

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

HIV atau *Human Immunodeficiency Virus*, merupakan suatu virus yang menyerang sistem imun manusia. Virus ini menargetkan sel-sel yang memiliki permukaan antigen CD4, biasanya sel limfosit T yang berperan mengatur dan menjaga sistem imun manusia (Jocelyn et al., 2024). Virus yang telah menginfeksi sel-sel tersebut akan menurunkan kemampuan sistem imun sehingga tubuh rentan terhadap infeksi. Tahap paling akhir dari virus ini adalah AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*), yang menunjukkan melemahnya sistem imun tubuh manusia (Aurelina, n.d.). Di Indonesia sendiri sekitar 540.000 orang terjangkit virus HIV. Laju penyebaran HIV beragam, tetapi penyebaran lewat hubungan seksual menjadi 89% penyebab HIV di Indonesia (Khairunisa et al., 2023). Penyebaran HIV dapat melalui beberapa faktor, diantaranya penyakit seksual pada anak, pelanggan seks pria yang tidak menggunakan pengaman, tingginya penggunaan obat injeksi dengan penggunaan jarum bersamaan, tingginya laju migrasi dan pergerakan populasi, juga minimnya sosialisasi mengenai pencegahan HIV/AIDS di Indonesia (Jocelyn et al., 2024).

Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mempelajari siklus kehidupan HIV-1. Telah teridentifikasi beberapa enzim penting yang berperan dalam replikasi virus, dan senyawa antiretroviral yang dapat menghambat secara spesifik pada enzim-enzim ini telah mengubah infeksi

HIV yang semula mengancam nyawa menjadi virus yang dapat ditangani. HIV-1 Integrase memiliki peran penting dalam siklus hidup virus dengan mengatalisis proses integrase DNA virus ke DNA kromosom. Kelas pengobatan antiretroviral yang dapat menghambat fungsi ini dikenal sebagai inhibitor transfer integrase atau *Integrase Strand-Transfer Inhibitors* (INSTIs). Namun tingginya tantangan dari generasi kedua INSTIs, pengobatan ini menimbulkan efek resistensi obat dan banyak mutasi dari INSTIs yang menunjukkan resistensi secara klinis, menunjukkan pentingnya penelitian lebih lanjut mengenai pengembangan dari senyawa-senyawa antiretroviral (Elliott & Kutluay, 2020).

Dalam upaya pengembangan terapi generasi baru untuk HIV, telah ditemukan suatu kelompok inhibitor yang dikenal dengan LEDGINs (*Lens Epithelium-Derived Growth Factor/p75-IN inhibitors*). Inhibitor ini bekerja secara spesifik dengan menargetkan interaksi antara integrase HIV (IN) dan kofaktor penting host, LEDGF/p75, yang berperan dalam mengarahkan integrasi DNA virus ke daerah kromatin yang aktif secara transkripsi. Dengan mengikat antarmuka dimer integrase, LEDGINs mengganggu interaksi tersebut sehingga menghasilkan dua efek utama, yaitu pada tahap integrasi awal dan tahap akhir siklus replikasi virus. Pada tahap awal, LEDGINs menginduksi penghambatan alosterik integrase yang menyebabkan integrasi DNA virus bergeser ke wilayah kromatin yang kurang aktif, sehingga provirus menjadi laten dan sulit diaktifkan kembali. Kondisi ini mendukung strategi *block and lock* yang bertujuan mengunci

HIV dalam keadaan dorman untuk mencegah reaktivasi. Sementara itu, pada tahap akhir, LEDGINs memicu multimerisasi abnormal integrase dalam virion yang baru terbentuk, menyebabkan cacat struktural pada kapsid dan penempatan kompleks ribonukleoprotein yang tidak tepat. Akibatnya, virion yang dihasilkan menjadi malformasi dan sangat berkurang tingkat infeksi. Kombinasi efek ini menjadikan LEDGINs sebagai inhibitor yang tidak hanya menekan replikasi HIV, tetapi juga berpotensi berkontribusi pada pencapaian penyembuhan fungsional (Janssens et al., 2021).

Delima (*Punica granatum* L.) merupakan suatu tanaman kecil yang termasuk ke dalam keluarga Lythraceae yang berasal dari Asia Tengah dan kemudian tersebar ke seluruh dunia. Buah, kulit buah, bunga, dan juga akarnya telah digunakan untuk berbagai jenis pengobatan dalam islam dan di negara Cina dan Iran. Belakangan ini, delima juga telah dianggap sebagai pangan fungsional akibat banyaknya senyawa bioaktif termasuk ke dalamnya tannin, alkaloid, asam organik, flavonoid, dan terpen, sehingga menunjukkan berbagai efek farmakologi. Bebuahan (kulit dan sari) delima kaya akan senyawa fenolik, seperti flavonoid dan tannin terhidrolisis (punicalin, pedunculagin, punicalagin, asam galat, dan asam ellagik). Sementara dedaunannya mengandung banyak turunan asam galat seperti gallotannin dan ellagitannin, juga penol dan glikosida flavon. Akibat banyaknya senyawa bioaktif, delima memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, antimikroba, kardioprotektif, dan

efek neuroprotektif. Sifat antivirus juga ditemukan terhadap *Human Herpes Virus 3* (HHV-3), dan *Herpes Simplex Virus 2* (HSV-2). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sanna et al. (2021), asam ellagik, punicalin, dan punicalagin, telah terbukti dapat menghambat aktivitas enzim HIV-1 integrase yang dependen terhadap kofaktor LEDGF/p75.

Dinamika molekuler adalah cabang ilmu yang mempelajari gerakan dan interaksi molekul dalam sistem biologis, termasuk interaksi antara protein dengan ligan. Penelitian menggunakan metode dinamika molekuler dapat digunakan untuk memahami bagaimana inhibitor, seperti *Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitors* (ALLINIs), berinteraksi dengan enzim integrase HIV-1. Teknik simulasi dinamika molekuler memungkinkan untuk memodelkan pergerakan atom dan molekul dalam waktu nyata, memberikan wawasan tentang stabilitas kompleks protein-ligan dan mekanisme pengikatan (6). Teknik ini dapat menganalisis efek konformasi pada aktivitas biologis enzim serta menentukan bagaimana perubahan struktural dapat mempengaruhi efektivitas inhibitor (Dill, et al., 1995). Penelitian ini penting untuk mengidentifikasi kandidat obat baru yang lebih efektif dan memiliki profil resistensi yang lebih rendah terhadap HIV.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian yang dilakukan adalah mengeksplorasi mekanisme molekuler interaksi antara senyawa bioaktif delima, khususnya tannin terhidrolisis (punicalin, punicalagin, dan asam ellagic) dengan enzim integrase HIV yang dependen terhadap kofaktor LEDGF/p75 menggunakan teknik simulasi dinamika molekuler. Peneliti

berharap dengan menganalisis mekanisme inhibisinya, informasi yang diperoleh dapat memberikan dasar ilmiah untuk memahami interaksi ligan–enzim serta potensi pengembangan inhibitor HIV-1 integrase-LEDGF/p75.

I.2. Tujuan Penelitian

1. Menentukan kekuatan interaksi senyawa bioaktif elagitannin dalam membentuk kompleks dengan enzim HIV-1 integrase dengan LEDGF/p75.
2. Menentukan gugus dan residu penentu dari kompleks enzim HIV-1 integrase dengan LEDGF/p75 saat berinteraksi dengan senyawa bioaktif tannin.
3. Memprediksi mekanisme inhibisi senyawa bioaktif elagitannin terhadap kompleks enzim HIV-1 integrase dengan LEDGF/p75 melalui perubahan konformasi kompleks.