

# BAB 1.PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), merupakan agen etiologi penyebab wabah virus corona 2019 (COVID-19) yang mengakibatkan pneumonia, serta menyerang saluran sistemik (Li et al., 2020; Zhu et al., 2020). Virus corona yang menyebabkan wabah pneumonia dilaporkan pertama kali terjadi di Kota Wuhan provinsi Hubei, Tiongkok pada akhir tahun 2019 dan menyebar dengan cepat ke seluruh Cina (Wang et al., 2020). *World Health Organization* (WHO) menyebut penyakit ini dengan 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV), kemudian WHO mengumumkan nama baru untuk penyakit ini, yaitu *coronavirus disease 2019* (COVID-19), hingga pada Maret 2020 COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi karena persebaran yang terjadi dalam waktu yang cepat dan bersamaan serta meliputi wilayah geografis yang luas (Rena et al., 2022).

Banyak upaya telah dilakukan sebagai bentuk tindakan penanggulangan COVID-19, salah satunya adalah upaya vaksinasi dari pemerintah. Vaksin COVID-19 efektif dalam mencegah infeksi dan mengurangi keparahan penyakit COVID-19, namun efektivitas vaksin bervariasi bergantung pada jenis vaksin (Teerawattananon et al., 2022; Xu et al., 2022), populasi (Fano et al., 2022; Rojas-Botero et al., 2023), dan variasi virus yang beredar (England et al., 2023). Oleh karena itu sebagai upaya lain penanganan COVID-19 perlu dilakukan pengembangan obat selain vaksin. Terdapat dua metode yang biasa digunakan dalam mendesain obat, yaitu metode *in vivo* dan metode *in vitro*, namun kedua metode ini memerlukan banyak langkah, biaya dan waktu. Oleh karena itu, ditawarkan metode *in silico* yang melibatkan simulasi komputer dan pemodelan untuk prediksi, merancang dan menyaring kandidat obat yang potensial.

COVID-19 memiliki protein penting yang dapat dijadikan target dalam desain obat (Çubuk and Özbil, 2021), yaitu *main protease* (Mpro) yang berperan dalam replikasi virus. Pada virus SARS-CoV-2, enzim Mpro memediasi replikasi dan transkripsi virus, sehingga menjadi target dalam pengembangan dan desain obat anti SARS-CoV-2 (Manalu et al., 2021). Dalam desain obat, dapat digunakan teknik

*molecular docking* guna memprediksi interaksi antara senyawa obat dengan Mpro. *Molecular docking* merupakan metode penambatan molekuler secara komputasi antara dua unsur dengan tujuan mengidentifikasi target molekuler dalam pengobatan penyakit. Terdapat dua unsur utama pada metode *docking*, yaitu reseptor berupa enzim atau protein yang berperan sebagai target, dan ligand yang berperan sebagai obat dapat berasal dari senyawa kimia atau alami. Kedua unsur tersebut akan ditambatkan, sehingga dapat diprediksi aktivitas-aktivitas senyawa yang dapat mengganggu replikasi virus.

Simulasi *molecular dynamic* digunakan untuk menyelidiki perilaku dinamis serta stabilitas kompleks ligand-reseptor. *Molecular dynamic* diperlukan untuk memahami perilaku dinamis, stabilitas, dan pengikatan ligand dengan reseptor dari waktu ke waktu. Simulasi ini memberi informasi tentang interaksi pada tingkat atom, stabilitas kompleks ligand-reseptor, dan perubahan dinamis dalam kompleks selama periode waktu tertentu, yang penting dalam pengembangan dan desain obat. Dengan demikian, *molecular dynamic* melengkapi teknik *molecular docking* dengan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang perilaku kompleks ligand-reseptor, yang penting untuk desain rasional obat dan memahami potensi kemanjurannya (Suleimen et al., 2022).

Simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamic* dapat dilakukan dengan memanfaatkan fitur OpenMM pada *google colab*. OpenMM merupakan sebuah *toolkit* perangkat lunak yang dirancang untuk melakukan simulasi komputasi intensif *molecular dynamic*, termasuk pelipatan protein, pengikatan molekul kecil dan penemuan obat. Fitur ini dapat disesuaikan untuk memanfaatkan kekuatan *Graphic Processing Unit* (GPU) guna mempercepat proses komputasi yang terlibat. OpenMM banyak digunakan khususnya di bidang kimia komputasi dan biofisika untuk mempelajari perilaku sistem biologis pada tingkat molekuler (SimTK.org, n.d.).

Terpenoid, kelas senyawa alami telah menunjukkan potensinya sebagai agen anti SARS-CoV-2. Minyak esensial nilam, yang mengandung terpenoid, telah diidentifikasi memiliki berbagai efek, salah satunya potensi aktivitas anti SARS-CoV-2 yang efektif dan aman (Isnaini et al., 2022). Senyawa terpenoid baru,

*jusan coumarin* menunjukkan afinitas dan potensi pengikatan yang baik sebagai kandidat obat (Suleimen et al., 2022). Berdasarkan penelitian sebelumnya, secara umum senyawa terpenoid terbukti berpotensi sebagai agen antivirus melalui berbagai mekanisme, termasuk inhibisi protein virus.

Tamanu (*Calophyllum inophyllum*) banyak digunakan dalam pengobatan tradisional, memiliki keuntungan sebagai antivirus karena senyawa bioaktifnya termasuk terpenoid. Secara khusus, *Canophyllum inophyllum* menunjukkan efek anti-HIV, anti-inflamasi, dan sebagai agen antivirus (Wandi et al., 2022). Oleh karena itu, diharapkan senyawa terpenoid yang terkandung dalam tumbuhan *Calophyllum inophyllum* berpotensi sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 melalui studi *molecular docking* dan *molecular dynamic*.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh informasi dan mengidentifikasi aktivitas biologis senyawa dari tanaman tamanu sebagai inhibitor SARS-CoV-2 berdasarkan simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamic*.

## 1.3 Manfaat Penelitian

Diharapkan melalui penelitian ini, diperoleh senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor SARS-CoV-2 dan dapat menjadi dasar untuk pengembangan obat terapeutik Covid-19.

## 1.4 Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian

Batasan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Protein yang digunakan berupa *main protease* SARS-CoV-2 yang diperoleh dari *protein data bank* dengan PDB ID: 6W63.
2. Ligand kontrol merupakan *native* ligand dari protein 6w63 yaitu X77, sedangkan ligand kontrol adalah paxlovid. Ligand uji yang digunakan berasal dari tanaman tamanu (*Calophyllum inophyllum*), antara lain *Oleanolic acid*, *Friedelin*, *Canophyllal*, *Canophyllol*, *Canopholic acid*, *Inophynone*, *Isoinophynone*,  $\beta$ -*Amyrin*, *Epifriedelanol*, dan *Squalene*.

3. Simulasi *molecular docking* dilakukan dengan *AutoDock-GPU* dan *molecular dynamic* dilakukan menggunakan *OpenMM* pada *platform google colab*.

