

**ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B)  
VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B  
SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
NOVA RAMADHANTI  
NIM. 200602110033**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2024**

**ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B)  
VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B  
SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
NOVA RAMADHANTI  
NIM. 200602110033**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2024**

**ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B)  
VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B  
SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
NOVA RAMADHANTI  
NIM. 200602110033**

**Telah diperiksa dan disetujui pada tanggal 24 Juni 2024**

**Dosen Pembimbing I**



**Tyas Nyonvita Punjungsari, M.Sc  
NIP. 19920507 201903 2 026**

**Dosen Pembimbing II**



**Dr. H. Ahmad Barizi, M.A  
NIP. 19731212 199803 1 008**

**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi Biologi  
Mañana Malik Ibrahim Malang**



**Devyka Sandi Savitri, M. P  
NIP. 19741018 200312 2 00**

**ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B)  
VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B  
SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**NOVA RAMADHANTI**  
NIM. 200602110033

telah dipertahankan  
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima  
sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 24 Juni 2024

Ketua Penguji : Didik Wahyudi, M.Si  
NIP. 19860102 201801 1 001  
Anggota Penguji 1 : Fitriyah, M.Si  
NIP. 19860725 201903 2 013  
Anggota Penguji 2 : Tyas Nyonyita Punjungsari, M.Sc  
NIP. 19920507 201903 2 026  
Anggota Penguji 3 : Dr. H. Ahmad Barizi, M.A  
NIP. 19731212 199803 1 008

(.....  
(.....  
(.....  
(.....  
(.....)

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P  
NIP. 19741018 200312 2 00

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini dipersembahkan kepada semua pihak yang telah mendukung penulis dalam penyusunan skripsi, khususnya:

1. Bapak Sugianto dan Ibu Zainarni selaku orang tua tercinta dan tersayang yang selalu memberikan dukungan baik materil maupun imateril, motivasi, mendoakan dengan penuh ketulusan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi.
2. Kakek Abdullah dan Nenek Masudah selaku kakek dan nenek yang selalu mendoakan untuk penulis supaya dapat menyelesaikan studi.
3. Buya KH. Nadhif Anwar, Lc, M.Pd dan Ummah Dr. Nury Firdausia, M.Pd.I selaku pengasuh PP. Daruzzahra Arrifa'i 2 yang selalu mendoakan serta memberikan dukungan kepada penulis.
4. Mas Achmad Ady Pramuja yang selalu kebersamai, mendukung, mendoakan, dan menjadi pendengar yang baik bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
5. Kak Rega selaku kakak tingkat yang selalu membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini.
6. Teman-teman kelas C "Cytosine" serta BIOGENC yang selalu supportive dan sama-sama berjuang untuk lulus.
7. Teman-teman PP. Daruzzahra Arrifa'i 2 khususnya musyrifah Mbak Milsa dan Mbak Dita yang selalu mendengarkan keluh kesah dan menghibur ketika penulis menyusun skripsi ini.

**MOTTO**

**“Nothing is easy, but nothing is impossible”**

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nova Ramadhanti  
NIM : 200602110033  
Program Studi : Biologi  
Fakultas : Sains dan Teknologi  
Judul Penelitian : Analisis Epitop Protein GB (Glikoprotein B) Virus Herpes Simpleks 1 (HSV-1) pada Reseptor Sel B Sebagai Kandidat Vaksin Berbasis Peptida

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, dan/atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang 26 Juni 2024  
buat pernyataan



*Nova Ramadhanti*

Nova Kamadhanti  
NIM. 200602110033

## **HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tapi pengutipan hanya dapat dilakukan dengan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.



# ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B) VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA

Nova Ramadhanti, Tyas Nyonyita Punjungsari, Ahmad Barizi

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan teknologi, Universitas Islam Negeri  
Maulana Malik Ibrahim Malang

## ABSTRAK

Herpes merupakan penyakit yang ditandai dengan munculnya lepuhan di kulit dan terasa gatal yang disebabkan oleh virus herpes simpleks. Kasus herpes terbaru yang menginfeksi manusia dilaporkan pada tanggal 6 Desember 2021 terjadi di negara Australia, Selandia Baru, dan berbagai negara di kepulauan pasifik. *World Health Organization* (WHO) melaporkan terdapat 80% kasus infeksi virus herpes simpleks yang tersebar di 6 benua. Virus herpes simpleks diklasifikasikan menjadi dua subtipe, salah satunya yaitu virus herpes simpleks 1 (HSV-1). Virus herpes simpleks 1 (HSV-1) memiliki struktur *enveloped* dengan inti berupa DNA dan memiliki banyak protein membran yang berperan dalam infeksi virus terhadap sel inang disebut dengan glikoprotein. Salah satu glikoprotein yang menjadi perantara infeksi virus terhadap sel inang yakni glikoprotein B. Epitop glikoprotein B dapat berikatan dengan antibodi yang dihasilkan oleh epitop sel B. Epitop sel B telah banyak dikaji sebagai sasaran untuk merancang vaksin basis peptida. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan sekuen epitop protein gB yang potensial sebagai kandidat vaksin berbasis peptida. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *in silico*, diawali dari persiapan sampel berupa sekuen peptida dari glikoprotein B, kemudian dilakukan pemetaan epitop sel B, kemudian beberapa kandidat epitop diuji berdasarkan beberapa parameter seperti uji antigenitas, uji alergenitas, uji hidrofobisitas, uji toksisitas, simulasi *docking*, dan analisis interaksi molekuler. Hasil penelitian ini adalah *epitop* sel B potensial untuk kandidat vaksin peptida berdasarkan uji antigenitas (0.0057), alergenitas, hidrofobisitas (-0.800), dan energi ikatan hasil interaksi *docking* (-627.1) adalah *epitop* dengan sekuen YAYSHQLSRA. Interaksi molekuler antara epitop potensial dengan reseptor sel B (ID. 5IFH) adalah melalui asam amino tyrosine 1, alanin 10, dan serin 4.

Kata kunci: *epitop sel B, glikoprotein B, Herpes Simpleks Virus 1 (HSV-1), vaksin peptida*

# **EPITOPE ANALYSIS OF PROTEIN GB (GLYCOPROTEIN B) HERPES SIMPLEX VIRUS 1 (HSV-1) IN B CELL RECEPTORS AS A CANDIDATE FOR PEPTIDE-BASED VACCINES**

Nova Ramadhanti, Tyas Nyonyita Punjungsari, Ahmad Barizi

Biology Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik  
Ibrahim State Islamic University Malang

## **ABSTRACT**

Herpes is a disease characterized by the appearance of blisters on the skin and itching caused by the herpes simplex virus. The latest cases of herpes infecting humans were reported on December 6 2021 in Australia, New Zealand and various countries in the Pacific Islands. *World Health Organization* (WHO) reports that there are 80% of cases of herpes simplex virus infection spread across 6 continents. Herpes simplex viruses are classified into two subtypes, one of which is herpes simplex virus 1 (HSV-1). Herpes simplex virus 1 (HSV-1) has a structure enveloped with a core in the form of DNA and has many membrane proteins that play a role in viral infection of host cells, called glycoproteins. One of the glycoproteins that mediates viral infection of host cells is glycoprotein B. The glycoprotein B epitope can bind to antibodies produced by B cell epitopes. B cell epitopes have been widely studied as targets for designing peptide-based vaccines. The aim of this research is to find potential gB protein epitope sequences as peptide-based vaccine candidates. This research was conducted using the method *in silico*, starting with sample preparation in the form of a peptide sequence from glycoprotein B, then B cell epitope mapping is carried out, then several epitope candidates are tested based on several parameters such as antigenicity test, allergenicity test, hydrophobicity test, toxicity test, simulation docking, and molecular interaction analysis. The results of this research are potential B cell epitopes for peptide vaccine candidates based on tests of antigenicity (0.0057), allergenicity, hydrophobicity (-0.800), and bond energy resulting from interactions docking (-627.1) is an epitope with the sequence YAYSHQLSRA. The molecular interaction between the potential epitope and the B cell receptor (ID. 5IFH) is through the amino acids tyrosine 1, alanine 10, and serine 4.

*Keywords: B cell epitope, B glycoprotein, Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1), peptide vaccine*

(ب) تحليل حلق البروتين السكري (ب) بروتين سكري  
في مستقبلات الخلايا البائية كمرشح للقاحات القائمة على الببتيد (HSV-1) 1 فيروس الهربس البسيط

نوفامادانتى، تياس نيونييتا بونجونجساري، أحمد بارزي

برنامج دراسة الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج

خلاصة

الهربس هو مرض يتميز بظهور بثور على الجلد وحكة يسببها فيروس الهربس البسيط. تم الإبلاغ عن أحدث حالات إصابة البشر بالهربس في 6 ديسمبر 2021 في أستراليا ونيوزيلندا ودول مختلفة في جزر المحيط الهادئ. منظمة تشير منظمة الصحة العالمية إلى أن 80% من حالات الإصابة بفيروس الهربس البسيط منتشرة في 6 الصحة العالمية (HSV-1) 1 قارات. تصنف فيروسات الهربس البسيط إلى نوعين فرعيين، أحدهما هو فيروس الهربس البسيط ولها العديد من البروتينات الغشائية التي DNA لها نواة على شكل له هيكل يلفها (HSV-1) 1 فيروس الهربس البسيط تلعب دورًا في العدوى الفيروسية للخلايا المضيفة، والتي تسمى البروتينات السكرية. أحد البروتينات السكرية التي أن ترتبط B يمكن لحاتمة البروتين السكري B. تتوسط العدوى الفيروسية للخلايا المضيفة هو البروتين السكري بالأجسام المضادة التي تنتجها حواتم الخلايا البائية وقد تمت دراستها على نطاق واسع كأهداف لتصميم اللقاحات القائمة المحتملة كمرشحين للقاحات القائمة gB على الببتيد. الهدف من هذا البحث هو العثور على تسلسلات الحاتمة البروتينية بدءًا من إعداد العينة على شكل تسلسل الببتيد من على الببتيد. وقد تم إجراء هذا البحث باستخدام الطريقة في السيليكو ثم يتم اختبار العديد من مرشحات الحاتمات بناءً B، ثم يتم إجراء رسم خرائط الحاتمة للخلية B، البروتين السكري على عدة معايير مثل اختبار المستضد، واختبار الحساسية، واختبار الكارهة للماء، واختبار السمية، والمحاكاة. لرسو السفنوتحليل التفاعل الجزيئي. نتائج هذا البحث عبارة عن حلقات محتملة للخلايا البائية لمرشحي لقاح الببتيد بناءً على اختبارات المستضد (0.0057)، والحساسية، والكارهة للماء (-0.800)، وطاقة الرابطة الناتجة عن التفاعلات. لرسو التفاعل الجزيئي بين الحاتمة المحتملة ومستقبل YAYSHQLSRA عبارة عن ملحمة بالتسلسل (-627.1) السفن 4. يتم من خلال الأحماض الأمينية تيروزين 1، ألانين 10، وسيرين (ID.5IFH) الخلية البائية

لقاح الببتيد □ (HSV-1) 1 الكلمات الدالة: حاتمة الخلية البائية، بروتين سكري ب، فيروس الهربس البسيط

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Sholawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW suri tauladan sejati, yang telah membawa islam dari zaman jahiliyah sampai ke zaman seperti saat ini.

Kiranya penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini penulis telah mendapatkan banyak sekali bantuan, dorongan semangat, nasihat, motivasi, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan dan ketulusan hati, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Muhammad Zainuddin, M.A selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Evika Sandi Safitri, M.P selaku Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Dr. Kiptiyah, M.Si selaku dosen wali yang telah memberikan saran dan motivasi selama studi.
5. Ibu Tyas Nyonyita Punjungsari, M.Sc selaku pembimbing yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran selama bimbingan baik penulisan, metode penelitian, maupun konsep sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
6. Bapak Dr. H. Ahmad Barizi, M.A selaku pembimbing agama yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran selama bimbingan baik penulisan, metode penelitian, maupun konsep sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
7. Bapak Didik Wahyudi, M.Si dan Ibu Fitriyah, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan dan membantu penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Penulis sadar bahwa tulisan ini masih jauh dari kata sempurna. Namun, penulis berharap tulisan ini dapat menjadi manfaat bagi penulis dan pembaca.

Malang, 28 Mei 2024

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
MOTTO .....	v
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....	vi
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI .....	vii
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
خلاصة .....	x
KATA PENGANTAR .....	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Batasan Masalah .....	6
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Virus Herpes Simpleks .....	7
2.1.1 Wabah Virus Herpes Simpleks .....	7
2.1.2 Struktur Virus Herpes Simpleks .....	8
2.1.3 Mekanisme Infeksi Virus Herpes Simpleks 1 .....	10
2.1.4 Protein Membran Virus .....	12
2.2 Sel B .....	14
2.3 Epitop Sel B .....	16
2.4 Antibodi .....	16
2.5 Interaksi Protein Membran (Antigen) dengan Antibodi .....	18
2.6 Vaksin .....	21
2.6.1 Deskripsi Vaksin .....	21
2.6.2 Jenis Vaksin .....	21
2.6.3 Metode Pengembangan Vaksin .....	26
2.6.4 <i>Tools</i> Bioinformatika Pengembangan Vaksin <i>In Silico</i> .....	27
2.6.5 Pemodelan Protein <i>In Silico</i> .....	28
2.6.6 Standar Uji Kandidat Vaksin <i>In Silico</i> .....	29
2.7 Database Bioinformatika .....	35

<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>37</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	37
3.2 Waktu dan Tempat .....	37
3.3 Alat dan Bahan.....	37
3.3.1 Alat .....	37
3.3.2 Bahan .....	37
3.4 Prosedur Penelitian .....	38
3.4.1 Persiapan Sampel .....	38
3.4.2 Pemetaan Epitop Sel B.....	38
3.4.3 Uji Antigenitas .....	39
3.4.4 Uji Alergenitas .....	40
3.4.5 Uji Hidrofobisitas.....	40
3.4.6 Uji Toksisitas.....	41
3.4.7 Prediksi Struktur Protein Peptida Kandidat .....	41
3.4.8 Analisis Plot Ramachandran .....	42
3.4.9 Simulasi Peptida-Protein Docking .....	42
3.4.10 Analisis Molekuler Hasil Docking .....	42
3.5 Diagram Alir Penelitian .....	44
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>45</b>
4.1 Peptida Epitop Sel B Potensial berdasarkan Antigenitas, Alergenitas, Hidrofobisitas, dan Toksisitas .....	45
4.2 Interaksi <i>Docking</i> Epitop Sel B dengan Reseptor Sel B.....	50
4.3 Interaksi Molekuler Epitop Sel B Potensial dengan Reseptor Sel B .....	54
4.4 Kajian Integrasi Sains dan Islam .....	56
<b>BAB V. PENUTUP.....</b>	<b>59</b>
5.1 Kesimpulan .....	59
5.2 Saran .....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>60</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>69</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Sekuen glikoprotein B (gB) .....	38
4.1 Letak epitop sel B pada glikoprotein B.....	45
4.2 Hasil analisis antigenitas, alergenitas, hidrofobisitas, dan toksisitas .....	48
4.3 Hasil analisis plot Ramachandran .....	51
4.4 Hasil <i>docking</i> epitop sel B dengan reseptor sel B (ID.5IFH).....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur virion HSV .....	9
2.2 Siklus replikasi virus HSV-1 .....	11
2.3 Glikoprotein membran virus HSV .....	13
2.4 Diferensiasi sel B yang bergantung pada sel T .....	15
2.5 Struktur umum antibodi .....	17
2.6 Pengikatan antibodi dengan epitop pada eritrosit .....	19
2.7 Interaksi antigen-antibodi .....	20
4.1 Visualisasi hasil <i>docking</i> epitop sel B pada glikoprotein B (gB) dengan reseptor 5IFH .....	53
4.2 Asam amino yang berikatan antara peptida 4 dengan reseptor 5IFH.....	54



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Tools Bioinformatika yang digunakan.....	69
Lampiran 2. Data Bioinformatika yang digunakan.....	73
Lampiran 3. Hasil Analisis Epitop Sel B .....	74

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Virus herpes simpleks atau *herpes simplex virus* (HSV) adalah virus yang menyebabkan penyakit herpes. HSV merupakan virus *envelope* dengan DNA untai ganda (*double stranded*) yang masuk dalam famili Herpesviridae. Virion HSV berukuran sekitar 150-200 nm dengan inti DNA diselubungi kapsid, yang dikelilingi oleh tegumen dan *envelope* (Saleh *et al.*, 2023). HSV terklasifikasi menjadi dua subtype yaitu HSV-1 dan HSV-2 dengan kemiripan genom 40% dan kemiripan protein 83% (Lafferty *et al.*, 2000). Berdasarkan pada daerah infeksi, HSV-1 menginfeksi bagian *oral-facial* sedangkan HSV-2 menginfeksi area genital. Prevalensi infeksi HSV-1 lebih tinggi dibandingkan dengan HSV-2 pada populasi manusia (Bernstein *et al.*, 2013).

Infeksi HSV ditandai dengan adanya pelepasan kulit (Yanti *dkk*, 2023), rasa geli dan terbakar (Williams *et al.*, 2015), dan gatal (Saleh *et al.*, 2023). Penularan herpes terjadi melalui air liur (8-10%) dan kontak langsung (90%) dengan individu yang terinfeksi (Sari *dkk*, 2021). Kasus pertama infeksi HSV dilaporkan menyerang otak bayi baru lahir (*neonates*) pada tahun 1926 di Amerika Serikat (Whitley, 2004). Prevalensi infeksi HSV tertinggi di dunia ada di Amerika dengan hampir 100% (Looker *et al.*, 2017). *World Health Organization* (WHO) melaporkan terdapat 80% kasus infeksi HSV sejak tahun 2016 yang tersebar di 6 benua (WHO, 2023). Laporan terbaru ditemukan pada tanggal 6 Desember 2021 di Australia, Selandia Baru, dan negara kepulauan Pasifik (AlMukdad *et al.*, 2023). Kasus infeksi HSV-1 sejak 2007-2011 sebesar 6% di Indonesia ( Radzuan *et al.*, 2014).

HSV-1 menginfeksi sel melalui dua mekanisme yaitu fusi dan endositosis (Spear *et al.*, 1992). Mekanisme fusi berawal ketika HSV-1 berinteraksi dengan reseptor sel kulit (*heparan sulfate glycosaminoglycans*, *nectin*, *herpesvirus entry mediator*, dan *3-O- sulfated heparin sulfate*), kemudian masuk ke dalam sitoplasma dan mengeluarkan vDNA ke dalam inti lalu bertranskripsi menjadi protein IE, E, dan L yang memicu replikasi vDNA (Alandijany, 2018). HSV-1 juga masuk ke beberapa jenis sel melalui endositosis (Nicola, 2016). Mekanismenya berawal dalam sitoplasma, nukleokapsid diangkut ke pori inti melalui mikrotubulus. vDNA tetap terbungkus hingga dilepaskan ke inti, dimana proses transkripsi dan translasi menghasilkan protein IE, E, dan L (Alandijany, 2019). Oleh sebab itu beberapa protein yang berfungsi sebagai mekanisme replikasi digunakan sebagai target pengobatan HSV-1 (Beigel & Kottlil, 2020).

Beberapa obat yang digunakan untuk mengatasi Infeksi HSV-1 diantaranya *Acyclovir*, *Valacyclovir*, dan *Famciclovir* (Beigel & Kottlil, 2020). *Acyclovir* (ACV) adalah analog nukleotida guanosisin yang menghambat DNA polimerase virus, menghentikan pemanjangan rantai DNA. ACV memerlukan fosforilasi tiga kali, dengan fosforilasi pertama dikatalisis oleh enzim timidin kinase virus, membuatnya selektif terhadap sel yang terinfeksi, sehingga menginaktifkan virus tanpa merusak sel sehat (Irianti *et al.*, 2020). *Valacyclovir* (VCV) lebih efektif daripada ACV karena memiliki bioavailabilitas oral yang lebih tinggi. VCV diubah menjadi ACV dalam tubuh, yang kemudian menjadi acyclovir trifosfat, menghambat replikasi virus dengan menghambat DNA polimerase virus dan berkompetisi dengan nukleosida alami (Kausar *et al.*, 2021). *Famciclovir* digunakan untuk mengobati berbagai infeksi virus, termasuk herpes simpleks dan

cacar air, dengan diubah menjadi penciclovir dalam tubuh, yang kemudian menjadi *penciclovir triphosphate* dengan fungsi serupa *acyclovir triphosphate* (Kausar *et al.*, 2021). Namun, beberapa obat ini memiliki kelemahan terutama karena meningkatnya resistensi terhadap *acyclovir* pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Dimana *foscarnet intravena*, sebagai pengobatan terbaik berikutnya memiliki keterbatasan akibat efek sampingnya. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan vaksin.

Upaya pencegahan HSV dapat juga melalui vaksinasi. Vaksin merangsang respons kekebalan adaptif terhadap penyakit tertentu dengan mengandung bahan yang menyerupai mikroorganisme penyebab penyakit. Beberapa vaksin herpes simpleks sedang dikembangkan. Vaksin *live attenuated VC2*, yang mengekspresikan glikoprotein K dari HSV-1 dengan penghapusan asam amino 31-68, mencegah infeksi akson saraf dan latensi. Uji pada kera betina menunjukkan respons imun yang kuat dan perlindungan efektif terhadap HSV-1 dan HSV-2 (Stanfield *et al.*, 2017). Vaksin DNA gB1s-NISV, menggunakan surfaktan non-ionik intranasal vesikel dengan rekombinan HSV-1 gB+CpG, diuji pada tikus betina dan menghasilkan kekebalan protektif pada saluran kelamin betina (Cortesi *et al.*, 2013). Vaksinasi adalah salah satu cara untuk mengatasi penyebaran wabah. Dalam Islam, dianjurkan melakukan pencegahan sosial, karantina, dan mencari pengobatan saat wabah terjadi (Mardiana, 2021). Pembuatan vaksin untuk upaya pencegahan virus sebagaimana anjuran Rasulullah saw diterapkan pada hadist sebagai berikut :

عَنْ أَسَامَةَ بْنِ شَرِيكٍ أَنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ : تَدَا وَوَأَفَانَّ اللَّهُ  
عَزَّوَجَلَّ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ دَاءً وَاحِدًا هَرَمُ

Artinya: “*Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda: Berobatlah, karena Allah tidak menjadikan penyakit kecuali menjadikan pula obatnya, kecuali satu penyakit yaitu pikun (tua).*”

Hadits tersebut menyatakan bahwa Allah memberikan penyakit beserta petunjuk pengobatannya. Ibn Qayyim menekankan bahwa Allah menciptakan penyakit dan obatnya, termasuk penyakit mematikan yang hanya bisa disembuhkan oleh Allah. Rasulullah SAW memotivasi umat untuk mencari obat bagi setiap penyakit, kecuali usia tua. Salah satu metode pengobatan adalah melalui vaksin, yang harus dipastikan keamanannya. Berbagai jenis vaksin telah dikembangkan seperti *Live Attenuated*, *Inactivated*, DNA, mRNA, toksoid, subunit, dan peptida.

Penelitian ini menggunakan vaksin peptida, yang terdiri dari 9 hingga 15 asam amino. Vaksin peptida memanfaatkan protein yang dipecah menjadi fragmen asam amino kecil. Tantangan utama dalam merancang vaksin peptida adalah menentukan epitop antigenik yang merangsang respons imun. Immunoinformatika secara *in silico* membantu desain vaksin dengan lebih efisien. Metode *in silico* diterapkan dalam desain vaksin peptida untuk infeksi HSV-1. Penelitian Hasan *et al.* (2020) menggunakan desain vaksin epitop secara *in silico* untuk HSV-1 dan HSV-2 dengan memanfaatkan enam sekuen glikoprotein P (gP) dan reseptor sel B dan T. Epitop diprediksi dikonjugasikan untuk merancang vaksin akhir. Metode ini menghemat biaya dan memungkinkan desain vaksin yang universal serta evaluasi potensi efek samping hingga tingkat molekuler. Oleh karena itu, penelitian

"Analisis Epitop Protein GB (Glikoprotein B) Virus Herpes Simpleks 1 (HSV-1) Pada Reseptor Sel B Sebagai Kandidat Vaksin Berbasis Peptida" penting dilakukan.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Sekuen epitop protein gB HSV-1 manakah yang berpotensi sebagai kandidat vaksin berdasarkan uji antigenitas, uji alergenitas, uji hidrofobisitas, dan uji toksisitas?
2. Sekuen epitop protein gB HSV-1 manakah yang memiliki energi pengikatan terendah berdasarkan *docking peptida*-protein dengan reseptor sel B ?
3. Sekuen epitop protein gB manakah yang paling berpotensi berdasarkan hasil *docking peptida*-protein dengan reseptor sel B?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan pada penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui sekuen epitop protein gB HSV-1 yang berpotensi sebagai kandidat vaksin berdasarkan uji antigenitas, uji alergenitas, uji hidrofobisitas, dan uji toksisitas.
2. Untuk mengetahui sekuen epitop protein gB HSV-1 yang memiliki energi pengikatan terendah berdasarkan *docking peptida*-protein dengan reseptor sel B.
3. Untuk mengetahui sekuen epitop protein gB yang paling berpotensi berdasarkan hasil *docking peptida*-protein dengan reseptor sel B.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Penelitian vaksin berbasis peptida dapat menjadi referensi dalam konteks ilmu kesehatan khususnya pada bidang imunoinformatika.

2. Penelitian ini menggunakan metode screening yang dapat dimanfaatkan untuk menjadi acuan sebelum pengujian vaksin dengan metode *in vivo* dan *in vitro*.
3. Penelitian ini memberikan wawasan terkait potensi dalam membuat kandidat vaksin dengan basis peptida.

### **1.5 Batasan Masalah**

Batasan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Reseptor sel B ID.5IFH digunakan sebagai reseptor dalam penelitian ini.
2. Metode docking penelitian ini menggunakan metode *rigid docking*.
3. Epitop glikoprotein B (gB) virus HSV-1 yang digunakan pada penelitian ini berasal dari 5 negara yaitu Afrika Selatan, Amerika Serikat, China, Kenya dan *United Kingdom*.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Virus Herpes Simpleks

#### 2.1.1 Wabah Virus Herpes Simpleks

Virus herpes simpleks pertama kali diidentifikasi pada tahun 1892 di Jerman, awalnya menginfeksi spesies simpanse. Melalui proses koevolusi, virus tersebut kemudian berevolusi menjadi virus yang dapat menginfeksi manusia (Nahmias *et al.*, 2005). Pada tahun 1926, HSV pertama kali berhasil menginfeksi otak bayi manusia (Whitney, 2004). Pada tahun 2012, HSV tersebar di berbagai negara seperti Amerika, Afrika, Mediterania Timur, Eropa, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat (WHO, 2015).

Menurut penelitian Looker *et al.* (2015), pada tahun 2012 sekitar 3.709 juta orang usia 0-49 tahun diperkirakan terinfeksi HSV. Infeksi paling banyak terjadi di Afrika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat, terutama pada area genital. Jauh sebelum diciptakan alam semesta ini, Allah pastinya sudah memikirkan tentang apapun yang akan diciptakannya, salah satunya adalah virus herpes simpleks, penjelasan tentang wabah penyakit ini dijelaskan Allah dalam QS : Yunus [10]: 57 sebagai berikut :

يَا أَيُّهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ

لِّلْمُؤْمِنِينَ ﴿٥٧﴾

Artinya : "*Wahai manusia! Sungguh, telah datang kepadamu pelajaran (Al-Qur'an) dari Tuhanmu, penyembuh bagi penyakit yang ada dalam dada, dan petunjuk serta rahmat bagi orang yang beriman.*"

Ayat diatas menerangkan bahwa penyakit seperti virus sudah diciptakan sejak dahulu kala, namun Allah juga menerangkan bahwa setiap penyakit terdapat obat



yang bisa menyembuhkan penyakit tersebut seperti vaksin. Ayat Al-Qur'an lain juga menerangkan tentang obat dari sebuah penyakit. Dalam QS : Al-Anbiya [21]: 84 sebagai berikut :

فَاسْتَجِبْنَا لَهُ فَكَشَفْنَا مَا بِهِ مِنْ ضُرٍّ وَآتَيْنَاهُ أَهْلَهُ وَمِثْلَهُمْ مَعَهُمْ رَحْمَةً مِنْ عِنْدِنَا

وَذِكْرَىٰ لِلْعَبِيدِ

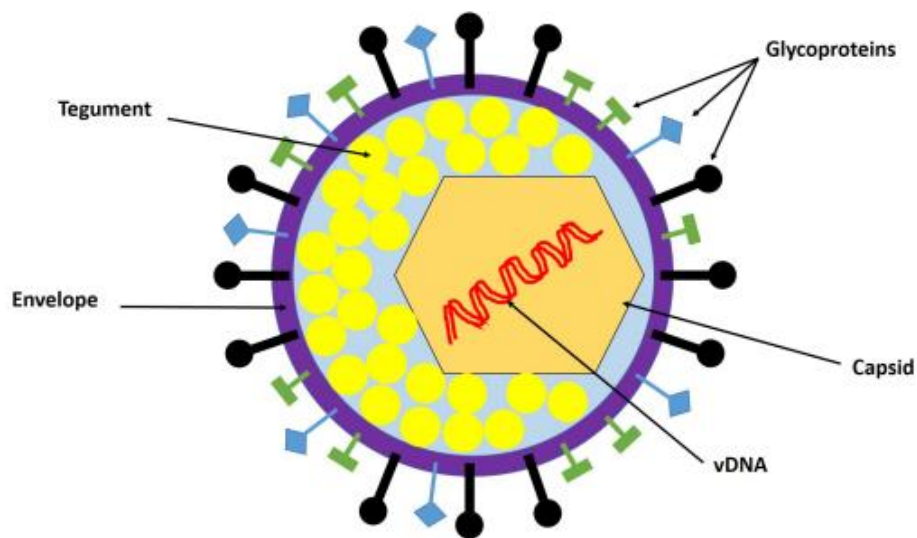
Artinya : "*Maka Kami kabulkan (doa)nya lalu Kami lenyapkan penyakit yang ada padanya dan Kami kembalikan keluarganya kepadanya, dan (Kami lipat gandakan jumlah mereka) sebagai suatu rahmat dari Kami, dan untuk menjadi peringatan bagi semua yang menyembah Kami.*"

Bentuk ikhtiar dapat dilakukan dalam berbagai cara, salah satunya adalah dengan keberadaan vaksin, seperti dijelaskan dalam QS Al-Anbiya ayat 84 adalah bentuk ikhtiar kita kepada Allah dalam mengusahakan kesembuhan suatu penyakit, namun semua kesembuhan itu hanya bisa dilakukan oleh Allah semata melalui bentuk ikhtiar kita berupa adanya vaksin.

### 2.1.2 Struktur Virus Herpes Simpleks

Virion virus herpes simpleks berbentuk bulat dengan diameter rata-rata 150-200 nm (Saleh *et al.*, 2023). Strukturnya terdiri dari selubung luar, tegumen, kapsid, dan inti. Selubung luar memiliki *fosfolipid bilayer* yang mengandung sekitar 12 glikoprotein virus, termasuk gB, gC, gD, gE, gG, gH, gL, gJ, gK, gI, gM, dan gN yang memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel. Tegumen adalah lapisan tidak terstruktur yang mengelilingi kapsid, terdiri dari 20 protein yang mengatur siklus replikasi virus. Struktur kapsid virus herpes simpleks adalah *icosahedral* dan terdiri dari 162 kapsomer. Inti virion mengandung domain pusat virus yang berisi genom DNA herpes simpleks berantai ganda linier, dengan panjang sekitar 152 kilobase

pasangan basa (dsDNA). Genom HSV memiliki dua sekuens unik, yaitu *long unique sequences* (UL) dan *short unique sequences* (AS), diapit oleh *large repeated sequences, internal* (IRL dan IRS) dan *terminal* (TRL dan TRS). Genom virus mengkode sekitar 90 unit transkripsi unik, dimana setidaknya 84 di antaranya mengkode protein yang memiliki berbagai fungsi dalam sel yang terinfeksi. (Mancuso *et al.*, 2019).



**Gambar 2.1. Struktur virion HSV (Alandijany, 2019)**

Protein tegumen memainkan peran penting dalam beberapa tahap infeksi virus, seperti memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target, mengantarkan genom virus ke inti sel, mengatur ekspresi gen virus, membantu perakitan dan pelepasan partikel virus, serta menghindari respons kekebalan inang. Tegumen terbungkus dalam *envelope* virus, yang terdiri dari *fosfolipid bilayer* yang berasal dari sel inang, dengan struktur glikoprotein yang mirip duri yang tertanam di dalamnya (Alandijany, 2019).

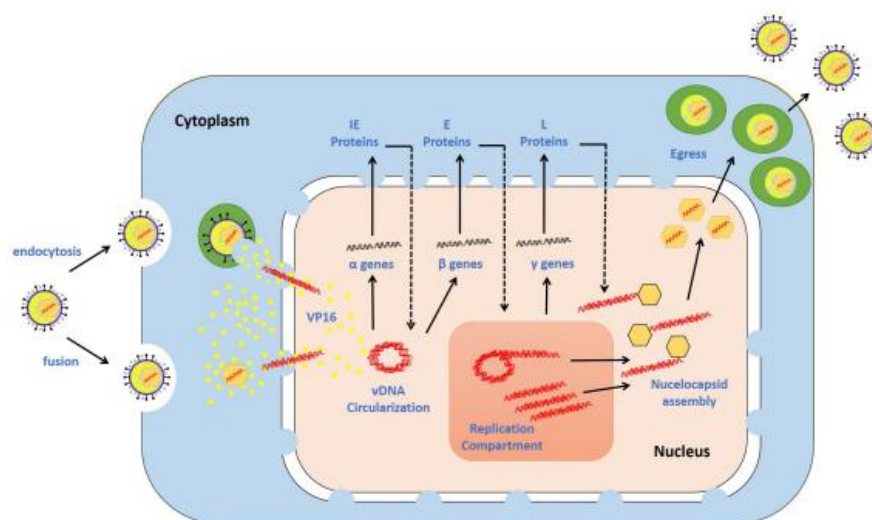
### 2.1.3 Mekanisme Infeksi Virus Herpes Simpleks 1

Mekanisme infeksi oleh simplexvirus pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah dapat menyebabkan herpes simplex menyerang berbagai organ, termasuk saluran pernapasan, pencernaan, dan sistem saraf pusat. HSV-1 masuk ke dalam sel epitel melalui endositosis, dimana replikasi virus terjadi melalui langkah-langkah yang memerlukan kondisi pH rendah. Virus herpes simplex memiliki kemampuan untuk menginfeksi berbagai jenis sel, termasuk neuron manusia, karena tidak terikat pada pH membran plasma saat melakukan penetrasi. Proses infeksi berlangsung dengan cepat, di mana partikel virus yang terbungkus oleh vesikel dapat terdeteksi pada membran plasma sel inang (Tebaldi *et al.*, 2020). HSV mampu memulai infeksi yang dapat berlangsung secara litik, menyebabkan kematian sel dengan pelepasan virus yang dapat membentuk lesi atau lubang. Dalam kultur sel, infeksi HSV-1 dapat diidentifikasi melalui pembentukan plak yang menunjukkan kematian sel (Singh *et al.*, 2012).

Siklus replikasi HSV-1 yang bersifat litik dimulai dengan tahap penempelan pada sel target melalui interaksi antara glikoprotein virus dan reseptor seluler (Alandijany, 2019). Fusi antara envelope virus dan membran plasma seluler terjadi setelah interaksi ini, memungkinkan virus masuk ke dalam sel inang (Avitabile *et al.*, 2007; Satoh *et al.*, 2008; Gianni *et al.*, 2009). HSV-1 menggunakan endositosis untuk memasuki beberapa jenis sel (Nicola, 2016). Setelah berhasil masuk ke dalam sel, kapsid virus yang membawa materi genetik diangkut menuju pori-pori inti sel melalui jaringan mikrotubula. Kapsid virus tetap terbungkus selama proses pengangkutan. Setelah mencapai pori-pori inti, materi genetik virus dilepaskan ke dalam nukleus. Di dalam nukleus, materi genetik virus memulai proses transkripsi

dan translasi yang diatur secara khusus, menghasilkan tiga jenis protein virus: protein *immediate early* (IE), *protein early* (E), dan protein *late* (L) (Alandijany, 2019).

Replikasi vDNA bekerja bersama protein IE, yang kemudian merangsang ekspresi protein L seperti VP5, VP21, VP23, VP24, dan VP26. Ekspresi ini penting untuk perakitan nukleokapsid dan pengemasan vDNA. vDNA yang panjang dipecah menjadi potongan-potongan kecil yang disebut monomer, yang kemudian dikemas ke dalam kapsid. Nukleokapsid yang baru terbentuk dilapisi dengan dua membran, tegumen dan envelope (Skepper *et al.*, 2001; Owen *et al.*, 2015).



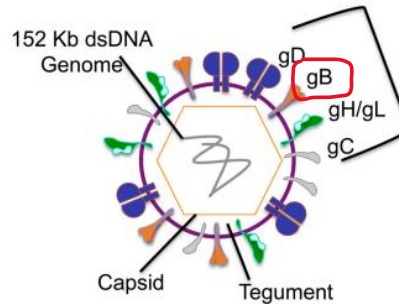
**Gambar 2.2. Siklus replikasi virus HSV-1 (Alandijany, 2019)**

Virus herpes simpleks menggunakan glikoprotein pada permukaannya untuk berikatan dengan reseptor sel inang (Gambar 2.2). Setelah berikatan, virus dapat masuk ke dalam sel inang melalui dua cara, yaitu fusi dan endositosis. Nukleokapsid virus kemudian diangkut menuju inti sel, di mana DNA virus (vDNA) dilepaskan ke dalam inti sel. Di dalam inti sel, materi genetik virus mengalami proses transkripsi dan translasi, yang menghasilkan protein *immediate*

*early* (IE), protein *early* (E), dan protein *late* (L). Ekspresi protein IE diatur oleh virion-associated protein VP16. Protein E memerlukan sintesis IE untuk ekspresinya dan penting dalam memicu replikasi vDNA. Replikasi vDNA HSV melibatkan dua tahap utama, yaitu replikasi theta dan replikasi theta-displaced strand. Replikasi theta menghasilkan dua untai DNA baru, sementara replikasi theta-displaced strand menghasilkan beberapa salinan vDNA baru. Ekspresi protein L tergantung pada replikasi vDNA. Perakitan kapsid HSV penting dalam replikasi virus karena melindungi vDNA dan memungkinkan virus untuk melepaskan diri dari sel yang terinfeksi dan menginfeksi sel lainnya. Nukleokapsid kemudian tunas melalui membran inti, diangkut melalui sitoplasma, dan berinteraksi dengan membran plasma. Selama proses ini, nukleokapsid mengambil protein tegumen dan selubung. Virion dewasa dilepaskan dari sel dan menempel pada sel-sel baru, memulai siklus infeksi baru (Alandijany, 2019).

#### **2.1.4 Protein Membran Virus**

Glikoprotein atau protein membran terdapat pada virus dengan envelope seperti HIV, influenza, SARS-CoV-2, HSV, dan virus cacar. Fungsi utama glikoprotein pada virus adalah mempermudah proses infeksi pada sel inang (Priastono *et al.*, 2021). Virus herpes simpleks adalah virus dengan envelope yang memiliki berbagai protein, termasuk glikoprotein, yang berperan dalam infeksi sel inang. Ada 12 jenis glikoprotein pada HSV termasuk gB, gC, gD, gE, gG, gH, gL, gJ, gK, gI, gM, dan gN yang berfungsi dalam proses infeksi dan penyebaran virus di dalam inang (Krishnan *et al.*, 2021). Delapan dari glikoprotein tersebut (B, C, D, E, H, I, K, dan L) memiliki peran khusus dalam proses masuk dan penyebaran virus dari sel ke sel di dalam inang (Gambar 2.3) (Goins *et al.*, 2016).



**Gambar 2.3. Glikoprotein membran virus HSV (Goins *et al.*, 2016)**

Glikoprotein B (gB) memiliki peran penting dalam proses perlekatan dan masuknya virion HSV ke berbagai jenis sel. Saat virion masuk, gB mengalami serangkaian perubahan bentuk dari sebelum fusi menjadi setelah fusi. Perubahan ini membuat peptida hidrofobik pada gB terbuka dan berikatan dengan membran sel, menyebabkan fusi membran virus dengan membran sel dan memungkinkan virus masuk ke dalam sel. Struktur bentuk sebelum fusi gB baru-baru ini dipelajari, sedangkan bentuk setelah fusi telah dipahami hampir satu dekade yang lalu. Memahami struktur dan fungsi glikoprotein B (gB) dapat membantu dalam pengembangan vaksin dan terapi baru untuk infeksi HSV. (Jambunathan *et al.*, 2021). Glikoprotein B memiliki susunan sekuen “MRQGAPARGRRWFVWVA LLGLTLGVLVASAAPSSPGTPGVAAATQAANGGPATPAPPAPGAPPTGDPKP KKNRKP KPPKPPR PAGDNATVAAGHATLREHLRDIKAENTDANFYVCPPTGATVVQFEQPRRCPTRPEGQNYTEGIAVVFKENIAPYKFKATMYYKDVT VSQVWFGHRYSQFMGIFEDRAPVPFEEVIDKINAKGVCRSTAKYVRNLE TTAFHRDDHETDMELKPANAATRTRSGWHTTDLKYNPSRVEAFHRYGTT VNCIVEEVDARSVYPYDEFVLATGDFVYMSPFYG YREGSHTEHTSYAADR FKQVDGFYARDLTTKARATAPTRNLLTPKFTVAWDWV PKRPSVCTMTK WQEVDEMLRSEYGG SFRFSSDAISTTFTNLTEYPLSRVDLGDCIGKDARD AMDRIFARRYNATHIKV GQPQYYLANGGFLIAYQPLLSNTLAELYVREHLR

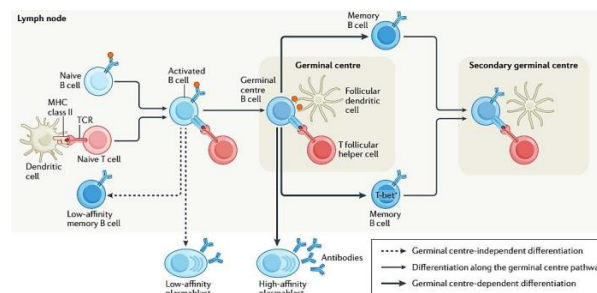
EQSRKPPNPTPPPPGASANASVERIKTTSSIEFARLQFTYNHIQRHVNDMLG  
 RVAIAWCELQNHETLWNEARKLNPNAIASATVGRRRVSARMLGDVMAVS  
 TCVPVAADNVIVQNSMRISSRPGACYSRPLVSFRYEDQGPLVEGQLGENNE  
 LRLTRDAIEPCTVGHRRYFTFGGGYVYFEEYAYSHQLSRADITTVSTFIDLN  
 ITMLEDFHEFVPLEVYTRHEIKDSGLLDYTEVQRRNQLHDLRFADIDTVIHA  
 DANAAMFAGLGAFFEGMGDLGRAVGKVVMGIVGGVVSASVSGVSSFMSN  
 PFGALAVGLLVLAGLAAFFAFRYVMRLQSNPMKALYPLTTKELKNPTNP  
 DASGEGEEGGDFDEAKLAEAREMIRYMALVSAMERTEHKAKKKGTSALL  
 SAKVTDMVMRKRRRNTNYTQVPNKDGDADDDDL"

## 2.2 Sel B

Secara umum, sistem kekebalan tubuh dapat dibagi menjadi dua bagian utama, yaitu sistem kekebalan bawaan dan sistem kekebalan adaptif. Sistem kekebalan adaptif, yang juga dikenal sebagai kekebalan spesifik, memerlukan stimulasi khusus dan diferensiasi untuk melawan infeksi. Sistem kekebalan adaptif terdiri dari dua komponen, yaitu kekebalan seluler yang melibatkan sel T, dan kekebalan humoral yang melibatkan produksi antibodi oleh sel B atau limfosit B. Antibodi ini dapat menghambat infeksi, menetralkan zat asing, merangsang respons kekebalan bawaan, dan membunuh mikroorganisme. Sel B juga mencakup sel plasma, yang bertindak sebagai efektor utama dalam produksi antibodi untuk melawan patogen (Moore *et al.*, 2019).

Proses diferensiasi sel B yang bergantung pada sel T dalam respons imun dimulai ketika sel B merespon antigen melalui reseptor sel B (BCR) dan merangsang respons sel T. Selanjutnya, sel B dan sel T yang teraktivasi bergerak ke perbatasan folikel sel B dan zona sel T, mengubah ekspresi reseptor kemokin dan

membentuk interaksi fisik. Interaksi ini memicu rekombinasi sel B untuk mengubah isotipe awal IgD dan IgM menjadi IgG, IgA, atau IgE. Dari interaksi ini, terjadi diferensiasi sejumlah besar sel B memori dengan afinitas rendah IgM<sup>+</sup>, plasmablast afinitas rendah, dan sel B pusat germinal. Sel B pusat germinal bertanggung jawab dalam pembentukan pusat germinal baru, yang melibatkan sel B pusat germinal, sel-T helper folikel, dan sel pendukung seperti sel dendritik. Sel T-helper folikel memicu hipermutasi somatik di sel B pusat germinal dan mendorong diferensiasi sel tersebut menjadi sel plasma afinitas tinggi berumur pendek, sel plasma afinitas tinggi berumur panjang, dan sel B memori. Sel B memori memiliki kemampuan untuk mengenali dan meningkatkan respons imun ketika terpapar antigen yang sama (Gambar 2.4) (Jain & Yong, 2022).



**Gambar 2.4 Diferensiasi sel B yang bergantung pada sel T (Jain & Yong, 2022)**

Reseptor sel B (BCR) adalah kompleks sinyal yang ada pada limfosit B, berperan dalam mengatur pertumbuhan, diferensiasi, dan fungsi sel-sel ini. BCR terbentuk dari molekul immunoglobulin membran, yang berfungsi mengenali antigen dan sebagai pembawa sinyal. Ketika sel B diaktifkan oleh antigen, proses diferensiasi dimulai, mengarah pada transformasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Interaksi antara immunoglobulin membran dan antigen



menghasilkan serangkaian sinyal yang disampaikan oleh berbagai enzim seperti kinase, fosfatase, protein adaptor, dan faktor transkripsi. Sinyal-sinyal ini dapat memicu respons seluler seperti proliferasi, diferensiasi, adhesi, atau apoptosis. (Efremov *et al.*, 2020).

### **2.3 Epitop Sel B**

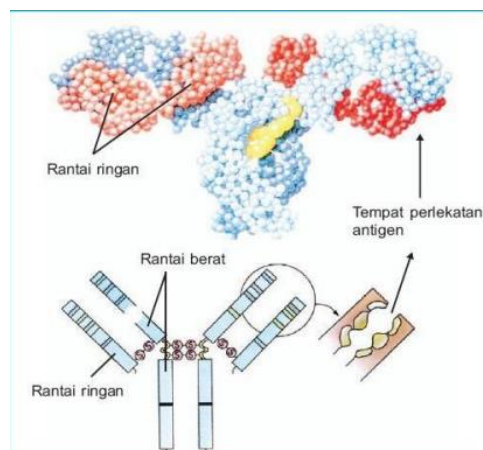
Epitop merupakan bagian dari struktur protein pada antigen yang memicu aktivasi sistem imun dan dapat berinteraksi dengan antibodi. Ada dua jenis epitop, yaitu yang dikenali oleh sel T dan sel B. Epitop sel T memicu diferensiasi sel T menjadi sel sitotoksik atau sel yang mengaktivasi sel B dan makrofag. Sel T mengenali antigen pada sel yang terinfeksi melalui reseptor sel T dan molekul MHC kelas II, merangsang produksi limfokin untuk membantu mengeliminasi patogen. Epitop sel B memicu respons sel B, yang merupakan bagian penting dari sistem imun adaptif yang memberikan perlindungan jangka panjang terhadap patogen. Sel B memiliki reseptor yang sangat spesifik yang dikenal sebagai immunoglobulin atau antibodi. (Jespersen *et al.*, 2019).

### **2.4 Antibodi**

Antibodi merupakan protein kekebalan penting yang dapat berikatan dan menetralkan agen asing seperti virus, berperan dalam respons terhadap infeksi atau vaksinasi (Santoso, 2022). Fungsi dasarnya adalah untuk menetralkan antigen target dengan menghambat interaksi dengan reseptor, koreseptor, atau faktor pertumbuhan. Selain itu, antibodi juga dapat mengendapkan antigen terlarut atau mengaglutinasi sel (Goulet & Atkins, 2020). Setelah terinfeksi patogen, sel B melepaskan antibodi ke dalam sirkulasi yang akan berikatan secara spesifik dengan

antigen. Immunoglobulin memiliki lima kelas utama, yaitu IgG, IgA, IgD, IgM, dan IgE, masing-masing dengan fungsi yang spesifik. (Mehraj *et al.*, 2020).

Antibodi yang ada pada membran sel B dan dihasilkan oleh sel plasma, merupakan protein globulin multifungsi yang berperan dalam respons terhadap antigen. Molekul antibodi memiliki dua bagian utama, yaitu *heavy chain* (rantai berat) dan *light chain* (rantai ringan), yang membentuk struktur huruf Y. Bagian ujung lengan Y ini memiliki dua tempat pengikatan antigen identik. Antibodi juga dapat terlibat dalam berbagai fungsi lainnya, seperti pengikatan reseptor pada fagositosis, aktivasi jalur komplemen, dan aktivasi sel dalam sistem imun (Mehraj *et al.*, 2020). Struktur molekul antibodi (Gambar 2.5) memungkinkan pengenalan dan pengikatan dengan antigen tertentu, yang kemudian memicu respons imun yang sesuai (Raven & Johnson, 2002).



**Gambar 2.5 Struktur umum antibodi (Raven & Johnson, 2002)**

Setiap antibodi memiliki bagian yang disebut *fragment antigen binding* (Fab) yang penting dalam mengenali dan mengikat antigen. Fab terdiri dari ujung rantai ringan dan berat polipeptida imunoglobulin, yang disebut domain *variable* (V), yang menentukan jenis antibodi dan seberapa kuat antibodi tersebut terikat pada antigen. Kombinasi dari *light chain variable* (VL) dan *heavy variable* (VH)

membentuk tiga daerah yang sangat bervariasi, yaitu HV1, HV2, dan HV3, yang mempengaruhi jarak antara dua situs pengikatan antigen pada Fab. (Mehraj *et al.*, 2020).

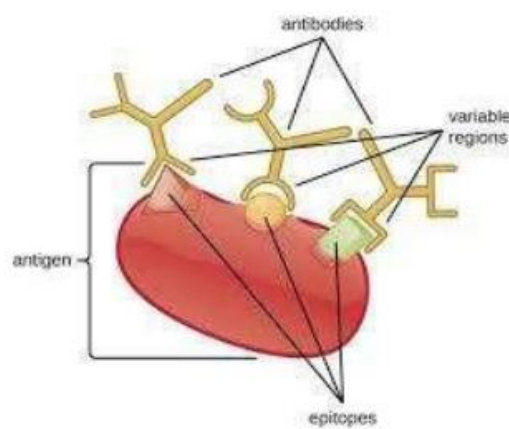
## **2.5 Interaksi Protein Membran (Antigen) dengan Antibodi**

Salah satu jenis antigen virus yang umum adalah protein yang berperan dalam menyebarkan infeksi virus ke sel inang. Dalam infeksi virus herpes simpleks, glikoprotein B (gB) (Jambunathan *et al.*, 2021) berperan sebagai perantara dalam proses ini. Epitop yang ada pada permukaan antigen adalah bagian yang sesuai dan dapat berikatan dengan molekul reseptor pada permukaan limfosit B. Interaksi antara reseptor dan molekul antigen memicu perkembangan limfosit B dan memulai respons imun, termasuk produksi antibodi dan aktivasi sel sitotoksik terhadap antigen. (Mehraj *et al.*, 2020).

Limfosit B mengenali antigen dan merespons dengan menghasilkan antibodi. Mereka memiliki reseptor permukaan yang berikatan dengan antigen tertentu. Setelah antigen diidentifikasi, limfosit B berubah menjadi sel plasma, yang memproduksi antibodi. Antibodi kemudian berinteraksi dengan antigen, membentuk kompleks antigen-antibodi yang memicu fagositosis. Sel fagosit memecah antigen menjadi peptida, yang kemudian dipresentasikan oleh MHC-II pada permukaan sel fagosit. Ini adalah jalur presentasi antigen eksogen, di mana limfosit B tidak secara langsung terlibat dalam fagositosis atau presentasi antigen melalui MHC-II. (Dunders *et al.*, 2020).

Molekul antibodi memiliki ciri khas dalam urutan asam amino dari berbagai molekul imunoglobulin. Strukturnya terdiri dari beberapa unit lipatan imunoglobulin, masing-masing terdiri dari sekitar 100 asam amino, yang

membentuk struktur serupa yang independen. Domain N-terminal dari heavy chain dan light chain menunjukkan perbedaan yang signifikan, sementara domain lainnya mempertahankan urutan yang konsisten. Bagian yang berbeda ini disebut wilayah variabel (V region) dan wilayah konstan (C region). Keragaman dalam urutan V region tidak merata tetapi terpusat pada tiga daerah yang disebut daerah hipervariabel. (Gambar 2.6) (Aliviameita, 2020).

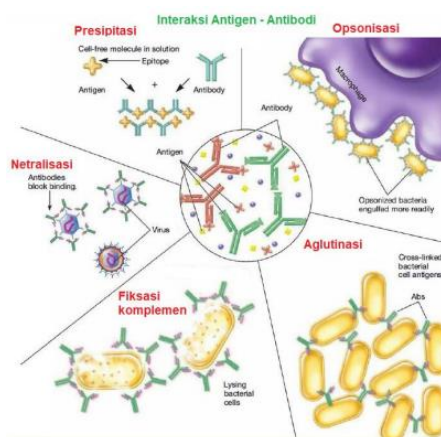


**Gambar 2.6 Pengikatan antibodi dengan epitop pada eritrosit (Aliviameita, 2020)**

Interaksi antara antigen dan antibodi menyebabkan pembentukan kompleks imun, yang kemudian diangkut ke sistem seluler untuk dinonaktifkan. Proses ini merupakan dasar dari kekebalan yang dibantu oleh antibodi terhadap penyakit menular atau cedera jaringan, serta dalam beberapa jenis hipersensitivitas dan penyakit autoimun. Tubuh mengidentifikasi antigen asing sebagai patogen dan mengeliminasinya melalui aksi limfosit atau sel darah putih yang melepaskan antibodi. Antibodi diproduksi oleh tubuh dengan tujuan untuk menghancurkan antigen tersebut (Mehraj *et al.*, 2020).

Interaksi antara antigen dan antibodi melibatkan tiga mekanisme utama (Gambar 2.7). Pertama, aglutinasi terjadi saat antibodi mengenali dan berikatan dengan antigen pada permukaan patogen. Proses ini menyebabkan beberapa

antibodi terhubung dengan antigen yang sama, membentuk kompleks antigen-antibodi yang besar. Aglutinasi mempermudah fagositosis, di mana sel-sel fagosit menelan dan menghancurkan patogen yang telah diaglutinasi. Aglutinasi juga membantu menghambat pergerakan patogen dalam tubuh. Mekanisme kedua, lisis, terjadi ketika antibodi memicu reaksi komplemen. Komplemen adalah serangkaian protein dalam darah yang diaktifkan oleh ikatan antara antibodi dan antigen. Setelah ikatan terbentuk, komplemen bergabung dengan kompleks antigen-antibodi, memicu serangkaian reaksi biokimia yang menyebabkan pembentukan pori pada membran patogen. Pori-pori ini memungkinkan aliran zat seperti ion dan air masuk dan keluar dari patogen tanpa kontrol, menyebabkan patogen pecah dan sel mati. Mekanisme lisis merusak integritas patogen dan menghancurkannya. (Firdayanti, 2023).



**Gambar 2.7 Interaksi antigen-antibodi (Firdayanti, 2023)**

Mekanisme yang terakhir yaitu mekanisme netralisasi terjadi ketika antibodi menghambat kemampuan patogen untuk berinteraksi dengan sel-sel tubuh yang sehat. Keberadaan mekanisme netralisasi menjadi sangat krusial terutama dalam melawan virus, karena virus memerlukan interaksi dengan sel-sel tubuh untuk proses replikasinya. Melalui penghambatan interaksi antara virus dan sel-sel

tubuh, antibodi berperan penting dalam menghentikan penyebaran penyebaran infeksi (Lisen *et al.*, 2020).

## **2.6 Vaksin**

### **2.6.1 Deskripsi Vaksin**

Vaksin merupakan substansi biologis yang merangsang respons kekebalan adaptif aktif terhadap penyakit tertentu. Biasanya, vaksin mengandung bahan yang menyerupai mikroorganisme penyebab penyakit, yang telah dimatikan, dilemahkan, atau mengandung toksin atau protein permukaan. Vaksin diberikan melalui mulut, suntikan, atau semprotan hidung untuk merangsang sistem kekebalan tubuh agar mengenali dan menghancurkan agen asing. Dengan memaparkan tubuh pada virus atau bakteri dalam jumlah kecil yang dilemahkan atau dimatikan, vaksin melatih sistem kekebalan untuk mengenali dan melawan infeksi di masa mendatang. Proses ini melibatkan produksi antibodi spesifik, sehingga saat terpapar kembali, antibodi tersebut dapat mencegah atau mengurangi keparahan penyakit (Dai *et al.*, 2019).

Vaksin umumnya dibagi menjadi dua kategori utama: vaksin hidup dan vaksin non-hidup (tidak aktif). Vaksin hidup mengandung organisme patogen yang dilemahkan dan dapat bereplikasi, sedangkan vaksin non-hidup hanya mengandung komponen patogen atau organisme yang telah dibunuh. Selain kategori 'tradisional' ini, beberapa platform vaksin lain telah dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir, termasuk vektor virus, vaksin berbasis RNA dan DNA, serta partikel yang menyerupai virus. Meskipun berbeda, semua jenis vaksin bekerja dengan merangsang sistem imun untuk mengenali dan melawan patogen yang menyerang tubuh (Pollard & Bjiker, 2021).

### 2.6.2 Jenis Vaksin

Perkembangan vaksin terus berlangsung sesuai dengan kebutuhan serta berbagai jenis vaksin telah dikembangkan. Setiap tipe vaksin dirancang dengan tujuan untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh dan mencegah penyakit tertentu. Beberapa jenis vaksin yang telah dikembangkan diantaranya adalah:

#### 1) Vaksin dari virus yang dilemahkan (*Live Attenuated*)

Vaksin hidup yang dilemahkan dibuat dari virus atau bakteri hidup yang telah dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit serius pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang sehat. Proses pembuatannya melibatkan transfer virus melalui serangkaian kultur sel atau embrio hewan, seperti embrio ayam. Virus tersebut dilemahkan dengan mengkultivasinya dalam sel yang bukan inang alaminya selama beberapa generasi, sehingga virus menjadi lebih efisien bereplikasi di sel baru tetapi kehilangan kemampuannya untuk bereplikasi di sel manusia. Akibatnya, ketika disuntikkan ke dalam tubuh manusia, virus yang dilemahkan ini tidak dapat berkembang biak seperti biasa, tetapi masih dapat memicu respons imun yang melindungi terhadap infeksi di masa mendatang (Dai *et al.*, 2019).

Vaksin hidup yang dilemahkan memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihannya, vaksin ini sangat efektif melatih sistem kekebalan tubuh karena menyerupai infeksi alami, biasanya hanya memerlukan satu dosis tanpa tambahan, dan mudah dibuat untuk beberapa virus. Namun, kekurangannya adalah risiko kembalinya vaksin ke bentuk yang lebih patogen dan menyebabkan penyakit. Vaksin ini tidak disarankan untuk individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, seperti penderita kanker, HIV, atau penyakit lain yang melemahkan sistem

imun, serta dapat menyebabkan komplikasi serupa dengan penyakit alami (Dai *et al.*, 2019).

## 2) Vaksin *Inactivated*

Vaksin *Inactivated* dibuat dengan menginaktivasi patogen melalui pemanasan atau perlakuan kimia, sehingga patogen tidak bisa bereplikasi tetapi masih bisa dikenali oleh sistem kekebalan tubuh. Proses ini mempertahankan struktur epitop pada antigen, meskipun inaktivasi panas bisa menyebabkan denaturasi protein. Contoh vaksin inaktivasi adalah vaksin polio Salk yang dibuat dengan inaktivasi formaldehida. Karena patogen yang diinaktivasi tidak dapat kembali menjadi ganas, vaksin ini lebih aman daripada vaksin hidup yang dilemahkan. Namun, vaksin inaktivasi memerlukan beberapa dosis untuk mencapai kekebalan jangka panjang dan sering memerlukan suntikan penyegar untuk mempertahankan kekebalan tersebut. (Dai *et al.*, 2019).

## 3) Vaksin DNA

Vaksin DNA bekerja dengan mengubah antigen protein menjadi bentuk DNA yang kemudian dimasukkan ke dalam sel untuk memicu produksi protein tertentu. Sel penyaji antigen (APC) memproses protein ini dan menyajikannya kepada limfosit, yang kemudian mengeliminasi patogen dan sel yang terinfeksi. Proses ini meniru infeksi aktif, merangsang respons imun humoral dan seluler yang spesifik terhadap antigen. Meskipun penelitian tentang vaksin DNA telah berlangsung selama bertahun-tahun, keberhasilannya terbatas dalam penggunaan klinis, dan belum ada vaksin DNA yang disetujui untuk digunakan pada manusia. Tantangan utamanya adalah respons imun yang kurang memadai akibat rendahnya tingkat transfeksi gen pada vaksin DNA (Lim *et al.*, 2020).



#### 4) Vaksin mRNA

Vaksin mRNA direkayasa untuk disuntikkan bersama molekul pembawa yang melindungi mRNA dari degradasi dan memfasilitasi pengiriman ke sitoplasma tanpa menimbulkan toksisitas signifikan. Penelitian terbaru telah mengembangkan berbagai pembawa berbasis lipid, polimer, dan peptida yang menunjukkan hasil menjanjikan dalam studi praklinis dan beberapa uji klinis. Vaksin mRNA telah membuat kemajuan pesat dalam beberapa tahun terakhir, membuktikan kelayakan untuk pengembangan vaksin baru (Pardi *et al.*, 2020). Proses pengembangan vaksin mRNA meliputi pemilihan antigen, optimasi sekuens, skrining nukleotida yang dimodifikasi, optimalisasi sistem pengiriman, evaluasi respons imun, dan pengujian keamanan. (Jahanafrooz *et al.*, 2020).

#### 5) Vaksin toksoid

Vaksin toksoid telah digunakan sejak 1920-an dan terbukti efektif dalam memicu respon imun humoral yang kuat setelah vaksinasi awal. Namun, beberapa suntikan booster sering diperlukan untuk mempertahankan kekebalan jangka panjang. Berbeda dengan vaksin yang menargetkan seluruh organisme atau partikel virus yang memiliki banyak epitop imunogenik, vaksin toksoid hanya mengandung satu protein. Meskipun begitu, protein tersebut memiliki beberapa epitop antigenik, di antaranya ada yang lebih imunogenik dibanding yang lain (Gupta & Pellet, 2023).

Toksoid adalah produk dari proses kimia yang mengubah toksin yang aktif biologis menjadi tidak aktif. Proses ini sering melibatkan perlakuan dengan formalin. Setelah disuntikkan ke tubuh, vaksin toksoid merangsang sistem kekebalan untuk memproduksi antibodi yang mengenali dan menargetkan epitop

antigenik spesifik pada toksoid. Dengan vaksinasi ulang, sistem kekebalan berkembang menghasilkan respons memori humoral yang berlangsung selama beberapa tahun, sehingga memberikan perlindungan yang efektif jika terjadi paparan di masa depan. Vaksin toksoid yang umum digunakan termasuk vaksin tetanus dan difteri, yang mengandung toksoid yang telah dilemahkan kimia dan biasanya dikombinasikan dengan bahan pembantu seperti Alum (Gupta & Pellet, 2023).

#### 6) Vaksin subunit

Vaksin subunit merupakan jenis vaksin yang dibuat dengan menggunakan bahan sintesis seperti peptida atau protein rekombinan. Berbeda dengan vaksin yang berisi virus tidak aktif atau virus yang dilemahkan, vaksin subunit hanya mengandung bagian antigenik dari virus. Keunggulan utama vaksin ini adalah tidak mengandung komponen virus yang dapat menyebabkan infeksi, sehingga tidak perlu khawatir tentang virulensi yang mungkin masih ada dalam virus yang tidak sepenuhnya dinaktifkan, atau tentang respons imun sebelumnya yang mungkin telah ada. Seperti vaksin berbasis DNA atau virus like particle (VLP), vaksin subunit dianggap aman dan tidak menimbulkan potensi bahaya terkait dengan respons imun yang tidak diinginkan. Vaksin ini dapat menargetkan epitop secara spesifik dan terdefinisi dengan baik, yang meningkatkan kemampuan vaksin untuk merangsang sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan efektivitasnya. (Wang *et al.*, 2020).

#### 7) Vaksin Peptida

Vaksin peptida adalah vaksin yang terbuat dari sejumlah kecil asam amino, biasanya sekitar 9-15 asam amino. Asam amino merupakan bangunan dasar protein,

yang menjadikan protein sebagai komponen utama dalam pembuatan vaksin peptida. Pengembangan vaksin ini berdasarkan pada respons sistem kekebalan terhadap antigen. Ketika sistem kekebalan tubuh mengaktifkan sel B, terjadi ikatan antara protein *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dengan peptida antigen. Selanjutnya, MHC ini berikatan dengan sel T helper sebelum sel B diaktifkan. Protein MHC memiliki polimorfisme, yang menyebabkan variasi dalam protein MHC antara individu, baik dalam satu negara maupun antar negara. Produksi vaksin peptida memiliki keunggulan dibandingkan jenis vaksin lain karena lebih mudah dipersiapkan dan kualitasnya dapat dikendalikan. (Makmun & Hazhiyah, 2020).

Salah satu tantangan dalam merancang vaksin peptida adalah menemukan daerah antigenik atau epitop yang dapat merangsang respon imun yang baik. Namun, imunoinformatika dapat membantu dalam pengembangan vaksin dengan desain yang rasional, yang dapat menghemat waktu dan biaya. Vaksin yang berbasis epitop telah berhasil dikembangkan untuk menciptakan respons imun spesifik terhadap patogen, baik sebagai pencegahan maupun pengobatan, dengan hasil yang positif. Proses desain vaksin berbasis epitop melibatkan tiga langkah utama, yaitu prediksi wilayah imunogenik dengan menggunakan pemetaan epitop secara *in silico*, rekayasa konstruksi imunogenik, dan evaluasi efektivitas vaksin (Parvizpour *et al.*, 2020).

### **2.6.3 Metode Pengembangan Vaksin**

Vaksin dapat dikembangkan melalui berbagai uji biologis yang memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Setiap metode pengembangan dapat dievaluasi dari berbagai aspek, seperti waktu pelaksanaan, validitas pengujian,

reproduktivitas, keamanan prosedur pengujian, dan biaya yang terlibat (Benfenati *et al.*, 2010). Metode umum yang digunakan dalam uji biologis (Khaerunnisa & Awaluddin, 2020).

Metode *in vivo* menggunakan seluruh hewan coba, baik dalam penelitian maupun uji klinis, untuk mendeteksi efek keseluruhan pada subjek. Di sisi lain, metode *in vitro* dilakukan di luar tubuh hewan coba dengan kondisi lingkungan yang dikendalikan. Meskipun metode *in vitro* telah banyak digunakan, mereka memiliki kelemahan karena tidak dapat mereplikasi kondisi seluler organisme dengan akurat, sehingga hasilnya mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan keadaan di dalam tubuh hewan coba (Nugroho Hartini, 2021).

Metode *in silico* adalah pendekatan simulasi yang menggunakan komputer, berkembang seiring dengan teknologi dan database yang tersedia (Khaerunnisa & Awaluddin, 2020). Dalam pengembangan vaksin, metode ini memanfaatkan database dan alat bioinformatika untuk menguji kandidat vaksin. Contohnya, dalam penelitian vaksin SARS-CoV-2, analisis imunoinformatika digunakan untuk memprediksi susunan epitop virus sebagai kandidat vaksin (Shabani *et al.*, 2021).

#### **2.6.4 Tools Bioinformatika Pengembangan Vaksin *In Silico***

Pengembangan vaksin secara *in silico* melibatkan penggunaan berbagai alat bioinformatika untuk pengujian. Alat-alat ini bervariasi tergantung pada keterbatasan akses dan kebutuhan analisis. Dalam penelitian ini, IEDB Analysis Resource digunakan untuk pemetaan epitop B, sedangkan I-Tasser dan PepFold digunakan untuk pemodelan peptida kandidat vaksin. Selain itu, ClusPro digunakan untuk simulasi peptida-protein docking, dan Edu Pymol digunakan untuk analisis interaksi molekuler.

### 2.6.5 Pemodelan Protein *In Silico*

Metode dalam pemodelan struktur protein umumnya terbagi menjadi dua kategori utama, yaitu pemodelan *ab initio* dan pemodelan berbasis template (TBM). Pemodelan *ab initio* bertujuan untuk memprediksi struktur 3D protein dari urutan asam amino tanpa memerlukan informasi struktur protein 3D yang telah diketahui. Namun, metode ini seringkali tidak praktis untuk produksi protein dalam skala besar karena keterbatasan informasi struktural yang ada (Chivia *et al.*, 2003). Di sisi lain, pemodelan berbasis template menggunakan struktur protein homolog eksperimental sebagai landasan. Metode ini, khususnya homology modeling, lebih umum digunakan dalam berbagai bidang seperti biologi molekuler, farmasi, kimia, dan rekayasa protein (Ko *et al.*, 2021). *Homology modeling* memproyeksikan struktur protein berdasarkan pada protein homolog yang strukturnya telah diketahui. Sedangkan *threading modeling*, bagian dari TBM, memprediksi struktur dengan mengidentifikasi lipatan template dari database ketika tidak ada protein homolog yang tersedia. *Threading modeling* bergantung pada kesamaan lipatan antara suatu protein dan template yang telah tersedia dalam database. Dengan prinsip ini, *threading modeling* memproyeksikan urutan lipatan dari struktur yang sudah dikenal dalam database protein untuk dibandingkan dengan struktur yang diprediksi (Rasmey, 2007).

Protein dapat dimodelkan dengan menggunakan beberapa *tools* bioinformatika, yakni *tools* yang dapat memodelkan peptida namun memiliki sekuen pendek di antaranya adalah I-Tasser (Yang *et al.*, 2015) dan Pep-Fold (Lamiabile *et al.*, 2016). Perbedaan hasil pemodelan protein dari kedua *tools* tersebut karena disebabkan oleh algoritma yang digunakan. Oleh karena itu,

diperlukan pengujian pemodelan untuk membandingkan hasil dari *tools* yang digunakan menggunakan plot Ramachandran. Plot Ramachandran merupakan grafik yang menunjukkan distribusi sudut phi  $\phi$  (phi) dan  $\psi$  (psi) dari setiap asam amino dalam protein. Sudut phi  $\phi$  (phi) dan  $\psi$  (psi) adalah dua sudut yang menentukan konformasi tiga dimensi suatu protein. Plot Ramachandran dapat digunakan untuk menilai kualitas model protein (Gopalakrishnan *et al.*, 2007).

### 2.6.6 Standar Uji Kandidat Vaksin *In Silico*

Standar uji kandidat vaksin *in silico* berbeda-beda tergantung pada *tools* yang digunakan. Hal ini karena standar uji ditentukan oleh kebutuhan dan cara analisis dari masing-masing *tools*. Berikut adalah standar uji yang umum digunakan dalam analisis kandidat vaksin dengan berbagai *tools*:

#### 1) IEDB *Analysis Resource*

*Immune Epitope Database (IEDB) Analysis Resource* merupakan platform pendamping IEDB yang menawarkan berbagai alat komputasi yang difokuskan pada prediksi dan analisis epitop B dan T. IEDB-AR menyediakan berbagai alat untuk memprediksi epitop sel B dan T berdasarkan algoritma yang telah diuji dan divalidasi menggunakan data IEDB. Selain itu, platform ini juga menyediakan alat analisis epitop sel B linier, termasuk BepiPred serta berbagai algoritma berbasis sifat fisikokimia asam amino. Platform ini juga menampung alat prediksi epitop sel B yang *discontinuous*, seperti DiscoTope dan ElliPro. Dalam pembaruan terakhir metode prediksi epitop sel B yang direkomendasikan yaitu BepiPred dan DiscoTope versi 2.0 (Dhanda *et al.*, 2019).

## 2) Vaxijen versi 2.0

Identifikasi epitop sel T dan epitop sel B dalam protein patogen merupakan langkah penting dalam menilai potensi antigenitas. Bidang bioinformatika menyediakan berbagai alat prediksi untuk memfasilitasi proses ini (Zaharieva *et al.*, 2017). Salah satu metode prediksi yang umum digunakan adalah *Reverse Vaccinology* yang dapat diprediksi oleh alat Vaxijen (Salod & Mahomed, 2022).

Penelitian ini menggunakan Vaxijen versi 2.0 untuk mengevaluasi potensi antigenitas rangkaian protein yang berasal dari prediksi epitop sel B. Nilai ambang batas pengujian antigenitas ditetapkan sebesar 0,4. Rangkaian protein yang menghasilkan nilai di bawah 0,4 diklasifikasikan sebagai non-antigenik, sedangkan nilai di atas 0,4 dikategorikan sebagai antigenik. Pemilihan nilai ambang batas 0,4 didasarkan pada akurasi yang tinggi, terutama dalam memprediksi antigen virus, dengan tingkat akurasi mencapai 70% (Doytchinova & Flower, 2007). Pendekatan ini memungkinkan identifikasi epitop sel T dan epitop sel B yang potensial dalam protein patogen, yang selanjutnya dapat digunakan untuk mengembangkan vaksin yang efektif.

## 3) AllerTOP 2.0

AllerTOP 2.0 digunakan untuk evaluasi alergenitas urutan protein yang sebelumnya diidentifikasi sebagai antigen dalam uji antigenitas. Alat ini menganalisis urutan protein dengan mengkonversikannya menjadi vektor dengan panjang seragam berdasarkan informasi kovarians silang otomatis (*Auto Cross Covariance/ACC*). Uji alergenitas di AllerTOP membandingkan urutan protein yang diuji dengan data protein non-alergen yang tersedia dalam databasenya. Perbandingan ini dilakukan dengan cara menyelaraskan urutan berdasarkan

karakteristik asam amino, seperti hidrofobisitas, ukuran molekul, kecenderungan membentuk heliks, keberadaan asam amino yang dilaporkan, dan kecenderungan membentuk untaian. Setelah disejajarkan, urutan tersebut kemudian dianalisis menggunakan transformasi ACC. Klasifikasi protein (contohnya Protein 38) dilakukan menggunakan algoritma *K-Nearest Neighbor* (KNN). Algoritma ini dilatih dengan set data yang terdiri dari 2.427 alergen dan 2.427 non-alergen dari berbagai spesies. Dengan demikian, AllerTOP 2.0 dapat memprediksi urutan protein input diklasifikasikan sebagai alergen atau non-alergen (Dimitrov *et al.*, 2014).

#### 4) Expasy ProtParam

Expasy ProtParam merupakan alat yang digunakan untuk menganalisis karakteristik fisiko-kimia protein, termasuk hidrofobisitas. Alat ini menentukan hidrofobisitas protein menggunakan nilai *Grand Average Hydropathy* (GRAVY) (Sahay *et al.*, 2020). Nilai GRAVY di bawah 0 menunjukkan bahwa protein tersebut hidrofilik, artinya memiliki interaksi atau kelarutan yang baik dalam air (Roy *et al.*, 2011). Sedangkan, protein hidrofobik memiliki nilai GRAVY positif, sedangkan protein hidrofilik memiliki nilai negatif (Mathavan & Kumar, 2020). Protein dengan nilai GRAVY lebih besar dari 0,4 dianggap berada di luar kisaran nilai khas untuk protein yang larut dengan baik dalam air. Oleh karena itu, Expasy ProtParam membantu peneliti memahami sifat kelarutan protein dalam air berdasarkan nilai GRAVY yang dihasilkan. Informasi ini berguna dalam berbagai bidang penelitian, seperti studi struktur protein, interaksi protein-protein, dan desain obat.



### 5) ToxinPred

ToxinPred digunakan untuk mengevaluasi toksisitas prediksi epitop sel T. ToxinPred merupakan metode *in silico* untuk memprediksi peptida toksik atau non-toksik. ToxinPred dijalankan dengan parameter default dan hanya epitop sel T non-toksik yang dipilih untuk penelitian lebih lanjut. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa epitop sel T yang digunakan dalam penelitian ini aman dan tidak berpotensi menimbulkan efek samping berbahaya (Kamthania *et al.*, 2019). ToxinPred *tools* memprediksi toksisitas peptida berdasarkan komposisi asam amino menggunakan metode *Support Vector Machine* (SVM). Nilai ambang batas 0.0 digunakan untuk mengklasifikasikan peptida sebagai toksik atau non-toksik (Gallego *et al.*, 20220).

### 6) I-Tasser

I-Tasser (*Iterative Threading Assembly Refinement*) merupakan alat untuk melakukan pemodelan protein berbasis threading fold recognition. I-Tasser memiliki kemampuan untuk membangun struktur protein dari urutan asam amino yang memiliki rentang panjang antara 10-1500 asam amino. Hasil dari threading modeling yang dilakukan menggunakan I-Tasser diberikan peringkat berdasarkan skor C. Skor C merupakan parameter penilaian yang mengukur kualitas model yang diprediksi oleh I-Tasser yang dihitung berdasarkan signifikansi kemiripan dengan template threading dan parameter konvergensi dari simulasi perakitan struktur (Zheng *et al.*, 2019).

### 3) Pep-Fold

Pep-Fold memiliki cara kerja yaitu menggunakan alfabet struktural turunan dari model Markov yang terdiri dari 27 motif untuk menggambarkan konformasi

empat residu secara berturut-turut. Prosesnya dimulai dengan menentukan urutan huruf alfabet struktural dan kemudian membangun model 3D struktur protein dengan merakit fragmen menggunakan algoritma yang dikendalikan oleh gaya berbutir pada bidang kasar (Beaufays *et al.*, 2012). Pep-Fold memiliki kemampuan untuk memprediksi struktur peptida dengan panjang 5-50 asam amino dalam larutan air. Proses pelipatan dilakukan dengan menambahkan satu asam amino pada satu waktu sepanjang keseluruhan urutan asam amino (Lamiable *et al.*, 2016).

#### 4) ClusPro

ClusPro adalah server web yang dapat menghubungkan dua protein yang berinteraksi terutama ketika struktur sinar-X tersedia. Sebelumnya, ClusPro telah dianggap sebagai server terbaik untuk melakukan docking antara antibodi dan antigen. Pendekatan ini melibatkan penggunaan 30 model teratas yang diprediksi oleh ClusPro yang kemudian digabungkan dengan mutagenesis terarah pada situs tertentu untuk menentukan lokasi epitop dalam beberapa studi kasus (Desta *et al.*, 2023). Hasil docking yang diperoleh dari ClusPro mencakup beberapa posisi docking yang dilengkapi dengan nilai energi pengikatan. Proses docking yang dipilih untuk analisis lebih lanjut adalah yang memiliki nilai energi pengikatan paling negatif. Pemilihan berdasarkan energi pengikatan yang rendah atau negatif ini dilakukan karena daerah dengan energi rendah cenderung menghasilkan cluster yang besar, dan ukuran cluster ini sebanding dengan probabilitasnya. Oleh karena itu, lanskap energi secara tidak langsung mempengaruhi penentuan konformasi kompleks yang paling mungkin (Kozakov *et al.*, 2017).

### 5) Molprobity

Molprobity adalah alat yang digunakan untuk melakukan validasi sistem model struktur protein dan asam nukleat. Molprobity menggunakan metode validasi model dengan memanfaatkan plot Ramachandran (Williams *et al.*, 2018). Dalam hal validasi struktur protein, Molprobity diakui sebagai program terbaik dibandingkan dengan program validasi lainnya. Alat ini menampilkan nilai plot Ramachandran, memberikan pemeriksaan validasi yang kuat untuk model struktur protein, baik yang ditentukan secara eksperimental maupun yang dihasilkan melalui komputasi, seperti *homology modeling* atau *threading modeling*. Analisis konformasi setiap struktur protein dilakukan berdasarkan kontak antar atom, yang disesuaikan dengan jari-jari van der Waals dan fleksibilitas molekuler. Hasil perhitungan pada atom menghasilkan tiga bagian plot, yaitu bagian yang sepenuhnya diizinkan (*favored region*), batas luar (*allowed region*), dan bagian yang tidak diizinkan (Chen *et al.*, 2010).

### 6) Edu PyMOL

PyMOL digunakan oleh komunitas ilmiah untuk menghasilkan gambar dan video berkualitas tinggi yang secara akurat merepresentasikan struktur molekul. Salah satu fitur utama PyMOL adalah kemampuannya untuk diperluas oleh pengembang eksternal melalui skrip dan plugin. PyMOL dapat diakses secara terprogram melalui baris perintah yang dapat diedit serta *Application Programming Interface* (API), yang memungkinkan integrasi fitur PyMOL dengan perangkat lunak eksternal. Akibatnya, berbagai pendekatan bioinformatika struktural, seperti analisis urutan, *docking* molekul, dinamika molekul, analisis hubungan struktur-fungsi, prediksi struktur protein, dan penyaringan virtual telah dikembangkan

sebagai plugin PyMOL selama bertahun-tahun. PyMOL memfasilitasi pembuatan dan pengeditan molekul melalui menu pembuat yang memungkinkan pengguna menggambar senyawa kimia kecil, peptida, dan urutan asam nukleat. Menu ini dilengkapi dengan alat untuk menambahkan ikatan hidrogen dan mengatur muatan penuh, serta strategi untuk model 3D (Rosignoli & Paiardini, 2022).

## 2.7 Database Bioinformatika

Bioinformatika merupakan bidang penelitian interdisipliner yang menggabungkan ilmu komputer dan biologi. Secara lebih rinci, bioinformatika merujuk pada penyatuan ilmu biologi dan informatika, di mana teknologi komputer digunakan untuk keperluan penyimpanan, pengambilan, manipulasi, dan distribusi informasi yang terkait dengan makromolekul biologis, seperti DNA, RNA, dan protein (Sardi, 2022). Dalam operasinya, bioinformatika mengandalkan penggunaan database dengan salah satu database yang paling umum dalam bidang ini adalah GeneBank. Database ini dikenal oleh *National center for Biotechnology Information* (NCBI) dan mencakup informasi mengenai protein, DNA, RNA, dan komponen biologis lainnya (Byron *et al.*, 2017). NCBI merupakan software penyedia layanan untuk bidang biologi dan bioteknologi menggunakan pendekatan matematika untuk menyusun informasi tentang urutan molekul, NCBI juga terlibat dalam pengembangan perangkat lunak baru yang memungkinkan analisis dan akses data, serta mendistribusikan informasi melalui sistem berbasis jaringan berkecepatan tinggi dan media elektronik lainnya (Woodsmall & Benson, 1993). Sekuen protein gB (Glikoprotein B) secara lengkap tersedia dari website UniProt, kemudian di blast di NCBI. Selain NCBI software yang digunakan ada RSCB PDB

untuk mencari database *B cell receptor* (BCR) untuk mencari database BCR dengan ID 5IFH.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif non-eksperimental. Adapun variabel bebas pada penelitian ini meliputi glikoprotein B yang berasal dari negara Afrika Selatan, Amerika Serikat, China, Kenya, dan United Kingdom, sedangkan variabel terikat penelitian ini meliputi uji antigenitas, uji alergenitas, uji hidrofobisitas, uji toksisitas, dan analisis molekuler hasil *docking* menggunakan metode *in silico*.

### **3.2 Waktu dan Tempat**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2023-Maret 2024 bertempat di Laboratorium Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

### **3.3 Alat dan Bahan**

#### **3.3.1 Alat**

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu laptop. *Tools* dan web server yang digunakan diantaranya adalah NCBI, Uniprot, MEGA, IEDB *Analysis Resource*, VaxiJen 2.0, AllerTOP, Expsy ProtParam, ToxinPred, I-Tasser, Pep-Fold, ClusPro, dan Edu PyMOL.

#### **3.3.2 Bahan**

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu sekuen glikoprotein B (gB) virus herpes simpleks 1 (HSV-1) kode P10211 diakses melalui website UniProt. Hasil BLAST gB yang berasal dari 5 negara yaitu Afrika Selatan, Amerika Serikat,

China, Kenya, dan United Kingdom diakses melalui website NCBI serta *B cell receptor* (BCR) dengan kode ID 5IFH yang diperoleh dari website RSCB PDB.

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Persiapan Sampel

Persiapan sampel antigen target virus HSV-1 dilakukan pada glikoprotein membran khusus yaitu gB. Proses persiapan sampel ini melibatkan penggunaan situs web UniProt, yang dapat diakses melalui <https://www.uniprot.org/> dan NCBI yang diakses melalui laman <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Website UniProt digunakan untuk mengakses sekuen lengkap glikoprotein B (gB). Sekuen lengkap dari glikoprotein B (gB) lalu di blast pada situs web NCBI untuk memperoleh sekuen asam amino lain yang memiliki kesamaan dengan gB dari berbagai negara (Rangwala *et al.*, 2021).

**Tabel 3.1 Sekuen glikoprotein B (gB)**

No	Kode	Negara
1.	WGC84624.1	Afrika Selatan
2.	WPC89001.1	Amerika Serikat
3.	WCR40153.1	China
4.	ADM23344.1	Kenya
5.	YP_009137102.1	United Kingdom

Berbagai glikoprotein dari berbeda negara tersebut kemudian disejajarkan pada aplikasi MEGA dengan tujuan mendapatkan *conserved region* protein membran virus.

#### 3.4.2 Pemetaan Epitop Sel B

Pemetaan epitop sel B dilakukan pada wilayah yang dianggap konservatif pada masing-masing sekuen protein membran. Proses pemetaan epitop sel B

menggunakan IEDB *Analysis Resource*, sebuah server web yang dapat diakses melalui <http://tools.iedb.org/main/bcell/>. Sekuen peptida dari setiap protein diinput ke dalam situs tersebut, dan metode Bepipred Linear Epitope Prediction 2.0 dipilih dengan menggunakan algoritma random forest. Alasan pemilihan metode ini adalah kemampuannya untuk memprediksi epitop baik dalam bentuk struktur epitop 3D maupun epitop linear (Jespersen *et al.*, 2017), dengan menganalisis berbagai skala berdasarkan sifat fisikokimia asam amino. Proses ini melibatkan pengiriman urutan basis pada situs web, diikuti oleh hasil berupa grafik dan tabel yang menyajikan beberapa prediksi peptida sebagai epitop. Epitop dalam grafik ditunjukkan dengan warna kuning dan tabel menyajikan susunan peptida yang dianggap sebagai epitop potensial untuk langkah uji selanjutnya (Dhanda *et al.*, 2019).

### 3.4.3 Uji Antigenitas

Pengujian antigenitas merupakan langkah penting dalam menilai potensi antigenik dari prediksi epitop yang berasal dari pemetaan epitop sel B. Server web Vaxijen 2.0 (<http://www.ddgpharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) yang digunakan untuk tujuan ini, karena kemampuannya untuk mengkarakterisasi sifat fisikokimia asam amino dalam urutan peptida, mengubah untaian DNA berdasarkan *Auto Cross Covariance* (ACC), memilih struktur protein yang relevan dan mengklasifikasikan protein sebagai antigenik atau non-antigenik menggunakan model *partial least squares* (PLS) (Zaharieva *et al.*, 2017). Proses pengujian antigenitas yaitu urutan peptida dimasukkan satu per satu ke dalam kolom yang disediakan di VaxiJen 2.0, kekhususan organisme target harus disesuaikan, pengaturan lainnya dibiarkan tetap atau tidak diubah, klik “*Submit*” untuk memulai



pengujian, kemudian hasil prediksi antigenitas ditampilkan. Urutan peptida yang antigenik dipilih untuk dianalisis lebih lanjut (Doytchinova & Flower, 2007).

#### 3.4.4 Uji Alergenitas

Pengujian alergenitas dilakukan pada seluruh peptida untuk mengidentifikasi peptida non-alergi yang aman untuk berinteraksi dengan tubuh manusia. Pengujian ini menggunakan server web AllerTOP 2.0 (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>) yang memanfaatkan algoritma *Auto Cross Covariance* (ACC) dan *K-nearest neighbours* (KNN) (Dimitrov *et al.*, 2014). AllerTOP 2.0 berperan untuk mengevaluasi hasil berdasarkan hidrofobisitas asam amino, ukuran molekul, kecenderungan pembentukan heliks, kelimpahan asam amino, dan kecenderungan pembentukan untai. Proses pengujian alergenitas yaitu masukkan urutan peptida satu per satu ke dalam kolom yang tersedia di AllerTOP 2.0, klik “*Get the result*”, hasil ditampilkan sebagai deskripsi urutan alergen atau non-alergen. Urutan peptida non-alergen dipilih untuk analisis lebih lanjut

#### 3.4.5 Uji Hidrofobisitas

Uji hidrofobisitas dilakukan pada semua rangkaian peptida untuk menentukan nilai *Grand Average of Hydropathicity* (GRAVY) menggunakan ExPasy ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>). Nilai GRAVY digunakan untuk menilai kelarutan protein dalam air. Proses uji hidrofobisitas yaitu masukkan setiap urutan peptida ke dalam kolom yang tersedia di ExPasy ProtParam, klik “*Compute parameters*”, urutan peptida yang dipilih adalah yang memiliki nilai GRAVY terendah, yaitu di bawah 0. Nilai GRAVY yang lebih rendah menunjukkan interaksi atau kelarutan protein dalam air yang lebih baik (Roy *et al.*, 2011).

### 3.4.6 Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan pada semua rangkaian peptida untuk memprediksi toksisitas peptida berdasarkan komposisi asam amino menggunakan Toxin Pred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>) dengan metode *Support Vector Machine* (SVM). Nilai ambang batas 0.0 digunakan untuk mengklasifikasikan peptida sebagai toksik atau non-toksik (Gallego *et al.*, 20220). Proses uji toksisitas yaitu klik “Design Peptide” untuk memprediksi toksisitas dari analog mutan tunggal tersebut, masukkan setiap urutan peptida ke dalam kolom yang tersedia di ToxinPred, masukkan nilai ambang batas (SVM threshold) yaitu 0.0, klik “Run Analysis”, urutan peptida yang dipilih adalah yang memiliki skor SVM terendah, yaitu di bawah 0 (Gupta *et al.*, 2013)

### 3.4.7 Prediksi Struktur Protein Peptida Kandidat

Prediksi struktur protein untuk kandidat vaksin dilakukan pada dua web server berbeda, yaitu I-Tasser diakses melalui <https://zhanggroup.org/I-TASSER/> dan Pep-Fold diakses melalui <https://mobylye.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/portal.py#forms::PEP-FOLD>. Proses pemodelan protein melibatkan dua alat untuk mendapatkan hasil pemodelan yang optimal. Tahap awal melibatkan input sekuen peptida terpilih ke dalam kolom pengiriman yang telah disediakan pada masing-masing web server. Hasil pemodelan kemudian dipilih berdasarkan parameter tertentu untuk setiap alat. I-Tasser dipilih berdasarkan nilai C-Score tertinggi untuk pemodelan terbaik (Zheng *et al.*, 2019), sementara Pep-Fold dipilih berdasarkan penilaian profil konformasi struktural abjad (SA) terbaik (Lamiabile *et al.*, 2016).

### 3.4.8 Analisis Plot Ramachandran

Setiap struktur peptida yang diperoleh melalui pemodelan menggunakan I-Tasser dan Pep-Fold. Tujuan dari analisis Plot Ramachandran ini adalah membandingkan nilai plot Ramachandran antara kedua metode tersebut. Proses analisis dilakukan dengan memanfaatkan web server Molprobit, yang dapat diakses melalui laman <http://molprobit.biochem.duke.edu/index.php>. Tahap pertama melibatkan penginputan hasil pemodelan dalam format file pdb ke kolom yang disediakan oleh web server. Selanjutnya, pengguna memilih alat analisis geometri untuk mendapatkan informasi terkait plot Ramachandran. Dalam konteks ini, evaluasi dilakukan berdasarkan *favored region* dan *disallowed regions* pada masing-masing struktur peptida hasil pemodelan. Model yang memperoleh nilai tertinggi pada *favored regions* dan nilai terendah pada *disallowed regions* dianggap memiliki validitas tinggi. Pendekatan ini sesuai dengan metodologi yang telah dijelaskan (Williams *et al.*, 2018).

### 3.4.9 Simulasi Peptida-Protein Docking

Simulasi peptida-protein docking dilakukan pada peptida hasil dari pemodelan di tahap sebelumnya. Simulasi peptida-protein docking dilakukan dengan menggunakan web server ClusPro yang dapat diakses pada laman <https://cluspro.bu.edu/login.php>, software Edu PyMOL, dan website RSCB PDB yang dapat diakses pada laman <https://www.rcsb.org/>. Simulasi peptida-protein docking dilakukan untuk memilih bentuk pengikatan paling baik antara ligan berupa peptida kandidat vaksin dan reseptor. Langkah awal adalah persiapan reseptor yakni *B cell receptor* (BCR) dengan reseptor ID. 5IFH yang diunduh dari RSCB PDB, reseptor diunduh dalam format pdb. Kemudian dilanjutkan docking

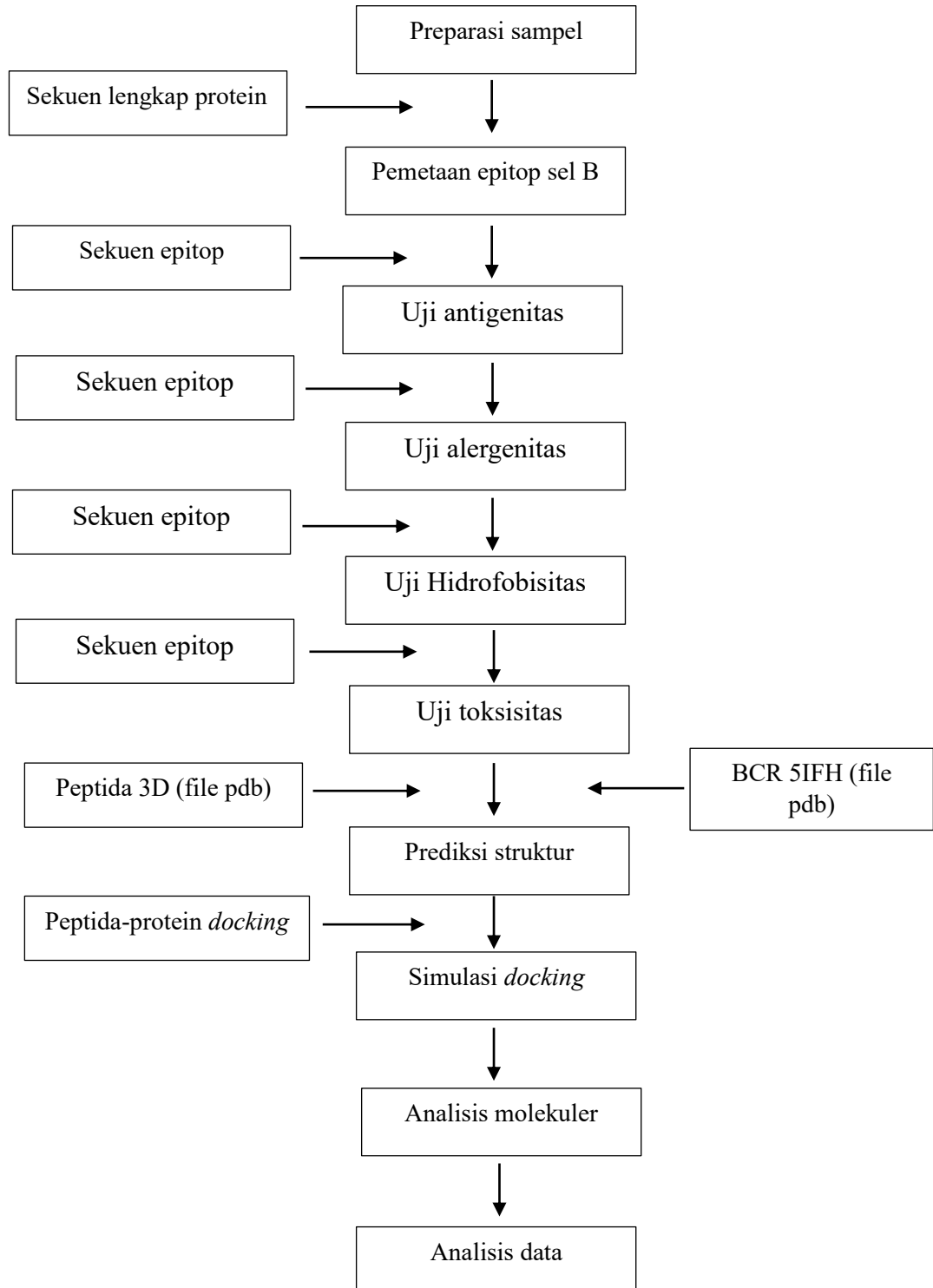
pada web server ClusPro, bagian kolom reseptor diisi oleh file BCR 5IFH yang telah diunduh dan bagian ligand diisi oleh peptida yang telah dimodelkan pada tahap sebelumnya, kemudian klik dock. Setelah running selesai, di lama result dapat di klik hasil docking berdasarkan ID, kemudian dipilih model docking dengan nilai energi pengikatan paling negatif atau paling rendah (Kozakov *et al.*, 2017). Selanjutnya adalah pelabelan peptida (*peptida labelling*) dengan menggunakan Edu PyMOL mendapatkan visualisasi struktur 3D dengan bagian *light chain*, *peptida*, dan *heavy chain* yang lebih jelas.

#### **3.4.10 Analisis Molekuler Hasil Docking**

Analisis interaksi molekuler hasil docking dilakukan menggunakan perangkat lunak Edu PyMOL. Tujuan dari analisis adalah untuk mengidentifikasi asam amino yang membentuk ikatan antara antigen (peptida) dan reseptor. Proses analisis dimulai dengan membuka halaman pertama perangkat lunak dan memilih file peptida docking yang telah diberi label pada tahap sebelumnya melalui browser. Selanjutnya, *input* file reseptor 5IFH dan file ligand peptida kandidat dalam format pdb. Kemudian dilihat interaksi dari reseptor 5IFH dengan ligand peptida kandidat dalam 3D model. Hasil analisis interaksi molekuler kemudian ditampilkan, memberikan informasi tentang asam amino yang berikatan dan jenis ikatan yang terbentuk (Laskowski & Swindells, 2011).

### 3.5 Diagram Alir Penelitian

Diagram alir pada penelitian ini sebagai berikut.

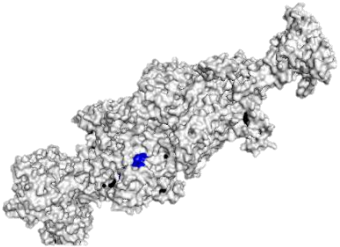
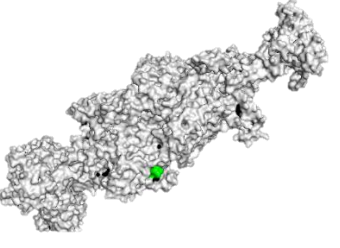




**BAB IV  
HASIL DAN PEMBAHASAN**

**4.1 Peptida Epitop Sel B Potensial berdasarkan Antigenitas, Alergenitas, Hidrofobisitas, dan Toksisitas**


Glikoprotein B (gB) HSV-1 memiliki lima epitop sel B. Epitop sel B tersebut memiliki panjang 10-14 asam amino (Tabel 4.1). Kelima epitop sel B tersebut berada pada permukaan virion glikoprotein B (gB) (Tabel 4.1).

**Tabel 4.1 Letak *epitop* sel B pada glikoprotein B**

No.	Urutan Asam Amino	Sekuen	Posisi
1.	360-373	WQEVDEMLRSEYGG	
2.	388-400	TNLTEYPLSRVDL	
3.	417-429	ARRYNATHIKVGQ	
4.	644-653	YAYSHQLSRA	

**Tabel 4.1 Lanjutan**

5.	682-692	RHEIKDSGLLD
----	---------	-------------



Keenam epitop sel B yang diidentifikasi dalam penelitian ini dikategorikan sebagai epitop kontinu atau epitop linier. Epitop protein secara umum dikategorikan menjadi dua yaitu epitop kontinu dan epitop dis-kontinu. Epitop kontinu adalah epitop yang berinteraksi dengan rangkaian asam amino yang berdekatan dalam struktur primer protein serta terletak di permukaan antigen, sedangkan epitop dis-kontinu adalah epitop yang berinteraksi dengan segmen asam amino yang terpisah dalam struktur primer protein, tetapi berdekatan dalam struktur terlipat protein (Regenmortel *et al.*, 2001). Epitop kontinu bergantung pada urutan dan konformasi lokal residu asam amino yang menyusun protein antigen, sedangkan epitop diskontinu bergantung pada struktur lipatan 3D dan konformasi epitop kontinu (Melo *et al.*, 2018). Visualisasi epitop sel B menunjukkan bahwa seluruh epitop pada permukaan membran glikoprotein B (gB). Hal ini selaras dengan penelitian lain yang menemukan epitop sel B protein lonjakan SARS-CoV-2 juga terletak pada permukaan protein (Lon *et al.*, 2020). Posisi epitop sel B pada permukaan protein dapat memfasilitasi interaksi yang lebih kuat antara epitop dan antibodi (Zheng *et al.*, 2015).

Interaksi antara antigen dan antibodi dapat memicu respons imun. Saat antigen berikatan dengan reseptor sel B, sinyal ditransduksi, mengaktifkan transkripsi gen yang penting untuk aktivasi sel B. Reseptor sel B yang terikat

antigen kemudian masuk, dan antigen tersebut didegradasi. Beberapa reseptor sel B dan antigen akan berikatan dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) *class II-peptide loading compartment* (MIIC) untuk membentuk kompleks peptide-MHC. Kompleks ini dikenali oleh reseptor sel T pada sel T-helper, mengakibatkan aktivasi sel T. Sel T yang teraktivasi kemudian merangsang sel B untuk aktivasi penuh melalui sekresi sitokin (Pierce *et al.*, 2002). Sel B mengeluarkan sitokin yang bersifat pro-inflamasi atau anti-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi diproduksi oleh sel B saat bertemu antigen, sedangkan sitokin anti-inflamasi diproduksi oleh sel B pengatur. (Li *et al.*, 2018).

Sel B sebagai komponen respon imun adaptif, dibedakan berdasarkan kemampuannya membentuk memori. Ketika bertemu antigen, sel B dan sel T diaktifkan di dalam tubuh. Sel-sel ini berdiferensiasi menjadi sel-sel khusus yang mampu menargetkan dan menyerang agen infeksi. Sel B spesifik patogen dirangsang untuk berdiferensiasi dan melepaskan reseptor antigennya dalam bentuk antibodi ke dalam aliran darah. Antibodi kemudian berikatan dengan patogen dan secara efektif menetralkan aktivitasnya. Meskipun sebagian besar sel B spesifik patogen dihilangkan setelah respons imun, sebagian kecil tetap bertahan di dalam tubuh sebagai sel memori (Quast & Tarlinton, 2021). Sel B memori berperan penting dalam pertahanan jangka panjang terhadap patogen yang pernah dihadapi sebelumnya dengan menghasilkan antibodi secara cepat dan efektif ketika terpapar kembali (Jain & Yong, 2022).

Kelima epitop pada glikoprotein B (gB) memiliki karakteristik yang berbeda dalam nilai antigenitas, nilai *Grand Average Hydropathy* (GRAVY), uji alergenitas, dan uji toksisitas. Nilai antigenitas dari epitop sel B bervariasi antara 0,0057 hingga



1,1327, sedangkan nilai GRAVY berkisar antara -1,136 hingga -0,346 serta *SVM score* berkisar -0,58 hingga -1,36 (Tabel 4.2). Panjang peptida tidak mempengaruhi hasil uji antigenitas, alergenitas, hidrofobisitas, dan toksisitas secara signifikan.

**Tabel 4.2 Hasil analisis antigenitas, alergenitas, hidrofobisitas, dan toksisitas epitop sel B**

No.	Peptida Kandidat	Panjang	Nilai Antigenitas	Alergenitas	Nilai GRAVY	Toksistas
1.	WQEVDEMLRSEYGG	360-373	0.3730	Non- Allergen	-1.136	Non- Toxin
2.	TNLTEYPLSRVDL	388-400	0.5502	Non- Allergen	-0.346	Non- Toxin
3.	ARRYNATHIKVGQ	417-429	1.1327	Non- Allergen	-1.015	Non- Toxin
4.	YAYSHQLSRA	644-653	0.0057	Non- Allergen	-0.800	Non- Toxin
5.	RHEIKDSGLLD	682-692	0.8215	Non- Allergen	-1.018	Non- Toxin

Lima peptida kandidat vaksin memiliki nilai antigenitas yang berbeda (Tabel 4.2). Nilai antigenitas tertinggi 1.1327 pada peptida 3 dan antigenitas terendah 0.0057 pada peptida 4, nilai tersebut menunjukkan bahwa peptida 3 merupakan peptida yang memiliki kemampuan antigenitas pada sel inang paling tinggi. Peptida dengan nilai antigenitas yang lebih tinggi juga semakin tinggi potensinya sebagai antigen dan cepat untuk memulai respon imun (Chen *et al.*, 2021). Peptida yang berfungsi sebagai antigen atau imunogen pada kandidat vaksin mampu dikenali oleh tubuh sehingga merangsang sistem kekebalan tubuh (Zaharieva *et al.*, 2017). Antigen imunogenik mengandung daerah spesifik yang memicu respons sel imun dalam tubuh (Galluzi *et al.*, 2017). Secara sederhana, peptida antigen adalah molekul yang dapat berikatan dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC)

dan diangkut ke reseptor sel T, sehingga menghasilkan produksi antibodi atau respons sel T (Owen *et al.*, 2013).

Syarat lainnya untuk mengembangkan vaksin peptida adalah penggunaan bahan non-alergen. Kandidat vaksin peptida non-alergen meliputi peptida 1, peptida 2, peptida 3, dan peptida 5. Sifat alergi biasanya ditandai dengan respons T-helper 2 (TH 2), yang ditandai dengan peningkatan kadar interleukin (IL)-4 dan TH 2 lainnya dan seperti sitokinin IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-21. Peningkatan kadar sitokinin TH 2, khususnya IL-4 secara langsung merangsang sel B untuk memproduksi Immunoglobulin E (IgE) (Anthony *et al.*, 2007). Peningkatan IgE berikatan dengan permukaan sel mast. Sel mast ini kemudian bermigrasi ke venula pascakapiler di mukosa, keluar dari sirkulasi dan berada di jaringan termasuk mukosa dan submukosa hidung. Pada tahap ini, seseorang dianggap berada dalam keadaan peka (Galli & Tsai, 2012). Zat alergi biasanya dapat memicu respon imun yang berlebihan, sehingga mengakibatkan reaksi merugikan pada tubuh seperti kulit kemerahan pembengkakan selaput lendir, atau kondisi abnormal lainnya (Dimitrov *et al.*, 2014).

Selain menilai antigenisitas dan alergenisitas, peptida menjalani pengujian fisikokimia lebih lanjut berdasarkan nilai *Grand Average Hydropathy* (GRAVY). Peptida 4 memiliki nilai GRAVY tertinggi sebesar -0,225, sedangkan peptida 3 memiliki nilai GRAVY terendah sebesar -2,408 yang menunjukkan bahwa peptida 3 memiliki kelarutan dalam air yang paling baik. Nilai GRAVY digunakan dalam analisis fisikokimia peptida untuk menentukan peptida yang paling sesuai untuk kandidat vaksin (Fadilah *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2020). Nilai GRAVY yang lebih


rendah menunjukkan interaksi atau kelarutan protein yang lebih baik dalam air (Roy *et al.*, 2011).

Peptida yang dimaksudkan untuk vaksinasi harus menunjukkan sifat hidrofilik, karena sistem pemberian vaksin terjadi melalui saluran interstisial hidrofilik (Jiang *et al.*, 2017). Hidrofilisitas suatu senyawa mempengaruhi kelarutannya dalam tubuh, dengan kelarutan yang rendah menyebabkan penurunan bioavailabilitas di lokasi target (Vimalson, 2016). Pengujian hidrofobisitas sangat penting untuk memastikan bahwa kandidat peptida tidak terlalu hidrofobik, karena molekul dengan permukaan kationik atau hidrofobik lebih cenderung menyebabkan toksisitas (Seong & Matzinger, 2004). Induksi toksisitas dapat bermanifestasi sebagai gangguan membran sel, perubahan struktur membran, dan transisi membran yang memungkinkan komponen ekstraseluler non-spesifik memasuki sitosol, sehingga menyebabkan induksi efek toksik (Waku *et al.*, 2019).

#### **4.2 Interaksi *Docking* Epitop Sel B dengan Reseptor Sel B**

I-Tasser (*threading modelling*) dan Pep-Fold (*ab initio*) digunakan untuk memodelkan struktur peptida kandidat vaksin HSV-1. Skor *favored regions threading modelling* berkisar antara 45.5%-91.7% dan *ab initio* berkisar antara 88.9%-100%. Skor *favored regions* tertinggi adalah pada peptida 1 dengan skor 91.7% namun terdapat residu berkisar 7.1% yang berada di daerah *outliers*. Skor *favored regions* terendah adalah pada peptida 2 dengan nilai 45.5% dengan 30.7% residu yang berada di daerah *outliers* (Tabel 4.3). Hasil pemodelan protein dengan nilai skor *favored regions* tertinggi digunakan untuk dilanjutkan pada simulasi *docking*.

**Tabel 4.3 Hasil analisis plot Ramachandran**

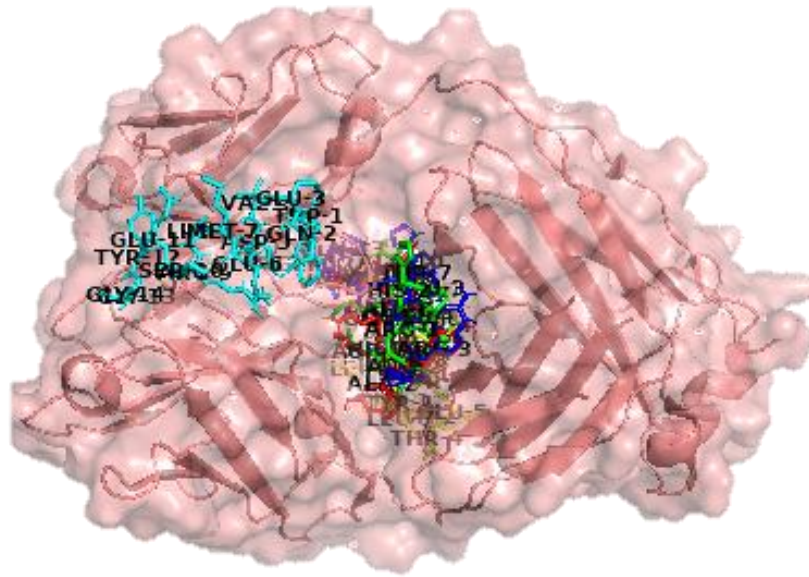
No.	Peptida Kandidat	Pemodelan	<i>Favored Regions</i>	<i>Outliers</i>
1.	WQEVDEMLRSEYGG		91.7 %	7.1 %
		<i>Threading</i>	100%	0%
2.	TNLTEYPLSRVDL	<i>Ab initio</i>	45.5%	30.7%
		<i>Threading</i>	100%	0%
3.	ARRYNATHIKVGQ	<i>Ab initio</i>	54.5%	0%
		<i>Threading</i>	100%	0%
4.	YAYSHQLSRA	<i>Ab initio</i>	87.5%	0%
		<i>Threading</i>	100%	0%
5.	RHEIKDSGLLD	<i>Ab initio</i>	66.7%	0%
		<i>Threading</i>	88.9%	0%
		<i>Ab initio</i>		

Peptida 4 dengan skor *favored regions* 87.5% dan tidak adanya asam amino residu di *disallowed regions* merupakan model struktur peptida terbaik. Plot Ramachandran digunakan untuk menilai struktur protein berdasarkan ada tidaknya residu asam amino non-glisin di *disallowed region* atau *outliers*. Glisin yang tidak memiliki rantai samping memiliki sudut  $\phi$  (phi) dan  $\psi$  (psi) yang bisa berada di keempat kuadran dari plot Ramachandran (Holtje *et al.*, 2008). Maka dari itu, ketidakhadiran residu asam amino non-glisin di *disallowed region* menunjukkan bahwa struktur protein tersebut baik. Perbedaan skor dari analisis plot Ramachandran dalam pemodelan protein dipengaruhi oleh interaksi antara residu asam amino pada protein (Bhattacharya *et al.*, 2018). Pelipatan struktur protein dihasilkan dari interaksi antara konstituen residu asam amino, sehingga struktur 3D dari protein bergantung pada interaksi tersebut.

Energi pengikatan hasil interaksi reseptor sel B (ID.5IFH) dengan peptida kandidat vaksin berkisar antara -554.0 hingga -627.1. Peptida 4 merupakan peptida dengan energi pengikatan paling rendah, sehingga peptida 4 merupakan peptida terbaik yang dapat mengaktivasi sel B (Tabel 4.4). Kelima peptida kandidat lalu divisualisasikan hasil *docking epitop* sel B pada glikoprotein B (gB) dengan reseptor 5IFH (Gambar 4.2).

**Tabel 4.4 Hasil *docking epitop* sel B dengan reseptor sel B (ID.5IFH)**

No.	Peptida	Energi Pengikatan
1.	WQEVDEMLRSEYGG	-593.3
2.	TNLTEYPLSRVDL	-596.7
3.	ARRYNATHIKVGQ	-612.9
4.	YAYSHQLSRA	-627.1
5.	RHEIKDSGLLD	-528.0



**Gambar 4.1** Visualisasi hasil *docking epitop sel B* pada **glikoprotein B (gB)** dengan reseptor 5IFH a) Hijau toska: 5IFH dengan *peptida 1*; b) Kuning: 5IFH dengan *peptida 2*; c) Biru: 5IFH dengan *peptida 3*; d) Merah: 5IFH dengan *peptida 4*; e) Hijau muda: 5IFH dengan *peptida 5*

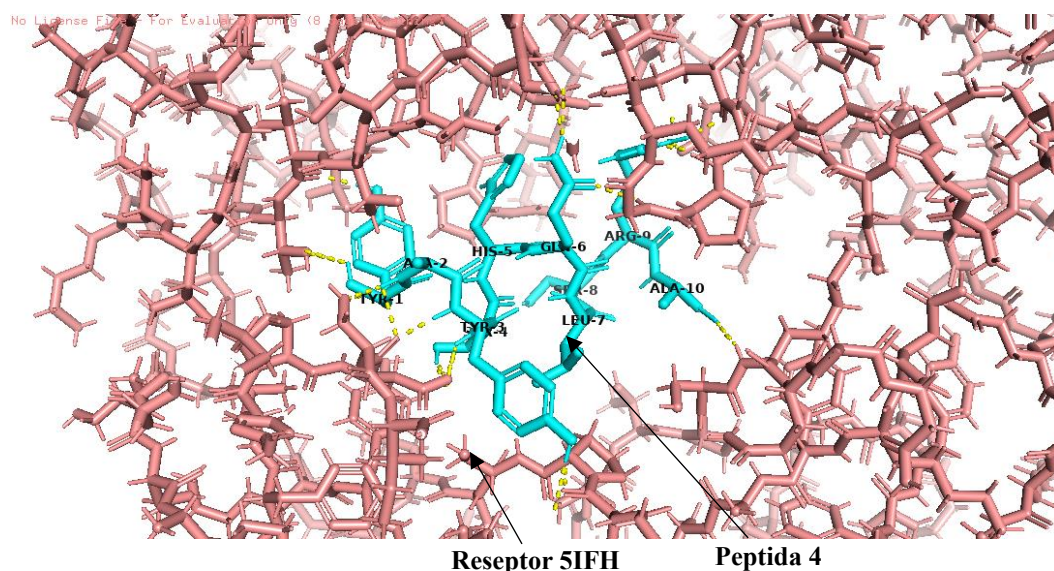
Peptida 4 dengan sekuen YAYSHQLSRA merupakan peptida yang baik sebagai kandidat vaksin karena telah memenuhi syarat sebagai antigen, bersifat non-alergen, memiliki nilai GRAVY sebesar -0.800, dan bersifat non-toksik (Tabel 4.1). Hasil tersebut mengindikasikan bahwa peptida dengan uji *physicochemical* yang baik memiliki nilai energi ikatan *docking* yang baik. Peptida 4 memiliki energi pengikatan terendah dibandingkan dengan peptida lainnya, yakni dengan nilai energi pengikatan -627.1 kJ/mol (Tabel 4.3).

Hasil *docking* dengan nilai energi pengikatan yang lebih rendah menunjukkan interaksi yang lebih stabil (Kozakov *et al.*, 2017). Peptida dengan hasil *docking* yang memiliki energi pengikatan rendah cenderung mudah berikatan. Hal ini disebabkan oleh energi negatif yang menunjukkan bahwa pembentukan ikatan melepaskan energi ke lingkungan, tanpa memerlukan energi tambahan dari

lingkungan. Oleh karena itu, semakin kecil nilai energi pengikatan semakin tinggi afinitas antara ligan dan protein, dan menunjukkan ikatan yang lebih stabil (Damai *et al.*, 2022).

### 4.3 Interaksi Molekuler Epitop Sel B Potensial dengan Reseptor Sel B

Secara spesifik, ikatan pada hasil *docking* dapat dianalisis hingga ditemukan jenis asam amino yang berperan dalam pengikatan. Jenis asam amino pada sekuen peptida 4 yang berikatan dengan reseptor 5IFH diketahui adalah asam amino *tyrosine* 1, *alanin* 10, dan *serin* 4. Asam amino pada peptida 4 berikatan dengan asam amino pada reseptor sel B melalui ikatan hidrogen (Gambar 4.3).



**Gambar 4.2** Asam amino yang berikatan antara *peptida* 4 dengan reseptor 5IFH

Ikatan hidrogen antara peptida 4 dan reseptor 5IFH dapat terbentuk karena asam amino yang terlibat mengandung unsur hidrogen (H) dan memiliki kemampuan untuk membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen terbentuk pada molekul yang mengandung hidrogen dan bersifat sangat polar. Ikatan ini terjadi ketika proton pada atom H terikat secara kovalen dengan atom donor elektronegatif, kemudian berinteraksi dengan atom akseptor elektronegatif lainnya (Hubbard &

Haider, 2010). Ikatan hidrogen memiliki kekuatan interaksi yang relatif lemah 4-40 kJ/mol<sup>-1</sup>, tetapi jumlahnya yang banyak dalam biomolekul seperti peptida, protein, dan asam nukleat menghasilkan struktur yang sangat stabil (Gokel, 2017).

Ketiga jenis asam amino *peptida* 4 yakni *tyrosine* 1, *alanin* 10, dan *serin* 4 yang berikatan dengan reseptor 5IFH mengindikasikan bahwa asam amino tersebut memiliki peran penting dalam proses fusi antara virus dengan sel inang, terutama pada *tyrosine* 1 dan *serin* 4. Vallbracht *et al* (2019) asam amino *tyrosine* dan *serin* memainkan peran penting dalam proses fusi virus dengan sel inang dan melepaskan materi genetik dari virus dan kedua asam amino tersebut terletak di daerah transmembran dan domain ekstraseluler.

Peptida antigen yang berhasil diidentifikasi untuk vaksin peptida virus herpes simpleks 1 (HSV-1) pada penelitian ini yaitu peptida epitop sel B dari glikoprotein B (gB) dengan sekuen YAYSHQLSRA. Peptida antigen memerlukan adjuvant untuk memastikan peptida mencapai sel dendritik (DCs) dan mengaktifkan serta mematangkan sel penyaji antigen (APCs) sehingga bisa memicu respons imun yang efektif. Tujuan adjuvant yaitu melindungi peptida dari degradasi dini, meningkatkan penyerapan peptida oleh APCs secara efisien, meningkatkan ketepatan dan efektivitas aktivasi APCs. Terdapat beberapa teknik yang digunakan untuk mengemas peptida dalam bentuk vaksin yaitu menggunakan montanide ISA 51 merupakan analog dari Incomplete Freund's Adjuvant (He *et al.*, 2018; Aucouturier *et al.*, 2002), enkapsulasi dalam struktur seperti liposom (Varypataki *et al.*, 2017), menggunakan nanopartikel (Zhou *et al.*, 2020), dan konjugasi kovalen ke bahan pembantu (Rauen *et al.*, 2014). Sitokin *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) adalah salah satu adjuvant yang paling umum



digunakan dalam uji coba vaksin peptida karena kemampuannya menginisiasi pemilihan, maturasi, dan aktivasi sel dendritik. Namun, efek adjuvannya masih relatif lemah (Hilf *et al.*, 2019). Maka dari itu, untuk mengembangkan vaksin peptida yang efektif diperlukan penelitian lebih lanjut terutama dalam hal pemilihan dan kombinasi adjuvant yang tepat dengan peptida antigen yang terpilih, hal tersebut bertujuan untuk meningkatkan respons imun yang diinduksi oleh vaksin peptida.

#### 4.4 Kajian Integrasi Sains dan Islam

Pengembangan ilmu pengetahuan baik dalam bidang sosial maupun sains merupakan suatu proses yang esensial. Salah satu bentuk kemajuan dalam ilmu pengetahuan di bidang sains adalah penemuan berbagai pengobatan modern, seperti vaksin. Vaksin adalah contoh nyata dari perkembangan ilmu pengetahuan yang sejalan dengan prinsip-prinsip Islam mengenai pengembangan ilmu pengetahuan. Islam mendorong setiap individu untuk mengeksplorasi alam semesta. Hal ini sesuai dengan perintah Allah SWT dalam QS. Al-Imran [3]: 190-191, yang memerintahkan umat manusia untuk mempelajari alam semesta guna pengembangan ilmu pengetahuan.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ

يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ

رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: “Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi serta pergantian malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri, duduk, atau dalam keadaan berbaring, dan memikirkan tentang penciptaan langit

*dan bumi (seraya berkata), “Ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia. Maha Suci Engkau. Lindungilah kami dari azab neraka.”*

Menurut Tafsir al-Mishbah yang ditafsirkan oleh Quraish Shihab (2002) bahwa Allah SWT memerintahkan ciptaan-Nya untuk memikirkan tentang tauhid, keesaan, dan kekuasaan Allah SWT. Allah SWT juga memerintahkan agar manusia berpikir karena *Sesungguhnya dalam penciptaan* yakni benda-benda angkasa yang terdapat di *langit* atau dalam pengaturan sistem kerja langit yang sangat detail serta kejadian *dan* perputaran *bumi* dan porosnya, yang melahirkan *silih bergantinya malam dan siang* perbedaannya baik dalam masa, maupun dalam panjang dan pendeknya *terdapat tanda-tanda* kemahakuasaan Allah *bagi ulul albab*, yakni orang-orang yang memiliki akal yang murni. Pada ayat 191 bahwa manusia yang membaca lembaran alam raya, niscaya akan mendapatkan-Nya. Ayat ini juga mengingatkan manusia untuk senantiasa berdzikir kepada Allah juga lebih mengenal atau mengeksplorasi alam bumi yang menjadi tempat tinggal mereka menggunakan akal pikiran yang dimiliki oleh manusia.

Vaksin mengalami perkembangan sesuai dengan kebutuhannya. Saat ini, telah dikembangkan beberapa jenis vaksin yang berbeda salah satunya adalah vaksin peptida (Dai *et al.*, 2019). Vaksin peptida atau dikenal sebagai vaksin epitop merupakan vaksin subunit yang terdiri dari rangkaian peptida. Peptida yang digunakan bekerja untuk meniru epitop dari antigen yang dapat memicu respons imun secara langsung (Skwarczynski & Toth, 2016). Vaksin peptida tersusun dari beberapa residu asam amino umumnya terdiri dari 9-15 residu. Asam amino adalah monomer dari protein sehingga protein merupakan komponen utama dari kandidat vaksin berbasis peptida (Rezaldi *dkk.*, 2021). Pengembangan vaksin peptida sejalan

dengan makna dalam QS. Al-Imran [3]: 190-191 yang mengaitkan pengembangan ilmu pengetahuan dengan pemahaman terhadap kekayaan alam semesta untuk digunakan dalam hal-hal yang bermanfaat dan meningkatkan keimanan kepada Allah SWT. Menurut Tafsir al-Mishbah (2002), makna ayat tersebut menjelaskan bahwa semakin luas pengetahuan tentang alam raya, semakin dalam pula rasa takut kepada-Nya.

## **BAB V PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Sekuen epitop sel B pada glikoprotein B (gB) HSV-1 terbaik berdasarkan uji antigenitas, uji alergenitas, uji hidrofobisitas, dan uji toksisitas adalah sekuen YAYSHQLSRA yang memiliki nilai antigenitas 0.0057, bersifat non-allergen, nilai GRAVY -0.800, dan bersifat non-toksik.
2. Sekuen epitop sel B pada glikoprotein B (gB) HSV-1 terbaik berdasarkan *docking peptida-protein* dengan reseptor 5IFH adalah sekuen YAYSHQLSRA memiliki energi pengikatan -627.1 kJ/mol.
3. Sekuen epitop sel B pada glikoprotein B (gB) HSV-1 terbaik berdasarkan hasil *docking peptida-protein* dengan reseptor sel B adalah sekuen YAYSHQLSRA.

### **5.2 Saran**

Saran yang dapat penulis berikan dari penelitian ini adalah:

1. Dapat dilakukan pemilihan urutan asam amino dari range 10-15 untuk dapat dianalisis pada perangkat lunak I-Tasser.
2. Dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan diinteraksikan bersama komponen lain vaksin peptida seperti adjuvant.
3. Dapat dilakukan analisis interaksi hasil *docking* dengan menggunakan perangkat lunak lainnya yang dapat melihat interaksi dari hasil *docking*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akkaya, M., Kwak, K., & Pierce, S. K. 2020. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 20(4), 229-238.
- Alandijany, T. 2018. Distinct Temporal Regulation of Intrinsic and Innate Intracellular Immunity to Herpes Simplex virus type 1 (HSV-1) Infection. *PhD thesis*, University of Glasgow, Glasgow.
- Alandijany, T. 2019. Host intrinsic and innate intracellular immunity during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *Frontiers in microbiology*, 10, 2611.
- Alivameita, A. 2020. Buku ajar mata kuliah imunohematologi. *Umsida Press*, 1-148.
- AlMukdad, S., Harfouche, M., Farooqui, U. S., Aldos, L., & Abu-Raddad, L. J. 2023. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and genital herpes in Australia and New Zealand: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Epidemiology & Infection*, 1-23.
- Ansori, A. N., Nidom, R. V., Kusala, M. K., Indrasari, S., Normalina, I., Nidom, A. N., & Nidom, C. A. 2021. Viroinformatics investigation of B-cell epitop conserved region in SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 isolates originated from Indonesia to develop vaccine candidate against COVID-19. *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* 9(6): 766-779.
- Antari, A.L. 2017. *Imunologi dasar*. Jakarta. CV Budi Utama.
- Anthony, R. M., Rutitzky, L. I., Urban Jr, J. F., Stadecker, M. J., & Gause, W. C. 2007. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* 7(12): 975-987.
- Aucouturier, J., Dupuis, L., Deville, S., Ascarateil, S., & Ganne, V. 2002. Montanide ISA 720 and 51: a new generation of water in oil emulsions as adjuvants for human vaccines. *Expert. Rev. Vaccines.* 1(1): 111-118.
- Avitabile, E., Forghieri, C., and Campadelli-Fiume, G. 2007. Complexes between herpes simplex virus glycoproteins gD, gB, and gH detected in cells by complementation of split enhanced green fluorescent protein. *J. Virol.* 81, 11532–11537.
- Beaufays, J., Lins, L., Thomas, A., & Brasseur, R. 2012. In silico predictions of 3D structures of linear and cyclic peptides with natural and non-proteinogenic residues. *Journal of Peptide Science*, 18(1), 17-24.
- Benfenati, E., Gini, G., Hoffmann, S., & Luttik, R. 2010. Comparing in vivo, in vitro and in silico methods and integrated strategies for chemical assessment: problems and prospects. *Alternatives to laboratory animals*, 38(2), 153-166.
- Bernstein, D. I., Bellamy, A. R., Hook III, E. W., Levin, M. J., Wald, A., Ewell, M. G., & Belshe, R. B. 2013. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clinical infectious diseases*, 56(3), 344-351.
- Bhattacharya, S., & Bhattacharya, D. 2019. Does inclusion of residue-residue contact information boost protein threading?. *Proteins.* 87(7): 596-606.
- Bouazzaoui, A., Abdellatif, A. A., Al-Allaf, F. A., Bogari, N. M., Al-Dehlawi, S., & Qari, S. H. 2021. Strategies for vaccination: conventional vaccine

- approaches versus new-generation strategies in combination with adjuvants. *Pharmaceutics*, 13(2), 140.
- Burn, C., Ramsey, N., Garforth, S. J., Almo, S., Jacobs Jr, W. R., & Herold, B. C. 2018. A herpes simplex virus (HSV)-2 single-cycle candidate vaccine deleted in glycoprotein D protects male mice from lethal skin challenge with clinical isolates of HSV-1 and HSV-2. *The Journal of infectious diseases*, 217(5), 754-758.
- Byron, K., Herbert, K.G., & Wang, J.T.L. 2017. Bioinformatics Database Systems. CRC Press Taylor & Francis Group. US.
- Chen, V. B., Arendall, W. B., Headd, J. J., Keedy, D. A., Immormino, R. M., Kapral, G. J., & Richardson, D. C. 2010. MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 66(1), 12-21.
- Chen, Z., Ruan, P., Wang, L., Nie, X., Ma, X., & Tan, Y. 2021. T and B cell Epitope analysis of SARS-CoV-2 S protein based on immunoinformatics and experimental research. *J. Cell. Mol. Med.* 25(2): 1274-1289.
- Chivian, D., Robertson, T., Bonneau, R., & Baker, D. 2003. Ab initio methods. *Structural bioinformatics*, 44, 547-557.
- Dai, X., Xiong, Y., Li, N., & Jian, C. 2019. Vaccine types. In *Vaccines-the history and future*. IntechOpen.
- Damai, G. L., Cahyana, N. W., & Aziz, A. M. 2022. In silico Test Proteolytic Potential of Papain and Zingibain Enzymes Against Protein Forming Congenital and Senilis Cataracts. *Agromedicine Med. Sci.* 8(1): 39-45.
- Deng, S., Liang, H., Chen, P., Li, Y., Li, Z., Fan, S., & Chen, J. 2022. Viral vector vaccine development and application during the COVID-19 pandemic. *Microorganisms*, 10(7), 1450.
- Desta, I. T., Kotelnikov, S., Jones, G., Ghani, U., Abyzov, M., Kholodov, Y., & Kozakov, D. 2023. The ClusPro AbEMap web server for the prediction of antibody epitopes. *Nature Protocols*, 1-27.
- Dhanda, S. K., Mahajan, S., Paul, S., Yan, Z., Kim, H., Jespersen, M. C., & Peters, B. 2019. IEDB-AR: immune epitop database analysis resource in 2019. *Nucleic Acids Res.* 47(1): 502-506.
- Dharmawan, M. A., Ansori, A. N. M., Dian, F. A., Probojati, R. T., Tamam, M. B., & Kharisma, V. D. 2021. Vaccine construction for human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 Infection using in silico approach to combat cervical cancer. *Genbinesia Journal of Biology*. 1(1): 13-22.
- Dimitrov, I., Bangov, I., Flower, D. R., & Doytchinova, I. 2014. AllerTOP v. 2 a server for in silico prediction of allergens. *J. Mol. modelling*. 20(6):1-6.
- Doytchinova, I. A., & Flower, D. R. 2007. VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. *BMC bioinform.* 8(1): 1-7.
- Dunders, G., Morein, N., & Kumars, M. 2020. *Mikrobiologi Medis II: Sterilisasi, Diagnosis Laboratorium, dan Respon Imun*. Cambridge Stanford Books.
- Efremov, D. G., Turkalj, S., & Laurenti, L. 2020. Mechanisms of B cell receptor activation and responses to B cell receptor inhibitors in B cell malignancies. *Cancers*. 12(6): 1396.
- Fadilah, F., Paramita, R. I., Erlina, L., Istiadi, K. A., Wuyung, P. E., & Tedjo, A. 2022. Linker Optimization in Breast Cancer Multiepitope Peptide

- Vaccine Design Based on Molecular Study. In 4th *International Conference on Life Sciences and Biotechnology (ICOLIB 2021)*. 528-538.
- Firdayanti, S. S. 2023. *Imunologi dasar*. Purbalingga. CV Eureka Media Aksara. 52.
- Gallego, M., Toldrá, F., & Mora, L. (2022). Quantification and in silico analysis of taste dipeptides generated during dry-cured ham processing. *Food Chemistry*, 370, 130977.
- Galli, S. J., & Tsai, M. 2012. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat. Med.* 18(5): 693-704.
- Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L., & Kroemer, G. 2017. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat. Rev. Immunol.* 17(2): 97-111.
- Gianni, T., Amasio, M., and Campadelli-Fiume, G. 2009. Herpes simplex virus gD forms distinct complexes with fusion executors gB and gH/gL in part through the C-terminal profusion domain. *J. Biol. Chem.* 284, 17370–17382.
- Goins, W. F., Hall, B., Cohen, J. B., & Glorioso, J. C. 2016. Retargeting of herpes simplex virus (HSV) vectors. *Current opinion in virology*, 21, 93-101.
- Gokel, G.W. 2017. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II || Introduction and Overview of Supramolecular Receptor Types.*, 1–10.
- Gopalakrishnan, K., Sowmiya, G., Sheik, S. S., & Sekar, K. 2007. Ramachandran plot on the web (2.0). *Protein Pept. Lett.* 14(7): 669-671.
- Goulet, D. R., & Atkins, W. M. 2020. Considerations for the design of antibody-based therapeutics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(1), 74-103.
- Grit, G. F., Mårtson, A. G., Knoester, M., Toren-Wielema, M. L., & Touw, D. J. 2022. Shedding a light on acyclovir pharmacodynamics: a retrospective analysis on pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of acyclovir for the treatment of varicella zoster virus infection in immunocompromised patients: a pilot study. *Pharmaceutics*, 14(11), 2311.
- Gupta, S., & Pellett, S. 2023. Recent developments in vaccine design: from live vaccines to recombinant toxin vaccines. *Toxins*, 15(9), 563.
- Gupta, S., Kapoor, P., Chaudhary, K., Gautam, A., Kumar, R., Open Source Drug Discovery Consortium, & Raghava, G. P. (2013). In silico approach for predicting toxicity of peptides and proteins. *PLoS one*, 8(9), e73957.
- Hammad, W. A. B., & Konje, J. C. 2021. Herpes simplex virus infection in pregnancy—An update. *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 259, 38-45.
- Hasan, M., Islam, S., Chakraborty, S., Mustafa, A. H., Azim, K. F., Joy, Z. F., & Hasan, M. N. (2020). Contriving a chimeric polyvalent vaccine to prevent infections caused by herpes simplex virus (type-1 and type-2): an exploratory immunoinformatic approach. *Journal of biomolecular Structure and Dynamics*, 38(10), 2898-2915.
- He, X., Abrams, S. I., & Lovell, J. F. 2018. *Peptida* delivery systems for cancer vaccines. *Adv. Therapeutics*. 1(5): 1800060.

- Hilf, N., Kuttruff-Coqui, S., Frenzel, K., Bukur, V., Stevanović, S., Gouttefangeas, C., & Wick, W. 2019. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature*. 565(7738): 240-245.
- Holtje, H.D., Sippl, W., Rognan, D., & Folkers, G. 2008. *Molecular Modelling, Basic Principles and Application*. Weinheim. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Hubbard, R. E., & Haider, M. K. 2010. Hydrogen bonds in proteins: role and strength. *Encyclopedia of Life Science*.
- Husada, D. 2020. Vaksin SARS-CoV-2: Tinjauan kepustakaan. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 70(10), 228-242.
- Irianti, M. I., Fitriana, W., Arifianti, A. E., & Rahmasari, R. 2020. Herpes simplex virus tipe 1: prevalensi, infeksi dan penemuan obat baru. *sainstech farma: jurnal ilmu kefarmasian*, 13(1), 21-26.
- Jahanafrooz, Z., Baradaran, B., Mosafer, J., Hashemzaei, M., Rezaei, T., Mokhtarzadeh, A., & Hamblin, M. R. 2020. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discov. Today*. 25(3): 552-560.
- Jain, okelgR. W., & Yong, V. W. 2022. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat. Rev. Immunol.* 22(8): 513-524.
- Jambunathan, N., Clark, C. M., Musarrat, F., Chouljenko, V. N., Rudd, J., & Kousoulas, K. G. 2021. Two sides to every story: herpes simplex type-1 viral glycoproteins gB, gD, gH/gL, gK, and cellular receptors function as key players in membrane fusion. *Viruses*, 13(9), 1849.
- Jespersen, M. C., Mahajan, S., Peters, B., Nielsen, M., & Marcatili, P. 2019. Antibody specific B-cell epitope predictions: leveraging information from antibody-antigen protein complexes. *Frontiers in immunology*, 10, 298.
- Jespersen, M. C., Peters, B., Nielsen, M., & Marcatili, P. 2017. BepiPred-2.0: improving sequence-based B-cell epitope prediction using conformational epitopes. *Nucleic Acids Res.* 45(W1): W24-W29.
- Jiang, H., Wang, Q., & Sun, X. 2017. Lymph node targeting strategies to improve vaccination efficacy. *J Control Release*. 267: 47-56.
- Joshi, A., Joshi, B. C., Mannan, M. A. U., & Kaushik, V. 2020. Epitope based vaccine prediction for SARS-COV-2 by deploying immuno-informatics approach. *Inform. Med. Unlocked*. 19: 100338.
- Kamthania, M., Srivastava, S., Desai, M., Jain, A., Shrivastav, A., & Sharma, D. K. 2019. Immunoinformatics Approach to design T-cell epitope-based vaccine against hendra virus. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 25, 1627-1637.
- Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., & Malik, A. 2021. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 35.
- Khaerunnisa, S., & Awaluddin, R. 2020. Penelitian in silico untuk pemula. Surabaya. Airlangga University Press.
- Kharisma, V. D., & Ansori, A. N. M. 2020. Construction of epitop-based peptida vaccine against SARS-CoV-2: Immunoinformatics study. *J Pure Appl Microbiol.* 14(suppl 1): 999-1005.



- Khasana, A. S. N., Nur, L. S. H., Vanesya, O. P., Dian, L. R. & Firasti, S, 2023. In silico design of b-cell epitope based peptide vaccine for varicella zoster virus. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity* 7(1): 1-11.
- Ko, J., Park, H., & Seok, C. 2012. GalaxyTBM: template-based modeling by building a reliable core and refining unreliable local regions. *BMC bioinformatics*, 13, 1-8.
- Kogay, R., & Schönbach, C. 2018. Epitop predictions. In encyclopedia of bioinformatics and computational biology: ABC of Bioinformatics. 952-971.
- Kozakov, D., Hall, D. R., Xia, B., Porter, K. A., Padhorny, D., Yueh, C., & Vajda, S. 2017. The ClusPro web server for protein–protein docking. *Nat. protoc.* 12(2): 255-278.
- Krishnan, R., & Stuart, P. M. 2021. Developments in vaccination for herpes simplex virus. *Frontiers in microbiology*, 12, 798927.
- Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. 2000. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *Journal Infect Dis*; 181:1454–7.
- Lamiable, A., Thévenet, P., Rey, J., Vavrusa, M., Derreumaux, P., & Tufféry, P. 2016. *Ab initio3*: faster de novo structure prediction for linear peptides in solution and in complex. *Nucleic acids res.* 44(W1): W449-W454.
- Laskowski, R. A., & Swindells, M. B. 2011. LigPlot+: multiple ligand–protein interaction diagrams for drug discovery. *J Chem Inf Model.* 51: 2778-2786.
- Li, Z., Zhang, J., Chen, X., & Zhu, P. 2018. B cells: A double-edged sword in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 1477.
- Lim, M., Badruddoza, A. Z. M., Firdous, J., Azad, M., Mannan, A., Al-Hilal, T. A., & Islam, M. A. 2020. Engineered nanodelivery systems to improve DNA vaccine technologies. *Pharmaceutics*, 12(1), 30.
- Lon, J., Li, D., Wu, Z., Wang, X., Lin, X., Hu, B., & Han, D. 2020. Structural basis for recognition of SARS-CoV-2 by neutralizing antibodies. *Cell Host & Microbe*, 28(4), 599-613.
- Looker, K. J., Elmes, J. A., Gottlieb, S. L., Schiffer, J. T., Vickerman, P., Turner, K. M., & Boily, M. C. (2017). Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 17(12), 1303-1316.
- Luthfianto, D., Indriputri, C., AK, S. T., Imun, M., Kp, D. P. S., Faizal, I. A., & Kep, M. 2023. Buku ajar imunologi.
- Makmun, A., & Hazhiyah, S. F. 2020. Tinjauan terkait pengembangan vaksin covid 19. *Molucca Medica.* 52-59.
- Mancuso, R., Sicurella, M., Agostini, S., Marconi, P., & Clerici, M. 2019. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer’s disease: link and potential impact on treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(9), 715-731.
- Manik, Z. 2023. The halalness of vaccines in islam (hadith analysis study in mui fatwa number 02 of 2021). *International Seminar and Conference on Islamic Studies.* Vol. 2.
- Mardiana, D. 2021. Rasulullah saw. dan pencegahan wabah covid-19: studi tematik hadis-hadis penyakit menular. *Jurnal penelitian ilmu ushuluddin* 1(3): 147-167.

- Mathavan, S., & Kumar, S. 2020. Evaluation of the effect of D614G, N501Y and S477N mutation in SARS-CoV-2 through computational approach.
- Mehraj, U., Nisar, S., Qayoom, H., & Mir, M. A. 2020. Antigen-antibodi interaction. *Immunoglobulins. Magic bullets and Therapeutic Antibodies*. 69.
- Melo, E., De Simone, M., & Corrado, S. 2018. Epitope discovery and design: Tools and strategies for a successful vaccine development. *Frontiers in Immunology*, 9, 1796.
- Mohammed, I., Nauman, A., Paul, P., Ganesan, S., Chen, K. H., Jalil, S. M. S., & Zakaria, D. (2022). The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 2027160.
- Moore, D. K., & Loxton, A. G. 2019. Regulatory B lymphocytes: development and modulation of the host immune response during disease. *Immunotherapy*. 11(8): 691-704.
- Nahmias, A. J., Lee, F. K., & Beckman-Nahmias, S. 2005. The natural history and epidemiology of herpes simplex viruses. *Infectious disease and therapy series*, 36, 55.
- Nugraha, J. 2011. Pemetaan epitop dan aplikasi klinisnya. *Indonesian journal of clinical pathology and medical laboratory*, 17(3), 166-170.
- Nugroho, L. H., & Hartini, Y. S. 2021. Farmakognosi tumbuhan obat: kajian spesifik genus piper. UGM press. Yogyakarta.
- Owen, J. L., Sahay, B., & Mohamadzadeh, M. 2013. New generation of oral mucosal vaccines targeting dendritic cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17(6): 918-924.
- Pardi, N., Hogan, M. J., & Weissman, D. 2021. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Current opinion in immunology*, 65, 14-20.
- Parvizpour, S., Pourseif, M. M., Razmara, J., Rafi, M. A., & Omid, Y. 2020. Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. *Drug Discov. Today*. 25(6): 1034-1042.
- Pierce, S. K., Sun, L., & Alderson, N. G. 2002. The B cell receptor: structure and function. *Immunology*, 105(3), 299-305.
- Pollard, A. J., & Bijker, E. M. 2021. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 83-100.
- Priastomo, Y., Supyani, A'yun, Q., Arsi, W.L., Rini, I.A., Hutabara, A.K.M., Argaheni, N.B. 2021. Virologi. Yayasan kita menulis. Jakarta.
- Quast, I., & Tarlinton, D. 2021. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity*. 54(2): 205-210.
- Ramsey, J. L. 2007. Calibrating and constructing models of protein folding. *Synthese*, 155, 307-320.
- Rangwala, S. H., Kuznetsov, A., Ananiev, V., Asztalos, A., Borodin, E., Evgeniev, V., & Schneider, V. A. 2021. Accessing NCBI data using the NCBI sequence viewer and genome data viewer (GDV). *Genome Res*. 31(1): 159- 169.
- Rauen, J., Kreer, C., Paillard, A., van Duikeren, S., Benckhuijsen, W. E., Camps, M. G., & Burgdorf, S. 2014. Enhanced cross-presentation and improved

- CD8+ T cell responses after mannosylation of synthetic long peptides in mice. *PloS one*, 9(8), e103755.
- Raven, P. H., and Johnson, G. B. 2002. *Biology*. Boston, United States: McGraw-Hill.
- Regenmortel, M. H. V., & Ishii, K. 2001. The antigenicity of proteins. *Critical Reviews in Immunology*, 21(1-2), 227-254.
- Rezaldi, F., Taupiqurrohman, O., Fadillah, M. F., Rochmat, A., Humaedi, A., & Fadhilah, F. 2021. Identifikasi Kandidat Vaksin COVID-19 Berbasis Peptida dari Glikoprotein Spike SARS CoV-2 untuk Ras Asia secara In Silico. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 10(1), 77-85.
- Rice, S. A. 2021. Release of HSV-1 cell-free virions: mechanisms, regulation, and likely role in human-human transmission. *Viruses*, 13(12), 2395.
- Rosignoli, S., & Paiardini, A. 2022. Boosting the full potential of PyMOL with structural biology plugins. *Biomolecules*, 12(12), 1764.
- Rosyda, M., & Rahani, F. F. 2020. Analisis Epitop Sel T pada SARS-Cov2 dengan Pendekatan Bioinformatika. *Jurnal Nasional Teknik Elektro dan Teknologi Informasi*. 9(3): 233-238.
- Rosyda, M., & Rahani, F. F. 2020. Analisis Epitope Sel T pada SARS-Cov2 dengan Pendekatan Bioinformatika. *Jurnal Nasional Teknik Elektro dan Teknologi Informasi*, 9(3), 233-238.
- Roy, S., Maheshwari, N., Chauhan, R., Sen, N. K., & Sharma, A. 2011. Structure prediction and functional characterization of secondary metabolite proteins of *Ocimum*. *Bioinformation*. 6(8): 315.
- Rubtsova, K., Rubtsov, A. V., Cancro, M. P., & Marrack, P. 2015. Age-associated B cells: a T-bet-dependent effector with roles in protective and pathogenic immunity. *The journal of immunology*, 195(5), 1933-1937.
- Sahay, A., Piprodhe, A., & Pise, M. 2020. In silico analysis and homology modeling of strictosidine synthase involved in alkaloid biosynthesis in *catharanthus roseus*. *Genet. Eng. Biotechnol.* 18: 1-6.
- Saleh D, Yarrarapu SNS, Sharma S. 2023. Herpes simplex type 1. *in: statpearls treasure island (fl): statpearls publishing*.
- Salod, Z., & Mahomed, O. 2022. Mapping potential vaccine candidates predicted by vaxijen for different viral pathogens between 2017–2021—A scoping review. *vaccines*. 10(11): 1785.
- Santoso, A. M. H. 2022. Covid-19: varian dan mutasi. *Jurnal medika hutama*, 3(02 Januari), 1980-1986.
- Sardi, A. 2022. Bioinformatics: Challenges in Integrating Biological Information. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(4), 1297-1301.
- Satoh, T., Arii, J., Suenaga, T., Wang, J., Kogure, A., Uehori, J., *et al.* 2008. PILRalpha is a herpes simplex virus-1 entry coreceptor that associates with glycoprotein B. *Cell* 132, 935–944.
- Seong, S. Y., & Matzinger, P. 2004. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 4(6): 469-478.
- Shabani, S. H., Kardani, K., Milani, A., & Bolhassani, A. 2022. In silico and in vivo analysis of HIV-1 rev regulatory protein for evaluation of a multi-epitope based vaccine candidate. *Immunol. Invest.* 51(1): 1-28.

- Shen, Y., Maupetit, J., Derreumaux, P., & Tufféry, P. 2014. Improved AB INITIO approach for peptida and miniprotein structure prediction. *J. chem. theory comput.* 10(10): 4745-4758.
- Singh, A., preiksaitis, J., Ferenczy, A., & Romanowski, B. 2012. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Canadian j of infect diseas and med microbiol*, 16(2), 92-98.
- Skwarczynski, M., & Toth, I. 2016. *Peptida*-based synthetic vaccines. *Chem. Sci.* 7(2): 842-854.
- Stanfield, B. A., Pahar, B., Chouljenko, V. N., Veazey, R., & Kousoulas, K. G. 2017. Vaccination of rhesus macaques with the live-attenuated HSV-1 vaccine VC2 stimulates the proliferation of mucosal T cells and germinal center responses resulting in sustained production of highly neutralizing antibodies. *Vaccine*, 35(4), 536-543.
- Sumadi, F. A., Ariadne, A. Z., Jamil, A. S., Muchlisin, M. A., & Rachmawati, H. 2022. *In silico* design of b-cell epitope based peptide vaccine for zika virus. *Journal of pharmacopolium*, 5(1).
- Sweredoski, M. J., & Baldi, P. 2009. COBEpro: a novel system for predicting continuous B-cell epitopes. *Protein engineering, design & selection*, 22(3), 113-120.
- Taupiqurrohman, O., Yusuf, M., Nuswantara, S., & Subroto, T. 2016. Perancangan vaksin virus papilloma manusia tipe-16 berbasis epitop dengan berbantuan imunoinformatika.
- Tebaldi, G., Pritchard, S. M., & Nicola, A. V. 2020. Herpes simplex virus entry by a nonconventional endocytic pathway. *Journal of virology*, 94(24), 10-1128.
- Vallbracht, M., Backovic, M., Klupp, B. G., Rey, F. A., & Mettenleiter, T. C. 2019. Common characteristics and unique features: A comparison of the fusion machinery of the alphaherpesviruses *Pseudorabies* virus and Herpes simplex virus. *Advances in virus research*, 104, 225-281.
- Van Regenmortel, M. H. V. 2001. Antigenicity and immunogenicity of synthetic peptides. *Biologicals*, 29(3-4), 209-213.
- Varypataki, E. M., Benne, N., Bouwstra, J., Jiskoot, W., & Ossendorp, F. 2017. Efficient eradication of established tumors in mice with cationic liposome-based synthetic long-peptide vaccines. *Cancer immunology research*, 5(3), 222-233.
- Vimalson, D. C. 2016. Techniques to enhance solubility of hydrophobic drugs: an overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 10(2).
- Waku, T., Nishigaki, S., Kitagawa, Y., Koeda, S., Kawabata, K., Kunugi, S., & Tanaka, N. 2019. Effect of the hydrophilic-hydrophobic balance of antigen-loaded *peptida* nanofibers on their cellular uptake, cellular toxicity, and immune stimulatory properties. *Int. J. Mol. Sci.* 20(15): 3781.
- Wang, N., Shang, J., Jiang, S., & Du, L. 2020. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Frontiers in microbiology*, 11, 298.
- Wattimena, M. N., & Wijanarka, W. 2022. *In silico* analysis prediction of b-cell epitope as a vaccine candidate for sars-cov-2 b. 1.617. 2 (delta) variant. *J. biomed. transl. res.* 1(1): 7-15.

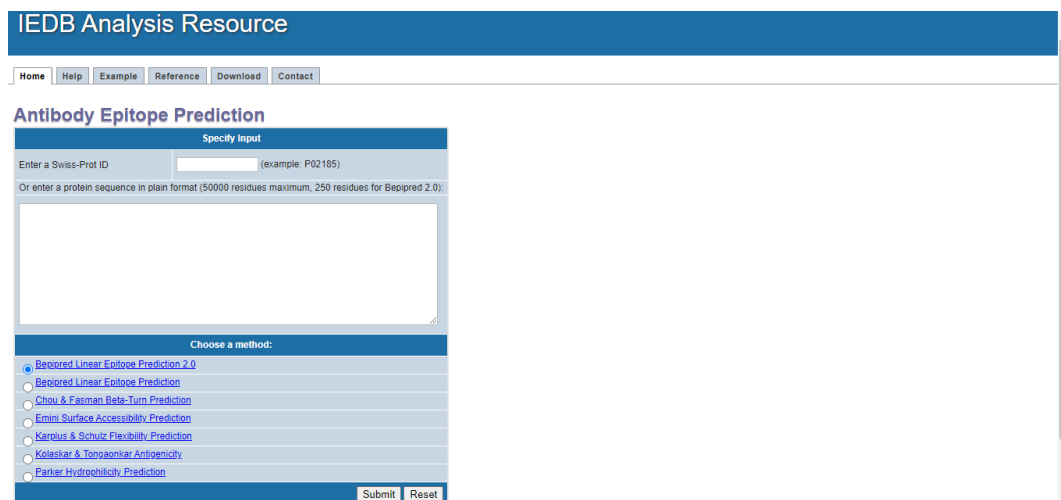
- Whitley, R. J. 2004. Herpes simplex virus. *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Philadelphia: lippincott williams & wilkins, 123-44.
- WHO. 2023. Virus herpes simpleks. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. Diakses tanggal 15 Oktober 2023.
- Williams, C. J., Headd, J. J., Moriarty, N. W., Prisant, M. G., Videau, L. L., Deis, L. N., & Richardson, D. C. 2018. MolProbity: more and better reference data for improved all-atom structure validation. *Protein sci*. 27(1): 293-315.
- Witka, B. Z., & Wicaksono, I. A. 2021. Review artikel: perbandingan efikasi, efisiensi dan keamanan vaksin covid-19 yang akan digunakan di indonesia. *Farmaka*, 19(2), 48-59.
- Woodsmall, R. M., & Benson, D. A. 1993. Information resources at the National Center for Biotechnology Information. *Bulletin of the Medical Library Association*, 81(3), 282.
- Yadav, P. K., Singh, R., Jain, P. A., Singh, S., Gautam, B., & Farmer, R. 2011. In silico epitope prediction for Glycoprotein D in Human Herpes Simplex Virus-1. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 7(2), 148-153.
- Yadavalli, T., Agelidis, A., Jaishankar, D., Mangano, K., Thakkar, N., Penmetcha, K., & Shukla, D. 2017. Targeting herpes simplex virus-1 gD by a DNA aptamer can be an effective new strategy to curb viral infection. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 9, 365-378.
- Yang, J., Yan, R., Roy, A., Xu, D., Poisson, J., & Zhang, Y. (2015). The I-TASSER Suite: protein structure and function prediction. *Nature Methods*, 12(1), 7-8.
- Yang, Y., Faraggi, E., Zhao, H., & Zhou, Y. 2011. Improving protein fold recognition and template-based modeling by employing probabilistic-based matching between predicted one-dimensional structural properties of query and corresponding native properties of templates. *Bioinformatics*. 27(15): 2076-2082.
- Yanti, E., Harahap, U. I., Batubara, F. L. E., & Harahap, E. E. 2023. Penyuluhan pengetahuan ibu hamil tentang infeksi herpes di desa telo kecamatan batang toru kabupaten tapanuli selatan. *Pengabdian deli sumatera*, 2(1).
- Zaharieva, N., Dimitrov, I., Flower, D., & Doytchinova, I. 2017. Immunogenicity prediction by VaxiJen: a ten year overview. *J. proteom. bioinform.* 10(11).
- Zang, Y., Su, M., Wang, Q., Cheng, X., Zhang, W., Zhao, Y., & Li, J. 2023. High-throughput screening of SARS-CoV-2 main and papain-like protease inhibitors. *Protein & Cell*, 14(1), 17-27.
- Zheng, M., Zhang, L. X., & Zhao, K. N. 2015. Epitope prediction: Methods and applications. *Journal of molecular graphics and modelling*, 62, 246-255.
- Zheng, W., Zhang, C., Bell, E. W., & Zhang, Y. 2019. I-TASSER gateway: A protein structure and function prediction server powered by XSEDE. *Future Gener Comput Syst*. 99: 73-85.
- Zhou, S., Huang, Y., Chen, Y., Liu, S., Xu, M., Jiang, T., & Chen, J. 2020. Engineering ApoE3-incorporated biomimetic nanoparticle for efficient vaccine delivery to dendritic cells via macropinocytosis to enhance cancer immunotherapy. *Biomaterials*. 235: 119795.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Tools Bioinformatika yang digunakan



### MEGA (Pensejajaran sekuen)



### IEDB Analysis Resource (Pemetaan Epitop Sel B)

**VaxiJen v2.0**

VaxiJen: Prediction of Protective Antigens and Subunit Vaccines. For jobs containing >100 proteins please contact idimitrov@pharmfac.mu-sofia.bg.

Enter a **PROTEIN** sequence here:  
Plain format only.

Or please select a multiple protein sequence file in fasta format to upload:  
Pilih File | Tidak ada file yang dipilih

Select a **TARGET ORGANISM**:  
Bacteria   
Virus   
Tumour

**THRESHOLD:**  
0.4

ACC Output  Sequence Output  Summary Mode

[VaxiJen Help Page](#) [Other Prediction Servers](#) [Citation](#) [Bacterial immunogen dataset](#)

Other EJIvR Bioinformatics Web-Sites: [AntiJen](#) [EpiJen](#) [MHCpred](#) [LipPred](#) [BPROMPT](#)

### VaxiJen 2.0 (Uji Antigenitas)

Home Data sets Method description Contact

**AllerTOP v. 2.0**

Bioinformatics tool for allergenicity prediction

Enter a **PROTEIN** sequence here as a plain text (one letter code)

For jobs containing > 100 proteins please contact idimitrov@pharmfac.mu-sofia.bg.

MU - Sofia - Faculty of Pharmacy - Department of Chemistry

Chir Dimitrov, I. Bangov, I. Flower, D.K. Doychinova, I. Allertop v2.0 - a server for in silico prediction of allergens. J. Mol. Model. 20, 2278, 2014.

### AllerTOP 2.0 (Uji Alergenitas)

ExPasy ProtParam Home Contact

**ProtParam tool**

**ProtParam** (References / Documentation) is a tool which allows the computation of various physical and chemical parameters for a given protein stored in **Swiss-Prot** or **TrEMBL** or for a user entered protein sequence. The computed parameters include the molecular weight, theoretical pI, amino acid composition, atomic composition, extinction coefficient, estimated half-life, instability index, aliphatic index and grand average of hydropathicity (GRAVY) (Disclaimer).

Please note that you may only fill out **one** of the following fields at a time.

Enter a **Swiss-Prot/TrEMBL** accession number (AC) (for example **P05130**) or a sequence identifier (ID) (for example **KPC1\_DROME**):

Or you can paste your own amino acid sequence (in one-letter code) in the box below:

### Expasy ProParam (Uji Hidrofobisitas)

# ToxinPred

Designing and prediction of toxic peptides

Home Design Peptide Batch Submission Protein Scanning Motif Scan Motif List QM5Cal Matrices Algorithm Help

## Designing of Peptides for Desired Toxicity

This tool allows users to predict toxicity of their peptide as well as provides options to identify mutations in peptide for increasing or decreasing toxicity of peptide. It generate all possible mutants of given peptide (all possible single mutations) and predict toxicity of each mutant along with all the important physico-chemical properties like hydrophobicity, charge, pI etc. As a possible application, user can identify and alter a particular residue, which can reduce the toxicity of the peptide drastically. For more information click [Help](#).

Type or paste amino acid sequence of peptide in single letter code:

[Use Example Sequence](#)

Select prediction method:  SVM (Swiss-Prot) based  SVM (Swiss-Prot) + Motif based  SVM (TrEMBL) based  SVM (TrEMBL) + Motif based

## ToxinPred (Uji Toksisitas)

# I-TASSER

Protein Structure & Function Predictions

(The server completed predictions for 781423 proteins submitted by 195534 users from 163 countries)  
(The template library was updated on 2024/04/09)

I-TASSER (Iterative Threading ASSEmbly Refinement) is a hierarchical approach to protein structure prediction and structure-based function annotation. It first identifies structural templates from the PDB by multiple threading approach LOMETS, with full-length atomic models constructed by iterative template-based fragment assembly simulations. Function insights of the target are then derived by re-threading the 3D models through protein function database BioLiP. I-TASSER (as 'Zhang-Server' or 'UM-TBM') was ranked as the No 1 server for protein structure prediction in recent community-wide CASP7, CASP8, CASP9, CASP10, CASP11, CASP12, CASP13, CASP14, and CASP15 experiments. It was also ranked the best for function prediction in CASP9. The server is in active development with the goal to provide the most accurate protein structure and function predictions using state-of-the-art algorithms. The server is only for non-commercial use. Please report problems and questions at [I-TASSER message board](#) and our developers will study and answer the questions accordingly. ([> More about the server...](#))

CASP: Call for targets for the 2024 CASP modeling experiment [valid till 2024/7/1] [NEW](#)

[\[Queue\]](#) [\[Forum\]](#) [\[Download\]](#) [\[Search\]](#) [\[Registration\]](#) [\[Statistics\]](#) [\[Remove\]](#) [\[Potential\]](#) [\[Decoys\]](#) [\[News\]](#) [\[Annotation\]](#) [\[About\]](#) [\[FAQ\]](#)

I-TASSER On-line Server (View an example of I-TASSER output):

Copy and paste your sequence within [10, 1500] residues in [EASTA format](#). [Click here for a sample input.](#)

Or upload the sequence from your local computer:

Tidak ada file yang dipilih

Email (mandatory; where results will be sent to):

## I-TASSER Threading (Pemodelan Peptida)

# PEP-FOLD 2.0

De novo peptide structure prediction.

[Run](#) [Reset](#) [Help pages](#) [Advanced options](#)

**User survey for PEP-FOLD release**

Please help us to make PEP-FOLD released. Tell us who you are and if you are interested in a release of PEP-FOLD off-web by signing our guestbook available [here](#).

**Demonstration Mode**

Test the service (1|b| PDB entry will be used specifying 3-11 as SS bond constraint, input parameters will be discarded)  No

**Input Data**

Peptide amino acid sequence

paste db upload [edit](#) [clear](#)

Enter your data below:  [select](#)

- Drugs
- Peptides
- Interactions
- Prediction
  - DaReUS-Loop
  - PEP-Cyclizer
  - PEP-FOLD
  - PEP-FOLD3
- SolyPep
- Sequence
- Structure
- Test
- Tutorials
  - Data formats
  - HowtoUse
  - Overview
  - PDBInput
  - Policy
  - Registration
  - Stepbystep
- Data Bookmarks [\[overview\]](#)
  - Sequence : iSeq data
  - Sequence : iSeq data
  - Sequence : iSeq data
  - Sequence : iSeq data
  - Sequence : iSeq data
  - Sequence : iSeq data
- Jobs [\[overview\]](#)
  - PEP-FOLD - 05/08/24 15:13:46
  - PEP-FOLD3 - 05/08/24 15:56:47

## PEP-FOLD *Ab Initio* (Pemodelan Peptida)



**PROBITY**

**Main page**

**Duke Biochemistry**  
Duke University School of Medicine

**Main page**  
About hydrogens  
Evaluate X-ray  
Evaluate NMR  
Fix up structure  
Work with kins

**View & download files**  
Lab notebook  
Feedback & bugs  
Site map

**Save session**  
Log out

You are using 0% of your 200 Mb of disk space.

**Looking at deposited SARS-CoV-2 related structures? Check PDB for updated versions as well as new structures. (Our Fetch > always returns the latest version.) Solving or improving them? Look at MolProbity's CaBLAM outliers, and at sparse H-bonds.**

**FILE UPLOAD/RETRIEVAL (MORE OPTIONS)**

PDB NDB code:  type: [PDB coords]

Tidak ada file yang dipilih type: [PDB coords]

**Usage Guidelines:**  
These web services are provided for analysis of individual structures.  
For batch runs, please download and install your own copy of MolProbity.

**Walkthroughs, tutorials, and usage FAQs:**

**Evaluate X-ray structure:** Typical steps for a published X-ray crystal structure or one still undergoing refinement.

**Evaluate NMR structure:** Typical steps for a published NMR ensemble or one still undergoing refinement.

**Fix up structure:** Rebuild the model to remove outliers as part of the refinement cycle.

**Citations, science, and technical FAQs:**

**Cite MolProbity:** Williams et al. (2018) MolProbity: More and better reference data for improved all-atom structure validation. *Protein Science* 27: 293-315.

**Cite KiNG:** Chen et al. (2009) KiNG (Kinemage, Next Generation): A versatile interactive molecular and scientific visualization program. *Protein Science* 18:2403-2409.

**Cite CCTBX:** Grosse-Kunstleve et al. (2002) The Computational Crystallography Toolbox: crystallographic algorithms in a reusable software framework. *J. Appl. Cryst.* 35:126-136.

**Cite NCI:** Ballester et al. (2016) NCI: science-work based molecular analysis for team scientists.

## Molprobity (Plot Ramachandran)

Login Sign Up Papers Help Contact

**ClusPro**  
protein-protein docking

**Warning:** Job submission has temporarily been disabled due to server maintenance. We apologize for any inconvenience.

**Welcome to Cluspro 2.0**

[Recent news](#)

**Use Without an Account**  
[Use the server without the benefits of your own account](#)

--or--

**Login**

Username:   
Password:

--or--

**Sign up for an account**

[Forgot Password?](#)

## ClusPro (Docking)

File Edit Build Movie Display Setting Scenes Mouse Wizard Plugin Help

Residues Zoom Orient Rock Presets... Builder... Scenes Draw/Ray

/51FH/H/ 2 6 11 16 21 26 31 36 41 46 51 56 61 66 71 76 81 86 91 96 101 106 111  
VQLVEGGGLVKIPGGSLRLSCARSGFTFRSYSHNVRQAPGKLELWSSIISSSYIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQHMNSLRADITALLYCQRDQNAKDWAGGGTIVTVS

/11g.000.00.pdb/LX0/1 6  
YRYSHQLSRA

/11g.000.01.pdb/LX0/1 6 11  
RHEIKIGSLLD

/11g.000.08.pdb/LX0/1 6 11  
ARRRYNATHIKVGG

/11g.000.09.pdb/LX0/1 6 11  
ILTEPLSPDL

/11g.000.05.pdb/LX0/1 6 11  
AQEVDHLRSYGG

No License File - For Evaluation Only (12 days remaining)

PyMOL.cmd.show("surFace", "51FH\_receptor")  
Save: wrote "C:/Users/USER/Documents/11KET 5\_ S1/Molprobity/blm d1 rename.pdb".

PyMOL >

## PyMol (Visualisasi Hasil Docking)

## Lampiran 2 Data Bioinformatika yang digunakan

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search Help

**P10211 · GB\_HHV1**

**Function**

**Names & Taxonomy** Protein: Envelope glycoprotein B  
**Subcellular Location** Gene: gB  
**Phenotypes & Variants** Status: UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)  
**PTM/Processing** Organism: Human herpesvirus 1 (strain 17) (HHV-1) (Human herpes simplex virus 1)  
**Expression**  
**Interaction** Entry Variant viewer Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History  
**Structure** BLAST Download Add Add a publication Entry feedback  
**Family & Domains**  
**Sequence**  
**Similar Proteins**

**Function**  
 Envelope glycoprotein that forms spikes at the surface of virion envelope. Essential for the initial attachment to heparan sulfate moieties of the host cell surface proteoglycans. Involved in fusion of viral and cellular membranes leading to virus entry into the host cell. Following initial binding to its host receptors, membrane fusion is mediated by the fusion machinery composed at least of gB and the heterodimer gH/gL. May be involved in the fusion between the virion envelope and the outer nuclear membrane during virion egress (By similarity). Also plays a role, together with gK, in virus-induced cell-to-cell fusion (syncytia formation)

### Glikoprotein B (gB) (UniProt)

Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
TPA_UL27_11 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1884	1884	100%	0.0	99.89%	947	DAC85486.1
RecName: Full=Envelope glycoprotein B; Short=gB; Flags_Precursor [Human alphaherpesvirus 1 strain 17]	Human alphaher...	1884	1884	100%	0.0	100.00%	904	P10211.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1882	1882	100%	0.0	99.89%	904	YP_009137102.1
UL27 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	QFQ61247.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	SBS69488.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	WPC89001.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	WPC89675.1
glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	AFH41177.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1881	1881	100%	0.0	99.78%	904	ADM22810.1
UL27 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	LXY89683.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	AOY34081.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	WPC90055.1
glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.67%	904	AAA91805.1
UL27 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	AWW08206.1
UL27 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	AWW09039.1
glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1880	1880	100%	0.0	99.78%	904	ARO38050.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1879	1879	100%	0.0	99.78%	904	WPC90730.1
envelope glycoprotein B [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1879	1879	100%	0.0	99.78%	904	WKR17862.1
UL27 [Human alphaherpesvirus 1]	Human alphaher...	1878	1878	100%	0.0	99.67%	904	UUB86975.1

### Glikoprotein B (gB) (Hasil BLAST)

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn About Documentation Careers COVID-19 MyPDB Contact us

Structure Summary Structure Annotations Experiment Sequence Genome Versions

Biological Assembly 1

**5IFH**  
 Crystal structure of the BCR Fab fragment from subset #2 case P11475  
 PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb5IFH/pdb>  
 Classification: IMMUNE SYSTEM  
 Organism(s): Homo sapiens  
 Expression System: Homo sapiens  
 Mutation(s): No

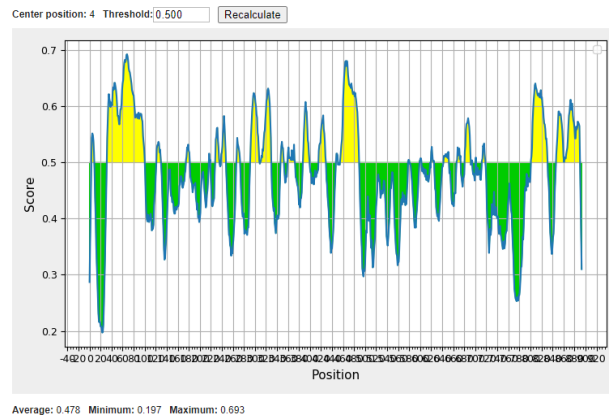
Deposited: 2016-02-26 Released: 2017-03-08  
 Deposition Author(s): Minici, C., Degano, M.  
 Funding Organization(s): AIRC

Experimental Data Snapshot  
 Method: X-RAY DIFFRACTION  
 Resolution: 2.29 Å

wwPDB Validation  
 3D Report Full Report  
 Metric Percentile Ranks Value  
 rfree 0.223

### Reseptor 5IFH

### Lampiran 3 Hasil Analisis Epitop Sel B



#### Predicted peptides:

No.	Start	End	Peptide	Length
1	5	9	APARG	5
2	33	101	SPGTPGVAAATQAANGGPATPAPPPGGTGDKPKKKPKPPRPAGDNATVAAGHATLREHLRDIKAENTD	69
3	123	130	RCPTRPEG	8
4	176	182	IFEDRAP	7
5	218	220	DHE	3
6	229	236	NAARTSR	8
7	240	248	TTDLKYNPS	9
8	268	274	DARSVVP	7
9	293	309	GYREGSHEHTSYADR	17
10	311	330	KQVDGFYARDLTKARATAP	20
11	348	353	VPKRPS	6
12	360	373	WQEVDEMLRSEYGG	14
13	388	400	TNLTVEYLSRVDL	13
14	417	429	ARRYNATHIKVGQ	13
15	449	451	NTL	3
16	456	490	VREHLREQSRKPPNIPPPPVGASANASVERIKTTS	35
17	579	581	RIS	3
18	600	603	QGPL	4
19	619	619	D	1
20	621	626	IIEPCTV	6
21	644	653	YAYSHQLSRA	10
22	667	674	THLEDHEF	8
23	682	692	RHEIKDSGLLD	11



**KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
PROGRAM STUDI BIOLOGI**

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./ Faks. (0341) 558933  
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

**Form Checklist Plagiasi**

**Nama : Nova Ramadhanti**

**: 200602110033**

**: Analisis Epitop Protein GB (Glikoprotein B) Virus Herpes Simpleks 1 (HSV-1) Pada Reseptor Sel B Sebagai Kandidat Vaksin Berbasis Peptida**

No	Tim Check plagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si		
4	Tyas Nyonita Punjungsari, M.Sc	16 %	
5	Maharani Retna Duhita, M.Sc., PhD.Med.Sc		

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Biologi



*[Handwritten Signature]*  
Dr. Evika Sandi Savitri, M.P  
NIP. 19741018 200312 2 002

KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

Jalan Gajayana Nomor 50, Telepon (0341)551354, Fax. (0341) 572533  
Website: <http://www.uin-malang.ac.id> Email: [info@uin-malang.ac.id](mailto:info@uin-malang.ac.id)

JURNAL BIMBINGAN SKRIPSI/TESIS/DISERTASI

IDENTITAS MAHASISWA  
: 200602110033  
: NOVA RAMADHANTI  
: SAINS DAN TEKNOLOGI  
: BIOLOGI  
: TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc  
: Dr. H. AHMAD BARIZI, M.A  
IDENTITAS BIMBINGAN  
: ANALISIS EPITOP PROTEIN GB (GLIKOPROTEIN B) VIRUS HERPES SIMPLEKS 1 (HSV-1) PADA RESEPTOR SEL B SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN BERBASIS PEPTIDA

Pembimbing 1  
Pembimbing 2  
Skrripsi/Tesis/Disertasi

IDENTITAS BIMBINGAN

Tanggal Bimbingan	Nama Pembimbing	Deskripsi Proses Bimbingan	Tahun Akademik	Status
29 Mei 2023	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Konsultasi judul skripsi	Ganjil 2023/2024	Sudah Dikoreksi
12 Oktober 2023	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Bimbingan terkait judul dan konsep skripsi	Ganjil 2023/2024	Sudah Dikoreksi
07 November 2023	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Konsultasi BAB I	Ganjil 2023/2024	Sudah Dikoreksi
07 Desember 2023	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Bimbingan proposal skripsi/ACC	Ganjil 2023/2024	Sudah Dikoreksi
11 Desember 2023	Dr. H.AHMAD BARIZI,M.A	Bimbingan integrasi BAB I	Ganjil 2023/2024	Sudah Dikoreksi
08 Mei 2024	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Revisi BAB I-III setelah sempro	Genap 2023/2024	Sudah Dikoreksi
14 Mei 2024	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Bimbingan BAB IV	Genap 2023/2024	Sudah Dikoreksi
22 Mei 2024	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	Bimbingan hasil penelitian	Genap 2023/2024	Sudah Dikoreksi
27 Mei 2024	TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc	ACC naskah skripsi	Genap 2023/2024	Sudah Dikoreksi
28 Mei 2024	Dr. H.AHMAD BARIZI,M.A	Konsultasi integrasi skripsi	Genap 2023/2024	Sudah Dikoreksi

Telah disetujui  
Untuk mengajukan ujian Skripsi/Tesis/Desertasi

Dosen Pembimbing 2  
  
Dr. H.AHMAD BARIZI, M.A

Malang,  
Dosen Pembimbing 1  
  
TYAS NYONYITA PUNJUNGSARI, S.Pd., M.Sc

  
Kaprodi,  
  
Dr. Erika Sandi Savitri, M.P