



**MODUL VIROLOGI
(IBL 363)**

**MODUL SESI KE-14
REVIEW MATERI**

DISUSUN OLEH

Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2021

REVIEW MATERI

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

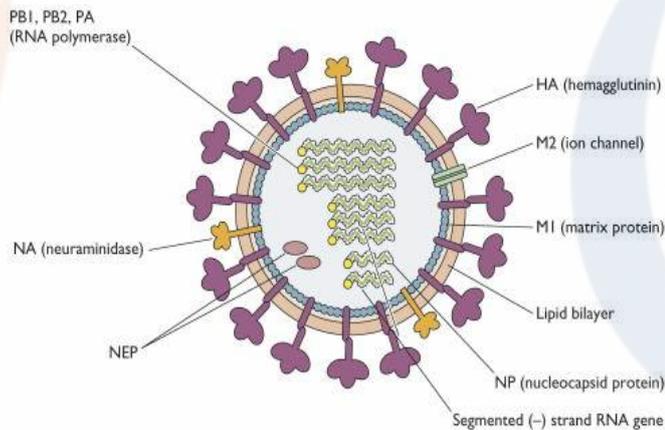
Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan struktur virus.
2. Menjelaskan pengelompokan virus.
3. Menjelaskan siklus hidup virus.
4. Menjelaskan genom virus.
5. Menyebutkan beberapa virus patogen pada manusia dan penyakit yang diakibatkannya.
6. Menyebutkan beberapa virus patogen pada hewan dan tumbuhan dan penyakit yang diakibatkannya.
7. Menjelaskan bagaimana cara deteksi virus.
8. Menjelaskan mekanisme antivirus dalam melawan infeksi virus.
9. Menjelaskan beberapa strategi pembuatan vaksin untuk mencegah infeksi virus.

B. Uraian dan Contoh

Perkuliahan virologi pada sesi ke-14 ini akan membahas kembali topik-topik perkuliahan yang telah kita lalui untuk mengingatkan kita kembali dan memahami kita akan berbagai hal yang terkait dengan virus. Kita akan mengulang kembali pembahasan dari sesi 2 - 13. Mari kita mulai.

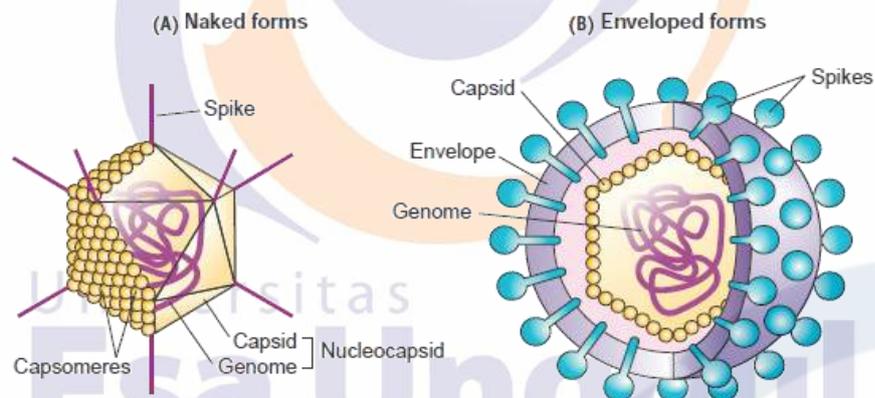
Seperti kita ketahui virus merupakan agen patogen yang dimasukkan sebagai mikroba. Lalu apa sebenarnya virus itu? Virus adalah agen patogen atau infeksius yang tubuhnya hanya terdiri dari **asam nukleat (bisa DNA atau RNA saja)** dan **protein yang melindunginya** yang disebut dengan **kapsid**.



Gambar 1. Struktur virus yang hanya terdiri dari material genetik (di gambar ini adalah RNA) dan protein yang disebut nucleocapsid (sumber: <https://www.virology.ws/>)

Jika virus ini berada pada kondisi sudah matur (matang) dan siap menginfeksi sel inang kemudian mentransmisikan material genetiknya ke dalam sel, maka bentuk ini disebut dengan virion. Ini adalah bentuk infeksius dari virus.

Seperti sudah dijelaskan di atas, bahwa virus strukturnya hanya terdiri dari material genetik dan kapsid. Keseluruhan material genetik dan kapsid ini disebut **nukleokapsid**. Kapsid sendiri tersusun atas subunit-subunit protein yang disebut **kapsomer** (Gambar 2).



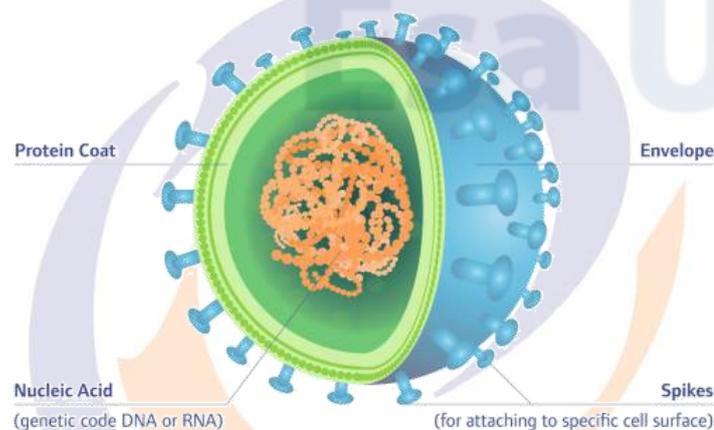
Gambar 2. Struktur virus yang material genetik (warna ungu) dan kapsid (warna kuning), pada virus telanjang (*naked forms*) dan virus berselubung (*enveloped form*).

Pada gambar 2, kalian dapat melihat adanya 2 jenis virus yang berbeda, yaitu virus telanjang (*naked virus*) dan virus berselubung (*enveloped virus*). Apa perbedaannya? Kalian mungkin sudah bisa menebak. Ya, perbedaannya terletak dari ada tidaknya **selubung (envelope)** yang menyelubungi nukleokapsid. Selubung ini berupa glikoprotein dari membran sel inang yang terambil saat virus

keluar dari sel. Beberapa peneliti menyampaikan beberapa peran dari selubung ini, yaitu untuk menghindari respon imun dan juga melindungi material genetik yang ada di dalamnya. Fungsi yang lain adalah membantu dalam perlekatan virus dengan reseptor sel sehingga memudahkan virus masuk ke dalam sel.

Ada lagi protein pada permukaan tubuh virus yang disebut dengan **spike**. Molekul ini menonjol di permukaan virus dan mempunyai fungsi yang hampir sama dengan *envelope*, yaitu **perlekatan virus dengan sel inang dan membantu masuknya virus ke dalam sel inang**.

Virus Structure



Gambar 3. Protein spike pada permukaan virus berfungsi dalam perlekatan virus dengan sel (sumber: www.sanitized.com).

Sekarang kita masuk lebih dalam lagi dari struktur virus. Di dalamnya terdapat material genetik berupa DNA atau RNA. Virus hanya memiliki satu jenis material genetik dalam tubuhnya, bisa DNA atau RNA. Jarang sekali ada virus dengan kedua jenis material genetik ini. Keseluruhan material genetik disebut dengan genom. Terdapat beberapa variasi dari genom ini pada virus, yaitu :

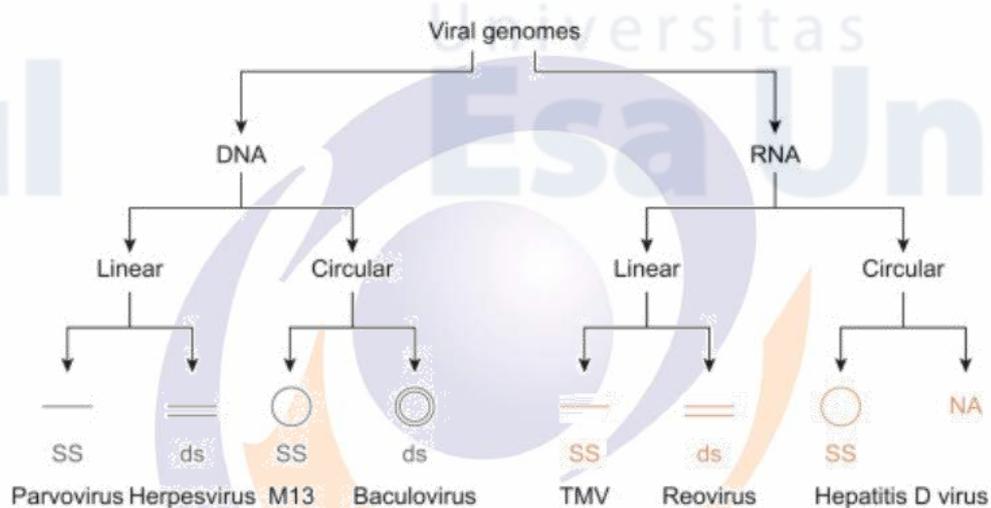
1. Genom DNA

- a. Bentuk sirkuler, untai ganda.
- b. Bentuk sirkuler, untai tunggal.
- c. Bentuk linier, untai ganda.
- d. Bentuk linier, untai tunggal.

2. Genom RNA

- Bentuk sirkuler, untai tunggal.
- Bentuk linier, untai ganda.
- Bentuk linier, untai tunggal.

Jadi terdapat beberapa bentuk genom pada virus. Untuk lebih jelasnya dapat melihat ke gambar 4.



Gambar 4. Beberapa bentuk genom virus (sumber: Marintcheva, 2018).

Contoh virus yang memiliki genom berupa DNA linier untai ganda adalah **Herpesvirus**, sedangkan yang untai tunggal adalah **Parvovirus**. Kemudian contoh virus dengan genom DNA sirkuler untai ganda adalah **Baculovirus** dan untai tunggal adalah **Bakteriophage M13**. Virus dengan genom RNA linier untai ganda contohnya adalah **Reovirus** dan untai tunggal adalah **Tobacco Mosaic Virus (TMV)**. Virus dengan genom RNA sirkuler untai tunggal adalah **virus Hepatitis D**. Tidak ada virus dengan genom RNA sirkuler untai ganda.

Ada juga virus dengan genom yang bersegmen-segmen seperti virus influenza. Virus ini memiliki genom RNA yang bersegmen-segmen, dan ini cukup berbeda dengan virus-virus yang lain (Gambar 1).

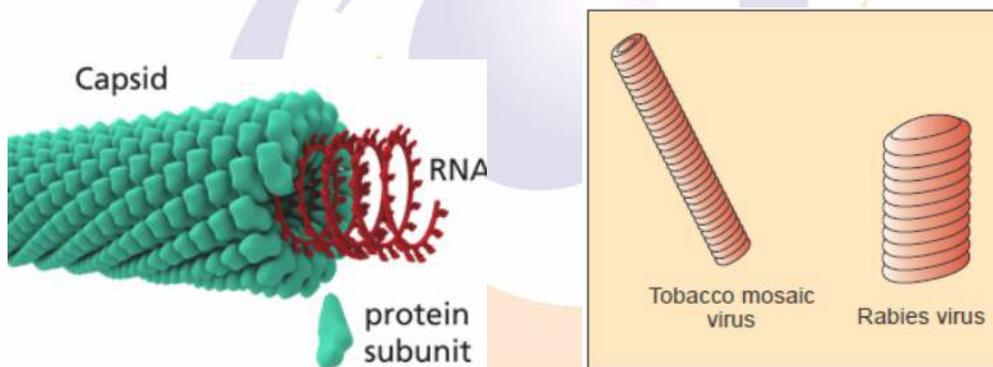
1. Macam-macam Virus.

Hampir sama dengan bakteri, virus juga dapat dibedakan berdasarkan bentuk tubuhnya. Jika pada bakteri bentuk tubuhnya bisa berupa kokus, spiral dan lain-lain, maka pada virus bentuk tubuhnya dapat bervariasi berdasarkan bentuk nukleokapsidnya.

Berdasarkan bentuk nukleokapsidnya, maka virus dapat dibedakan menjadi :

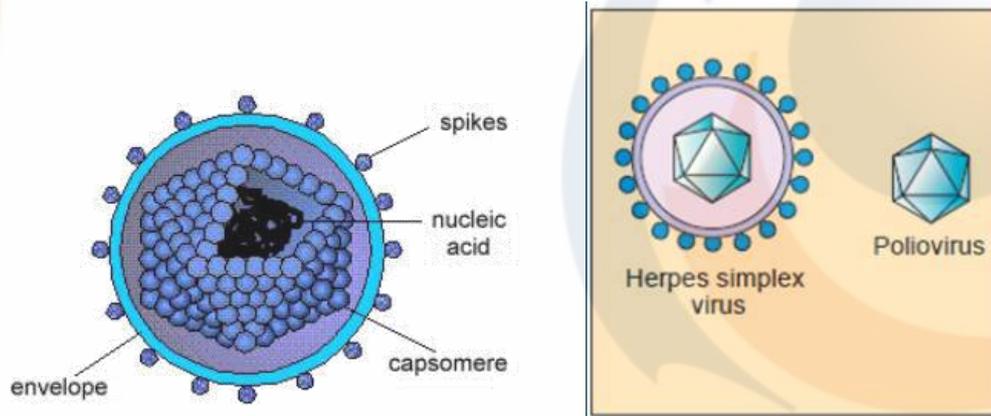
1. Virus spiral (*helical viruses*).
2. Virus ikosahedral (*icosahedral viruses*).
3. Virus kompleks (*complex viruses*).

Sesuai dengan namanya, maka virus spiral ini memiliki bentuk seperti pegas. Contohnya pada virus rabies dan *Tobacco Mosaic Virus* (TMV).



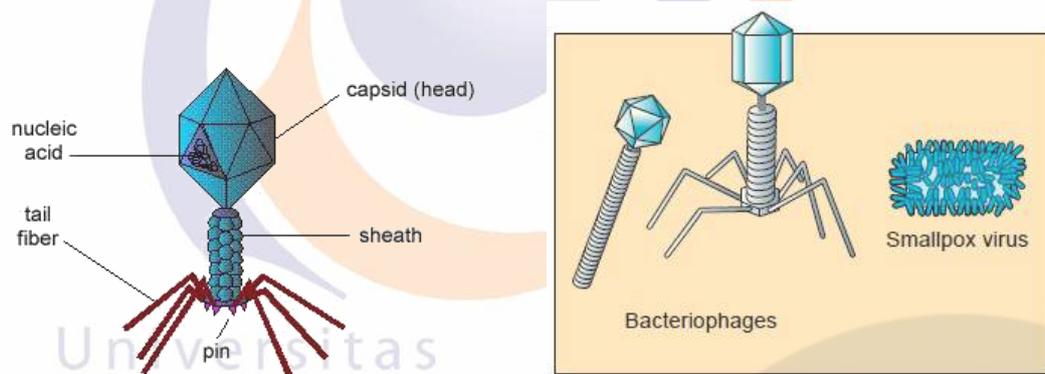
Gambar 5. Virus spiral memiliki nukleokapsid seperti spiral (kiri), contohnya pada TMV dan virus rabies (kanan) (sumber: wikipedia dan Pommerville, 2011).

Virus ikosahedral memiliki kapsid yang tersusun dari 20 subunit-subunit kapsid berbentuk segitiga sama sisi. Bentuk nukleokapsid seperti ini terdapat pada virus polio dan virus herpes.



Gambar 6. Struktur virus ikosahedral, kapsidnya tersusun dari 20 subunit-subunit protein yang berbentuk segitiga sama sisi (sumber: Pommerville, 2011).

Bentuk lainnya dari nukleokapsid virus adalah bentuk kompleks atau sering disebut virus kompleks (*complex virus*). Struktur virus ini merupakan kombinasi antara spiral dengan ikosahedral. Contohnya pada bakteriofaga.



Gambar 7. Virus kompleks memiliki nukleokapsid yang merupakan gabungan antara bentuk spiral dan ikosahedral (sumber: <https://cs-web.bu.edu/>).

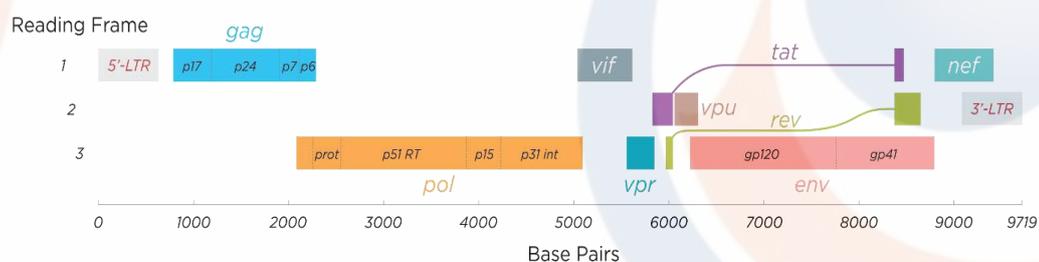
Pada makhluk hidup tingkat tinggi, jumlah gen dalam genom bisa mencapai ratusan ribu gen. Karena diperlukan dalam fungsi kehidupan makhluk hidup tingkat tinggi yang sangat kompleks. Pada manusia contohnya, dalam genomnya terdiri dari beratus-ratus ribu gen. Namun menariknya, sebagian besar gen ini justru tidak mengkode protein tertentu, sehingga sering disebut "*junk DNA*".

Pada virus, yang notabene belum bisa disebut sebagai makhluk hidup, juga terdapat genom. Material genetik ini berfungsi juga untuk mengkode protein

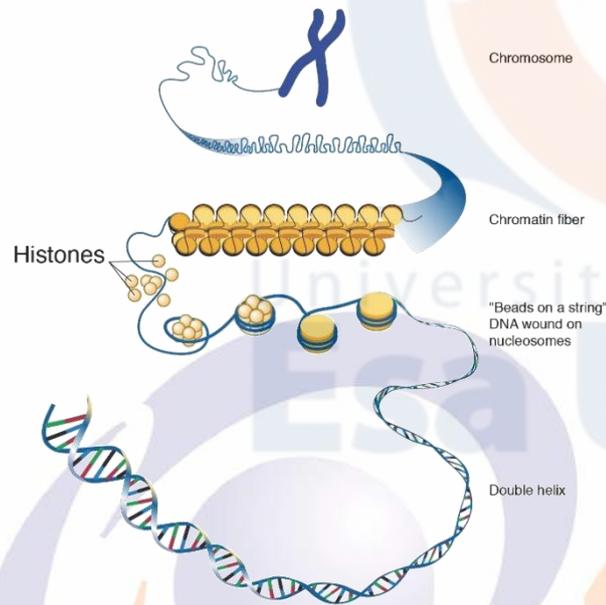
yang diperlukan dalam keberlangsungan hidupnya, seperti dalam pembentukan struktur tubuhnya dan dalam perkembangbiakannya.

Meskipun demikian, terdapat beberapa perbedaan dibandingkan dengan genom makhluk hidup tingkat tinggi, antara lain :

- (1) Pada virus, genom yang ada pada dirinya hanya berupa DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) **atau** RNA (*Ribonucleic Acid*). Hanya sedikit virus yang memiliki kedua jenis genom ini.
- (2) Genom pada virus hanya sedikit memiliki gen yang mengkode protein.
- (3) Ukurannya tidak sebesar pada makhluk hidup tingkat tinggi (kurang dari 2.000 basa hingga lebih besar dari 2,5 juta basa). Pada genom HIV misalnya, memiliki panjang \pm 9.000 basa (9 kb) yang mengkode beberapa gen baik struktural (gen *gag* dan *env*) serta gen yang mengkode beberapa protein yang diperlukan untuk memperbanyak dirinya (gen *pol*, *vif*, *nef*, *tat*, *vpu*, *rev* dan *vpr*) (Gambar 2).
- (4) Genom virus tidak memiliki protein histon. Protein ini diperlukan dalam pengepakan atau pengemasan genom di dalam inti sel yang berukuran sangat kecil, sehingga genom dapat masuk ke dalam inti sel. Seperti yang telah disampaikan pada sebelumnya bahwa beberapa organisme memiliki ukuran genom yang sangat panjang karena tersusun dari ratusan ribu basa DNA. Apabila tidak dikemas bersama dengan histon, maka genom ini dimungkinkan tidak dapat masuk ke dalam inti sel. Sehingga protein histon ini membantu dalam pengemasan genom (Gambar 3).



Gambar 2. Genom HIV dengan panjang 9.000 basa tersusun dari gen pengkode protein struktural maupun non struktural (sumber: www.wikipedia.com).



(www.genome.gov)

Gambar 3. Genom dikemas bersama dengan protein histon membentuk kromosom sehingga dapat masuk ke dalam inti sel (www.genome.gov).

1. Karakteristik genom pada virus

Seperti yang telah disampaikan, genom virus hanya terdiri DNA atau RNA. Namun, bentuk genom virus ini bisa bermacam-macam. Oleh karena itu, berdasarkan genomnya virus dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok dalam **sistem Baltimore**. Sistem pengklasifikasian virus ini diciptakan oleh David Baltimore yang mendapatkan hadiah Nobel pada tahun 1975 untuk bidang Fisiologi atau Kedokteran. Genom virus memiliki beberapa bentuk yaitu :

1. DNA untai ganda (dsDNA).
2. DNA untai tunggal (ssDNA).
3. DNA untai ganda bercelah (gapped DNA).
4. RNA untai ganda (dsRNA).
5. RNA untai tunggal (ssRNA) dengan untai positif.
6. RNA untai ganda (ssRNA) dengan untai negatif.
7. RNA untai tunggal yang ditranskripsikan dari DNA intermedier.

Berdasarkan bentuk genom ini, maka virus dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok/grup (sistem Baltimore), yaitu

Grup I : virus DNA untai ganda (dsDNA).

Grup II : virus DNA untai tunggal (ssDNA).

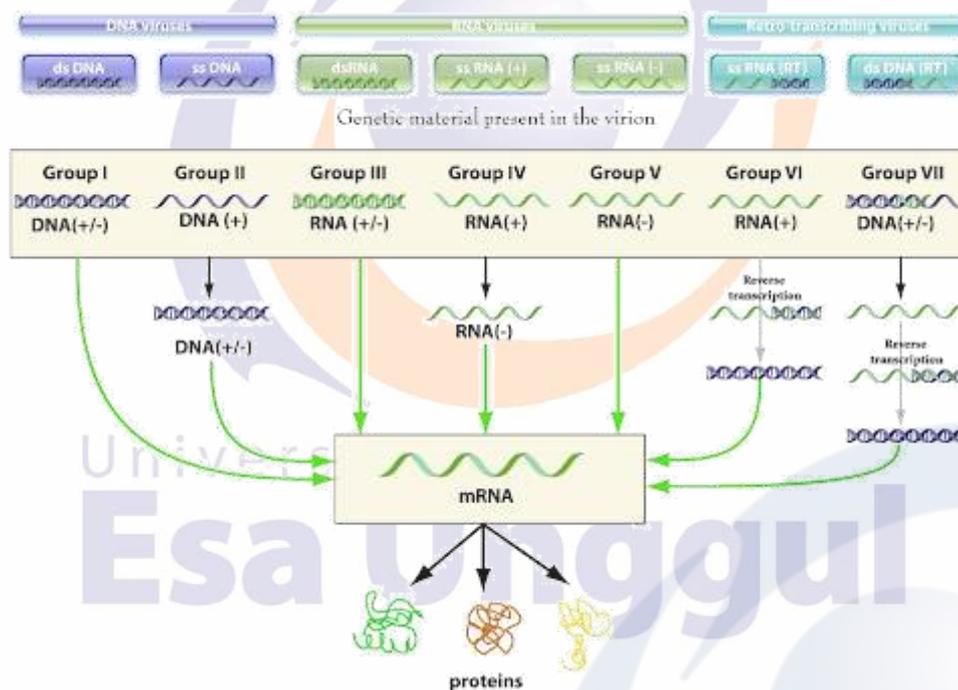
Grup III : virus RNA untai ganda (dsRNA).

Grup IV : virus RNA untai tunggal (ssRNA) dengan untai positif.

Grup V : virus RNA untai tunggal (ssRNA) dengan untai negatif.

Grup VI : virus RNA untai tunggal yang bereplikasi dengan DNA intermedier.

Grup VII : virus DNA untai ganda yang bereplikasi dengan intermedier RNA untai tunggal.

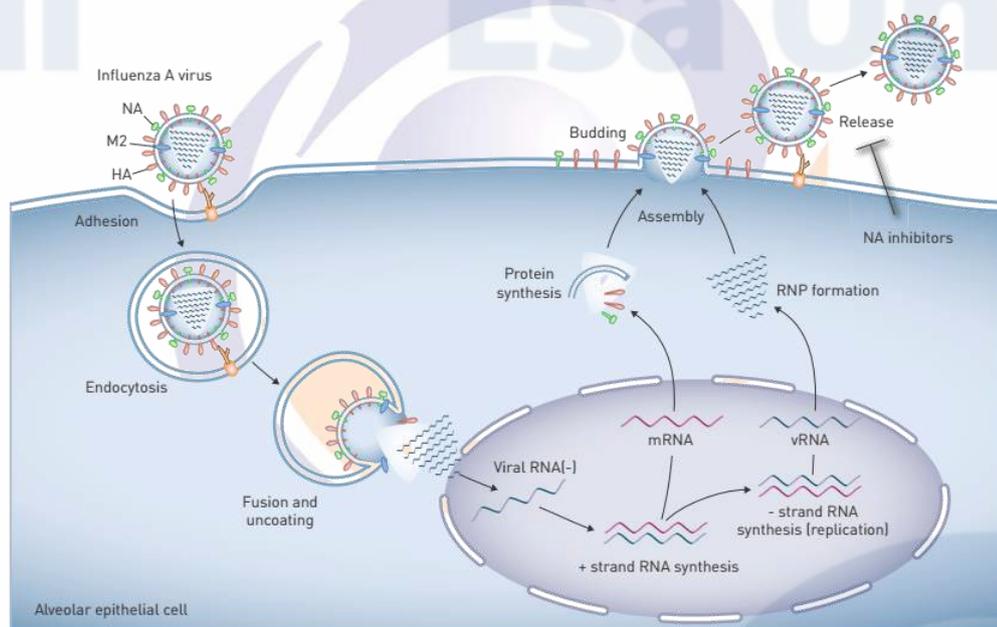


Gambar 4. Sistem klasifikasi virus Baltimore yang berdasarkan genom virus (sumber: www.viralzone.expasy.org).

Selain untuk mengkode protein tertentu, genom virus yang terdiri dari banyak sekuen DNA atau RNA dapat digunakan dalam studi kekerabatan. Dalam studi ini akan dapat diketahui apakah satu virus memiliki kemiripan secara genetik dengan kelompok virus lain. Jika ada, maka dianggap kedua virus ini dari

kelompok yang sama. Dari studi ini dapat dikembangkan studi mengenai sifat-sifat virus dalam interaksinya dengan inang seperti proses infeksi atau proses perkembangbiakannya di dalam sel inang. Kegunaan lain dari genom virus akan dijabarkan lebih lanjut di sub bab mengenai pemanfaatan genom virus.

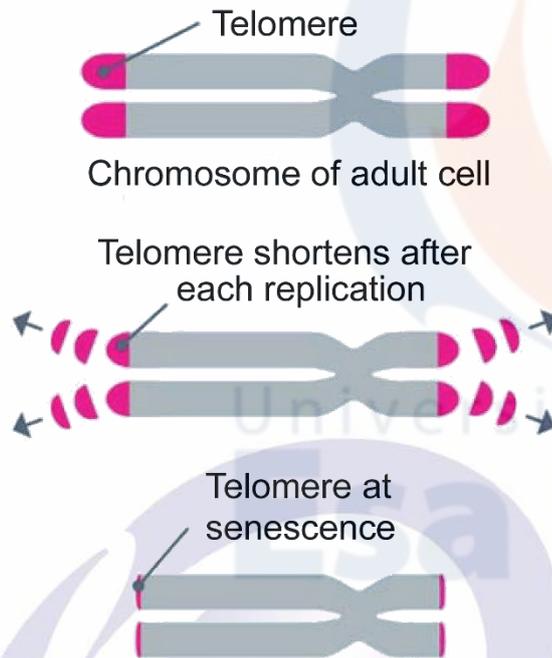
Perlu diperhatikan, bahwa genom virus tidak memiliki gen pengkode protein yang diperlukan dalam sintesis protein, yaitu protein ribosom serta tidak dapat menghasilkan rRNA yang diperlukan dalam pembentukan organel ribosom. Konsekuensinya virus tidak dapat menghasilkan protein sendiri, tetapi harus menggunakan perangkat sintesis dari sel inang. Sehingga perkembangbiakan virus sangat tergantung dari sel inang yang diinfeksi.



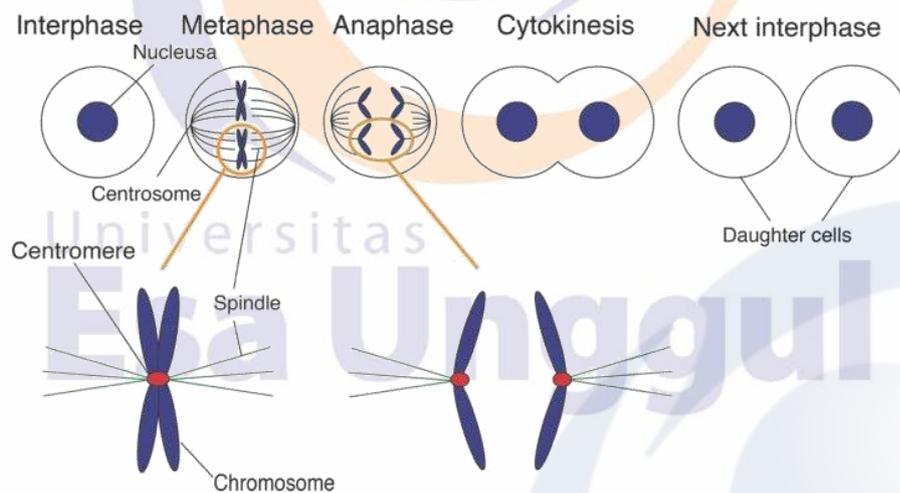
Gambar 5. Proses infeksi virus ke dalam sel hidup (sumber: Herold, 2014).

Selain itu genom virus tidak memiliki telomer yang berfungsi dalam melindungi kromosom saat pembelahan sel. Pada saat pembelahan sel, kromosom dapat memendek karena mekanisme penggandaan kromosom (Gambar 6). Telomer pada ujung kromosom dapat melindunginya dari pemendekan.

Genom virus juga tidak memiliki sentromer yang pada hewan dan tumbuhan sangat berperan dalam proses pembelahan sel. Sentromer merupakan tempat pelekatan benang-benang spindel, untuk kemudian membagi kromosom menuju ke sel-sel hasil pembelahan (Gambar 7).



Gambar 6. Telomer pada kromosom akan memendek saat proses pembelahan (sumber: www.wildgenesgroup.com).



Gambar 7. Sentromer pada kromosom berperan sebagai tempat pelekatan benang spindle dan membagi kromosom ke 2 sel hasil pembelahan (sumber: www.biocompare.com).

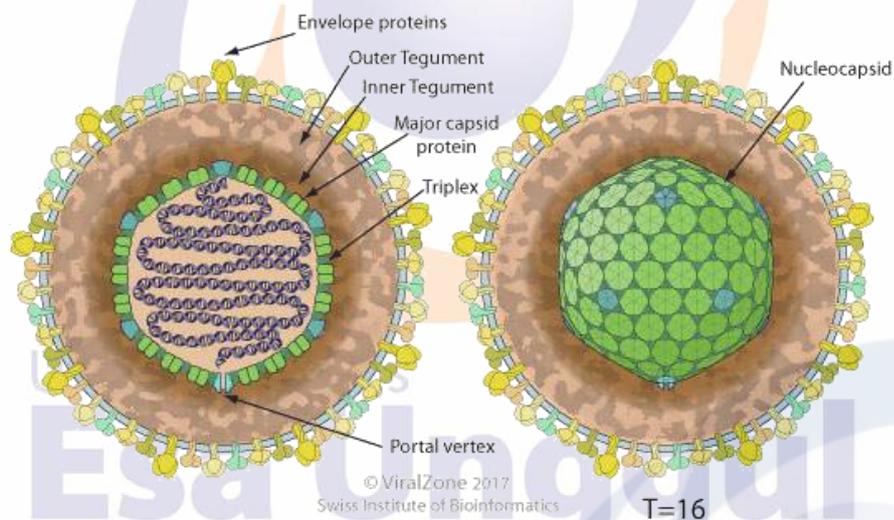
2. Jenis-jenis Genom Virus.

3.1. Virus DNA

Setiap jenis genom pada virus memiliki mekanisme pembentukannya masing-masing. Demikian juga dalam proses sintesis proteinnya. Kita akan

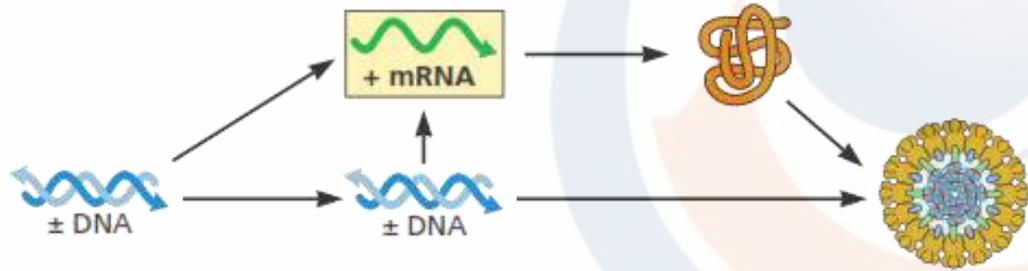
mempelajari bagaimana cara virus menggandakan genomnya dan bagaimana cara sintesis proteinnya. Untuk mempermudah dalam pemahaman mengenai genom virus, maka penyebutan virus bisa menggambarkan jenis genom yang dimiliki. Semisal virus DNA, artinya bahwa virus ini memiliki genom DNA. Pada bagian ini kita akan memahami bagaimana genom DNA direplikasikan pada virus dan bagaimana genom ini dapat digunakan dalam sintesis protein. Kita mulai dari genom DNA untai ganda (dsDNA) terlebih dahulu.

Pada virus DNA terdapat genom **DNA untai ganda (dsDNA)** yang dimiliki oleh beberapa famili virus seperti *Adenoviridae*, *Asfarviridae*, *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* dan *Poxviridae*. Contoh spesies pada beberapa famili ini antara lain Human Papillomavirus (HPV, penyebab penyakit kanker serviks), simian virus 40 (SV 40), Human Herpesvirus 1 (HHV 1) atau Human Simplex Virus 1 (HSV 1).



Gambar 8. Struktur virus yang termasuk famili Herpesviridae yang memiliki genom berupa DNA untai ganda (dsDNA) (sumber: www.viralzone.expasy.org).

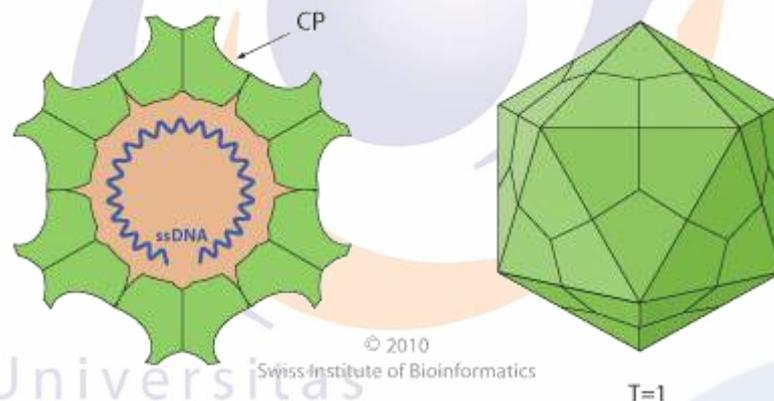
Pada virus ini, genom dsDNA akan mengalami transkripsi membentuk mRNA dan mengalami translasi menghasilkan protein (Gambar 9). Hal ini seperti proses sintesis protein yang sering kita pelajari. Untuk penggandaan genomnya, DNA untai ganda akan menjadi cetakan bagi DNA untai baru. Apakah kalian masih mengingat proses replikasi DNA? Jika iya, maka akan mudah bagi kalian untuk membayangkan proses penggandaan DNA pada virus ini.



Gambar 9. Proses pembentukan protein pada virus DNA untai ganda (dsDNA)

(sumber: Flint et al, 2015).

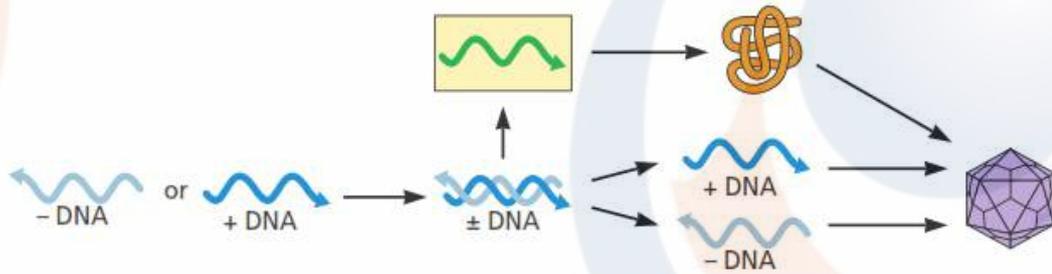
Sedangkan genom DNA **untai tunggal (ssDNA)** dimiliki oleh beberapa virus seperti virus-virus dalam famili *Anelloviridae*, *Circoviridae* dan *Parvoviridae*. Contoh spesies yang masuk ke dalam famili ini adalah Human Parvovirus B19,



Gambar 9. Struktur Parvoviridae yang memiliki genom DNA untai tunggal

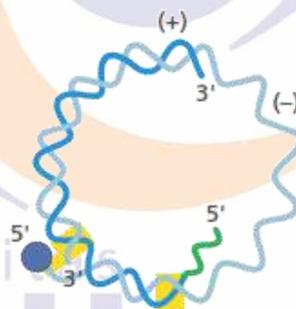
(ssDNA) (sumber: www.viralzone.expasy.org).

Untuk virus-virus ini pembentukan protein juga melalui proses transkripsi dan translasi. Namun, DNA untai tunggal terlebih dahulu membentuk DNA untai ganda dengan bantuan enzim DNA polimerase dari inang, karena proses transkripsi hanya akan berjalan jika DNA berbentuk untai ganda. Setelah itu, pembentukan mRNA dapat dilakukan dan dilanjutkan dengan proses translasi (Gambar 10). Pembentukan genom baru juga berasal dari DNA untai ganda yang kemudian menjadi cetakan bagi untai tunggal DNA yang baru.

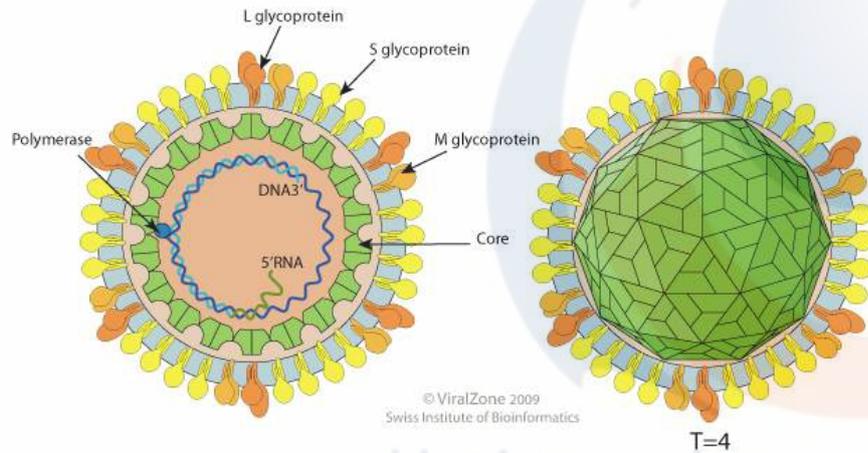


Gambar 10. Proses pembentukan protein dan replikasi DNA pada virus DNA untai tunggal (sumber: Flint et al, 2015).

Terdapat jenis genom yang cukup unik pada virus, yaitu genom DNA bercelah (*gapped DNA*) (Gambar 11). Genom ini terdapat pada virus yang masuk dalam famili *Hepadnaviridae*, salah satu contohnya yang terkenal adalah virus Hepatitis B. Bentuk genom ini cukup unik karena hanya sebagian yang berbentuk DNA untai ganda. Pembentukan genom DNA bercelah ini dihasilkan dari proses transkripsi balik RNA menggunakan enzim *reverse transcriptase* yang dihasilkan oleh virus.

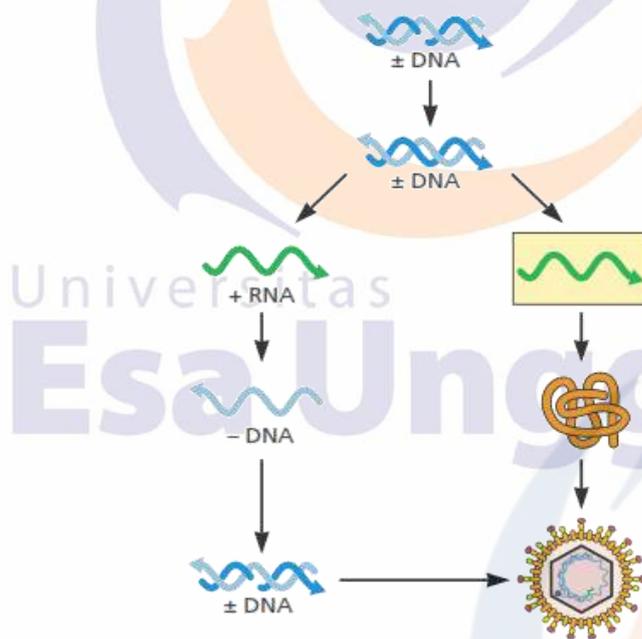


Gambar 11. Bentuk genom DNA bercelah (*gapped DNA*), yang memiliki struktur unik karena terdapat protein pada salah satu ujung 5' DNA dan juga adanya molekul RNA pada ujung 5' lain. Pada proses replikasi genom dan sintesis protein, kedua molekul ini harus dihilangkan (sumber: Flint et al, 2015).



Gambar 12. Struktur Hepadnaviridae yang memiliki genom DNA bercelah (gapped DNA) (sumber: www.viralzone.expasy.org).

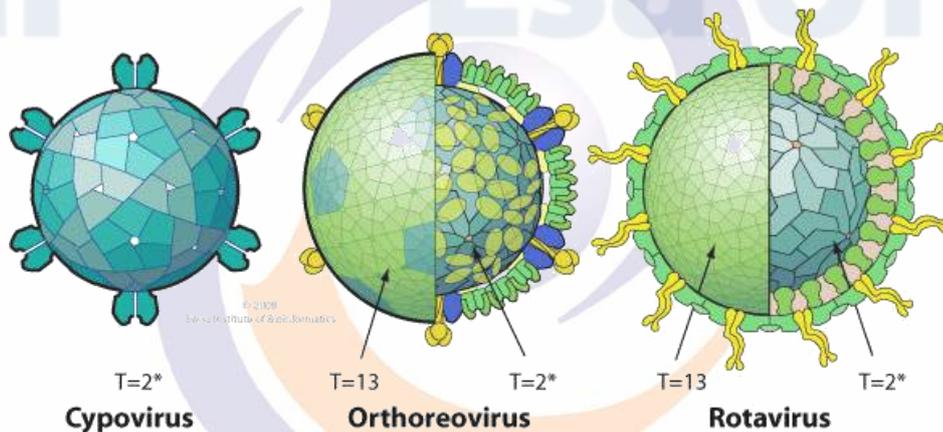
Pada virus dengan genom ini, proses sintesis proteinnya dilakukan dengan membentuk DNA untai ganda terlebih dahulu. Setelah itu barulah dilakukan proses transkripsi dan translasi untuk pembentukan protein. (Gambar 13).



Gambar 13. Cara sintesis protein pada genom dengan DNA bercelah (*gapped DNA*) (sumber: Flint et al, 2015).

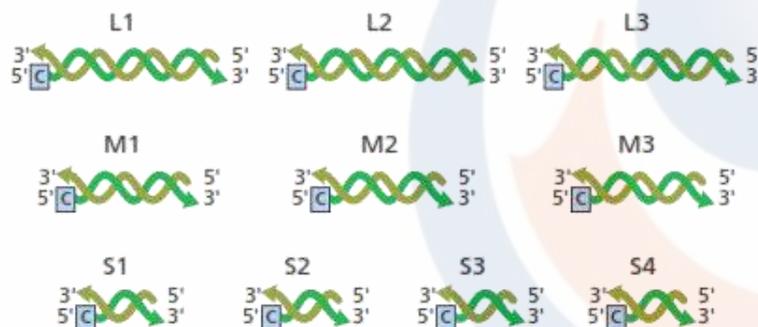
3.2 Virus RNA

Pada virus RNA terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum memahami proses sintesis proteinnya dan juga penggandaan RNA nya, yaitu bahwa pada virus ini terdapat enzim RNA polimerase yang dapat menghasilkan mRNA dari cetakan RNA (*RNA dependent RNA polymerase*). Hal ini tidak dapat dilakukan oleh sel inang. Enzim ini dapat membentuk mRNA sekaligus untuk menghasilkan untai RNA baru sebagai genom. Genom selanjutnya adalah yang terdapat pada virus RNA, yaitu **RNA untai ganda (dsRNA)**. Genom ini terdapat pada beberapa virus yang masuk dalam famili *Totiviridae*, *Reoviridae* dan *Endornoviridae*. Salah satu contoh virus yang masuk dalam kelompok ini adalah Rotavirus penyebab diare pada anak-anak.



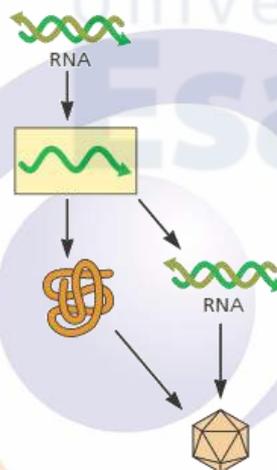
Gambar 14. Beberapa virus yang termasuk dalam famili Reoviridae (sumber: www.viralzone.expasy.org).

Bentuk genom ini dapat tersusun dari 1 (satu) segmen, bisa juga dalam bentuk bersegmen-segmen (Gambar 15). Contoh untuk genom RNA untai ganda yang bersegmen-segmen terdapat pada famili *Reoviridae*.



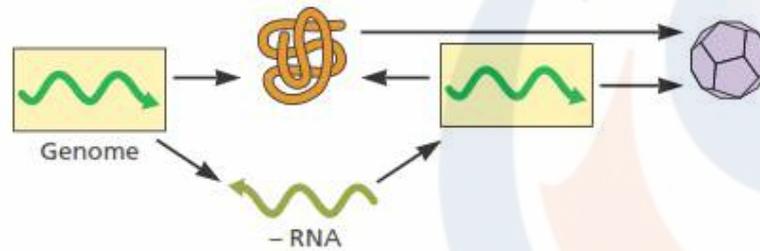
Gambar 15. Genom bersegmen-segmen pada famili *Reoviridae* (sumber: Flint et al, 2015).

Pada genom ini, terdapat 2 jenis untai RNA yaitu untai positif (+) dan untai negatif (-). Untai (+) tidak dapat digunakan untuk membentuk mRNA, sehingga untai (-) yang membentuk mRNA. Proses pembentukan mRNA ini menggunakan RNA polimerase yang dihasilkan oleh virus. Setelah mRNA terbentuk kemudian dilanjutkan dengan proses translasi untuk menghasilkan protein (Gambar 16).



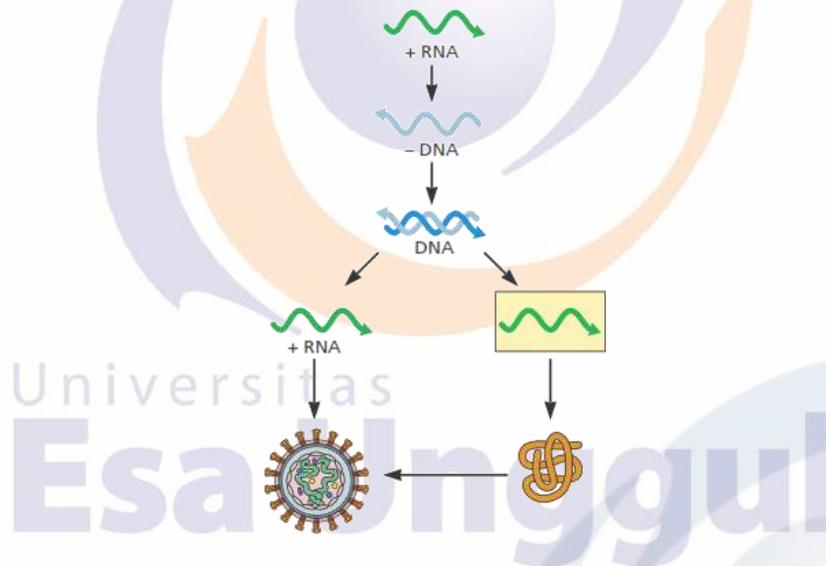
Gambar 16. Proses sintesis protein pada genom RNA untai ganda (dsRNA).

Genom selanjutnya masih pada virus RNA yaitu **RNA untai tunggal (ssRNA) dengan untai (+)**. Virus dengan genom ini merupakan kelompok virus yang paling banyak ditemui. Genom ini terdapat pada beberapa famili virus yaitu *Asteriviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Hepeviridae*, *Nodaviridae*, *Picornaviridae* dan *Togaviridae*. Proses sintesis protein bisa dilakukan langsung dengan translasi untai (+) ini. Sedangkan untuk perbanyak genomnya, untai (+) diubah dahulu menjadi untai (-) kemudian digunakan untuk produksi untai (+) baru (Gambar 17).



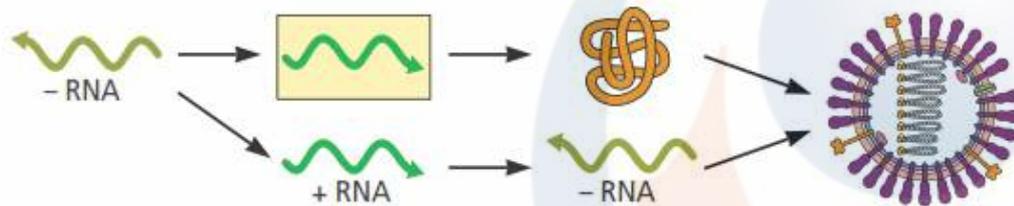
Gambar 17. Proses sintesis protein pada genom RNA untai tunggal (ssRNA) dengan untai positif (+) (sumber: Flint et al, 2015).

Terdapat pula genom **RNA untai tunggal (ssRNA) untai positif (+) dengan DNA intermedier**. Pada genom ini proses sintesis proteinnya dilakukan dengan transkripsi balik RNA untai (+) menjadi DNA. Proses ini dilakukan dengan enzim *reverse transcriptase* dari virus. Setelah itu DNA digunakan untuk produksi protein maupun untuk membentuk genom RNA kembali (Gambar 18). Genom ini dimiliki oleh virus dari famili *Retroviridae*.



Gambar 18. Proses pembentukan protein pada genom RNA untai tunggal (ssRNA) untai (+) dengan DNA intermedier (sumber: Flint et al, 2015).

Kemudian terdapat juga genom **RNA untai tunggal (ssRNA) untai negatif (-)**. Genom ini terdapat pada virus-virus dalam famili *Bornaviridae*, *Filoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* dan *Rhabdoviridae*. Dalam proses sintesis proteinnya untai (-) akan diubah dulu menjadi untai (+) untuk kemudian ditranslasi menjadi protein. Sedangkan untuk memperbanyak genomnya, untai (+) akan diubah kembali menjadi untai (-) (Gambar 19).



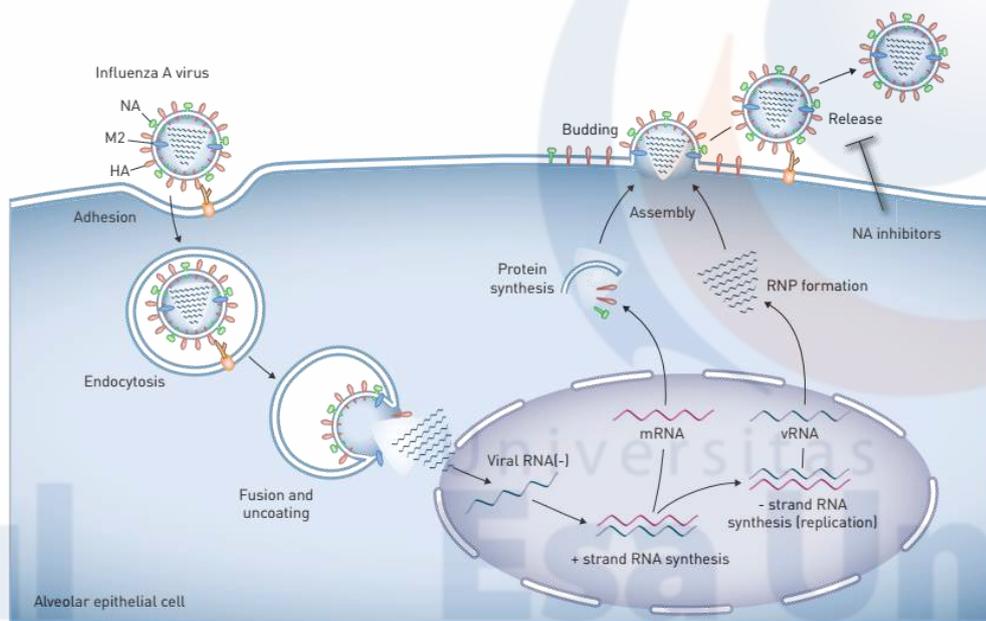
Gambar 19. Proses pembentukan protein pada genom RNA untai tunggal (ssRNA) untai (-) (sumber: Flint et al, 2015).

Virus merupakan agen infeksius yang mampu menimbulkan penyakit bagi inangnya. Dalam perkembangbiakannya, virus sedikit berbeda dengan organisme. Virus ini bersifat parasit, artinya dia harus menginfeksi/masuk ke dalam sel hidup untuk dapat berkembang biak atau bereproduksi. Agen patogen ini akan menggunakan perangkat perbanyakan sel yang terdapat pada sel inang. Hal ini dikarenakan virus tidak memiliki perangkat untuk bereproduksi secara mandiri. Proses infeksi ini terdiri dari beberapa tahap dan virus harus dapat melaluinya.

Dalam proses infeksi virus, terdapat beberapa langkah, yaitu :

- (1) perlekatan virus dengan membran sel;
- (2) pembukaan protein kapsid/*uncoating*;
- (3) pelepasan genom virus ke sitoplasma sel inang;
- (4) integrasi genom virus ke genom inang;
- (5) sintesis protein virus dan
- (6) pembentukan virus baru (Gambar 1).

Tahapan-tahapan untuk setiap proses akan dijelaskan lebih mendetil pada beberapa sub bab di bawah. Virus harus mengenal dahulu sel yang akan diinfeksi. Hal ini dilakukan melalui ikatan dengan reseptor sel. Akan kita lihat bagaimana virus secara spesifik telah memilih reseptor-reseptor tersebut. Hal inilah yang menyebabkan virus memiliki tropisme terhadap sel, jaringan dan inang tertentu. Sampai saat ini belum ditemukan adanya virus yang dapat menginfeksi semua sel.

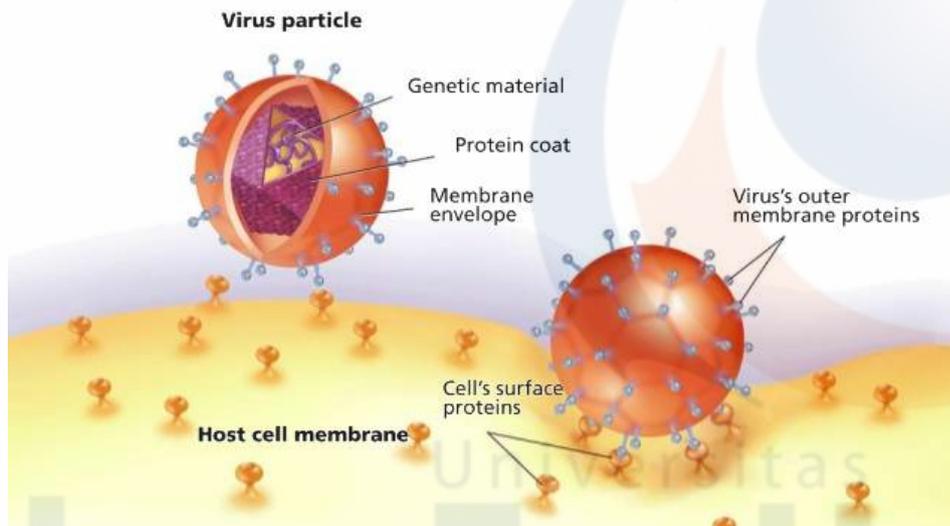


Gambar 1. Siklus hidup virus, proses infeksi virus ke sel hingga terbentuk virus baru (sumber : Herold, 2014).

3. Perlekatan virus dengan membran sel

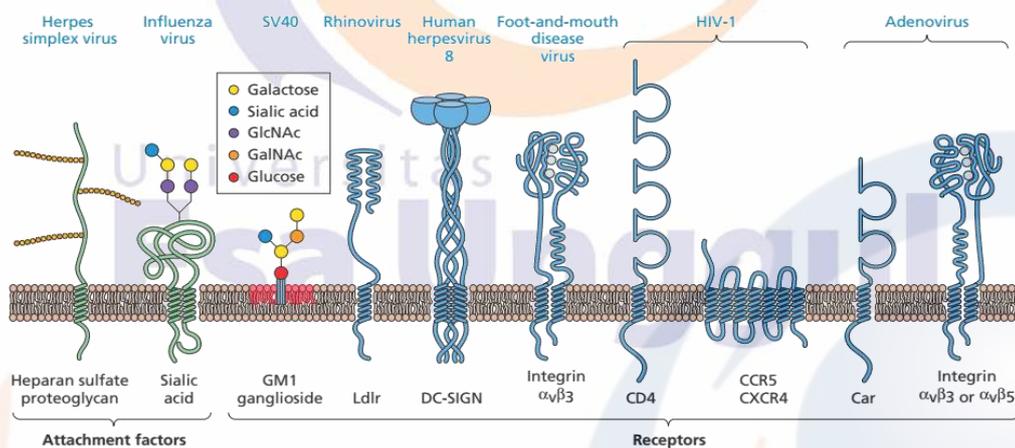
Virus yang menginfeksi hewan memerlukan proses perlekatan dengan protein di permukaan sel inang. Protein-protein ini dinamakan dengan **reseptor virus**. Setiap virus memiliki reseptornya masing-masing sehingga virus secara spesifik akan menginfeksi sel tertentu. Karakteristik ini dinamakan dengan **tropisme virus**. Virus memiliki tropisme terhadap sel, jaringan bahkan inang yang berbeda-beda. Sehingga terdapat virus yang menginfeksi sel-sel paru, sel-sel epitel bahkan ada virus yang spesifik menginfeksi hewan saja atau tumbuhan saja.

Virus-virus yang menginfeksi fungi dan yeast tidak memerlukan proses perlekatan dengan membran sel karena virus-virus ini tidak memiliki fase ekstraseluler. Kemudian untuk virus-virus yang menginfeksi tanaman, proses infeksiya cukup sulit karena sel tumbuhan memiliki dinding sel. Virus dapat menginfeksi jika dinding sel tanaman ini telah rusak.



Gambar 2. Proses perlekatan virus dengan reseptor di permukaan sel inang

Kembali kepada pengenalan reseptor di permukaan sel dengan virus, reseptor ini memiliki bentuk yang bermacam-macam yaitu bisa berupa glikoprotein, proteoglikan, integrin dan lain-lain (Gambar 3).



Gambar 3. Macam-macam reseptor virus di permukaan sel yang dapat digunakan oleh virus untuk masuk ke dalam sel.

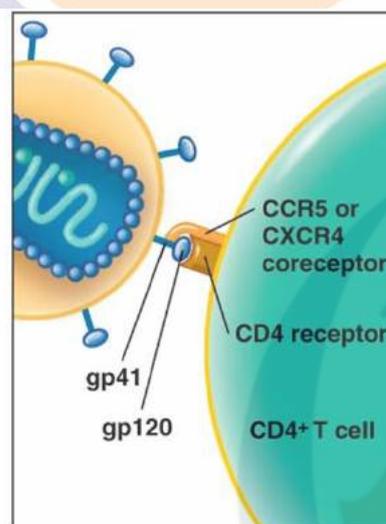
Gambar 3 memperlihatkan berbagai macam reseptor yang bisa dikenali oleh virus. Terlihat dari bentuk atau struktur reseptornya juga bermacam-macam. Semisal untuk virus dari Adenovirus dapat mengenali reseptor berupa integrin dan

Car, sedangkan virus HIV bisa mengenali CD4 dan CXCR4 atau CCR5, dan sebagainya. Terlihat bahwa setiap virus akan mengenali reseptornya yang spesifik.

Pada Gambar 3 tersebut juga terdapat protein *attachment factor*. Protein-protein ini hanya berfungsi untuk perlekatan antara virus dengan sel, tetapi tidak membantu virus masuk ke dalam sel.

Beberapa virus juga memerlukan reseptor tambahan (ko-reseptor) untuk dapat masuk ke dalam sel, contohnya pada virus HIV. Virus ini memiliki reseptor utama molekul protein CD4 yang terdapat pada permukaan sel limfosit T *helper*. Selain reseptor ini, HIV memerlukan ko-reseptor berupa molekul CXCR4 yang terdapat pada sel limfosit T *helper*. Selain itu, HIV juga memiliki ko-reseptor CCR5 yang terdapat pada sel makrofag.

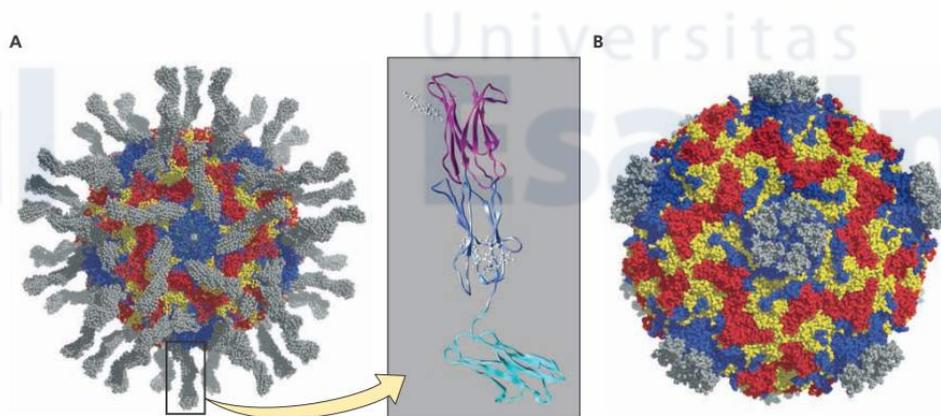
Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, bahwa selain sebagai media masuknya virus ke dalam sel, reseptor juga berperan dalam tropisme virus dan jenis inang yang dapat diinfeksi. Kembali ke contoh virus HIV, yang dapat mengenali reseptor CD4 dan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4. Maka virus ini hanya akan menginfeksi sel-sel yang memiliki reseptor-reseptor ini, yaitu di pada sel limfosit T *helper* (atau sel T CD4⁺) dan makrofag. Reseptor-reseptor ini juga banyak diekspresikan oleh sel-sel manusia. Sehingga secara spesifik HIV akan menyerang manusia.



Gambar 4. Virus HIV menggunakan reseptor utama CD4 dan ko-reseptor berupa CCR5 atau CXCR4 untuk dapat masuk ke dalam sel.

Masih ingatkah kalian dengan perbedaan struktur virus berdasarkan ada tidaknya selubung? Dari kriteria ini kita dapat membedakan 2 jenis virus, yaitu **virus telanjang (*naked virus*)** dan **virus berselubung (*enveloped virus*)**. Kedua jenis virus ini ternyata memiliki cara-cara tersendiri untuk berikatan dengan reseptor.

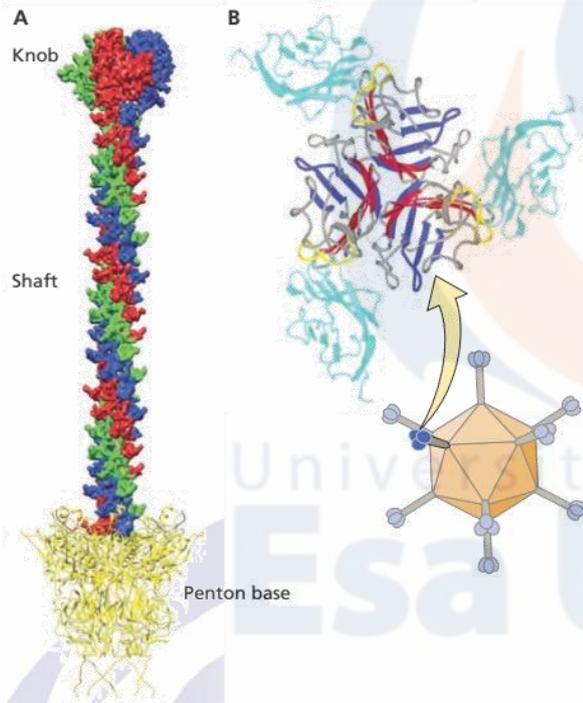
Untuk **virus telanjang**, proses perlekatan terjadi antara protein kapsid dengan reseptor, contohnya pada virus polio (Gambar 5).



Gambar 5. Bagian kapsid (warna abu-abu) pada poliovirus (A) dan Rinovirus (B) berlekatan dengan reseptor (kotak abu-abu) (sumber: Flint et al, 2015).

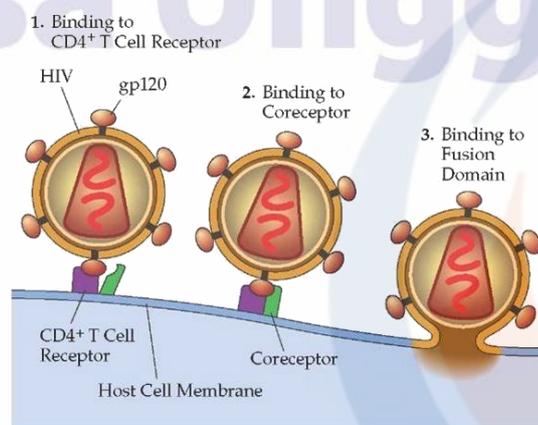
Selain itu, pada virus telanjang perlekatan juga bisa terjadi antara kapsid yang terjulur panjang dengan reseptor (Gambar 6). Pada Gambar 6 tersebut terlihat adanya proses perlekatan antara protein virus dengan reseptornya. Contoh ini terjadi pada Adenovirus. Protein pada kapsidnya menjulur jauh dan terdiri atas bagian *knob*, *shaft* dan *penton base* (Gambar 6A). Bagian knob dan reseptor yang dinamakan Car membentuk struktur trimer, sehingga dapat saling mengenali dan berikatan (Gambar 6B).

Untuk virus dari famili *Polyomaviridae*, mereka memiliki cara pengikatan dengan sel yang cukup unik berbeda dengan virus-virus yang lain. Virus yang termasuk dalam famili *Polyomaviridae* antara lain Simian Virus 40 (SV40), Poliomavirus Tikus dan Virus BK pada manusia. Kelompok virus ini menggunakan molekul gangliosida yang terdapat pada sel inang, untuk masuk ke dalam sel. Protein ini berbeda dengan protein reseptor karena berupa glikosfingolipid, berupa asam-asam sialat yang terikat dengan rantai gula.



Gambar 6. Protein yang menjulur keluar kapsid terbagi dalam bagian knob, shaft dan *penton base* (A); kapsid ini dapat berikatan dengan reseptor (warna biru muda) (B).

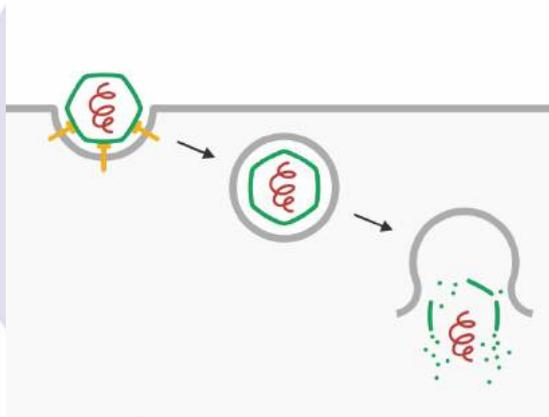
Proses perlekatan pada **virus berselubung (*enveloped virus*)** proses pengenalan reseptor terjadi antara protein pada selubung virus dengan protein transmembran inang (Gambar 7). Sebagai contoh adalah protein gp120 pada HIV yang berlekatan dengan CD4 pada sel limfosit T *helper*. Juga perlekatan antara protein hemaglutinin virus influenza dengan asam sialat pada permukaan sel.



Gambar 7. Perlekatan protein gp120 pada HIV dengan molekul CD4 pada sel inang.

4. Proses *uncoating*

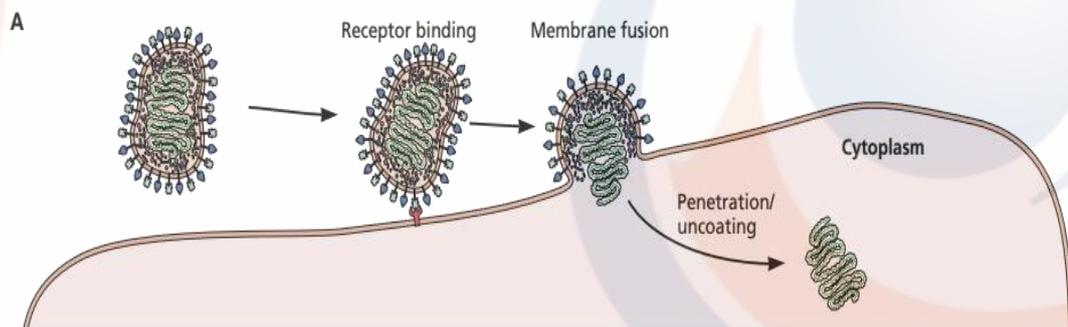
Proses *uncoating* adalah proses pembukaan kapsid (pada virus telanjang) atau kapsid dan selubung (pada virus berselubung) setelah virus melekat dengan reseptor. Terdapat perbedaan proses *uncoating* pada virus telanjang dan virus berselubung. Pada **virus telanjang**, proses *uncoating* dilakukan dengan **endositosis**, yaitu memasukkan partikel virus ke suatu vesikel (kantong) ke dalam sitoplasma sel (Gambar 8). Ini mirip sekali dengan proses fagositosis pada sel-sel imun jika kalian masih mengingatnya. Terdapat juga beberapa metode *uncoating* virus telanjang yang lain selain endositosis ini. Namun, kali ini kita akan membahas metode endositosis saja. Kalian dapat melihat pada beberapa referensi yang memuat tentang proses *uncoating* pada virus telanjang ini.



Gambar 8. Proses *uncoating* pada virus telanjang. Virus akan masuk melalui proses endositosis, kemudian ketika di sitoplasma, kapsid virus akan terbuka sehingga material genetik virus dapat keluar ke sitoplasma sel (sumber:

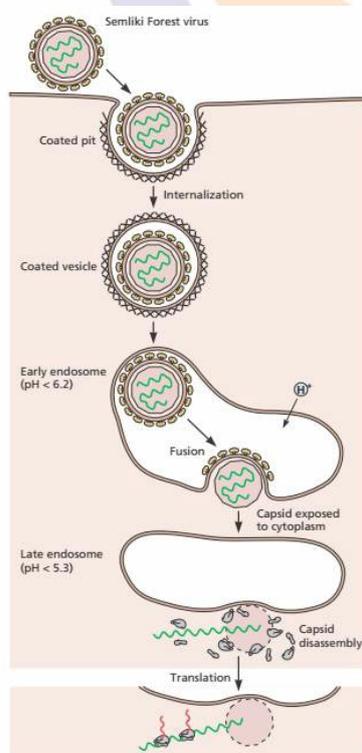
Nossedotti in Wikipedia).

Sedangkan pada **virus berselubung**, proses *uncoating* dimulai dengan adanya fusi (penggabungan) antara protein selubung virus dengan membran sel (Gambar 9). Setelah itu akan terjadi perubahan konformasi protein selubung, sehingga kapsid akan membuka dan genom akan dilepaskan ke dalam sel. Cara *uncoating* untuk virus berselubung yang paling banyak dilakukan adalah dengan fusi membran ini. Kalian dapat juga membahas beberapa metode lain yang digunakan virus ini untuk proses *uncoating*.



Gambar 9. Proses *uncoating* virus yang mengakibatkan genom virus dapat dilepaskan ke sitoplasma sel (sumber: Flint et al, 2015).

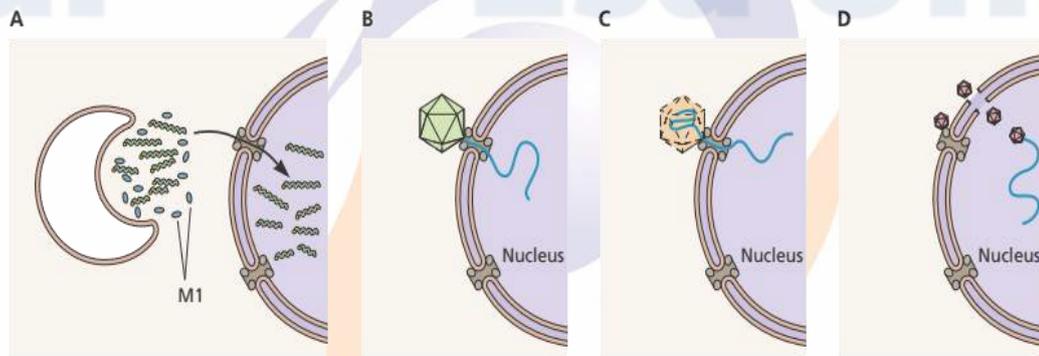
Ternyata proses *uncoating* bukan hanya terjadi di permukaan sel inang, tetapi bisa juga terjadi di sitoplasma sel inang. Contohnya yang terjadi pada virus semliki forest. Pada virus ini proses masuknya virus utuh ke dalam sel terjadi melalui mekanisme fagositosis dan virus akan terbungkus oleh vesikel. Setelah itu terjadi fusi antara kapsid dengan membran vesikel, sehingga genom dapat dilepaskan ke sitoplasma. Proses *uncoating* ini dibantu oleh ribosom bebas yang ada di sitoplasma. Setelah proses *uncoating* langsung dilanjutkan dengan proses translasi.



Gambar 10. Proses uncoating pada Semliki Virus (sumber: Flint et al, 2015).

5. Masuknya genom virus ke dalam nukleus

Beberapa virus RNA dan DNA melakukan integrasi genomnya masuk ke dalam nukleus dan kemudian akan membelah bersama sel inang. Proses integrasi genom virus ke genom inangnya dibantu dengan enzim. Virus HIV misalnya memiliki gen integrase. Proses masuknya genom ke dalam nukleus sel inang terjadi dengan beberapa cara, yaitu dengan memasukkan segmen genom virus yang kecil ke dalam inti; kemudian ada juga yang menggunakan cara kapsid melekat pada membran inti kemudian kapsid terbuka sehingga genom dapat dilepaskan ke dalam inti; ada juga virus-virus yang berukuran sangat kecil masuk ke dalam inti sel dan kemudian memecahkan kapsidnya di dalam inti sel untuk melepaskan genomnya (Gambar 11).



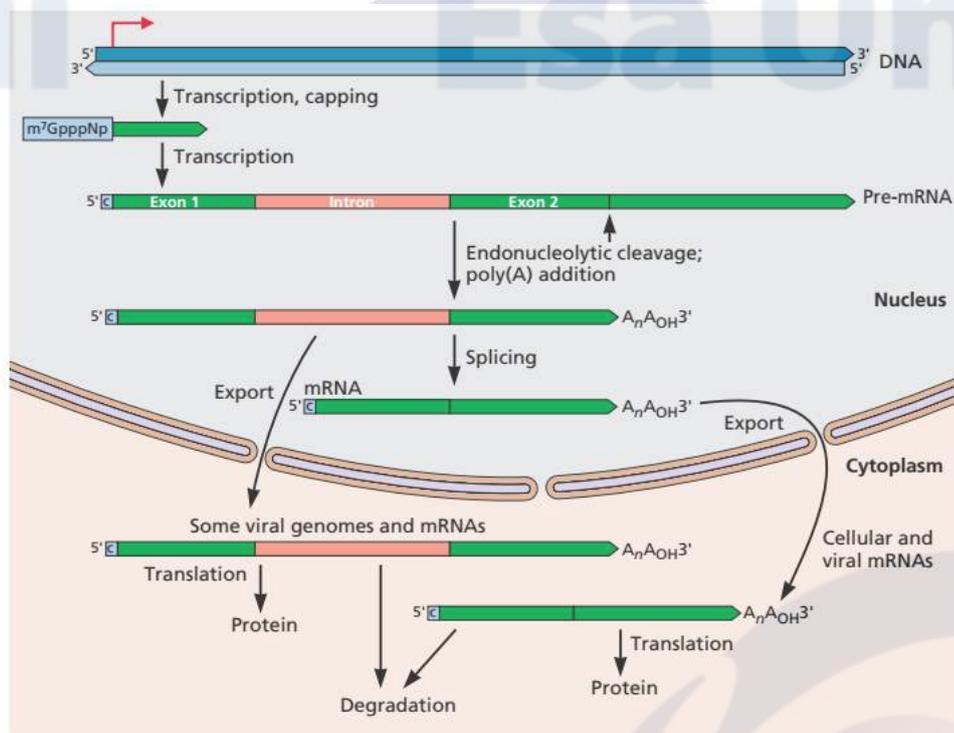
Gambar 11. Proses integrasi genom virus ke genom sel inang. A) Segmen genom yang kecil (virus influenza), (B) dan (C) kapsid melekat pada membran inti, genom dikeluarkan ke dalam inti (herpesvirus dan adenovirus), (D) partikel virus berukuran sangat kecil masuk ke dalam inti dan mengeluarkan genom (parvovirus dan hepadnavirus) (sumber: Flint et al, 2015).

6. Modifikasi pasca transkripsi

Setelah genom virus terintegrasi ke dalam genom sel inang, maka proses transkripsi dan translasi pun terjadi. Setelah proses transkripsi terjadi beberapa modifikasi pada genom virus, yaitu **penambahan m⁷GpppN pada ujung 5' (capping)**, **penambahan sekuen A yang berulang pada ujung 3' (poliadenilasi)** dan **pemotongan sekuen RNA tertentu (splicing)**. Modifikasi ini sering disebut

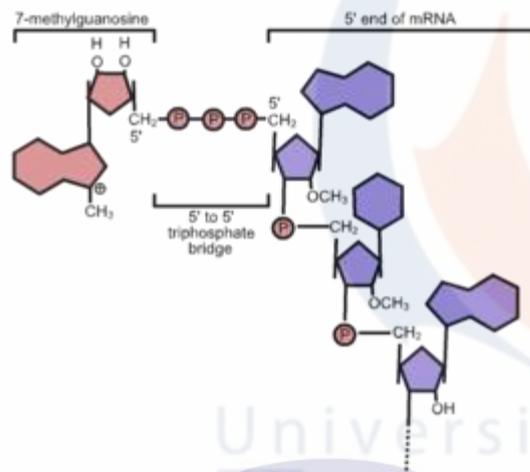
dengan *RNA processing*. Proses ini penting karena dari sini akan dihasilkan mRNA yang siap untuk proses translasi.

Proses modifikasi paska transkripsi tersusun secara berurutan dimulai dari proses *capping*, poliadenilasi hingga *splicing* (Gambar 12). Masing-masing tahapan akan menghasilkan molekul yang siap digunakan untuk tahapan berikutnya. Tahapan modifikasi paska transkripsi ini terjadi di nukleus, kemudian hasil modifikasi ini dikeluarkan ke sitoplasma siap untuk ditranslasi menjadi protein. Beberapa mRNA virus yang tidak mengalami *splicing* tetapi mengalami *capping* dan poliadenilasi juga ditransportasikan ke sitoplasma.



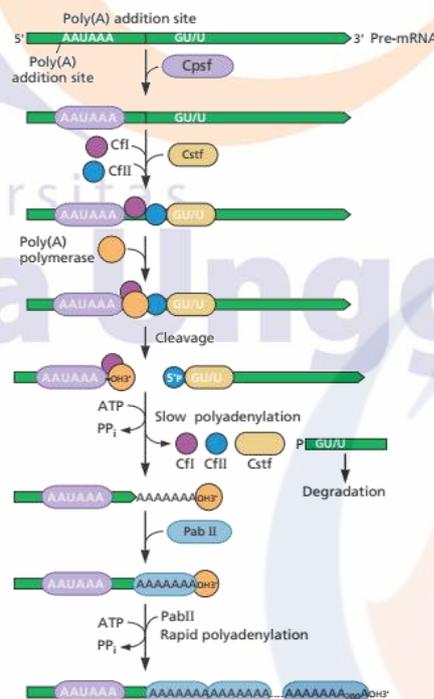
Gambar 12. Proses modifikasi paska transkripsi : *capping*, poliadenilasi dan *splicing* (sumber: Flint et al, 2015)

Modifikasi paska translasi yang pertama adalah *capping*. Pada tahapan ini dilakukan penambahan m⁷GpppN pada ujung 5' dari RNA (Gambar 13). Fungsi dari *capping* adalah melindungi RNA virus dari enzim eksonuklease. Enzim ini diketahui dapat merusak DNA atau RNA. Selain itu proses juga berperan translasi mRNA bisa terjadi lebih efektif.



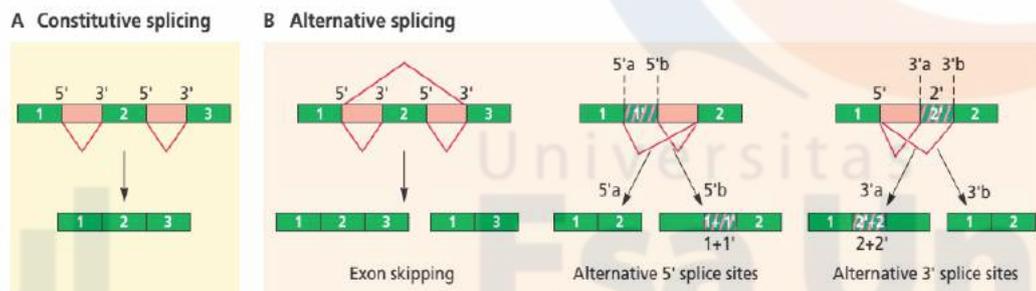
Gambar 13. *Capping* pada modifikasi paska transkripsi.

Modifikasi paska transkripsi lainnya adalah poliadenilasi. Terjadi penambahan sekuen A (Adenin) yang berulang pada ujung 3'. Fungsi poliadenilasi ini hampir mirip dengan proses *capping*. Terdapat sekuen khusus untuk menandai tempat terjadinya poliadenilasi (*polyadenylation signal*), yaitu sekuen AAUAAA (Gambar 14).



Gambar 14. Proses poliadenilasi yang dimulai setelah *polyadenylation signal* (sumber: Flint et al, 2015).

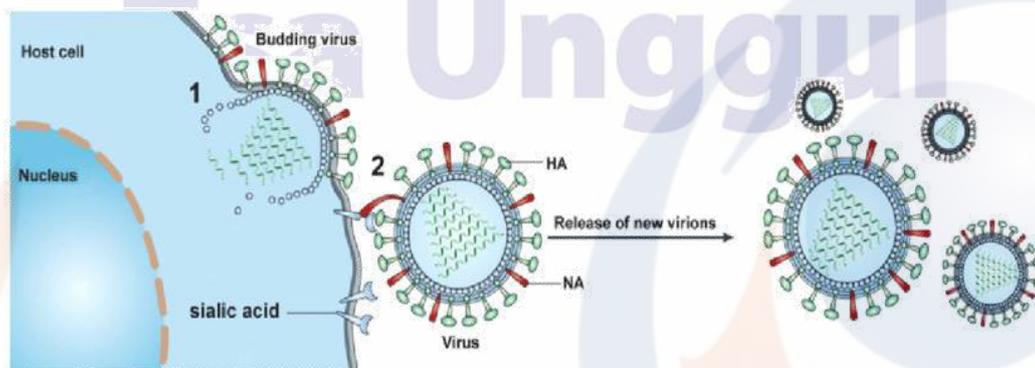
Pada proses *splicing* terjadi penghilangan intron pada pre-mRNA dan menggabungkan semua exon. Proses *splicing* ini dapat menghasilkan mRNA dengan berbagai kombinasi penggabungan exon. Oleh karena itu, tahapan ini sering disebut dengan *alternative splicing* (Gambar 15).



Gambar 15. Proses *splicing* akan menghasilkan penggabungan exon (a), pada virus, proses *splicing* akan menghasilkan beberapa kombinasi penggabungan exon yang dinamakan *alternative splicing*.

7. Perakitan virus

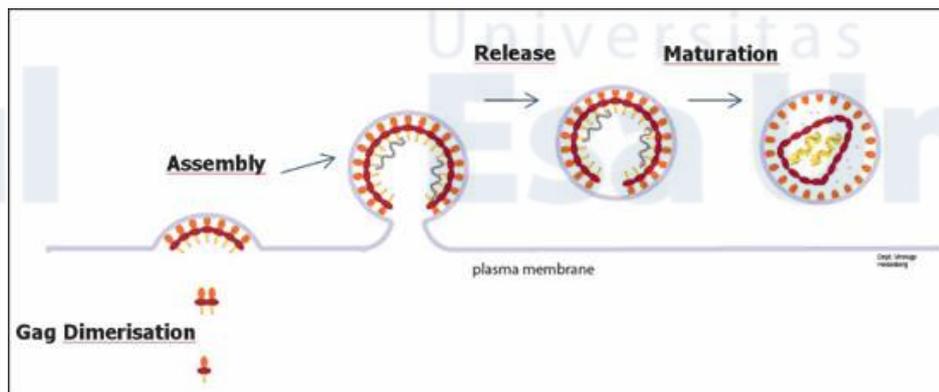
Setelah menggandakan genomnya dan melakukan sintesis proteinnya, maka virus akan melakukan perakitan membentuk virus utuh sebelum dikeluarkan dari sel. Proses perakitan virus dapat dilihat pada Gambar 13. Pada proses ini akan nampak pertunasan virus (*budding*).



Gambar 13. Proses perakitan virus (1), hingga pelepasannya keluar sel, siap menginfeksi sel sehat lainnya (2).

8. Pelepasan virus ke luar sel

Proses perakitan virus kemudian diikuti oleh proses pelepasan virus ke luar sel. Pada proses ini terjadi pembentukan selubung virus yang bisa diambil dari membran sel inang, sehingga mengakibatkan kerusakan sel inang. Namun, ada pula pembentukan selubung virus ini tidak mengakibatkan kerusakan membran sel inang. Setelah keluar sel, virus akan mengalami maturasi, siap menginfeksi sel lain (virion) (Gambar 14).



Gambar 14. Proses pelepasan virus ke luar sel yang diikuti dengan proses maturasi membentuk virion siap menginfeksi sel baru.

Antivirus adalah agen atau obat yang dapat menghambat siklus hidup virus, sehingga dapat mencegah infeksi virus ke dalam sel. Antivirus dapat digunakan sebagai pengobatan atau terapi pada individu yang mengalami infeksi tertentu.



Gambar 2. Remdesivir adalah salah satu jenis antivirus yang dapat digunakan untuk terapi penyakit Hepatitis C yang kemudian juga diresepkan untuk terapi COVID-19 pada beberapa negara (sumber: shutterstock).

Tidak seperti antibiotik yang dapat mematikan bakteri, antivirus bekerja dengan cara menghambat siklus hidup virus bukan dengan mematikan virus. Penghambatan siklus hidup virus ini juga akhirnya dapat menghambat perbanyakan virus.

Jumlah antivirus yang ada sekarang ini juga tidak sebanyak antibiotik yang beredar. Hal ini dikarenakan virus menggunakan sel inang untuk perbanyakannya. Antivirus yang didapatkan harus dapat menghambat perbanyakan virus tanpa menyebabkan kerusakan pada sel inang, dengan kata lain harus aman digunakan. Selain itu, kemampuan virus untuk bermutasi dengan laju yang tinggi juga menyebabkan virus memiliki beberapa varian, yang dapat tidak dikenali oleh antivirus. Sehingga, antivirus yang ada harus dapat menghambat semua varian dalam satu kelompok virus yang sama. Semisal, antivirus pada penyakit Hepatitis C, harus dapat menghambat perbanyakan semua varian virus Hepatitis C. Saat ini antivirus yang beredar sebagian besar digunakan untuk terapi HIV/AIDS.

Produksi antivirus

Proses produksi antivirus merupakan suatu proses yang panjang. Tahapan dari produksi antivirus dimulai dari analisis terhadap bahan yang bersifat antivirus. Hal ini bisa dilakukan dengan menguji bahan alami dari tanaman atau hewan dan juga bahan kimia, untuk menghambat perbanyakan virus. Hal ini dilakukan di laboratorium. Jika suatu bahan ini mengandung senyawa antivirus, maka akan dilakukan uji keamanan dan toksisitasnya. Uji ini dilakukan pada hewan (pre klinis) dan kemudian uji klinis pada manusia. Tujuannya untuk mengetahui apakah senyawa antivirus tersebut aman jika diberikan kepada individu dan menimbulkan dampak samping yang sangat minimal. Setelah itu dilakukan modifikasi lebih lanjut untuk meningkatkan efektivitas dari antivirus ini

baru kemudian dipasarkan ke masyarakat. Semua prosedur ini dilakukan dengan pengawasan badan kesehatan setempat dimana produksi antivirus ini dilakukan.



Gambar 3. Alur tahapan produksi antivirus. Meskipun terlihat sederhana, tetapi setiap tahapan ini memerlukan proses yang rumit dan waktu yang tidak sebentar.

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terutama virologi terus terjadi. Saat ini kita telah memasuki era *big data*, dimana banyak sekali data-data biologi yang tersedia, mulai dari tanaman, hewan, bahkan virus. Juga data-data mengenai material genetik yang ada pada spesies dan mikroba seperti virus. Hal ini mendorong suatu perkembangan ilmu pengetahuan baru yang disebut dengan bioinformatika. Bioinformatika akan mengolah data-data biologi yang ada untuk kemudian disajikan menjadi suatu informasi yang dapat dimanfaatkan untuk kehidupan organisme.

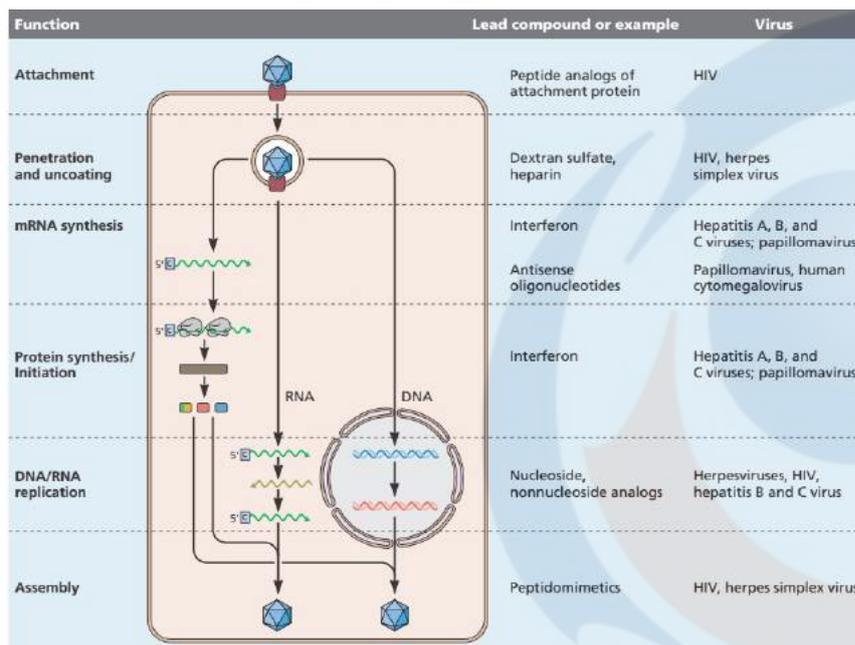
Pada produksi antivirus, bioinformatika juga dapat dimanfaatkan, bahkan dapat mempercepat proses produksi. Virologi modern dengan pemanfaatan bioinformatika ini dapat melihat gen-gen yang dimiliki oleh virus target, termasuk didalamnya adalah gen yang berperan dalam perbanyakan virus. Gen ini kemudian di-kloning kemudian diekspresikan menjadi protein dan dipelajari sifat-sifatnya. Hal ini kemudian digabungkan dengan informasi mengenai siklus hidup virus bersangkutan. Tahapan ini akan menghasilkan suatu data yang dapat digunakan untuk mencari senyawa kandidat penghambatnya yang,

lagi-lagi, dapat dibantu dengan data-data bioinformatika. Jika sudah didapatkan kandidat senyawa antivirus ini, maka kemudian diujicobakan di laboratorium, dilanjutkan dengan uji pre klinis dan klinis, kemudian dipasarkan. Jadi dibandingkan dengan alur produksi sebelumnya, alih-alih mencari senyawa kandidat antivirus, pada alur yang kedua ini justru kita menganalisis virus targetnya terlebih dahulu. Sehingga bisa didapatkan suatu proses yang lebih cepat karena kita dapat menentukan target penghambatannya terlebih dahulu.



Gambar 4. Tahapan penemuan antivirus era virologi modern.

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, bahwa antivirus bekerja dengan cara menghambat siklus hidup virus. Dapatkah kalian mengingat bagaimana siklus hidup virus hingga terbentuk virus baru?

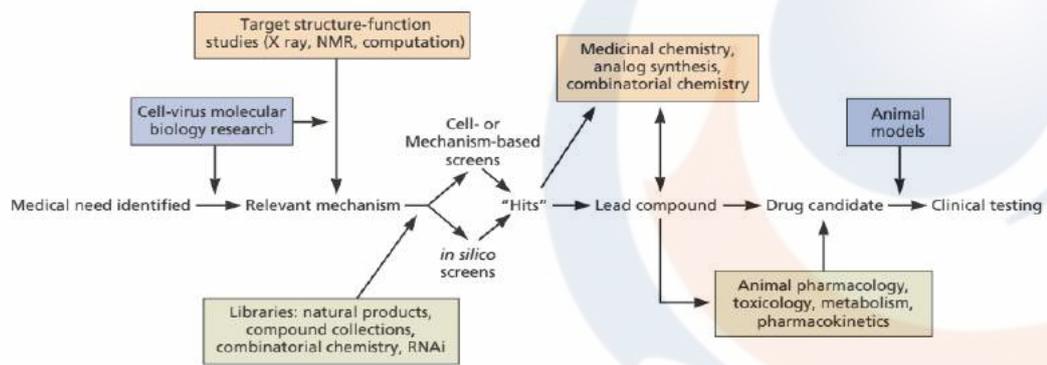


Gambar 5. Tahapan siklus hidup virus yang dapat dihambat dengan antivirus
(sumber: Flint, 2015).

Gambar 5 memperlihatkan tahapan-tahapan siklus hidup virus yang dapat dihambat oleh antivirus. Mulai dari tahapan penempelan virus ke reseptornya di permukaan sel. Tahap ini dapat dihambat dengan senyawa atau peptida yang analog (mirip) dengan protein reseptor. Artinya senyawa antivirus akan berikatan dengan virus sehingga tidak terjadi infeksi virus ke dalam sel dan tidak terjadi penyakit.

Hal ini juga terjadi pada tahapan-tahapan siklus hidup yang lain, seperti proses *uncoating* kapsid hingga perakitan virus. Setiap penghambatan ini bisa dilakukan oleh senyawa antivirus yang berbeda-beda. Silakan kalian mencermati Gambar 5 untuk mengetahui macam-macam senyawa antivirus yang dapat digunakan untuk menghambat perbanyakan virus.

Jadi, tahapan produksi antivirus secara keseluruhan dapat dirangkum dan dilihat pada Gambar 6. Dimana pada awalnya terdapat kebutuhan akan pengobatan terhadap infeksi virus tertentu, yang kemudian menjadi pencetus dilaksanakannya riset biologi molekuler pada interaksi virus dengan sel inang. Kemudian dilengkapi dengan riset mengenai struktur dan fungsi dari target antivirus menggunakan beberapa alat dan metode seperti NMR, komputasi dan sinar X, menghasilkan informasi mengenai mekanisme infeksi virus. Setelah itu dilakukan skrining bahan-bahan potensial sebagai antivirus dari bahan alam, bahan kimia maupun pustaka bahan alam dan lain-lain, dimana skrining ini dilakukan dengan riset dengan sel atau dengan studi *in silico* (dengan bioinformatika). Hasilnya berupa beberapa senyawa kandidat (*hits*). Setelah itu dilakukan lagi beberapa uji sehingga didapatkan senyawa utama antivirus sebagai kandidat obat antivirus yang menjalani uji per klinis dan klinis.



Gambar 6. Alur pembentukan antivirus dari hulu ke hilir (sumber: Flint, 2015).

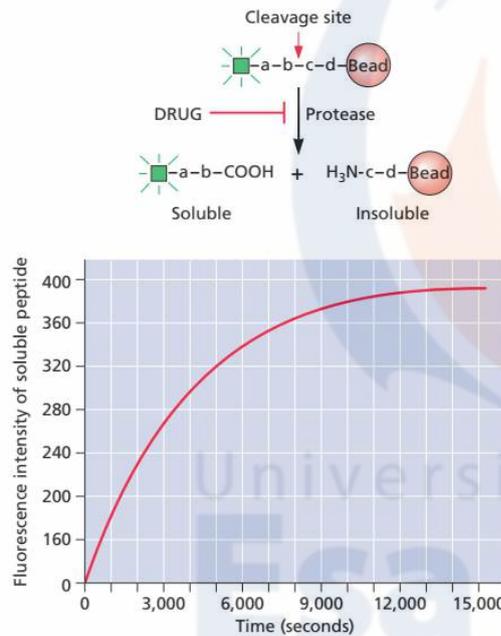
Mari kita melihat lebih jauh pada tahapan produksi antivirus ini. Disini akan pasti ada pemilihan senyawa kandidat antivirus. Proses pemilihan senyawa antivirus sendiri dapat dilakukan dengan beberapa cara, sebagai berikut :

1. Skrining gen-gen yang berperan dalam perbanyakan virus.

Skrining ini bisa dilakukan dari sisi virusnya maupun sel inangnya. Mengapa sel inang juga bisa berperan? Karena virus menggunakan berbagai mekanisme sel inang untuk perbanyakannya. Ingat, virus bersifat parasit, hanya dapat berkembang biak ketika dapat menginfeksi sel hidup.

2. Skrining terhadap molekul-molekul yang mempengaruhi siklus hidup virus.

Molekul-molekul ini antara lain seperti reseptor sel, enzim, aktivator untuk proses transkripsi, dan lain-lain. Pendekatan skrining seperti ini disebut dengan *mechanism-based assay*.



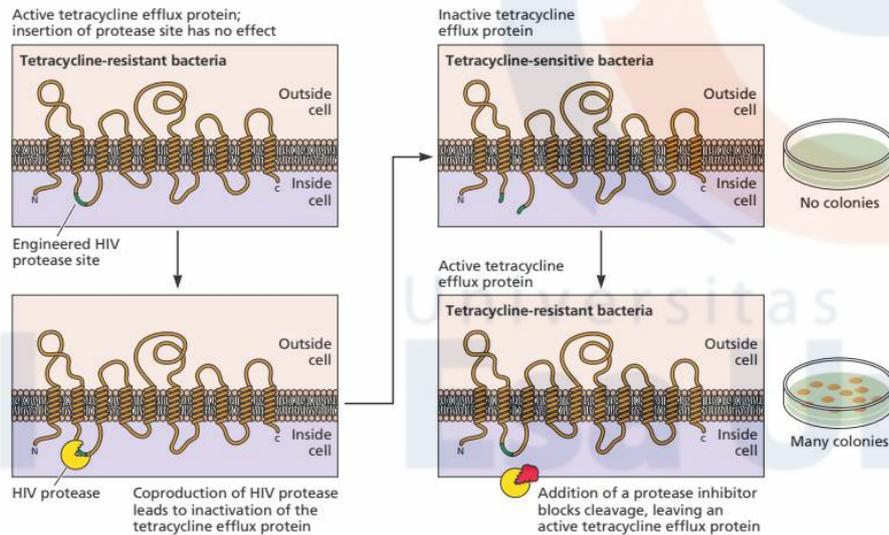
Gambar 7. Contoh skrining dengan metode mechanism-based assay yang melihat potensi inhibitor protease virus. Kotak hijau menunjukkan molekul fluorogenik (sumber: Flint, 2015).

Contoh skrining dengan metode Mechanism-based Assay ada pada gambar 7. Di gambar ini memperlihatkan percobaan dengan peptida yang memiliki situs pemotongan protease. Peptida ini memiliki molekul fluoregenik pada bagian N-terminal. Ketika peptida ini dipaparkan dengan protease aktif, akan terjadi pemotongan, sehingga peptida terpisah antara bagian yang solubel dengan tidak solubel. Pemotongan ini juga menyebabkan perpendaran fluoresensi. Jika ditambahkan dengan inhibitor proteases (kandidat antivirus), maka proses pemotongan protease akan dihambat, ditunjukkan dengan penurunan nilai fluoresensi. Inilah yang kemudian diukur. Hasil pengukuran nanti dapat digunakan untuk menentukan kandidat manakah yang paling baik sebagai antivirus.

3. Skrining beberapa senyawa kandidat antivirus dengan sel.

Metode ini dilakukan dengan bantuan sel seperti bakteri. Pada metode ini bakteri dimodifikasi sehingga mengandung gen virus. Dimana gen virus ini akan diekspresikan menjadi protein yang menjadi target kandidat antivirus. Senyawa-senyawa kandidat antivirus kemudian diujicobakan pada bakteri-bakteri

ini. Metode skrining seperti ini disebut dengan *cell-based screening*. Untuk lebih jelasnya lihatlah Gambar 8.



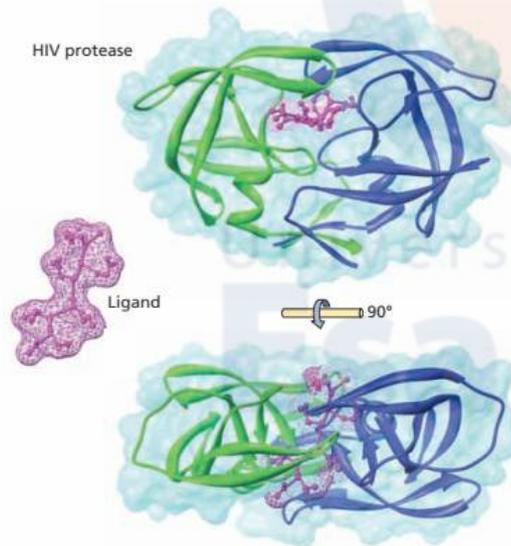
Gambar 8. Metode *cell-based screening* untuk pemilihan senyawa antivirus (sumber: Flint, 2015).

Sel bakteri yang resisten terhadap antibiotik dimodifikasi dengan rekayasa genetika mengandung situs/daerah pemotongan protease HIV pada protein transmembrannya. Bakteri ini kemudian ditumbuhkan pada medium tumbuh. Ketika terdapat protease HIV di dalam medium kultur, maka enzim ini dapat memotong situs protease yang ada di protein transmembran bakteri. Pemotongan ini menyebabkan terganggunya proses resistensi bakteri terhadap tetrasiklin. Akibatnya bakteri dapat dimatikan (sensitif) dengan tetrasiklin. Hal ini terlihat dari ketiadaan koloni bakteri pada medium tumbuh. Jika ditambahkan senyawa kandidat antivirus yang mempunyai target pada protease HIV, maka senyawa antivirus ini dapat menghambat protease HIV memotong situs pada protein transmembran bakteri. Sehingga sifat resistensi bakteri terhadap tetrasiklin tidak terganggu dan bakteri dapat tumbuh menjadi beberapa koloni di medium tumbuh.

4. Pengujian dengan menggunakan metode *in silico*.

Pada metode ini dilakukan pembuatan desain struktur molekul target dari virus dan senyawa penghambatnya dengan bantuan komputer. Ini merupakan salah satu metode bioinformatika yang dapat digunakan. Setelah terbentuk

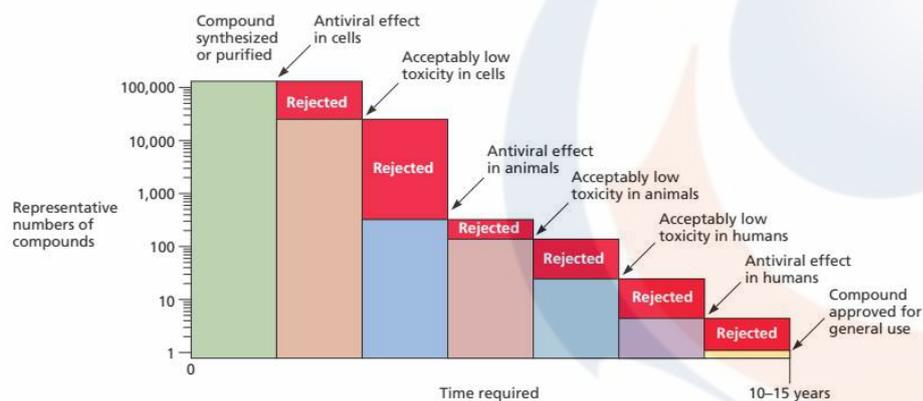
struktur keduanya, dengan bantuan komputer juga kita melihat dan menguji kemampuan struktur senyawa antivirus bisa berikatan dengan target molekul dari virus. Prediksi pengikatan antar kedua molekul ini dinamakan **docking**.



Gambar 9. Analisis secara *in silico* memperlihatkan proses docking kandidat antivirus/ligand (warna merah muda) ke protease HIV (warna biru-hijau). Proses docking ini menggambarkan kandidat antivirus dapat menghambat aktivitas protease virus. Protease HIV diketahui berperan dalam maturasi virus (sumber: Flint, 2015).

Berapa lama waktu untuk produksi antivirus?

Kita telah mengetahui bahwa untuk menghasilkan suatu antivirus diperlukan beberapa tahap. Meskipun secara tertulis tahapan-tahapan ini terlihat mudah, namun pada praktiknya hal ini memerlukan waktu yang lama dan prosedur yang tidak mudah serta biaya yang mahal. Coba kita perhatikan gambar 10 berikut.



Gambar 10. Perkiraan waktu yang diperlukan untuk menghasilkan antivirus (sumber: Flint, 2015).

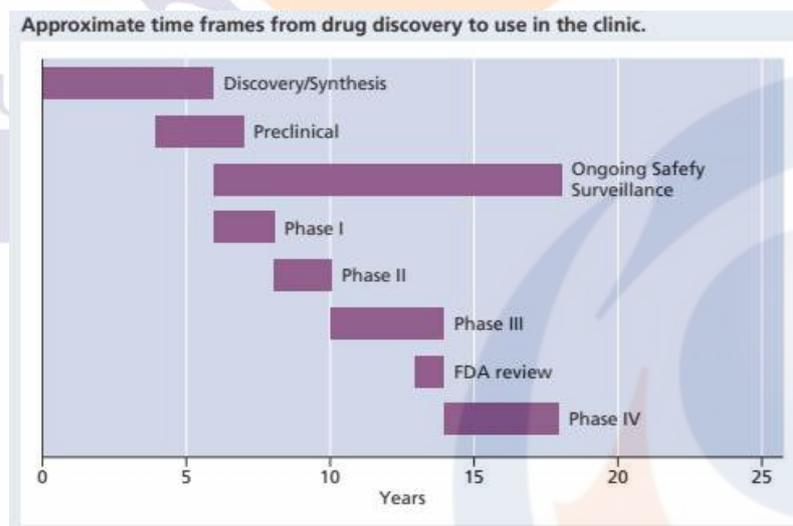
Gambar 10 memperlihatkan gambaran lama waktu yang diperlukan untuk menghasilkan antivirus yang komersial. Pada awal penelitian bisa dihasilkan 100.000 senyawa kandidat antivirus yang berpotensi. Kandidat-kandidat ini kemudian diuji mengenai efeknya terhadap sel. Dari hasil uji ini bisa dihasilkan beberapa kandidat yang tidak lolos, karena bersifat toksik pada sel, sehingga jumlahnya menurun, hingga mencapai sekitar 10.000 senyawa saja yang lolos. Senyawa-senyawa ini kemudian diuji lagi dengan uji pre klinis pada hewan, juga untuk melihat toksisitasnya. Hasilnya terdapat lagi senyawa-senyawa yang tidak lolos uji sehingga jumlah kandidat antivirus berkurang hingga kurang dari 1.000 kandidat. Demikian seterusnya hingga kandidat-kandidat ini menjalani uji klinis pada manusia. Jumlahnya terus menurun, hingga pada akhir uji hanya tersisa 1 senyawa yang dapat dipasarkan sebagai antivirus. Dapatkah kalian membayangkan dari ratusan ribu kandidat hanya 1 kandidat yang tersisa. Hal ini disebabkan karena ketatnya uji keamanan dan efektivitas antivirus yang dilakukan. Waktu yang dibutuhkan untuk serangkaian uji ini juga tidak sebentar, bisa memakan waktu 10-15 tahun untuk menghasilkan satu antivirus yang dapat dipasarkan. Oleh karena itu, biaya yang dibutuhkan juga mahal.

Apa yang harus diperhatikan dalam produksi antivirus?

Antivirus merupakan obat yang sangat dibutuhkan untuk melawan infeksi virus. Meskipun demikian harus memperhatikan hal-hal di dalam produksinya. Hal-hal tersebut antara lain :

Antivirus harus aman digunakan oleh individu terinfeksi.

Keamanan adalah yang paling mutlak dimiliki oleh suatu antivirus, terutama akan digunakan oleh penderita. Jangan sampai penggunaan antivirus ini justru bersifat racun bagi sel dan menimbulkan penyakit baru pada penderita, atau berisiko tinggi seperti mengakibatkan kematian. Untuk mengetahui keamanan kandidat antivirus, maka dilakukan uji toksisitas pada kandidat ini. Pada awalnya uji toksisitas ini dilakukan pada hewan yang disebut dengan **uji pre klinis**. Setelah lolos uji pre klinis, kemudian dilanjutkan dengan uji toksisitas pada manusia yang disebut **uji klinis**. Terdapat beberapa fase uji klinis, dari fase I hingga IV. Hal yang membedakan antara fase adalah jumlah dan karakteristik subyek uji. Semakin tinggi fasenya, maka jumlah subyek uji menjadi semakin banyak, bahkan bisa lintas negara. Selain itu karakteristik subyeknya juga berubah dari hanya mengikutsertakan individu sehat hingga mengikutsertakan penderita. Hal ini untuk mengetahui efek penggunaan antivirus pada genetika populasi yang berbeda-beda, serta dampaknya pada orang sehat maupun penderita.

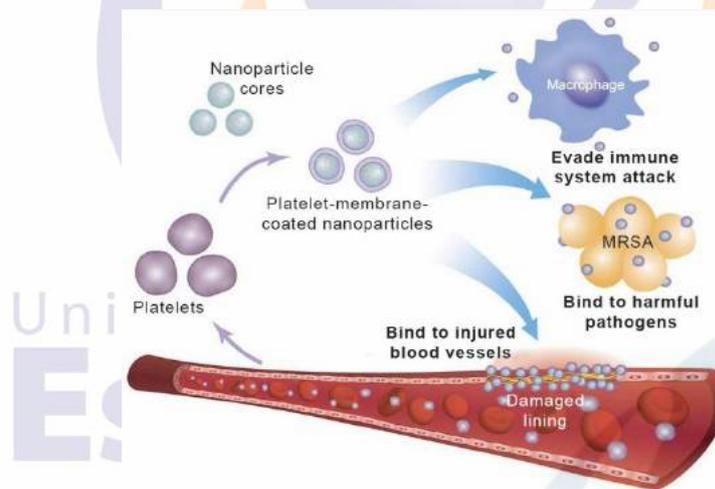


Gambar 11. Waktu yang diperlukan untuk produksi obat dari penemuan kandidat hingga akhir uji klinis (sumber: Flint, 2015).

Gambar 11 memperlihatkan lamanya waktu yang diperlukan untuk uji pre klinis dan klinis. Terlihat bahwa setelah dilakukan uji pre klinis tetap dilakukan prosedur surveilans atau pemantauan dampak pemakaian antivirus dalam jangka waktu tertentu pada hewan. Selain itu juga dilakukan review atau telaah dari otoritas pengawasan obat setempat yang memonitor dampak toksik dari kandidat antivirus terhadap subyek manusia. Jika semuanya aman, maka kandidat antivirus dapat dipasarkan.

Antivirus harus masuk ke dalam aliran darah agar dapat mencapai target.

Terkadang tempat infeksi virus jauh dari sumber masuknya antivirus, misalnya injeksi intravena atau intramuskular. Sehingga antivirus yang dimasukkan harus dapat masuk ke dalam aliran darah sehingga dapat menuju ke tempat infeksi virus. Mekanisme penyampaian obat ke daerah target disebut dengan *drug delivery system*.



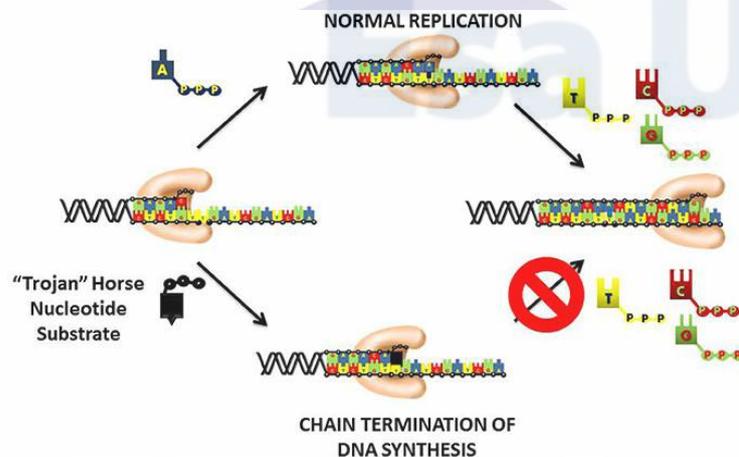
Gambar 12. Contoh *drug delivery system* menggunakan nanopartikel bersalut membran platelet untuk melawan patogen bakteri, masuk ke aliran darah dan dapat memperbaiki kerusakan pembuluh darah (sumber: UC San Diego Jacobs School of Engineering).

Apa saja sih contoh antivirus itu?

Seperti sudah disampaikan bahwa cara kerja antivirus adalah dengan menghambat siklus hidup virus. Melihat dari fungsi kerjanya sebagian besar antivirus adalah berupa :

1. Nucleoside/nucleotide analogs.

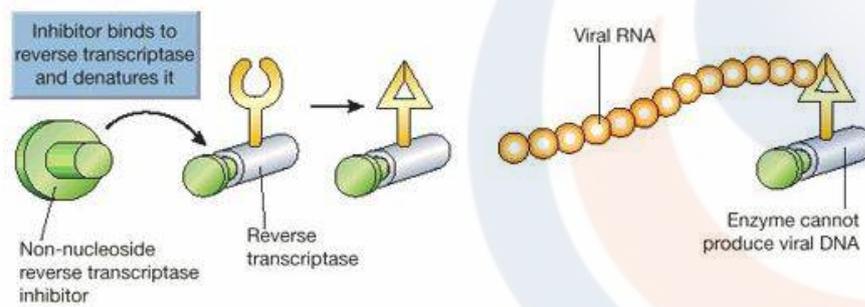
Antivirus ini berupa molekul yang memiliki **kemiripan dengan nukleosida dan nukleotida virus**. Cara kerjanya yaitu dengan menghambat pembentukan material genetik virus, yaitu DNA atau RNA. Contoh antivirus dalam golongan ini adalah gancyclovir, acyclovir, zidovudine dan lamivudine.



Gambar 13. Gambaran cara kerja nucleoside/nucleotide analog. Dimana analog (“trojan” horse) ini akan menghambat sintesis replikasi DNA atau RNA, sehingga antivirus jenis ini dapat menghambat perbanyakan virus (sumber: Berdis, 2017).

2. Non-nucleoside inhibitor.

Antivirus jenis ini merupakan molekul yang dapat berikatan dengan salah satu daerah enzim yang berperan dalam perbanyakan virus. Akibat ikatan ini, enzim tidak dapat melakukan fungsinya dan perbanyakan virus akan dihambat. Contohnya adalah oseltamivir (tamiflu), nevirapine, efavirenz. Pada gambar 14 terlihat bagaimana cara kerja antivirus jenis ini. Molekul non-nucleoside inhibitor berikatan dengan salah satu bagian enzim reverse transcriptase. Akibatnya terjadi perubahan struktur enzim ini, sehingga enzim ini kehilangan fungsinya untuk mengubah RNA menjadi DNA.



Gambar 14. Antivirus jenis non-nucleoside inhibitor dapat berikatan dengan enzim yang berperan dalam perbanyakan virus dan menghambat kerja enzim tersebut (sumber: Richman, 2001).

Vaksin

Vaksin merupakan bentuk pencegahan terhadap penyakit bahkan bisa mencegah infeksi virus. Kita pernah mempelajari secara detil mengenai vaksin pada mata kuliah imunologi. Pada topik pembelajaran tersebut secara detil kita pernah membahas sejarah penemuan vaksin, cara kerjanya dan beberapa pendekatan vaksin yang pernah dilakukan dan yang sedang dalam taraf pengembangan. Nah, apakah kalian dapat menjelaskan apa saja pendekatan vaksin?

C. Latihan.

1. Bagaimana cara kerja antivirus?
2. Berdasarkan bentuk kapsidnya, virus dapat dibedakan menjadi....
3. Untuk proses perlekatan virus pada sel diperlukan pengikatan protein kapsid virus dengan...

D. Kunci Jawaban.

1. Antivirus bekerja dengan menghambat siklus hidup virus.
2. Virus spiral, ikosahedral dan kompleks..
3. Reseptor.

E. Daftar Pustaka.

1. Flint, J, et al. 2015. Principles of Virology. 4th ed. ASM Press. Washington.
2. Pommerville, J.C. 2011. Alcamo's Fundamentals of Microbiology. 9th ed. Jones and Bartlett Publishers. Massachusetts.