacoronavirus* (*Mouse Hepatitis Virus*) dapat menyebabkan bentuk infeksi akut hingga kronis pada organ hati dan sistem saraf pusat (CNS) dengan manifestasi klinis berupa hepatitis, ensefalitis, dan encephalomyelitis (Eriksson et al. 2008; ICTV 2018).

Diversitas virus corona juga dihubungkan dengan keragaman spesies kelelawar. Kelelawar menjadi ordo mamalia terbesar kedua setelah rodensia. Jumlah kelelawar terhitung sekitar seperlima dari semua spesies mamalia atau mewakili 20% keragaman mamalia di seluruh dunia (Teeling et al. 2005; Anthony et al. 2017). Anthony et al. (2017) menyatakan bahwa setidaknya terdapat 3.204 virus corona di antara >1.200 spesies kelelawar di dunia dan beberapa di antaranya bersifat zoonosis seperti SARS-CoV dan MERS-CoV, sedangkan SARS-CoV-2 yang terjadi pada akhir tahun 2019 masih dalam penelitian lebih lanjut (Chen et al. 2014; Chan et al. 2020b). Di Indonesia terdapat sekitar 20% dari >1.200 spesies kelelawar di dunia, dengan jumlah lebih dari 200 spesies kelelawar (Suyanto 2001).

Beberapa spesies dari genus *Alphacoronavirus* yang dapat ditemukan di kelelawar yaitu BtCoV-HKU2, BtCoV-HKU8, *Miniopterus Bat Coronavirus*

1A dan 1B serta BtCoV-HKU10 (ICTV 2018). Virus BtCoV1 adalah *Alphacoronavirus* pertama yang ditemukan di Hong Kong dari tiga spesies kelelawar *Miniopterus* yang berbeda yaitu *Miniopterus magnate*, *Miniopterus pusillus* dan *Miniopterus schreibersii*. Virus ini dapat ditemukan baik pada sampel feses dan saluran pernapasan tanpa gejala klinis yang teramati. Lebih dari 50% sampel feses dari *M. pusillus* mengandung virus ini dibandingkan dengan sampel dari saluran pernapasan yang hanya sebesar 26% (Poon et al. 2005). Virus BtCoV-HKU8 juga ditemukan pada kelelawar *Miniopterus*. Virus BtCoV-HKU2 ditemukan pada spesies kelelawar *Rhinolophus sinicus* (*Chinese horseshoe*) di Hong Kong dan Guangdong. Kelelawar yang membawa virus ini tidak menunjukkan gejala klinis, namun virus dapat ditemukan pada sampel saluran pencernaan (Lau et al. 2007).

Pada surveilans tahun 2005-2010, virus BtCoV-HKU10 ditemukan pada kelelawar spesies *R. leschenaulti* (Megachiroptera) di Guangdong dan *Hipposideros pomona* (Microchiroptera) di Hong Kong. Tidak ditemukan gejala klinis pada kelelawar yang terinfeksi virus ini, namun spesies kelelawar *H. pomona* menunjukkan berat badan yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan kelelawar yang tidak terinfeksi. Beberapa BtCoV mungkin dapat menyebabkan infeksi akut yang menghasilkan penurunan berat badan pada spesies inangnya. Virus BtCoV-HKU10 hanya ditemukan pada sampel saluran pencernaan. Ditemukannya BtCoV-HKU10 pada *R. leschenaulti* dan *H. pomona* menunjukkan bahwa virus corona mampu bertransmisi secara efisien di antara subordo kelelawar yang berbeda (Lau et al. 2012b).

Bat Betacoronavirus memiliki lebih sedikit spesies inang dengan keragaman yang lebih rendah jika dibandingkan dengan *bat Alphacoronavirus*. Spesies *Bat Betacoronavirus* terdiri dari BtCoV-HKU3, BtCoV-HKU4, BtCoV-HKU5, dan BtCoV-HKU9 (ICTV 2018). *Rhinolophus* spp. (*R. sinicus*, *R. pusillus*, *R. macrotis*, dan *R. ferrumequinum*) yang menjadi *reservoir* sebagian besar Betacoronavirus pada manusia dilaporkan menjadi inang utama SARS-like CoV di China (Li et al. 2005; Lau et al. 2005). Virus BtCoV-HKU3 ditemukan pada sampel *R. sinicus* di Hong Kong, sedangkan BtCoV HKU9 pertama kali ditemukan pada *R. leschenaulti* di Guangdong dan *Hipposideros* sp. di Yunnan (Lau et al. 2010). Virus BtCoV-HKU4 ditemukan pada spesies kelelawar *Tylonycteris pachypus*, sedangkan BtCoV-HKU5 dapat ditemukan pada spesies kelelawar *Pipistrellus abramus* di Hong Kong (Woo et al. 2012a).

ZOONOSIS CORONAVIRUS

Virus SARS-CoV pada tahun 2002-2003, MERS-CoV pada tahun 2012 dan SARS-CoV-2 (COVID-19)

pada akhir tahun 2019 memiliki sifat *highly pathogenic* pada manusia (ECDC 2020). Kasus kejadian wabah infeksi SARS di 29 negara mencapai lebih dari 8 ribu kasus dan 916 di antaranya bersifat fatal (CFR 11%) (WHO 2003). Infeksi SARS-CoV menyebabkan gejala klinis yang parah pada saluran pernapasan bagian bawah. Atipikal pneumonia pada SARS disebabkan oleh peningkatan level sitokin dan kemokin di paru-paru. Agen penyakit ini ditemukan secara sistemik di paru-paru, trakea/bronkus, lambung, usus halus, tubulus ginjal, kelenjar keringat, paratiroid, hipofisis, pankreas, kelenjar adrenal, hati dan cerebrum. Penularan dapat terjadi melalui sistem pernapasan, selain itu urin dan keringat pasien terinfeksi mungkin dapat menjadi sumber transmisi virus (Ding et al. 2004).

Virus SARS-CoV memiliki genome sebesar 29.751 nukleotida dengan residu G+C sebesar 41% (Lau et al. 2012a). Beberapa alasan yang membuktikan bahwa manusia terinfeksi SARS-CoV dari hewan adalah ditemukannya kasus awal SARS pada manusia yang memiliki kontak langsung dengan hewan liar yang dikonsumsi dan tingginya prevalensi antibodi IgG terhadap SARS-CoV pada pedagang di pasar hewan (Xu et al. 2004). Guan et al. (2003) berhasil mengisolasi virus SARS-like coronavirus (SL-CoVs) pada *Himalayan palm civets* (*Paguma larvata*), *raccoon dog* (*Nyctereutes procyonoides*) dan manusia yang bekerja di pasar hewan di Guangdong, China. Kemiripan SL-CoVs pada *Himalayan palm civets* dan SARS-CoV pada manusia adalah lebih dari 99%. Temuan tersebut juga mengindikasikan bahwa pasar hewan dapat menjadi tempat SL-CoVs pada hewan untuk melakukan amplifikasi dan transmisi pada inang baru, termasuk manusia (Song et al. 2005). Berkaitan dengan bervariasinya spesies hewan di pasar tersebut, terdapat kemungkinan adanya inang primer lain yang bertanggungjawab terhadap transmisi SARS-CoV pada manusia.

Spesies kelelawar dari genus *Rhinolophus* terdeteksi sebagai inang alami SL-CoVs yang memiliki kemiripan sekuens nukleotida sebesar 92% dengan SARS-CoV (Li et al. 2005). Spesies kelelawar *R. sinicus* yang dikoleksi dari Hong Kong membawa SL-CoVs (bat-SARS-CoV) dengan kemiripan nukleotida dan asam amino dengan SARS-CoV pada manusia dan civet masing-masing sebesar 88% dan 93%, dengan perbedaan utama pada gen *spike*, ORF3 dan ORF8 (Lau et al. 2005). Isolat bat-SARS-CoV yang didapat dari kelelawar spesies *R. sinicus* (HKU3) dan *R. pearsonii* (SL-CoV Rp3) memiliki kemiripan sekuens genome sebesar 88% dengan isolat SARS-CoV dari civet dan 92% dengan isolat SARS-CoV dari manusia (Ren et al. 2006). Penemuan virus corona pada kelelawar mengindikasikan peran penting kelelawar sebagai *reservoir* virus corona.

Sistem metabolisme dan kekebalan spesifik yang dimiliki oleh kelelawar menyebabkan kelelawar resisten terhadap berbagai jenis virus. Ketika terbang, metabolisme kelelawar meningkat sehingga terjadi peningkatan *oxygen-free radicals*. Hal tersebut memicu terjadinya kerusakan DNA yang menyebabkan tekanan seleksi alam yang kuat untuk mengurangi aktivasi sensor DNA seperti *Stimulator of Interferon Genes* (STING). Beberapa spesies kelelawar juga memiliki mutasi yang berakibat pada penurunan aktivitas STING. Kelelawar dapat menekan efek patologi radang dengan menekan ekspresi TNF α . Di sisi yang lain, penurunan respon radang yang terjadi dapat menyebabkan virus lebih mudah bereplikasi di sel inang. Untuk itu, kelelawar selalu memiliki interferon dan *Interferon-Stimulated Gene* (ISG) dengan level yang tinggi di sel, sehingga lebih siap dalam mengendalikan replikasi virus di dalam sel (Subudhi et al. 2019). Faktor tingginya populasi kelelawar diikuti dengan *behaviour* berkelompok membuat kelelawar menjadi inkubator virus yang ideal untuk terjadinya koinfeksi, rekombinasi dan transmisi secara intra-spesies (Calisher et al. 2006; O'Shea et al. 2014). Berkaitan dengan peran kelelawar dalam transmisi virus corona, maka penelitian lebih lanjut mengenai genome virus corona pada spesies kelelawar yang berbeda diperlukan untuk dapat memprediksi sirkulasi virus corona.

Pada tahun 2012, MERS-CoV pertama kali diidentifikasi sebagai agen yang menyebabkan gejala klinis pneumonia pada manusia. Pasien tersebut diketahui memiliki riwayat kontak dengan unta (*Camelus dromedaries*) yang menunjukkan gangguan sistem pernapasan (Memish et al. 2014). Hingga tahun 2019, MERS-CoV menyebabkan lebih dari 2 ribu kasus infeksi dan 858 di antaranya bersifat fatal (CFR 34,4%) (WHO 2019). MERS-CoV memiliki genome 30.119 nukleotida dengan konten residu G+C sebesar 41% (van Boheemen et al. 2012). Virus MERS-CoV menyebabkan kegagalan sistem respirasi yang lebih cepat dibandingkan dengan SARS-CoV. Tingginya CFR pada MERS-CoV dapat disebabkan karena faktor usia dan komplikasi penyakit lainnya (Hui et al. 2014). Secara *in vitro*, MERS-CoV dapat menginfeksi sel dendritik, sel T dan makrofag manusia yang dapat menyebabkan gangguan pada sistem imun inang (Chu et al. 2014).

Virus MERS-CoV terdeteksi pada sampel swab nasal unta dengan fragmen ORF1a yang sangat mirip dengan kasus MERS-CoV pada manusia di peternakan yang sama (Haagmans et al. 2014). Virus MERS-CoV juga berhasil diisolasi dari sampel swab feses dan nasal unta di Arab Saudi dengan kemiripan genome mencapai 99,9% dengan MERS-CoV pada manusia (Hemida et al. 2014). Secara *in vitro*, MERS-CoV asal manusia dan unta memiliki tropisme jaringan dan

kompetensi replikasi yang sama di saluran pernapasan manusia (Chan et al. 2014). Hal tersebut memperkuat anggapan bahwa unta dapat menjadi sumber infeksi yang potensial bagi manusia (Memish et al. 2013; Anthony et al. 2017).

Berdasarkan analisis pohon filogenetika, MERS-CoV termasuk ke dalam *lineage C Betacoronavirus* (subgenus *Merbecovirus*) bersama dengan BtCoV-HKU4 dari spesies kelelawar *Tylonycteris pachypus* dan BtCoV-HKU5 dari spesies kelelawar *Pipistrellus abramus* (Zaki et al. 2012; ICTV 2018). Berdasarkan sekuensing gen RNA polymerase (RdRp), spike (S) dan nukleokapsid (N), MERS-CoV lebih dekat dengan BtCoV-HKU5 pada gen RdRp (kemiripan asam amino 92,1%-92,3%), dan lebih dekat dengan BtCoV-HKU4 pada gen S (kemiripan asam amino 66,8%-67,4%) dan gen N (kemiripan asam amino 71,9%-72,3%) (Lau et al. 2013). Selain itu, virus corona juga ditemukan pada spesies kelelawar *Taphozous perforatus* dengan kemiripan nukleotida sebesar 100% dengan virus MERS-CoV pada manusia (Memish et al. 2013). Berdasarkan hal tersebut, kelelawar dianggap menjadi *reservoir* dari MERS-CoV sebelum virus ditransmisikan lebih lanjut pada unta dan manusia.

RESEPTOR CORONAVIRUS

Hubungan antara faktor reseptor virus-inang dianggap bertanggungjawab dalam penentuan kisaran inang, tropisme jaringan, transmisi inter-spesies, pengembangan obat antiviral dan vaksin. Protein S virus corona berperan dalam pemasukan virus ke dalam sel melalui ikatan dengan reseptor inang (Li 2016; Lim et al. 2016). Berikut adalah beberapa reseptor inang yang digunakan virus corona untuk menginfeksi: *Aminopeptidase N* (HCoV-229E; FCoV; CCoV; TGEV; PEDV), *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (HCoV-NL63 dan SARS-CoV), *Dipeptidyl Peptidase 4* (MERS-CoV), *9-O-Acetylated Sialic Acid* (HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1) dan *Carcinoembryonic Antigen-Cell Adhesion Molecule* (MHV) (Fehr & Perlman 2015).

Aminopeptidase N

Aminopeptidase N (APN/CD13) adalah *metalloprotease* tipe 2 yang terdapat pada beberapa tipe sel, jaringan dan organ (endotel, epitel, fibroblast, leukosit) (Luan & Xu 2007). APN dapat ditemukan di sebagian besar sel di tubuh dengan fungsi yang bervariasi tergantung dari lokasi di mana APN ditemukan. Beberapa fungsi dari APN adalah memediasi angiogenesis, metastasis tumor, prosesing antigen dan reseptor beberapa virus, salah satunya adalah virus corona (Luan & Xu 2007). Pengenalan

antara APN dan virus corona bersifat sangat spesifik yang dihubungkan dengan *N-linked glycosylations* pada protein APN (Wentworth & Holmes 2001). Secara *in vitro*, human APN (hAPN) adalah reseptor spesifik untuk HCoV-229E, sedangkan *porcine* APN (pAPN) adalah reseptor spesifik untuk TGEV. Namun, feline APN (fAPN) dapat digunakan untuk beberapa virus corona seperti FCoV, HCoV-229E, TGEV, dan CCoV. Ketiganya memiliki kemiripan sekuen yang tinggi, pAPN dan fAPN memiliki kemiripan asam amino mencapai 78% dan 86% dengan hAPN (Wentworth & Holmes 2001). Urutan asam amino 288–295 pada hAPN dianggap berperan penting dalam infeksi HCoV-229E, sedangkan urutan asam amino 717–813 pada pAPN, fAPN dan *canine* APN berturut-turut berperan penting dalam infeksi TGEV, FCoV, dan CCoV. Area overlap di antara peptida 623–722 dan 673–772 pAPN juga dianggap berperan terhadap infeksi TGEV (Sun et al. 2012). Bonavia et al. (2003) sebelumnya telah melaporkan bahwa urutan asam amino di antara 417 dan 547 pada protein S HCoV-229E berperan penting terhadap efisiensi pengikatan reseptor inang.

Angiotensin-converting enzyme 2

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah protein membran integral tipe I yang diekspresikan pada paru-paru dalam jumlah yang banyak. Selain pada organ di saluran pernapasan, ACE2 juga banyak ditemukan di jantung, ginjal, testis dan sistem pencernaan (Hamming et al. 2004). Reseptor ACE2 yang merupakan mono-karboksipeptidase dengan kemampuan menghidrolisis angiotensin II diidentifikasi menjadi reseptor fungsional untuk SARS-CoV dan HCoV-NL63 (Dijkman et al. 2012). Peran ACE2 dalam transmisi SARS-CoV dibuktikan oleh beberapa alasan di antaranya (1) ACE2 diekspresikan pada sebagian besar target sel SARS-CoV yaitu pneumosit tipe 2; (2) ekspresi ACE2 secara *in vitro* dikaitkan dengan kepekaan masuknya virus yang dikontrol oleh protein S; dan (3) tikus dengan ekspresi ACE2 yang rendah memiliki risiko yang rendah untuk terinfeksi SARS-CoV (Ding et al. 2004).

Untuk HCoV-NL63, ACE2 ditemukan pada sel epitel bronchial bersilia secara *in vitro* yang dihubungkan dengan kepekaan terhadap kejadian infeksi (Banach et al. 2009). Dibandingkan dengan protein *spike* HCoV-NL63, protein *spike* SARS terikat lebih kuat pada reseptor seluler ACE2. Virus SARS-CoV juga dianggap memiliki replikasi yang lebih efisien dibandingkan dengan HCoV-NL63 secara *in vitro* (Glowacka et al. 2010). Milewska et al. (2014) kemudian menyatakan bahwa HCoV-NL63 menggunakan reseptor adhesi heparan sulfate (HS) proteoglycans untuk melengkapi fungsi dari reseptor

ACE2. Heparan sulfate proteoglycans tidak hanya berperan dalam pengikatan virus pada sel (viral binding) tetapi juga penting dalam replikasi virus, sehingga HS dinilai dapat meningkatkan infeksi oleh HCoV-NL63.

Protein S SARS-CoV memiliki dua subdomain pada daerah yang terikat pada reseptor (RBD) yaitu inti (*core*) dan *receptor binding* motif (RBM). Subdomain RBM adalah daerah yang langsung berikatan dengan permukaan luar N-terminal lobe ACE2. Beberapa ahli berpendapat bahwa kemiripan antara SARS-CoV dan HCoV-NL63 terletak pada RBM melalui rekombinasi. Virus SARS-CoV mungkin memiliki RBM yang berasal dari HCoV-NL63 (Li et al. 2007). Wu et al. (2009) menyatakan bahwa virus-binding motif (VBM) pada ACE2 adalah penyebab kedua virus yang memiliki perbedaan pada domain protein S1 ini memiliki reseptor yang sama. Virus SARS-CoV dan HCoV-NL63 dapat mengenal tiga VBM (VBM1, VBM2 dan VBM3) pada ACE2, namun RBD dari NL63-CoV memiliki kontak yang kurang ekstensif dengan VBM1, dan lebih ekstensif dengan VBM2 dan VBM3 (Wu et al. 2009). Berdasarkan kemiripan di antara SARS-CoV dan HCoV-NL63 yang menggunakan reseptor ACE2 untuk *viral entry*, maka pengembangan obat antiviral dengan mekanisme serupa dapat digunakan pada kedua virus tersebut.

Pada protein *spike* SARS-CoV, asam amino 318–510 bertanggungjawab dalam pengikatan ACE2 secara efisien, khususnya residu pada 424–494 yang langsung terikat pada reseptor ACE2 (Wong et al. 2004). Pada protein *spike* NL63-CoV, asam amino 476–616 (141 residu) bertindak sebagai minimal RBD dalam pengikatan ACE2 dan memiliki 15 residu (C497, Y498, V499, C500, K501, R518, R530, V531, G534, G537, D538, S540, E582, W585 dan T591) yang dianggap sangat penting dalam ikatan antara RBD dan ACE2. Residu ini mengelompok di tiga regio terpisah (RI, RII dan RIII) di dalam RBD, yang menunjukkan tiga situs pengikatan reseptor (Lin et al. 2008). Spesies barrier di antara SARS-CoV pada manusia dan *civet* disebabkan oleh adanya perbedaan interaksi di antara dua residu RBD (479 dan 487) dengan empat residu ACE2 (31, 35, 38, dan 353) (Li 2008).

SARS-CoV-2 juga dilaporkan menggunakan reseptor ACE2 dari studi yang dilakukan oleh Zhou et al. (2020a) secara *in vitro*. Qiu et al. (2020) menyatakan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan epitope yang tinggi dengan SARS-CoV pada daerah *binding site protein spike* yang digunakan dalam mengikat reseptor ACE2 pada manusia (Lu et al. 2020). Berdasarkan hasil *sequence* RBD, SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan SARS-CoV yang menggunakan ACE2 sebagai reseptor. Selain itu, beberapa residu yang penting pada RBM SARS-CoV-2 memiliki interaksi yang baik dengan ACE2 manusia.

Ikatan antara ACE2 dengan ektodomain protein S SARS-CoV-2 ditemukan 10-20 kali lebih tinggi dibandingkan dengan ikatan antara ACE2 dengan SARS-CoV. Tingginya afinitas ikatan tersebut mungkin berperan dalam efisiensi transmisi virus antar manusia (Wrapp et al. 2020). Berdasarkan hasil analisis filogenetik, SARS-CoV-2 menunjukkan kedekatan dengan BtCoV, sehingga virus novel ini dinilai memiliki potensi untuk mengikat ACE2 dari berbagai jenis hewan (Wan et al. 2020). Selain pada saluran pernafasan, reseptor ACE2 juga ditemukan dalam jaringan mulut, terutama dalam sel epitel lidah. Hal ini menunjukkan bahwa rongga mulut berpotensi menjadi rute infeksi SARS-CoV-2 (Xu et al. 2020). Reseptor ACE2 juga ditemukan pada mukosa konjungtiva. Zhou et al. (2020b) berhasil mendeteksi SARS-CoV-2 pada kantung konjungtiva pasien dengan gejala pneumonia, namun transmisi virus melalui konjungtiva atau mata membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Dipeptidyl peptidase 4

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4/CD26) yang merupakan reseptor MERS-CoV adalah transmembran glikoprotein permukaan tipe 2 dengan panjang 766 asam amino yang memiliki fungsi di antaranya metabolisme glukosa, aktivasi sel T, modulasi kemotaksis, dan adesi sel. Reseptor DPP4 dapat ditemukan pada sistem pernafasan, ginjal, usus halus, hati, dan prostat (Lambeir et al. 2003; Raj et al. 2013). Protein S MERS-CoV memiliki RBD dengan dua subdomain yaitu *core* (inti) dan *receptor binding* subdomain (RBS) (Wang et al. 2013). Domain RBD MERS-CoV dan SARS-CoV memiliki kemiripan pada subdomain *core*, namun berbeda pada daerah *receptor binding* subdomain. Berdasarkan studi sequence alignment dan analisis modeling homolog yang dilakukan oleh Du et al. (2013) dan Wang et al. (2013), RBD protein S MERS-CoV terletak pada residu 377-662 atau 358-588, sedangkan berdasarkan analisis kristalografi, RBM terletak pada pertengahan RBD yaitu pada residu 484-567.

Domain RBD MERS-CoV yang relatif *conserved* di antara spesies mamalia dapat mengikat DPP4 dari inang yang berbeda dengan afinitas pengikatan yang berbeda, sehingga dianggap berperan dalam menentukan rentang spesies inang dan kerentanan spesies terhadap MERS-CoV (van Doremalen et al. 2014). Pada manusia, DPP4 ditemukan pada sel epitel dan makrofag saluran respirasi bagian bawah. Selain itu, DPP4 ditemukan di area terbatas pada permukaan bronkus dan bronkiolus. Hal ini sesuai dengan ditemukannya RNA MERS-CoV dalam jumlah yang besar pada sampel aspirasi trakea dan sputum. Reseptor DPP4 pada manusia tidak terdeteksi di sistem pernafasan bagian atas (Drosten et al. 2013), namun

tidak menutup kemungkinan terjadi perbedaan di setiap individu. Pada unta, DPP4 ditemukan pada sel epitel bersilia saluran pernafasan bagian atas, sel epitel bersilia trakea dan epitel bronkus serta endotel dan epitel alveolar. Ekspresi reseptor virus pada saluran pernafasan bagian atas dikaitkan dengan terjadinya efisiensi transmisi virus (Widagdo et al. 2016). Reseptor DPP4 juga ditemukan pada usus halus manusia dan unta (Widagdo et al. 2017), sehingga memungkinkan untuk MERS-CoV bereplikasi di sel epitel usus halus dan diekskresikan melalui feses.

Pada sebagian spesies kelelawar pemakan buah, DPP4 dapat ditemukan baik pada saluran pernafasan maupun saluran pencernaan. Sedangkan pada beberapa spesies kelelawar omnivora, DPP4 terutama ditemukan pada saluran pencernaan dan terbatas pada saluran pernafasan. Hal tersebut mengindikasikan bahwa penularan MERS-CoV dari kelelawar terutama terjadi melalui rute feses-oral (Widagdo et al. 2017). Pada sampel feses manusia, virus MERS-CoV ditemukan dengan konsentrasi yang rendah (Drosten et al. 2013). Hal tersebut dikarenakan dalam saluran pencernaan manusia ditemukan antagonis DPP4 yaitu *Adenosine deaminase* (ADA) yang mampu menghambat terjadinya infeksi oleh MERS-CoV. Pada saluran pencernaan manusia, ADA ditemukan empat kali lebih banyak dibandingkan dengan ADA di saluran pernafasan (Raj et al. 2014; Widagdo et al. 2017).

Protein S pada MERS-CoV dapat menggunakan berbagai macam mekanisme untuk menyesuaikan dengan DPP4 pada berbagai spesies baru secara cepat (Letko et al. 2018). Reseptor DPP4 pada manusia, kelelawar dan unta dapat terikat pada RBD MERS-CoV hingga menimbulkan infeksi, namun beberapa ortolog DPP4 pada hamster, tikus, marmut dan feret tidak mampu menyebabkan infeksi. Ketidakmampuan MERS-CoV dalam menyebabkan infeksi pada spesies tersebut disebabkan oleh ikatan antara protein S MERS-CoV dengan DPP4 yang tidak sesuai. Asam amino A288L dan T330R pada DPP4 tikus dianggap bertanggungjawab terhadap penghambatan interaksi di antara DPP4 tikus dan protein S MERS-CoV (Cockrell et al. 2014). Selain DPP4, MERS-CoV dianggap menggunakan faktor seluler lain untuk memfasilitasi peningkatan *viral entry* pada sel inang yaitu *Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule* (CEACAM5) (Chan et al. 2016).

9-O-acetylated sialic acid (9-O-Ac-Sia) dan Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule (CEACAM)

9-O-Acetylated sialic acid (9-O-Ac-Sia) adalah reseptor seluler yang menjadi mediasi *viral entry* HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1 (Hulswit et al. 2019). Reseptor 9-O-Ac-Sia secara umum ditemukan di

banyak jaringan pada manusia dan hewan dengan ekspresi yang bervariasi, khususnya pada saluran pernapasan manusia dan mamalia lain seperti babi, ruminansia, kuda dan anjing (Wasik et al. 2017). Selain protein S, HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1 memiliki protein permukaan lain yaitu hemagglutinin-esterase (HE). Protein HE adalah glikoprotein transmembran tipe 1 yang terdiri dari dua domain fungsional yaitu *O-acetylated sialic acid binding domain* dan *sialate O-acetylsterase domain* dengan fungsi utama sebagai *receptor-destroying enzyme* (RDE). Protein S HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1 akan mengikat reseptor 9-O-Ac-Sia inang, sedangkan protein HE akan memediasi aktivitas RDE pada akhir siklus infeksi melalui domain sialate-9-O-acetylsterase dan memfasilitasi pelepasan virus (Desforges et al. 2013).

Protein S HCoV-HKU1 menggunakan *O-acetylated sialic acids* pada glikoprotein sebagai determinan reseptor atau sebagai faktor inisiasi perlekatan dalam memediasi *viral attachment*. Meskipun protein HE HCoV-HKU1 tidak menunjukkan adanya aktivitas pengikatan *sialic acid*, namun protein HE dapat memediasi aktivitas RDE *sialate-O-acetylsterase* secara spesifik pada *O-acetylated sialic acids* yang dikenali oleh protein S (Huang et al. 2015). *Mouse Hepatitis Virus* (MHV), menggunakan reseptor seluler *Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule* (CEACAM1a) yang ditemukan pada sel epitel, endotel dan sel imun dengan fungsi utama angiogenesis dan regulasi sel imun untuk terikat pada reseptor protein S. Protein HE MHV berfungsi pada fase awal pengikatan virus melalui aktivitas *O-acetylated sialic acid binding* dan RDE (Fehr & Perlman 2015; Langereis et al. 2012).

2019-NOVEL CORONAVIRUS (SARS-CoV-2/ COVID-2019)

Pada pertengahan Desember 2019, masyarakat dunia dikejutkan dengan munculnya kejadian wabah pneumonia di China. Pada 9 Januari 2020, WHO berhasil mengidentifikasi novel coronavirus SARS-CoV-2 yang menyebabkan penyakit COVID-2019 dengan manifestasi pneumonia di Wuhan, China (Huang et al. 2020). Pasien memiliki riwayat kontak dengan pasar ikan di Wuhan sebelum menunjukkan gejala klinis yang identik dengan SARS dan MERS seperti viral pneumonia, demam, kesulitan bernafas dan infiltrasi bilateral paru-paru pada kasus yang parah. Selain makanan laut, pasar dengan luas 50.000 m² ini menjual berbagai produk hewan dan hewan hidup lainnya, termasuk hewan liar untuk konsumsi (Wu et al. 2020). Lebih lanjut diketahui bahwa SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan di antara manusia (*human to human*) berkaitan dengan terjadinya infeksi pada pasien

yang tidak memiliki riwayat kontak dengan pasar Wuhan sebelumnya dan terjadinya infeksi antar manusia di rumah sakit (Chan et al. 2020a). Qiu et al. (2020) menyatakan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan epitope yang tinggi pada daerah *binding site protein spike* yang digunakan dalam mengikat reseptor ACE2 pada manusia (Lu et al. 2020).

Chan et al. (2020b) menyatakan bahwa secara analisis filogenetika, strain virus SARS-CoV-2 yang diisolasi dari pasien asal Shenzhen yang mengunjungi Wuhan pada 29 Desember 2019 adalah novel *Betacoronavirus* yang termasuk ke dalam *lineage B* (subgenus *Sarbecovirus*) bersama dengan SARS-CoV pada manusia dan diketahui memiliki kedekatan dengan *bat SARS-related coronavirus* yang ditemukan pertama kali pada *Rhinolophus sinicus* di Zhejiang, China pada tahun 2015-2017. Pohon filogenetika berdasarkan ORF1a/b, *spike*, *envelope*, *membrane* dan nukleoprotein menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 terletak pada kluster yang sama dengan SARS-CoV asal manusia, kelelawar dan luwak meskipun domain *receptor binding protein spike* hanya memiliki kemiripan sebesar 40% dengan *SARS-related CoV* lainnya (Chan et al. 2020b). Semua sekuen genome SARS-CoV-2 memiliki kemiripan lebih dari 99% dengan hanya dua posisi inti yang memiliki variabilitas tinggi, yaitu pada lokus ORF1ab dan polimorfisme asam amino pada ORF8. Di sisi yang lain, SARS-CoV-2 dan BtCoV menunjukkan kemiripan sekuen sebesar 96,2%, sehingga hasil ini semakin memperkuat hipotesis dari mana virus SARS-CoV-2 berasal (Ceraolo & Giorgi 2020).

Melalui analisis evolusi *full-genome*, SARS-CoV-2 memiliki kemiripan sekuen sebesar 96,3% dengan BtCoV RaTG13 dan membentuk satu *cluster* dengan Bat SARS-like coronavirus. Berdasarkan hal tersebut, SARS-CoV-2 diperkirakan berasal dari kelelawar (Paraskevis et al. 2020). Selain itu, keseluruhan genome SARS-CoV-2 memiliki kemiripan sebesar 89% dengan bat-SL-CoVZC45 dan 91,2% dengan *pangoline-CoV*. Pada protein *spike*, SARS-CoV-2 memiliki kemiripan nukleotida sebesar 84% dengan bat-SL-CoVZC45 dan 78% dengan SARS-CoV pada manusia. Meskipun *whole genome* SARS-CoV-2 memiliki kedekatan yang relatif tinggi dengan BtCoV RaTG13, namun protein S1 SARS-CoV-2 ditemukan memiliki kedekatan yang lebih tinggi dengan *pangoline-CoV*. Hal tersebut mengindikasikan bahwa *pangoline* (trenggiling) mungkin dapat bertindak sebagai reservoir alami SARS-CoV-2-like CoVs (Zhang et al. 2020).

Virus SARS-CoV-2 memiliki *furin-like cleavage site* pada protein *spike* yang tidak dimiliki oleh *Betacoronavirus* lainnya (termasuk virus SARS). *Furin-like cleavage site* mungkin berperan dalam siklus hidup virus dan patogenitas SARS-CoV-2 (Coutard et

al. 2020). SARS-CoV-2 memiliki insersi empat asam amino (PRRA) yang menginduksi *furin cleavage* motif. Insersi tersebut berada dekat dengan S1/S2 *junction* dan tidak ditemukan pada virus corona lainnya termasuk BtCoV RaTG13 dan *pangoline-CoV* (Wong et al. 2020). Hingga pertengahan Februari 2020, beberapa obat seperti remdesivir dan chloroquine ditemukan memiliki efektivitas yang baik untuk mengontrol infeksi SARS-CoV-2 secara *in vitro* (Wang et al. 2020). Untuk itu, penelitian lanjutan SARS-CoV-2 masih terus dilakukan untuk mengetahui hubungan antara inang dan virus serta pengembangan obat antiviral dan vaksin di masa mendatang.

KESIMPULAN

Beragamnya inang dan jenis virus corona serta mudahnya virus ini mengalami mutasi dan rekombinasi menuntut kita semua untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap munculnya virus-virus varian coronavirus yang bersifat zoonosis. Perilaku manusia yang semakin mengekspansi kehidupan hewan liar serta perilaku mengkonsumsi *bush meat* dan keberadaan pasar yang menjual berbagai jenis hewan perlu mendapat perhatian dari pemerintah. Dukungan kebijakan sangat diperlukan guna meminimalkan bertemunya berbagai spesies dengan spesies lainnya termasuk manusia sebagai upaya pengendalian menularnya penyakit termasuk penyakit zoonosis. Selain itu, strategi deteksi novel virus melalui surveilans dan monitoring perlu dilakukan dengan melibatkan kerjasama pada berbagai pihak/*stakeholder*.

DAFTAR PUSTAKA

Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, Hicks AL, Joly DO, Wolfe ND, Daszak P, Karesh W, Lipkin WI, Morse SS; PREDICT Consortium, Mazet JAK, Goldstein T. 2017. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol.* 3:vex012.

Banach B, Orenstein JM, Fox LM, Randell SH, Rowley AH, Baker SC. 2009. Human airway epithelial cell culture to identify new respiratory viruses: coronavirus NL63 as a model. *J Virol Methods.* 156:19-26.

Bande F, Arshad SS, Omar AR, Bejo MH, Abubakar MS, Abba Y. 2016. Pathogenesis and diagnostic approaches of *Avian Infectious Bronchitis*. *Adv Virol.* 2016:1-11.

van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, Osterhaus ADME, Haagmans BL, Gorbalenya AE, Snijder EJ, Fouchier RAM. 2012. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio.* 3:e00473-12.

Bonavia A, Zelus BD, Wentworth DE, Talbot PJ, Holmes K V. 2003. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E. *J Virol.* 77:2530-2538.

Calisher CH. 2015. Viruses in bats: A historic review. In: Wang LF, Cowled C, editors. *Bats viruses*. 1st ed. New Jersey (USA): John Wiley & Sons Inc. p. 23-41.

Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. 2006. Bats: Important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev.* 19:531-545.

Ceraolo C, Giorgi FM. 2020. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol.* 92:522-528.

Chan CM, Chu H, Wang Y, Wong BH, Zhao X, Zhou J, Yang D, Leung SP, Chan JF, Yeung ML, et al. 2016. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5 is an important surface attachment factor that facilitates entry of Middle East respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol.* 90:9114-9127.

Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CCY, Poon RWS. 2020a. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 395:514-523.

Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. 2020b. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with a typical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 9:221-236.

Chan RWY, Hemida MG, Kayali G, Chu DKW, Poon LLM, Alnaeem A, Ali MA, Tao KP, Ng HY, Chan MCW, Guan Y, Nicholls JM, Peiris JS. 2014. Tropism and replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus from dromedary camels in the human respiratory tract: an in-vitro and ex-vivo study. *Lancet Respir Med.* 2:813-822.

Chen L, Liu B, Yang J, Jin Q. 2014. DBatVir: The database of bat-associated viruses. *Database (Oxford).* 2014:bau021.

Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Cheng ZS, Lin X, Poon VK, Sun T, Lau CC, Chan JF, et al. 2014. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology.* 454-455:197-205.

Cockrell AS, Peck KM, Yount BL, Agnihothram SS, Scobey T, Curnes NR, Baric RS, Heise MT. 2014. Mouse dipeptidyl peptidase 4 is not a functional receptor for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol.* 88:5195-5199.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, 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 Res.* 176:104742.

Decaro N, Mari V, Elia G, Lanave G, Dowgier G, Colaianni ML, Martella V, Buonavoglia C. 2015. Full-length

- genome analysis of canine coronavirus type I. *Virus Res.* 210:100-105.
- Desforges M, Desjardins J, Zhang C, Talbot PJ. 2013. The acetyl-esterase activity of the hemagglutinin-esterase protein of human coronavirus OC43 strongly enhances the production of infectious virus. *J Virol.* 87:3097-3107.
- Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, Milewska A, Pyrc K, Buelow E, van der Bijl A, van der Hoek L. 2012. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol.* 93:1924-1929.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, et al. 2004. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 203:622-630.
- van Doremalen N, Miazgowiec KL, Milne-Price S, Bushmaker T, Robertson S, Scott D, Kinne J, McLellan JS, Zhu J, Munster VJ. 2014. Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. *J Virol.* 88:9220-9232.
- Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, Guggemos W, Kallies R, Muth D, Junglen S, et al. 2013. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis.* 13:745-751.
- Du L, Kou Z, Ma C, Tao X, Wang L, Zhao G, Chen Y, Yu F, Tseng CT, Zhou Y, Jiang S. 2013. A truncated receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein potently inhibits MERS-CoV infection and induces strong neutralizing antibody responses: implication for developing therapeutics and vaccines. *PLoS One.* 8:e81587.
- [ECDC] European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Factsheet for health professionals on Coronaviruses [Internet]. [accessed 27th January 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>
- Eriksson KK, Cervantes-Barragan L, Ludewig B, Thiel V. 2008. Mouse hepatitis virus liver pathology is dependent on ADP-ribose-1''-phosphatase, a viral function conserved in the alpha-like supergroup. *J Virol.* 82:12325-12334.
- Fehr AR, Perlman S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. New York (USA): Springer New York.
- Feng K, Wang F, Xue Y, Zhou Q, Chen F, Bi Y, Xie Q. 2017. Epidemiology and characterization of avian infectious bronchitis virus strains circulating in Southern China during the period from 2013-2015. *Sci Rep.* 7:6576.
- Fielding CL, Higgins JK, Higgins JC, McIntosh S, Scott E, Giannitti F, Mete A, Pusterla N. 2015. Disease associated with equine coronavirus infection and high case fatality rate. *J Vet Intern Med.* 29:307-310.
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. 2010. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 48:2940-2947.
- Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, Simmons G, Hofmann H, Kuri T, Weber F, et al. 2010. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 84:1198-1205.
- Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neumann BW, et al. 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 5:536-544.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, et al. 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science.* 302:276-278.
- Guy JS. 2020. Viral diseases. In: Swayne DE, editor. *Disease of poultry.* 14th ed. USA: John Wiley & Sons, Inc. p. 516-520.
- Haagmans BL, Al Dhahiry SHS, Reusken CBEM, Raj VS, Galiano M, Myers R, Godeke G-J, Jonges M, Farag E, Diab A. 2014. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 14:140-145.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 203:631-637.
- Hemida MG, Chu DKW, Poon LLM, Perera RAPM, Alhammadi MA, Ng HY, Siu LY, Guan Y, Alnaeem A, Peiris M. 2014. MERS Coronavirus in Dromedary Camel Herd, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis J.* 20:1231-1234.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395:497-506.
- Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu QK, Marasco WA, Baric RS, Sims AC, Pyrc K, et al. 2015. Human Coronavirus HKU1 spike protein uses O -acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase

- protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol.* 89:7202-7213.
- Hui DS, Memish ZA, Zumla A. 2014. Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 20:233-241.
- Hulswit RJG, Lang Y, Bakkers MJG, Li W, Li Z, Schouten A, Ophorst B, van Kuppeveld FJM, Boons GJ, Bosch BJ, et al. 2019. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116:2681-2690.
- [ICTV] International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018. ICTV 2018b Master Species List [Internet]. [accessed 27th January 2020]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. 2003. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 40:209-294.
- Langereis MA, Zeng Q, Heesters BA, Huizinga EG, de Groot RJ. 2012. The murine coronavirus hemagglutinin-esterase receptor-binding site: a major shift in ligand specificity through modest changes in architecture. *PLoS Pathog.* 8:e1002492.
- Lau SK, Woo P, Yip C, Fan R, Huang Y, Wang M, Guo R, Lam C, Tsang AKL, Lai KKY, et al. 2012a. Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus Subgroup A Coronavirus, Rabbit Coronavirus HKU14, from domestic rabbits. *J Virol.* 86:5481-5496.
- Lau SK, Li KS, Tsang AK, Shek CT, Wang M, Choi GK, Guo R, Wong BH, Poon RW, Lam CS, et al. 2012b. Recent transmission of a novel alphacoronavirus, bat coronavirus HKU10, from Leschenault's rousettes to pomona leaf-nosed bats: first evidence of interspecies transmission of coronavirus between bats of different suborders. *J Virol.* 86:11906-11918.
- Lau SK, Poon RW, Wong BH, Wang M, Huang Y, Xu H, Guo R, Li KS, Gao K, Chan KH, et al. 2010. Coexistence of different genotypes in the same bat and serological characterization of Rousettus bat coronavirus HKU9 belonging to a novel Betacoronavirus subgroup. *J Virol.* 84:11385-11394.
- Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, Wong SS, Leung SY, Chan KH, Yuen KY. 2005. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:14040-14045.
- Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Wang M, Lam CS, Xu H, Guo R, Chan KH, Zheng BJ, Yuen KY. 2007. Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome. *Virology.* 367:428-439.
- Lau SK, Li KSM, Tsang AKL, Lam CSF, Ahmed S, Chen H, Chan K-H, Woo PCY, Yuen K-Y. 2013. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of Pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese Pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome. *J Virol.* 87:8638-8650.
- Letko M, Miazgowicz K, McMinn R, Seifert SN, Sola I, Enjuanes L, Carmody A, van Doremalen N, Munster V. 2018. Adaptive evolution of MERS-CoV to species variation in DPP4. *Cell Rep.* 24:1730-1737.
- Li F. 2008. Structural analysis of major species barriers between humans and palm civets for severe acute respiratory syndrome coronavirus infections. *J Virol.* 82:6984-6991.
- Li F. 2016. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 3:237-261.
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Crameri G, Hu Z, Zhang H, et al. 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 310:676-679.
- Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, Choe H, Farzan M. 2007. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 367:367-374.
- Lim Y, Ng YL, Tam JP, Liu DX. 2016. Human coronaviruses: A review of virus-host interactions. *Diseases.* 4:26.
- Lin HX, Feng Y, Wong G, Wang L, Li B, Zhao X, Li Y, Smaill F, Zhang C. 2008. Identification of residues in the receptor-binding domain (RBD) of the spike protein of human coronavirus NL63 that are critical for the RBD-ACE2 receptor interaction. *J Gen Virol.* 89:1015-1024.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 395:565-574.
- Luan Y, Xu W. 2007. The structure and main functions of aminopeptidase N. *Curr Med Chem.* 14:639-647.
- Maged GH, Daniel KWC, Leo LMP, Ranawaka APMP, Mohammad AA, Hoi-ye N, Lewis YS, Yi G, Abdelmohsen A, Malik P. 2014. MERS Coronavirus in Dromedary Camel Herd, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis J.* 20:1231.
- McBride R, van Zyl M, Fielding B. 2014. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses.* 6:2991-3018.
- Memish Z, Cotten M, Meyer B, Watson SJ, Alsahafi AJ, Al Rabeeah AA, Corman VM, Sieberg A, Makhdoom HQ, Assiri A, et al. 2014. Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg Infect Dis.* 20:1012-1015.

- Memish Z, Mishra N, Olival K, Fagbo S, Kapoor V, Epstein J, Al Hakeem R, Durosinioun A, Asmari M, Islam A, et al. 2013. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 19:1819.
- Mihindukulasuriya KA, Wu G, St Leger J, Nordhausen RW, Wang D. 2008. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J Virol*. 82:5084-5088.
- Milewska A, Zarebski M, Nowak P, Stozek K, Potempa J, Pyrc K. 2014. Human coronavirus NL63 utilizes heparan sulfate proteoglycans for attachment to target cells. *J Virol*. 88:13221-13230.
- Mitchell JA, Brooks HW, Szladovits B, Erles K, Gibbons R, Shields S, Brownlie J. 2013. Tropism and pathological findings associated with canine respiratory coronavirus (CRCoV). *Vet Microbiol*. 162:582-594.
- Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. 2013. Viruses with single-stranded, positive-sense RNA genomes. In: *Mol Virol*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. p. 185-349.
- Narayanan K, Maeda A, Maeda J, Makino S. 2000. Characterization of the coronavirus M protein and nucleocapsid interaction in infected cells. *J Virol*. 74:8127-8134.
- Niederwerder MC, Hesse RA. 2018. Swine enteric coronavirus disease: A review of 4 years with porcine epidemic diarrhoea virus and porcine deltacoronavirus in the United States and Canada. *Transbound Emerg Dis*. 65:660-675.
- O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, Fooks AR, Hayman DT, Luis AD, Peel AJ, Plowright RK, Wood JL. 2014. Bat flight and zoonotic viruses. *Emerg Infect Dis*. 20:741-745.
- Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. 2020. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 79:104212.
- Poon LL, Chu DK, Chan KH, Wong OK, Ellis TM, Leung YH, Lau SK, Woo PC, Suen KY, Yuen KY, et al. 2005. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol*. 79:2001-2009.
- Qiu T, Mao T, Wang Y, Zhou M, Qiu J, Wang J, Xu J, Cao Z. 2020. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus. *J Genet Genomics*. 47:115-117.
- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, et al. 2013. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 495:251-254.
- Raj VS, Smits SL, Provacia LB, van den Brand JM, Wiersma L, Ouwendijk WJ, Bestebroer TM, Spronken MI, van Amerongen G, Rottier PJ, et al. 2014. Adenosine deaminase acts as a natural antagonist for dipeptidyl peptidase 4-mediated entry of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 88:1834-1838.
- Ren W, Li W, Yu M, Hao P, Zhang Y, Zhou P, Zhang S, Zhao G, Zhong Y, Wang S, et al. 2006. Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. *J Gen Virol*. 87:3355-3359.
- Schoeman D, Fielding BC. 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 16:69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC, Chen QX, Gao YW, Zhou HQ, Xiang H, et al. 2005. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci*. 102:2430-2435.
- Subudhi S, Rapin N, Misra V. 2019. Immune system modulation and viral persistence in bats: Understanding viral spillover. *Viruses*. 11:E192. doi: 10.3390/v11020192.
- Sun D, Shi H, Chen J, Guo D, Liu Q, He X, Bao J, Wang Y, Qiu H, Feng L. 2012. Virus-binding activity of the truncated C subunit of porcine aminopeptidase N expressed in *Escherichia coli*. *Biotechnol Lett*. 34:533-539.
- Suyanto A. 2001. Kelelawar Indonesia. Jakarta (Indonesia): Puslitbang Biologi LIPI.
- Teeling EC, Springer MS, Madsen O, Bates P, O'Brien S J, Murphy WJ. 2005. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science*. 307:580-584.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. 2020. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 94:e00127-20.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 30:269-271.
- Wang N, Shi X, Jiang L, Zhang S, Wang D, Tong P, Guo D, Fu L, Cui Y, Liu X, et al. 2013. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Res*. 23:986-993.
- Wasik BR, Barnard KN, Ossiboff RJ, Khedri Z, Feng KH, Yu H, Chen X, Perez DR, Varki A, Parrish CR. 2017. Distribution of o-acetylated sialic acids among target host tissues for influenza virus. *mSphere*. 2:e00379-16.
- Wentworth DE, Holmes K V. 2001. Molecular determinants of species specificity in the coronavirus receptor aminopeptidase N (CD13): influence of N-linked glycosylation. *J Virol*. 75:9741-9752.

- [WHO] World Health Organization. 2003. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) [Internet]. [accessed 27th January 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863>
- [WHO] World Health Organization. 2019. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [accessed 27th January 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- [WHO] World Health Organization. 2020a. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva (Swiss): World Health Organization.
- [WHO] World Health Organization. 2020b. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report [Internet]. [accessed 27th January 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Widagdo W, Begeman L, Schipper D, Run PR V, Cunningham AA, Kley N, Reusken CB, Haagmans BL, van den Brand JMA. 2017. Tissue distribution of the MERS-coronavirus receptor in bats. *Sci Rep*. 7:1193. doi: 10.1038/s41598-017-01290-6.
- Widagdo W, Raj VS, Schipper D, Kolijn K, van Leenders G, Bosch BJ, Bensaid A, Segales J, Baumgartner W, Osterhaus A, et al. 2016. Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels. *J Virol*. 90:4838-4842.
- Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. 2004. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem*. 279:3197-3201.
- Wong M, Cregeen S, Ajami N, Petrosino J. 2020. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>
- Woo P, Lau S, Li K, Tsang A, Yuen K-Y. 2012a. Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to *Tylonycteris* bat coronavirus HKU4 and *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5. *Emerg Microbes Infect*. 1:1-5.
- Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen KY. 2010. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2:1804-1820.
- Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, Bai R, Teng JL, Tsang CC, Wang M, et al. 2012b. 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 deltacoronavis. *J Virol*. 86:3995-4008.
- Woo PC, Lau SK, Lam CS, Tsang AK, Hui SW, Fan RY, Martelli P, Yuen KY. 2014. Discovery of a novel bottlenose dolphin coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus. *J Virol*. 88:1318-1331.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 367:1260-1263.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, et al. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 579:265-269.
- Wu K, Li W, Peng G, Li F. 2009. Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:19970-19974.
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 12:8.
- Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW, Lee CK, Luo HM, Lin WS, Lin P, et al. 2004. Epidemiologic clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis*. 10:1030-1037.
- Yuan J, Hon CC, Li Y, Wang D, Xu G, Zhang H, Zhou P, Poon LL, Lam TT, Leung FC, Shi Z. 2010. Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in *Rhinolophus sinicus* and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans. *J Gen Virol*. 91:1058-1062.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 367:1814-1820.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. 2020. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 30:1-6.
- Zhou P, Fan H, Lan T, Yang X-L, Shi W-F, Zhang W, Zhu Y, Zhang Y-W, Xie Q-M, Mani S, et al. 2018. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 556:255-258.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, et al. 2020a. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 579:270-273.
- Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. 2020b. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.02.11.2002195.