

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Pada akhir Desember 2019, di Wuhan, China terjadi wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya yang kemudian disebut sebagai Penyakit X (*Disease X*) oleh *World Health Organization* (WHO) yaitu penyakit dengan potensi epidemi atau pandemi yang disebabkan oleh patogen yang tidak diketahui. Pada tahun yang sama, berhasil diidentifikasi bahwa patogen yang menyebabkan penyakit ini adalah sebuah virus corona baru yang diberi nama 2019-nCoV oleh WHO dan penyakit yang disebabkan olehnya diberi nama COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). 2019-nCoV memiliki kemiripan identitas genetik dengan SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus*) dan virus corona pada kelelawar, SL-CoV-RaTG13, berturut-turut sebesar 79,5% dan 96% (Zhou *et al.*, 2020). Oleh karena itu, 2019-nCoV berganti nama menjadi SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2*) oleh *Coronaviridae Study Group* (CSG) dari *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Dalam waktu dua minggu jumlah kasus COVID-19 di luar China telah meningkat 13 kali lipat, dan jumlah negara yang terkena dampak telah meningkat tiga kali lipat sehingga WHO mengategorikan COVID-19 sebagai pandemi yaitu wabah penyakit global. Organ yang paling dipengaruhi oleh COVID-19 ini adalah paru-paru karena virus memasuki sel inang melalui *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), yang banyak terdapat pada sel alveolus tipe II di paru-paru. Virus ini menggunakan “*surface glycoprotein*” khusus yang disebut “*spike*” untuk terhubung ke ACE2 dan memasuki sel inang (Letko *et al.*, 2020). Oleh karena itu perlu segera dikembangkan pengobatan serta pencegahan COVID-19.

Klorokuin secara efektif dapat menghambat infeksi SARS-CoV-2 secara *in vitro* (M. Wang *et al.*, 2020). Klorokuin dapat menghambat masuknya SARS-CoV melalui perubahan glikosilasi reseptor ACE2 dan protein *spike* (Savarino *et al.*, 2006). Klorokuin merupakan obat anti-malaria dan penyakit

autoimun yang banyak digunakan, klorokuin dilaporkan sebagai obat antivirus spektrum luas yang potensial (Savarino *et al.*, 2006; Yan *et al.*, 2013). Namun, dosis klorokuin yang berlebih dapat menyebabkan keracunan bahkan kematian (Weniger, 1979). Selain itu ada pula senyawa hidrosiklorokuin (HCQ) sulfat, turunan dari klorokuin, pertama kali disintesis pada tahun 1946 dengan memasukkan gugus hidroksil ke dalam klorokuin dan terbukti jauh lebih sedikit beracun (~40%) daripada klorokuin yang diuji pada hewan (Mcchesney & Ph, 1993).

SARS-CoV-2 memiliki suatu protein yang disebut dengan *main protease* ( $M^{pro}$ ) yang memegang peran penting pada proses translasi RNA dan replikasi virus (Morse *et al.*, 2020). Nelfinavir (NFV) merupakan inhibitor protease HIV yang saat ini sedang diposisikan sebagai terapi kanker dan sedang dievaluasi dalam uji klinis onkologi (Chow *et al.*, 2009). Menurut Xu *et al.*, 2020, nelfinavir diprediksi dapat menjadi inhibitor *main protease* yang potensial pada SARS-CoV-2.

Senyawa polianion diketahui memiliki aktivitas antivirus yang kuat secara *in vitro* (Lüscher-Mattii, 2000). Salah satu jenis senyawa polianion adalah karagenan. Karagenan adalah polisakarida sulfat (SPs) yang merupakan salah satu unsur utama dinding sel alga merah (*Rhodophyta*) yang mewakili 30% hingga 75% dari berat kering alga (McCandless & Craigie, 1979). Alga merah yang mengandung karagenan biasanya yaitu *Chondrus*, *Gigartina*, *Hypnea*, dan *Euclima* (Lahaye, 2001). Terdapat tiga jenis karagenan yang biasa ditemukan pada alga merah, diantaranya yaitu  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan yang mana ketiganya dibedakan berdasarkan keberadaan 3,6-*anhydrogalactopyranosa* dan letak gugus sulfat (Vera *et al.*, 2011). Menurut penelitian yang dilakukan Koenighofer *et al.*, 2014,  $\iota$ -karagenan yang dibuat dalam bentuk nasal spray efektif menjadi antivirus corona pada manusia (OC43 dan 229E). Selain itu, Morokutti-kurz & Prieschl-grassauer (2017), juga melaporkan bahwa tablet hisap yang mengandung karagenan sangat aktif terhadap virus *human coronavirus* (hCoV) OC43.

*Gigartina skottsbergii* merupakan salah satu jenis alga merah yang menghasilkan karagenan. Jenis karagenan yang terkandung dalam *Gigartina*

*skottsbergii* adalah  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan (Hernandez-Carmona *et al.*, 2013). Karagenan yang berasal dari *Gigartina skottsbergii* dapat menjadi antivirus untuk beberapa virus diantaranya virus influenza, DENV, HSV-1, HSV-2, HPV, HRV, HIV (Ahmadi *et al.*, 2015). Aktivitas antivirus karagenan sangat luas, bergantung pada berat molekul dan tingkat sulfasinya. Efek inhibisi terhadap setiap virus berbeda-beda tergantung pada jenis karagenan, jenis virus, dan sel inangnya sendiri (Wang *et al.*, 2012). Senyawa  $\iota$ -karagenan dilaporkan pula memiliki aktivitas antivirus *human coronavirus OC43 (betacoronavirus)* yang memiliki genus sama dengan SARS-CoV-2 (Koenighofer *et al.*, 2014; Morokutti-kurz & Prieschl-grassauer, 2017)

Berdasarkan uraian di atas maka kajian aktivitas karagenan sebagai antivirus SARS-CoV-2 dapat memberikan data rujukan kandidat anti virus yang bersumber dari bahan alam terbarukan selain klorokuin, hidroksi-klorokuin, dan nelfinavir yang diklaim dapat menjadi obat untuk COVID-19. Sebagai pendahuluan, untuk mengetahui potensi karagenan sebagai antivirus SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan uji *in silico* menggunakan simulasi *molecular docking* dengan cara melakukan penambatan senyawa karagenan dengan beberapa protein reseptor yang memiliki peran penting dalam mekanisme proliferasi virus SARS-CoV-2. Interaksi yang terbentuk antara karagenan dengan protein reseptor akan menghambat protein reseptor untuk berinteraksi dengan substratnya sehingga proliferasi virus tidak terjadi. Pengujian lebih lanjut seperti uji *in vitro* dan uji *in vivo* sangat direkomendasikan untuk mengetahui efektivitas karagenan sebagai antivirus SARS-CoV-2.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah umum dalam penelitian ini adalah “Bagaimana potensi karagenan dari *Gigartina skottsbergii* sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2 dengan metode *molecular docking*?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka rumusan masalah khusus pada penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) berdasarkan metode *molecular docking*?
2. Bagaimana afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2 berdasarkan metode *molecular docking*?
3. Bagaimana afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan enzim *main protease* (M<sup>pro</sup>) SARS-CoV-2 berdasarkan metode *molecular docking*?
4. Bagaimana potensi  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2 berdasarkan interaksi molekuler dan afinitas ikatannya dengan reseptor ACE2, RBD, dan M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi karagenan sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2. Tujuan penelitian khusus penelitian ini yaitu untuk menentukan:

1. Menganalisis afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) berdasarkan metode *molecular docking*
2. Menganalisis afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan *Receptor Binding Domain* (RBD) SARS-CoV-2 berdasarkan metode *molecular docking*
3. Menganalisis afinitas ikatan dan interaksi molekuler  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan dengan enzim *main protease* (M<sup>pro</sup>) SARS-CoV-2 berdasarkan metode *molecular docking*
4. Menganalisis potensi  $\lambda$ -,  $\kappa$ -, dan  $\iota$ -karagenan sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2 berdasarkan interaksi molekuler dan afinitas ikatannya dengan reseptor ACE2, RBD, dan M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2.

### 1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang aktivitas karagenan sebagai kandidat antivirus SARS-CoV-2. Informasi tersebut

Diah Nurhayati, 2020

KAJIAN POTENSI KARAGENAN DARI *Gigartina skottsbergii* SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS SARS-CoV-2 MENGGUNAKAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

dapat dijadikan pertimbangan dalam membuat antivirus alami untuk SARS-CoV-2 yang dinilai akan lebih aman.

### **1.5. Struktur Organisasi Skripsi**

Skripsi ini tersusun atas lima bab, yaitu: Pendahuluan, Tinjauan Pustaka, Metode Penelitian, Temuan dan Pembahasan, Kesimpulan dan Rekomendasi. Bab Pendahuluan berisi Latar Belakang, Rumusan Masalah, Batasan Masalah, Tujuan Penelitian, Manfaat Penelitian, dan Struktur Organisasi Skripsi. Bab Tinjauan Pustaka memaparkan teori dan informasi yang digunakan dalam penelitian. Pada bab Metode Penelitian berisi proses tahapan penelitian. Temuan dan Pembahasan memaparkan dan menjelaskan hasil yang diperoleh dari penelitian. Kesimpulan dan Rekomendasi terdapat informasi yang menjawab rumusan masalah dan hasil kajian ilmiah untuk penelitian selanjutnya.