

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Bioinformatika

Pada era teknologi yang semakin berkembang ini, kebutuhan akan informasi semakin dibutuhkan oleh masyarakat secara luas. Selain itu, masalah yang berhubungan dengan dunia biologis atau lebih dikenal dengan bioinformatics, menjadi topik yang diminati pada masa kini.

Bioinformatik diciptakan oleh Paulen Hogeweg pada tahun 1979 sebagai ilmu yang mempelajari tentang proses informasi pada sistem biotik. Bioinformatik dapat didefinisikan sebagai aplikasi dari teknologi komputer untuk mengelola informasi biologis.

Berikut ini alasan bioinformatics menjadi tema sangat menarik untuk dibahas:

1. Biologi merupakan masalah yang sangat penting karena berhubungan dengan manusia.
2. Menggunakan data dengan jumlah yang banyak.
3. Bertujuan untuk menyelesaikan masalah (solusi).
4. Jika berhasil menyampaikan solusi, akan memperoleh penghargaan.

Bioinformatics memiliki tujuan utama untuk meningkatkan pengertian tentang proses secara biologis. Selain itu, bioinformatics juga dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah yang berkaitan dengan manusia. Oleh karena itu, di sini dibahas lebih rinci tentang bioinformatics beserta dengan algoritma-algoritma yang dapat digunakan dalam menyelesaikan masalah biologis dan penerapannya dengan pendekatan pada ruang lingkup ilmu komputer.

Bioinformatika merupakan penggabungan beberapa disiplin ilmu, seperti matematika, statistika, komputer, biokimia, genetika, dan biologi molekuler (Rana & Vaisla, 2012). Istilah bioinformatika dan komputasi biologi sering digunakan bergantian, tetapi dua bidang ini memiliki fokus berbeda. Bioinformatika lebih berhubungan dengan pengembangan *software*, koleksi dan penyimpanan informasi biologi (database), dan metode visualisasi, sedangkan komputasi biologi lebih

condong kepada pengembangan algoritma, model matematika dan statistika dalam menganalisa data-data biologi melalui bantuan komputer (Edi, 2017).

Bioinformatika berkembang pesat pada pertengahan tahun 1990, sebagian besar disebabkan oleh Proyek Genom Manusia (*Human Genome Project*) dan berkembangnya teknologi sekuen DNA. Proyek Genom Manusia dimulai pada tahun 1990 dan berakhir tahun 2003, dengan berhasil dipetakannya 3,3 milyar nukleotida pada manusia. Dengan adanya sekuen DNA manusia ini, maka kita bisa menganalisis dan mengidentifikasi varian genetik yang dapat meningkatkan resiko penyakit seperti kanker, diabetes, dan lainnya dengan alat bantu bioinformatika. Ada tiga tujuan utama bioinformatika: 1) mengorganisasi data yang mengizinkan peneliti untuk mengakses informasi biologi yang ada ataupun memasukkan data baru, seperti pembuatan database/bank data untuk menyimpan sekuen DNA/protein; 2) mengembangkan perangkat (*tools*) dan sumber daya (*resources*) dalam menganalisa data biologi, seperti BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) yang merupakan tool dalam mencari sekuen homolog pada protein atau DNA; 3) menggunakan tools tersebut dalam menganalisa data dan menginterpretasikan hasilnya untuk mendapatkan informasi/pengetahuan baru, seperti penggunaan tool ClustalW untuk multiple sequence alignment (menentukan apakah beberapa sekuen DNA/protein memiliki hubungan) (Edi, 2017).

Basis data memegang peranan penting dalam bioinformatika. Beberapa bank-bank data yang tersedia seperti GenBank dan DDBJ (bank data DNA), PDB (koleksi struktur makromolekuler 3D untuk protein dan asam nukleat), SWISS-PROT (bank data protein), MIPS Funcat (basis data anotasi fungsi protein), UniGene (koleksi urutan gen yang berisi data lokasi gen pada kromosom), Ensembl (basis data keterangan otomatis pada genom), SGD (basis data sekuen DNA ragi), MGI (basis data informasi genetika pada penelitian tikus), dan basis data lainnya (Edi, 2017).

2.1.1 Bioinformatika dalam bidang kesehatan

Bioinformatika pada bidang kesehatan senantiasa terkait dengan usaha untuk mengatasi penyakit pada manusia, salah satu contohnya adalah keberadaan basis data FIND Tuberculosis Strain Bank yang membantu peneliti dalam melakukan uji patogenesis dan desain obat untuk mengatasi penyakit tuberculosis (TBC) (Tessema et al., 2017). Penelitian terkait penyakit tersebut berjalan pesat dikarenakan keberadaan basis data NGS yang membantu dalam anotasi genom

patogen penyebab penyakitnya yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (Skvortsov et al., 2013; Han et al., 2015; Mokrousov et al., 2016). Keberadaan basis data tersebut sebagian besar digunakan untuk desain obat secara *in silico* dengan memanfaatkan kemudahan sistem daring. Publikasi terkait alur langkah dalam melakukan desain obat secara *in silico* telah banyak ditemukan.

Penggunaan aplikasi *in-house* secara luring seperti MOE, GROMACS dan AUTODOCK untuk penambatan dan dinamika molekul merupakan metode yang umum (Parikesit & Tambunan, 2013; Parikesit et al., 2016). Apabila sumber daya komputasi untuk melakukan aplikasi tersebut tidak tersedia, langkah lain dengan menggunakan tool berbasis internet dapat juga dilakukan. Beberapa tool yang tersedia secara daring adalah DOCK BLASTER untuk prediksi penambatan molekulmolekul (Irwin et al., 2009), MDWEB dan MDMOBY untuk analisis dinamika molekul (Hospital et al., 2012), ADMET dan DRUGBANK untuk pengembangan basis data obat (van de Waterbeemd & Gifford, 2003; Knox et al., 2011), serta PreADME untuk ADMET tools (Lee et al., 2003).

Pustaka diatas dapat menjadi acuan untuk eksperimen skrining obat secara *in silico* atau studi pemodelan terkait (Lagorce et al., 2008). Penggunaan piranti-piranti lunak daring tersebut banyak diarahkan untuk pengembangan obat dengue, avian influenza, dan kanker serviks (Wei et al., 2006; Lim et al., 2013; Bakri et al., 2014). Secara lebih detail, beberapa aspek penting dalam desain obat *in silico* meliputi: (1) metode komputasional pada polifarmakologi, (2) prediksi parameter farmakokinetik, (3) teknologi CADD pada desain obat secara *in silico*, (4) prediksi potensial aksi, (5) aplikasi OMICs di biologi sel punca, (6) komputasi basis data lncRNAs berbasis internet dibahas di dalam kajian ilmiah ini.

2.2 Analisis *In Silico* dengan Metode Molekuler Docking

In silico merupakan metode yang memanfaatkan bantuan perangkat komputer (Atmajani, 2019). Metode *in silico* banyak dikembangkan dan diterapkan secara luas, salah satunya untuk membantu pengembangan dalam bidang farmakologi (Aziz et al, 2016). Metode *in silico* diantaranya mencakup penggunaan *database*, selain itu juga identifikasi ikatan, pengolahan data, pemodelan dan juga penambatan molekul (*molekuler docking*) (Ellis at al, 2018).

Molecular docking merupakan metode komputasi untuk memprediksikan interaksi antara ligan dan reseptor (Kellenberger, dkk., 2004; Ramírez & Caballero,

2016) serta digunakan untuk merencanakan dan mendesain obat (Meng, dkk., 2011; Guedes & Magalhães, 2013). *Molecular docking* merupakan salah satu metode *in silico*, umumnya digunakan pada proses penemuan obat (Setiawan dan Istyastono, 2015). *Molecular docking* digunakan sebagai alat dalam biologi molekuler struktural untuk mendesain obat dengan bantuan komputer, dan juga untuk mencari posisi optimal molekul ligan sehingga dapat memprediksi afinitas pengikatan inhibitor yang didesain terhadap suatu enzim yang ingin dihambat aktifitasnya (Puspaningtyas, 2012). *Molekuler docking* akan memperlihatkan ikatan terbaik antara ligan dan protein (reseptor) (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor akan dihasilkan *binding affinity* serta aktifitas dari molekul yang diteliti (Onkara, 2013). Hasil proses *docking* yang menghasilkan *binding affinity* dijadikan sebagai parameter utama untuk mengetahui kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor. Interaksi ikatan antara ligan dan reseptor nantinya akan berada pada kondisi terendah yang menunjukkan kestabilan molekul, sehingga semakin rendah nilai energi ikatan antara ligan dan reseptor menjadi semakin stabil (Arwansyah, 2014). Binding energi terbaik adalah yang paling kecil, artinya energi yang dibutuhkan untuk berikatan dengan protein target lebih kecil sehingga lebih efektif sebagai antivirus (Aziz et al., 2016).

Molekuler docking terdiri dari tiga tujuan utama yaitu memprediksikan, virtual skrining dan estimasi afinitas ikatan yang mengikat (Jain dan Nicholls 2008). Penelitian *in silico* bertujuan untuk melihat hasil interaksi ikatan protein-ligan. Molekul terbaik sebagai antivirus didapatkan dengan melihat nilai energi binding affinity hasil docking. Binding energi terbaik adalah yang paling kecil, artinya energi yang dibutuhkan untuk berikatan dengan protein target lebih kecil sehingga lebih efektif sebagai antivirus (Aziz et al., 2016).

2.3 Tinjauan SARS-CoV-2

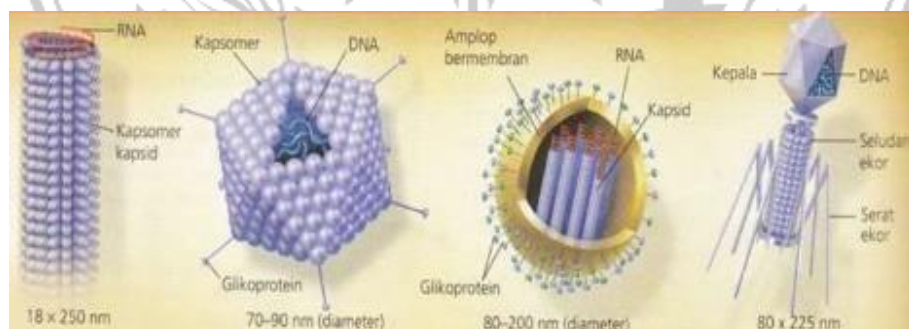
2.3.1 Virus

Virus dianggap sebagai zat kimiawi biologis. Kata virus berasal dari bahasa Latin yaitu '*virus*' yang berarti racun. Hal ini disebabkan karena virus mampu menyebabkan berbagai macam penyakit serta mampu menyebar diantara organisme, sehingga para peneliti pada tahun 1800-an menganggap virus sama seperti bakteri dan mengajukannya sebagai bentuk kehidupan yang paling sederhana. Akan tetapi, virus tidak memiliki kemampuan untuk bereproduksi

maupun melaksanakan aktivitas metabolisme di luar sel inang. Sehingga, kebanyakan para ahli biologi yang meneliti virus saat ini menyetujui pendapat bahwa virus itu tidak hidup namun berada di wilayah abu-abu antara bentuk kehidupan dan zat kimiawi. Sebuah frase sederhana untuk menggambarkan virus menurut ahli adalah virus menjalani ‘hidup pinjaman’ (Campbell, 2008).

Penelitian mengenai virus membuktikan bahwa virus yang paling kecil memiliki diameter 20 nm (lebih kecil dari ribosom) dan virus terbesar diketahui hanya memiliki diameter beberapa ratus nanometer. Struktur virus terdiri atas asam nukleat yang berselubung protein dan beberapa kasus mengungkapkan terdapat beberapa virus yang dilindungi oleh amplop bermembran sesuai pada Gambar 2.1. Asam nukleat dari virus dapat berupa DNA atau RNA tergantung pada jenis virusnya, sehingga virus dikelompokkan sesuai dengan jenis asam nukleat penyusun genomnya (Campbell, 2008).

Genom virus diselubungi oleh cangkang protein yang disebut dengan kapsid. Bergantung pada tipe virus, kapsid dapat berbentuk batang, polihedral atau bentuk lain yang lebih kompleks. Kapsid tersusun atas banyak sub-unit protein yang disebut dengan kapsomer. Terdapat sejumlah virus yang memiliki struktur aksesori untuk membantu menginfeksi sel inang yaitu struktur amplop bermembran kapsid. Amplop virus yang berasal dari membran sel inang mengandung fosfolipid dan protein membran sel inang. Amplop juga mengandung protein dan glikoprotein dari virus (Campbell, 2008).



Gambar 2.1 Struktur Virus (Campbell, 2008)

Virus tidak memiliki enzim – enzim metabolisme dan peralatan untuk membuat protein sehingga untuk bereproduksi harus didalam sel inang. Oleh karena itu setiap virus akan menginfeksi sel inang pada daerah *host range* dengan cara mengidentifikasi sel inang melalui kecocokan ‘lubang-dan-anak-kunci’ antara protein permukaan virus dengan molekul reseptor spesifik diluar sel. Sejumlah virus

memiliki *host range* yang luas sehingga dapat menginfeksi baik hewan maupun manusia. Namun, terdapat virus lain yang memiliki *host range* yang sempit sehingga hanya dapat menginfeksi hewan atau manusia terlebih lagi hanya pada jaringan tertentu (Campbell, 2008).

2.3.2 SARS-CoV-2

Kasus mengenai SARS-CoV-2 dimulai pada bulan Desember 2019. Awal mula dari kasus ini yaitu dilaporkan terdapat kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Berdasarkan laporan tersebut belum diketahui secara pasti penyebaran kasus tersebut, tetapi sumber menyebutkan bahwa kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan (Rothan *et al.*, 2020). Selama tanggal 18 Desember hingga 29 Desember dilaporkan lima pasien dirawat di rumah sakit dengan gangguan pernapasan akut yang belum diketahui etiologinya dan salah satu dari pasien tersebut meninggal (Ren *et al.*, 2020). Sejak bulan Desember 2019, jumlah kasus pneumonia dengan etiologi tidak diketahui ini meningkat secara pesat di Wuhan. *World Health Organization* (WHO) pada 5 Januari 2020 menerbitkan berita yang berisi mereka meminta informasi lebih lanjut kepada otoritas kesehatan China tentang kasus ini, dimana telah terdapat 44 kasus dengan 121 kontak erat dengan pasien. Penyakit ini kemudian menyebar secara cepat, tidak sampai satu bulan telah menyebar di China, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan (Bogoch *et al.*, 2020).

Rabu, 8 Januari 2020, outlet berita dan ProMED-mail melaporkan bahwa kasus di Wuhan memiliki sekuensing genetik yang menunjukkan virus corona jenis baru sebagai organisme penyebab penyakit pneumonia tersebut. Mengingat sejarah baru-baru ini, penularan zoonosis dari virus corona yang muncul dari pasar hewan hidup di China pada tahun 2002, dan potensi patogen baru untuk menyebar dengan cepat secara global melalui udara (Bogoch *et al.*, 2020). Penyakit ini mulanya dinamakan sebagai 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), kemudian WHO mengumumkan pada 11 Februari 2020 bahwa telah terjadi epidemi *Coronavirus Disease* (Covid-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2020).

Infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan ditularkan langsung dari orang ke orang seperti kebanyakan virus pernapasan melalui kontak dekat dengan orang yang terinfeksi atau melalui droplet (aerosol) yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Droplet ini dihirup untuk mencapai paru-paru. Virus

dapat ditularkan secara tidak langsung melalui menyentuh permukaan atau benda yang sebelumnya terkontaminasi dengan virus dan kemudian menyentuh wajah, mata, atau mulut (Lai *et al.*, 2020).

Gejala klinis infeksi SARS-CoV-2 sangat bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya. Virus diketahui pertama kali menyerang sel epitel pernafasan dan sel alveolar, diikuti oleh sistem pencernaan (Zhang *et al.*, 2020). Berdasarkan hal ini menunjukkan bahwa bahwa SARS-CoV-2 tidak jauh berbeda dari beberapa jenis *coronavirus* yang umumnya menyebabkan penyakit pernapasan ringan hingga berat pada manusia. Sehingga secara struktur SARS-CoV-2 dinilai memiliki kesamaan dengan *coronavirus* jenis lain (Su *et al.*, 2016; Cui *et al.*, 2019).

Coronavirus adalah virus RNA untai tunggal yang dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, hewan liar, spesies mamalia dan manusia. *Coronavirus* terkenal karena kemampuannya untuk bermutasi dengan cepat, mengubah tropisme jaringan, melewati barrier spesies, dan beradaptasi dengan situasi epidemiologis yang berbeda (Decaro *et al.*, 2010). Virus ini memiliki ukuran partikel 120-160 nm. Mereka termasuk dalam subfamili *Orthocoronavirinae* di bawah keluarga *Coronaviridae* (Wu *et al.*, 2020).

Coronaviridae dapat diklasifikasikan menjadi empat genus diantaranya yaitu *Alphacoronaviruses* (α), *Betacoronaviruses* (β), *Gammacoronaviruses* (γ), dan *Deltacoronaviruses* (δ). Virus yang berpotensi menginfeksi manusia ditempatkan di bawah genus α -CoV dan β -CoV (SARS-CoV & MERS-CoV), sedangkan virus dari genus γ -CoV dan δ -CoV paling banyak diketahui menginfeksi avians dan babi (Shah *et al.*, 2020). Virus corona utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah Covid19, terdapat 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARSCoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Ren *et al.*, 2020). Dua diantaranya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV, telah menimbulkan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan karena patogenisitas dan tingkat kematian yang tinggi (Wu *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 termasuk dalam genus β -CoV. Berdasarkan filogenetis ditemukan bahwa SARS-CoV-2 menyimpan satu gen (ORF8) yang secara filogenetis paling dekat dengan CoV mirip SARS, tetapi berbeda di garis keturunan

(Ren *et al.*, 2020). Hasil penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki 96,3%, 89%, 79% dan 50% kesamaan genom dengan CoV kelelawar RaTG13, CoV ZXC21 mirip SARS, SARS-CoV, dan MERS-CoV yang menegaskan asal usul zoonosisnya. Dengan demikian, diketahui secara genom SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar, yang kemudian menularkannya ke beberapa inang perantara yang tidak diketahui yang bertindak sebagai sumber penularan virus ke manusia (Helmy *et al.*, 2020, Shah *et al.*, 2020, Finkel, 2020).

Taksonomi dari SARS-CoV-2 berdasarkan hasil dari tim kerja *Coronaviridae Study Group (CSG)*, yang merupakan bagian dari *International Committee on Taxonomy of Viruses (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020)* :

Kingdom	: Riboviria
Ordo	: Nidovirales
Subordo	: Cornidovirineae
Famili	: Coronaviridae
Subfamili	: Orthocoronavirinae
Genus	: Bethacoronavirus
Subgenus	: Sarbecovirus
Spesies	: <i>SARS-related coronavirus</i>
Individu	: SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1

SARS-CoV-2 terdiri atas protein struktural, non struktural dan aksesori (Mittal *et al.*, 2020). Susunan genom SARS-CoV-2 mengandung 14 open reading frames (ORFs), yang mengkode 27 protein yang dibagi menjadi protein struktural dan non structural protein (NSP) (Zehra *et al.*, 2020). Dari total seluruh genom, sebanyak 33% bagian genom mengkode protein-protein struktural dan *accessory proteins* yang berperan penting dalam siklus hidup virus. Sedangkan 67% genom sisanya terdistribusi dalam 16 nonstruktural protein yang berbeda (seperti Mpro, helikase, RNA polimerase) yang lebih berperan dalam interaksi virus dengan reseptor sel (Wu *et al.*, 2020). Setidaknya virus ini memiliki empat protein struktural diantaranya yaitu *spike glikoprotein (S)*, *membran protein (M) enveloped (E)*, dan *protein nukleokapsid (N)*, sedangkan protein pelengkap lainnya adalah ORF3A, ORF6, ORF7A, ORF7B, ORF8, dan ORF10 (Helmy *et al.*, 2020).

Semua *coronavirus* mengandung gen spesifik di daerah ORF1 yang mengkode protein untuk melakukan replikasi virus, pembentukan nukleokapsid,

dan pembentukan *spikes*. *Spike* glikoprotein virus ini berwujud seperti mahkota di bawah mikroskop elektron; karenanya, mereka disebut sebagai *coronavirus*. Genom *coronavirus* menyandi beberapa protein struktural dan nonstruktural. Protein struktural bertanggung jawab untuk infeksi host, fusi membran, perakitan virus, morfogenesis, dan pelepasan partikel virus dan protein nonstruktural (nsp) memfasilitasi replikasi dan transkripsi virus (Mittal *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA sense positif beruntai tunggal yang berasal dari family Coronaviridae (Chen *et al.*, 2020). Secara filogenetik SARS-CoV-2 termasuk dalam ordo Nidovirales dan dikelompokkan dalam Beta coronavirus, dengan ukuran genom ~ 30 kilobase, yang mengkode berbagai protein struktural dan aksesori (Jena *et al.*, 2021). Morfologi umum virus corona mencakup protein struktural yang berbeda seperti protein spike (S), protein envelope (E), protein membran (M) dan protein nukleokapsid (N) (Jena *et al.*, 2021).

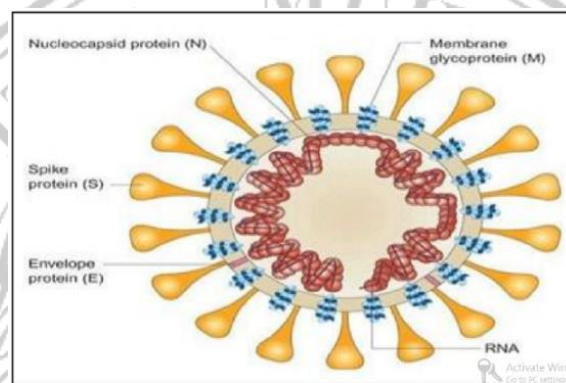
Virus corona menyerang sel manusia melalui pengikatan protein luar yang berbeda (di alam glikoprotein) dengan protein reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) yang ada pada membran sel manusia. Ini memediasi perlekatan reseptor dan fusi membran sel inang virus (Jena *et al.*, 2021). Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa domain pengikatan reseptor Protein S SARS-CoV2 kurang lebih mirip dengan SARS-CoV (Lu *et al.*, 2020). Ini menunjukkan bahwa virus juga dapat menargetkan ACE2, protein terikat membran monomer sel manusia (Ge *et al.*, 2013; Padhi *et al.*, 2013). Dapat dikatakan bahwa ACE2, merupakan reseptor yang sama dengan virus corona yang terdapat pada membran sel inang yang juga dapat menjadi target khusus untuk mencegah masuknya virus (Wu *et al.*, 2020).

2.3.3 Struktur SARS-CoV-2

SARS-CoV2 (ukuran 30 kb) mengkodekan poliprotein nonstruktural besar, kerangka pembacaan terbuka (ORF) 1ab, yang selanjutnya secara proteolitik dibelah untuk menghasilkan 15/16 protein, empat protein struktural dan lima protein aksesori (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8, dan ORF9). Empat protein struktural terdiri dari glikoprotein terluar (S), protein membran (M), protein amplop (E), dan protein nukleokapsid (N), yang penting untuk perakitan dan infeksi SARS-CoV2 pada Gambar 2.2 (Wrapp *et al.*, 2020).

Protein S (~ 150 kDa), menggunakan urutan sinyal terminal-N dan terglykosilasi terkait-N. Homotrimer dari protein S yang dikodekan virus membentuk struktur lonjakan pada permukaan virus. Glikoprotein S trimerik adalah

protein fusi kelas I yang melekat pada reseptor inang. Protein M adalah protein struktural yang paling melimpah di virion. Ini kecil ($\sim 25\text{--}30$ kDa) protein dengan 3 domain transmembran dan diperkirakan membentuk virion. Ia memiliki N-terminal glikosilasi ektodomain yang lebih kecil dan endodomain C-terminal yang jauh lebih besar, yang memanjang 6-8 nm ke dalam partikel virus. Protein E ($\sim 8\text{--}12$ kDa) ditemukan dalam jumlah kecil di dalam virion. Protein E dari coronavirus sangat berbeda tetapi memiliki arsitektur yang sama. Topologi membran protein E tidak sepenuhnya teratasi, tetapi sebagian besar data menunjukkan bahwa itu adalah protein transmembran. Protein E memiliki ektodomain N-terminal dan endodomain C-terminal serta memiliki aktivitas saluran ion (Wrapp et al., 2020).



Gambar 2.2 Struktur SARS-CoV-2

(Sumber : Wrapp et al., 2020)

Protein N merupakan protein yang ada di nukleokapsid. Ini terdiri dari dua domain terpisah, domain terminal-N (NTD) dan C- domain terminal (CTD). Domain ini mengikat dengan RNA in-vitro, tetapi setiap domain menggunakan mekanisme berbeda untuk mengikat RNA. Protein struktural kelima, hemagglutinin-esterase (HE), hadir dalam subset β -coronaviruses. Protein bertindak sebagai hemagglutinin, mengikat asam sialat pada glikoprotein permukaan, dan mengandung aktivitas asetil-esterase, sehingga memahami struktur dan fungsi protein spike dapat membantu mengembangkan obat antibodi monoklonal dan memandu perancangan dan pengembangan vaksin (Wrapp et al., 2020).

2.3.4 Patogenesis SARS-CoV-2

Semua virus korona manusia yang diketahui menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian atas, sedangkan SARS-CoV dan MERS-CoV mampu menyebabkan pneumonia atipikal. Ini karena pengikatan dengan reseptor host seperti ACE2 dan DPP4. Karena nCoV sebagian besar menyerupai SARS-CoV,

kita dapat menyimpulkan bahwa nCoV juga mengikat reseptor ACE2 dan secara khusus mengikat reseptor ACE2, dapat memicu peningkatan sitokin proinflamasi seperti interferon, interleukin, kemokin, dan lain-lain.

SARS-CoV-2 mengikat ACE2 manusia hingga 10-20 kali lipat lebih tinggi daripada lonjakan SARS-CoV, sehingga lebih mudah menyebar dari manusia ke manusia. Saat masuk ke dalam sel epitel alveolar, SARS-CoV2 bereplikasi dengan cepat dan memicu respon imun yang kuat, mengakibatkan sindrom badai sitokin dan kerusakan jaringan paru. Sindrom badai sitokin, juga dikenal sebagai hipersitokinemia, adalah sekelompok gangguan ditandai dengan produksi sitokin proinflamasi yang tidak terkontrol dan merupakan penyebab penting dari Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (ARDS) dan kegagalan multi organ.

Analisis terhadap 99 kasus pertama infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi mengungkapkan bahwa sindrom badai sitokin terjadi pada pasien dengan COVID-19 parah, dan 17% menderita ARDS, dan di antara mereka, 11% pasien memburuk dalam waktu singkat dan meninggal karena banyak organ. kegagalan. Selain itu, jumlah sel T total, sel CD4 + T dan CD8 + T menurun pada pasien dengan infeksi SARSCoV2 dan sel T yang bertahan kelelahan secara fungsional, menunjukkan penurunan fungsi kekebalan pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV2. ARDS menurunkan fungsi kekebalan, dan infeksi sekunder memperburuk kegagalan pernafasan (Wrapp et al., 2020).

2.4 Tinjauan tentang Bawang Putih

Klasifikasi Tanaman Bawang Putih (*Allium sativum*)

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Liliales
Famili	: Liliaceae
Genus	: <u>Allium</u>
Jenis	: <i>Allium sativum</i> L.

Allium sativum (Liliaceae) pada Gambar 2.3 yang dikenal sebagai bawang putih adalah tanaman umbi beraroma kuat yang diyakini berasal dari Kazakhstan, Uzbekistan, dan Cina Barat *Allium sativum* telah dijinakkan sejak lama dan disebutkan dalam tulisan-tulisan Mesir, Yunani, India, dan Cina kuno. Bawang

putih tumbuh di daerah beriklim sedang dan tropis di seluruh dunia, dan banyak kultivar telah dikembangkan untuk menyesuaikan dengan iklim yang berbeda. Hampir 10 juta ton bawang putih diproduksi setiap tahun dengan Cina, Korea, India, AS, Spanyol, Mesir, dan Turki menjadi produsen terbesar di dunia. Bawang putih banyak digunakan sebagai obat di seluruh dunia dan dianggap sebagai afrodisiak.



Gambar 2.3 Bawang putih
(Sumber : Dokumen Pribadi)

Di India, bawang putih digunakan untuk meredakan masalah, seperti batuk dan demam atau dioleskan secara eksternal untuk mencegah rambut beruban dan untuk memperbaiki kondisi kulit, seperti eksim dan kudis serta untuk mengobati tetanus dan radang paru-paru. Di Pakistan, ekstrak bawang putih secara tradisional diminum untuk menenangkan perut, mengobati batuk, dan menurunkan demam. Di Nepal, Asia Timur, dan Timur Tengah, *A. sativum* digunakan untuk mengobati beberapa penyakit termasuk demam, diabetes, rematik, cacingan, sakit perut, perut kembung, disentri, gangguan hati, TBC, kelumpuhan wajah, tekanan darah tinggi, dan bronkitis. Di Afrika, bawang putih digunakan sebagai antibiotik, dan memiliki reputasi menurunkan tekanan darah dan kolesterol, serta menghambat pembentukan trombus. Daun dan umbi dianggap memiliki sifat hipotensif, karminatif, antiseptik, anthelmintik, diaphoretic, dan ekspektoran (Kuete, 2017).

Bawang putih memiliki beberapa khasiat antivirus dan juga memiliki efek imunitas. *Allium Sativum* merupakan rempah-rempah yang termasuk dalam famili Amaryllidaceae yang biasa dikenal dengan bawang putih merupakan ramuan yang memiliki khasiat antivirus, antimikroba, Bawang putih memiliki beberapa nilai obat dan juga meningkatkan kekebalan tubuh. Bawang putih mengandung banyak air dan sangat sedikit karbohidrat, protein, asam lemak dan trace element dengan jumlah senyawa yang mengandung sulfur lebih banyak karena mengandung bau khas (Ekeleme-Egedigwe et al., 2019). Bawang putih memiliki kandungan 65% air,

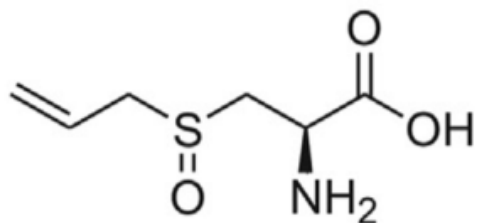
28% karbohidrat (terutama fruktosa), 2,3% bahan organosulfur (terutama allinase dan ajoene), 2% protein 1,2 % asam amino bebas (terutama arginin) (Pradhan, 2020).

Penyakit menular yang diproduksi oleh sindrom pernapasan akut parah Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) memiliki gejala yang paling umum yaitu demam, batuk kering, sakit kepala, sakit tenggorokan, kesulitan bernafas dan lainnya. Langkah-langkah untuk mengurangi penyebaran virus tersebut antara lain menutup mulut saat batuk, mencuci tangan, dan menjaga jarak. Peneliti mencoba untuk mengembangkan obat dalam proses tradisional untuk membantu mengurangi pandemi. Penelitian yang dilakukan berfokus pada pengembangan obat dari tanaman obat atau dari produknya, seperti yang dilakukan Pradhan (2020), dengan mengambil fitokimia bawang putih yang diharapkan dapat menyembuhkan COVID19. Enzim protease utama SARS-CoV-2 dilaporkan sangat signifikan bagi keberadaan organisme. Fitokimia dan enzim berinteraksi melalui proses docking molekuler secara *in silico* dengan perangkat lunak biovia. Nilai positif yang tinggi dari berbagai fitokimia bawang putih dapat berhasil menonaktifkan enzim jalur biologis dengan menghambat siklus hidup virus corona.

Beberapa penelitian lain mengenai prediksi kandidat obat SARS-CoV-2 diantaranya dilakukan oleh Barros et al. (2020), Hu et al. (2020), Jena et al. (2021), dan McKee et al., (2020) menginteraksikan senyawa alam seperti capsaicin, piperin, rose oxide, epicatechin, curcumin, dan catechin bersama protein S sebagai target. Khubber et al. (2020) dan Pradhan (2020) menginteraksikan senyawa aktif dari bawang putih bersama main Protease (M^{Pro}) sebagai target dan hasil penelitian menunjukkan bahwa bawang putih berpotensi sebagai antivirus.

2.4.1 Alliin

Bawang putih mengandung senyawa organ sulfur seperti Alliin, Allicin, Dialil sulfat dan Ajoene (Sachan et al., 2018; Sittisart et al., 2017). Dari senyawa tersebut senyawa utama yang termasuk dalam senyawa belerang adalah Alliin. Struktur senyawa allin dapat dilihat pada Gambar 2.4. Selain senyawa organo sulfur, fitokimia lain yang disebut saponin telah dikenal karena kepentingannya dalam proses biologis. Saponin juga diketahui memiliki lebih banyak aktivitas biologis dan farmakologis. Fitokimia bawang putih yang akan diperlakukan sebagai molekul kecil melawan enzim protease utama COVID 19 adalah Alliin, Allicin, Ajoene, Diallyldisulphide dan Saponin (Pradhan, 2020).



Gambar 2.4 Struktur Senyawa Alliin

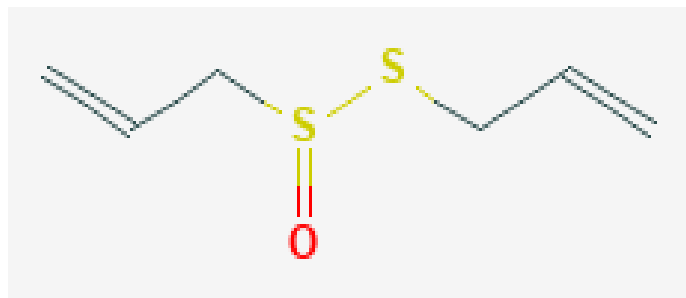
Fitokimia adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh berbagai tumbuhan melalui metabolisme primer dan metabolisme sekundernya. Fitokimia yang memiliki aktivitas biologis pada tumbuhan inang dan berperan penting dalam pertumbuhan tumbuhan juga berkontribusi terhadap kehancuran predator atau patogen. Tumbuhan dan produknya seperti sayuran, bahan makanan dan juga rempah-rempah memiliki beberapa fitokimia sehingga bahan kimia organik ini dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk sebagian besar penyakit. Bawang putih mengandung fitokimia seperti Dialil-disulfida, Alliin, Ajoene, Allicin dan Saponin. Fitokimia ini diperlakukan sebagai ligan melawan enzim protease utama virus Corona. Ajoene adalah senyawa organo sulfur tidak berwarna yang ditemukan dalam ekstrak bawang putih (Pradhan, 2020).

Alliin adalah unsur alami bawang putih segar, pada dasarnya adalah sulfoksida. Ketika bawang putih mentah dipotong, enzim alliinase mengubah alliin menjadi allicin. Ini adalah senyawa kimia yang ditemukan berlimpah di berbagai spesies tumbuhan. Mereka adalah glikosida amphipathic yang dikelompokkan dan menghasilkan busa ketika dikocok dengan larutan air. Senyawa organosulfur yang berasal dari bawang putih dan senyawa pengukur bawang putih dengan bau bawang putih yang kuat, merupakan cairan kekuningan yang tidak larut dalam air. Spesies yang termasuk keluarga Alliaceae dan senyawa sulfur organ yang diperoleh dari bawang putih, dihasilkan ketika bawang putih dihancurkan dan terdiri dari senyawa sulfur. Memiliki sifat antioksidan sehingga bermanfaat bagi kesehatan manusia (Pradhan, 2020).

2.4.2 Allicin

Allium sativum mengandung senyawa Allicin (2-propena-1-asam sulfinothioat S-2-propenil ester) yang merupakan molekul defensif bersifat aktif fisiologis dalam sel mikroba dan sel mamalia. Struktur senyawa allicin dapat dilihat pada Gambar 2.5. Allicin dihasilkan dari Allicinin oleh enzim allinase dalam proses rusaknya

jaringan pada umbi bawang putih akibat dipotong atau dicacah (Fatmawaty et al., 2015).



Gambar 2.5 Struktur Senyawa Alliin

Alliin (diallyl thiosulfinate) merupakan salah satu komponen biologis yang paling aktif yang terkandung dalam bawang putih. Komponen ini, bersamaan dengan komponen sulfur lain yang terkandung dalam bawang putih berperan pula memberikan bau yang khas pada bawang putih (Lisiswanti & Haryanto, 2017). Alliin merupakan senyawa yang bersifat tidak stabil, senyawa ini dalam waktu beberapa jam akan kembali dimetabolisme menjadi senyawa sulfur lain. Adanya kerusakan pada umbi bawang yang ditimbulkan dari dipotongnya atau dihancurkannya bawang putih akan mengaktifkan enzim Allinase yang akan memetabolisme alliin menjadi allisin, yang kemudian akan dimetabolisme menjadi vinyldithiines dan ajoene. Proses ini memakan waktu berjam-jam dalam suhu ruangan dan hanya memakan waktu beberapa menit dalam proses memasak (Londhe et al., 2011).

2.5 Sumber Belajar Biologi

Learning resources atau sumber belajar merupakan komponen penting dan memiliki peranan yang sangat penting dalam meningkatkan kualitas pembelajaran. (Samsinar, 2019). Dalam proses pendidikan diperlukan sumber belajar yang tepat guna memenuhi tujuan pendidikan dalam proses belajar mengajar. Sumber belajar merupakan sesuatu yang dapat memberikan solusi untuk siswa dalam kegiatan pembelajaran agar tercapainya bermacam pengetahuan, informasi, pengalaman, serta keterampilan (Munajah & Susilo, 2015). Menurut Suhardi (2012) menyatakan bahwa sumber belajar biologi ialah segala hal yang berupa gejala atau benda yang dapat dimanfaatkan untuk mendapatkan pengalaman agar mampu memecahkan masalah biologi tertentu.

Pemanfaatan sumber belajar biologi pada kegiatan belajar mengajar memberikan berbagai fungsi dan manfaat supaya terlaksananya pengalaman,

memperkaya serta memperluas penyajian mater, memunculkan motivasi pada siswa untuk belajar, memperjelas informasi yang diberikan, memberikan solusi dalam menyelesaikan permasalahan dalam kegiatan pembelajaran agar siswa dapat berfikir kritis, serta dapat berkembang

Sumber belajar dirumuskan sebagai segala sesuatu yang dapat memberikan kemudahan-kemudahan kepada peserta didik dalam memperoleh sejumlah informasi, pengetahuan, pengalaman dan keterampilan dalam proses belajar-mengajar (Rismayanti, 2016). Sumber belajar yang digunakan dalam pembelajaran merupakan suatu sistem terdiri dari sekumpulan bahan yang secara sengaja disusun atau dibuat agar memungkinkan siswa belajar secara mandiri (Atiko, 2019). Terdapat berbagai macam jenis sumber belajar, mulai dari yang paling sederhana sampai dengan yang paling canggih dan rumit.

2.5.1. Ciri-Ciri Sumber Belajar

Menurut Basuki (2010), ciri-ciri sumber belajar sebagai berikut :

1. Sumber belajar merupakan suatu “daya” yang dapat mendukung proses pencapaian tujuan pembelajaran.
2. Secara keseluruhan sumber belajar dapat digunakan sebagaimana atau secara keseluruhan.
3. Sumber belajar dapat dibedakan menjadi 2, yaitu : By design dan By utilization
4. Sumber belajar mempunyai nilai-nilai belajar
5. Sumber belajar dapat memungkinkan siswa memicu diri sendiri.

2.5.2. Macam-Macam Sumber Belajar

Belajar Menurut (Fred, 2000) terdapat enam macam sumber belajar yaitu pesan, manusia, bahan, alat, teknik, lingkungan.

1. Pesan adalah pelajaran/informasi yang diteruskan oleh komponen dalam bentuk ide, fakta, arti dan data.
2. Manusia, orang yang menyimpan atau menyalurkan informasi, tidak termasuk yang menjalankan fungsi pengembangan dan pengelolaan belajar.
3. Bahan, merupakan sesuatu disebut program atau software yang dapat berupa teks, cetak, rekaman, web dan lain-lain dan menyalurkan pesan melalui penggunaan alat atau dirinya sendiri.
4. Alat, adalah sesuatu disebut hardware yang menyalurkan pesan dalam bahan.
5. Teknik, prosedur yang disiapkan dalam menggunakan bahan pelajaran, peralatan, situasi dan orang untuk menyampaikan pesan.

6. Lingkungan, merupakan situasi sekitar dimana pesan diterima.

Keenam sumber belajar tersebut juga merupakan komponen sistem dalam pembelajaran, artinya dalam setiap kegiatan pembelajaran selalu terdapat keenam komponen tersebut (Fred, dkk, 2000). Hasil penelitian ini kemudian dimanfaatkan sebagai sumber belajar berupa bahan, yaitu segala sesuatu yang berupa teks tertulis, cetak, rekaman elektronik, web dan lainlain yang dapat digunakan untuk belajar dalam bentuk jurnal ilmiah yang memuat hasil kegiatan bidang keilmuan tertentu, baik berupa hasil pengamatan empirik maupun kajian konseptual yang bersifat penemuan baru, konsep dan teori yang sudah ada (Ramli, 2012).

2.5.3. Pemanfaat Hasil Penelitian Sebagai Sumber Belajar

Menurut Munajah dan Susilo (2015), terdapat beberapa syarat agar hasil penelitian dapat dijadikan sebagai sumber belajar. Syarat-syarat tersebut adalah:

1. kejelasan potensi,
2. kejelasan tujuan,
3. kejelasan sasaran,
4. kejelasan informasi yang diungkap,
5. kejelasan pedoman eksplorasi, dan
6. kejelasan perolehan yang diharapkan.

Syarat pertama kejelasan potensi, merupakan potensi suatu objek untuk diungkap untuk guna menghasilkan fakta-fakta dan konsep-konsep dari hasil penelitian yang harus dicapai dalam kurikulum dengan mempertimbangkan ketersediaan objek dan permasalahan. Kedua kesesuaian dengan tujuan, kesesuaian yang dimaksud adalah hasil penelitian dengan kompetensi dasar (KD). Ketiga kejelasan sasaran, sasaran kejelasan penelitian ini adalah objek dan subjek penelitian. Syarat keempat kejelasan informasi yang diungkap, meliputi dua aspek yaitu proses dan produk penelitian yang disesuaikan dengan kurikulum. Kelima kejelasan pedoman eksplorasi dalam prosedur kerja penelitian yang meliputi penentuan sampel penelitian, alat dan bahan, cara kerja, pengolahan data dan penarikan kesimpulan. Keenam kejelasan perolehan yang diharapkan berupa proses dan produk penelitian yang meliputi perolehan kognitif, perolehan afektif, dan perolehan psikomotorik.

Berdasarkan syarat-syarat sumber belajar yang meliputi kejelasan potensi, kejelasan tujuan, kejelasan informasi yang diungkap, kejelasan pedoman

eksplorasi, dan kejelasan perolehan yang diharapkan, maka hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber belajar biologi.,

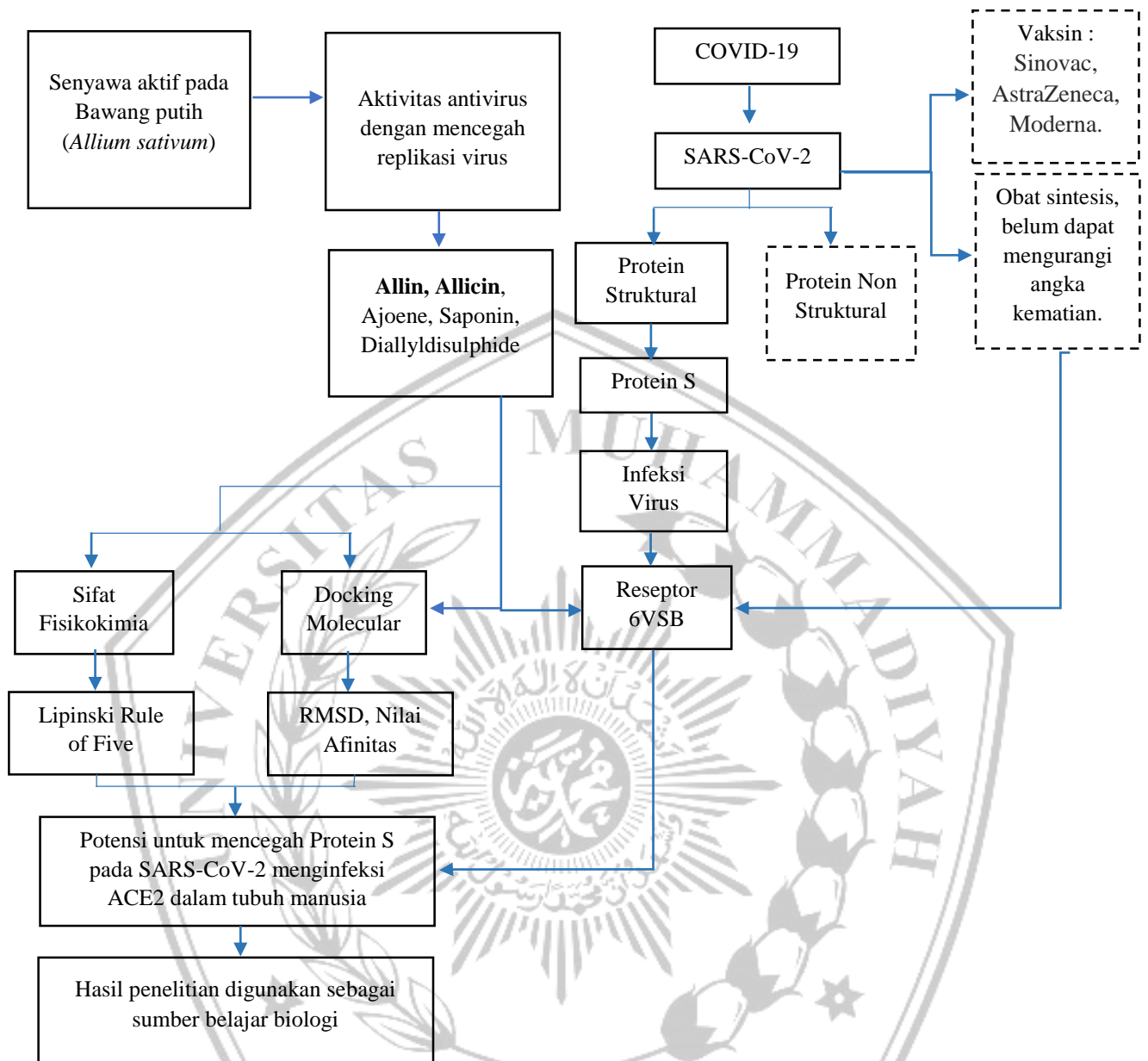
Menurut Suhardi (2012) menyatakan bahwa pemanfaatan hasil penelitian digunakan sebagai sumber belajar biologi terdapat 6 syarat yaitu kejelasan potensi, kejelasan tujuan, kejelasan sasaran, kejelasan informasi yang diungkap, kejelasan pedoman eksplorasi, serta kejelasan perolehan yang diharapkan sesuai pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Syarat dan Deskripsi Syarat Pemanfaatan Hasil Penelitian sebagai Sumber Belajar

No	Syarat Pemanfaatan Hasil Penelitian sebagai sumber Belajar	Deskripsi Syarat
1	Kejelasan Potensi	Potensi suatu objek untuk diungkap untuk guna menghasilkan fakta-fakta dan konsep-konsep dari hasil penelitian yang harus dicapai dalam kurikulum dengan mempertimbangkan ketersediaan objek dan permasalahan.
2	Kejelasan Tujuan	Kesesuaian hasil penelitian dengan tujuan, kesesuaian yang dimaksud adalah hasil penelitian dengan kompetensi dasar (KD).
3	Kejelasan Sasaran	Kejelasan sasaran kejelasan penelitian ini adalah objek dan subjek penelitian
4	Kejelasan Informasi yang Diungkap	Kejelasan Informasi meliputi dua aspek yaitu proses dan produk penelitian yang disesuaikan dengan kurikulum
5	Kejelasan Pedoman Eksplorasi	Kejelasan pedoman eksplorasi meliputi penentuan sampel penelitian, alat dan bahan, cara kerja, pengolahan data dan penarikan kesimpulan
6	Kejelasan Perolehan yang Diharapkan	Kejelasan perolehan berupa proses dan produk penelitian yang meliputi perolehan kognitif, perolehan afektif, dan perolehan psikomotorik

Sumber belajar yang dilaksanakan pada penelitian adalah pada tingkatan sebagai sumber belajar biologi bagi siswa Sekolah Menengah Kejuruan (SMK). Penelitian ini dapat dikaitkan dengan mata pelajaran biologi SMK Farmasi Kelas X dengan KD 3.3 Menganalisis virus berdasarkan ciri, sifat dan fungsinya serta KD 4.3 Mengintegrasikan jenis-jenis virus berdasarkan ciri, sifat dan fungsinya. Penelitian ini dapat digunakan oleh guru untuk membantu siswa dalam memahami marteri virus.

2.6 Kerangka Konseptual



Gambar 2.6 Kerangka Konseptual