



IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) STRAIN DUMAS P09257

**Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana**

**IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN
VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)
STRAIN DUMAS P09257**

Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana



IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) STRAIN DUMAS P09257

Penulis:

Prof. Dr. Ruswanto, M.Si.
Prof. Dr. apt. Dini Kesuma, M.Si.
Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
Reva Eliftiana

Editor:

Syifa Ismayanti

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : April 2025

Hak Cipta 2025, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2025 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2025
; 18 x 25cm
ISBN 978-634-7148-99-5

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini berjudul “Immunoinformatics: Desain Vaksin Varicella Zoster Virus (VZV) Strain Dumas P09257”, disusun sebagai bentuk kontribusi ilmiah di bidang bioinformatika dan pengembangan vaksin berbasis pendekatan imunoinformatika.

Inspirasi penyusunan buku ini berangkat dari urgensi pengembangan vaksin yang lebih efektif dan spesifik dalam menghadapi penyakit menular, salah satunya adalah infeksi virus Varicella Zoster (VZV). Dengan pendekatan in-silico, buku ini mencoba memaparkan proses perancangan vaksin subunit multiepitop berbasis data molekuler dan bioinformatika yang terintegrasi, menggunakan strain Dumas sebagai model utama. Harapannya, buku ini dapat menjadi referensi penting bagi para peneliti, akademisi, dan mahasiswa yang tertarik pada bidang imunologi komputasi, vaksinologi, dan bioinformatika.

Terima kasih juga kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral maupun teknis sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun dari pembaca sangat diharapkan demi perbaikan dan penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan menjadi sumbangsih nyata dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya dalam bidang bioinformatika dan pengembangan vaksin.

Tasikmalaya, April 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
DAFTAR ISI	II
BAB I URGENSI DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER BERBASIS IMUNOINFORMATIKA	1
BAB II DASAR TEORI DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER BERBASIS BIOINFORMATIKA	4
A. Varicella	4
B. Fondasi Vaksinasi Modern Berbasis Komputasi: Immunologi, Imunoinformatika, dan Bioinformatika	6
1. Strain Dumas	9
2. Toll-Like Receptor 3 (TLR3)	10
3. 50S Ribosomal Protein L7/L12	10
4. Major Histocompatibility Complex-1 (MHC-I)	11
5. Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II)	11
6. Aplikasi yang Digunakan	12
BAB III STRATEGI DAN TAHAPAN DESAIN VAKSIN	25
A. Diagram Alir Desain Vaksin	25
B. Metodologi Bioinformatika dan Immunoinformatika	27
BAB IV ANALISIS BIOINFORMATIKA DAN DESAIN VAKSIN EPITOPE VZV STRAIN DUMAS	33
A. Pencarian Data Protein	33
B. Prediksi Antigenitas dan Pemilihan Skuens Protein	33
C. Prediksi Epitop Sel T	34
D. Prediksi Epitop Sel B	55
E. Prediksi Population Coverage	59
F. Kontruksi Vaksin dan Visualisasi 3D Desain Vaksin	60
G. Analisis Struktur Primer, Sekunder, Tersier dan Validasi	61
H. Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun	64
I. Simulasi Dinamika Molekuler	66
J. Evaluasi dan Penilaian Immunogenisitas Desain Vaksin	68

BAB V TANTANGAN DAN ARAH MASA DEPAN IMUNOINFORMATIKA	
DALAM DESAIN VAKSIN VZV	70
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN – LAMPIRAN	79

BAB I

Urgensi Desain Vaksin Varicella Zoster Berbasis Imunoinformatika

Vaksinasi merupakan salah satu intervensi kesehatan masyarakat paling efektif dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit menular. Namun, dalam dekade terakhir, tantangan global terhadap efektivitas vaksin semakin kompleks. Mutasi virus yang cepat, ketimpangan distribusi vaksin antar negara, serta munculnya keraguan masyarakat terhadap keamanan vaksin menjadi isu krusial yang harus ditangani secara ilmiah. Contohnya, pada tahun 2022, cakupan vaksinasi global mengalami penurunan signifikan akibat pandemi COVID-19, yang juga menyebabkan terhambatnya vaksinasi rutin untuk penyakit seperti campak, polio, dan varicella zoster. WHO mencatat lebih dari 25 juta anak tidak mendapatkan imunisasi dasar pada tahun tersebut, angka tertinggi sejak 2009. Di sisi lain, pendekatan berbasis bioinformatika seperti imunoinformatika dinilai dapat mempercepat penemuan vaksin generasi baru dengan efisiensi tinggi, keamanan lebih baik, dan respons imun yang lebih spesifik, terutama untuk virus-virus dengan tingkat mutasi tinggi seperti VZV (WHO, 2023; Orenstein & Ahmed, 2017).

Virus ialah makhluk hidup berukuran sangat kecil (mikroskopis) penyebab penyakit atau bisa disebut patogen yang hanya dapat tumbuh sendiri karena tidak memiliki struktur seluler yang diperlukan. Virus memiliki kemampuan untuk menginfeksi semua bentuk kehidupan, termasuk manusia, hewan, bakteri, dan archaea. Untuk mengidentifikasi virus yang menginfeksi eukariotik (sel dengan inti sel yang jelas), biasanya dilakukan isolasi terhadap virus (O'Brien & Nolan, 2019).

Varicella Zoster Virus ini merupakan virus herpes terhadap manusia, yang menjadi penyebab isu kesehatan terbesar di seluruh dunia karena manifestasi klinis ganda varicella dan herpes zoster. Virus yang sangat menular ini ditularkan terutama melalui penularan *droplet* dan kontak langsung (Lee et al., 2020). Infeksi pertama atau biasa disebut infeksi primer terjadi pada tahap laten di dalam sel saraf ganglion. Selama periode ini, virus tidak berkembang biak dan tidak ada masalah saraf yang muncul. Namun, ketika virus aktif kembali, virus mulai berkembang biak dan dapat menyebabkan herpes zoster pada sel saraf di sekitarnya (pada jaringan di dekat neuron yang terlibat). Aktivitas virus ini menimbulkan peradangan atau rasa sakit pembengkakan dan bisa menyebabkan kerusakan saraf yang berlangsung lama dapat disebut neuralgia pasca herpes (*neuralgia postherpetic*). Virus ini tetap laten di ganglia sensorik dan kemudian menjadi VZV karena penurunan imunitas seluler (CMI)

(akibat penuaan atau kondisi immunosupresif). VZV dapat aktif kembali dan menyebabkan herpes zoster. (Khasana et al., 2023).

Saat ini, kesehatan masyarakat Indonesia ditandai dengan tingginya prevalensi penyakit kolera dan varicella. Informasi mengenai varicella di Indonesia, hanya terdapat dalam bentuk statistik epidemiologi untuk wilayah tertentu. Dengan kasus lebih dari 100 dalam 1.000 anak setiap tahunnya. Akibatnya lebih dari 90% orang terinfeksi sebelum mencapai usia remaja, dan hanya sebagian kecil (5–10%) orang yang tidak terinfeksi (Sinaga, 2020). Herpes zoster terjadi secara tidak teratur (*sporadic*) dalam jangka waktu beberapa tahun. Frekuensi dan tingkat keparahan penyakit ini cenderung meningkat, khususnya pada lansia. Melebihi setengah kasus dilaporkan dialami oleh lansia di atas 60 tahun, dan sebagian besar komplikasi muncul pada kelompok usia ini. Peristiwa ini juga dapat menimpa anak-anak dan individu dewasa. Jika terjadi pada bayi, kemungkinan ada kaitannya dengan cacar air pada ibu saat hamil. Kejadian herpes zoster rata-rata, wanita memiliki tingkat ketidakmampuan dan angka kematian yang lebih tinggi daripada pria (Panonsih et al., 2024).

Dalam penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Amin Rani et al., (2023) Virus Varicella Zoster (VZV) dalam penelitian tersebut dilakukan beberapa pendekatan untuk mengembangkan vaksin melawan Virus Varicella Zoster (VZV). Perancangan dan pengembangan vaksin peptida berbasis imunoinformatika dan dinamika yang canggih, telah mengembangkan kandidat vaksin subunit multiepitop polivalen. Menyoroti subunit vaksin polivalen multiepitop yang menargetkan glikoprotein pada strain Oka dan Dumas. Teridentifikasi glikoprotein yang penting untuk infeksi virus. Identifikasi epitop T sitotoksik (CTL), T pembantu (HTL), dan sel B linier (LBL) merupakan hasil pemetaan epitop. Dengan penggunaan imunostimulus yang kuat, melakukan konstruksi vaksin yang menunjukkan antigenisitas tinggi, stabilitas, kelarutan, dan kompatibilitas dengan *Tolllike receptor* (TLR). Penelitian ini penting untuk memastikan efektivitas dan potensi vaksin untuk mendukung VZV.

Mengintegrasikan imunoinformatika dan dinamika molekul sangat penting bagi perancangan vaksin rekombinan. Strategi ini melibatkan studi komputasi. Dalam hal tersebut, strain Dumas merupakan salah isolat awal dari VZV yang digunakan untuk menentukan urutan genetik lengkap virus. Memainkan peran yang lebih maju dalam pemetaan epitop, dengan fokus pada protein virus. Strain Dumas mengandung glikoprotein B, yang merupakan antigen utama dalam respon imun terhadap VZV. Glikoprotein B berperan penting dalam infeksi virus dan mengikat sel inang, serta menjadi target untuk vaksin dan imunoterapi (Bateman et al., 2021). Strain Dumas merupakan salah satu isolat VZV pertama yang digunakan untuk menentukan struktur genetik

virus. Ini merupakan referensi penting untuk penelitian virologi dan pengembangan vaksin.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, terdapat beberapa masalah yang perlu ditangani dalam pengembangan vaksin untuk virus varicella zoster (VZV) strain Dumas: (1) Virus varicella zoster (VZV) strain Dumas memiliki struktur protein yang kompleks, sehingga diperlukan analisis yang spesifik untuk pengembangan vaksin; (2) Untuk mengetahui imunogenisitas protein, perlu dilakukan identifikasi interaksi antara epitop virus varicella zoster dengan protein target TLR-3, MHC I, dan II; dan (3) Saat ini belum ada penelitian komprehensif menggunakan metode *in-silico* yang meneliti interaksi antara epitop virus varicella zoster strain Dumas dengan protein TLR-3, MHC I, dan II.

Berdasarkan uraian sebelumnya, ada beberapa masalah yang perlu diatasi dalam pengembangan vaksin penelitian ini mengidentifikasi permasalahan diantaranya: (1) Bagaimana hasil identifikasi epitop peptida potensial dari virus varicella zoster strain Dumas menggunakan pendekatan *in-silico*? (2) Bagaimana interaksi molekuler antara epitop peptida virus varicella zoster strain dumas dengan protein targer TLR-3, MHC I dan II? Dan (3) Bagaimana potensi imunogenitas dari epitop peptida terpilih berdasarkan hasil analisis penambatan molekuler?

Selaras dengan perumusan masalah yang telah disampaikan, penelitian ini bertujuan untuk: (1) Mengetahui hasil identifikasi epitop peptida potensial dari virus varicella zoster strain Dumas menggunakan pendekatan *in-silico*; (2) Mengetahui interaksi molekuler antara epitop peptida virus varicella zoster strain Dumas dengan protein targer TLR-3, MHC I dan II; dan (3) Untuk mengetahui potensi imunogenitas dari epitop peptida terpilih berdasarkan hasil analisis penambatan molekuler.

BAB II

Dasar Teori Desain Vaksin Varicella Zoster Berbasis BIOINFORMATIKA

A. Varicella

Varicella ialah kerusakan atau gangguan pada jaringan tubuh manusia dimana disebabkan oleh Virus Varicella Zoster (VZV), sehingga berakibat pada timbulnya kemerahan, bengkak, hingga munculnya bitnik-bintik dan selaput lendir, serta pembentukan vesikel. Human herpes virus-3 (HHV-3) yang lebih sering dikenal sebagai dengan varicella atau cacar air. Kondisi infeksi tersebut dapat menyerang semua orang (Apriani & Saftarina, 2022). Menurut WHO pada tahun 2020, jumlah kasus varicella mulai meningkat jumlah komplikasi bertambah menjadi 4,2 juta, hingga termasuk 4.200 kematian. Rata-rata, wanita memiliki tingkat ketidakmampuan dan tingkat kematian yang lebih besar daripada pria (Murtia Margha & Wardhana, 2021).

Varicella Zoster memasuki tubuh melalui saluran pernafasan bagian atas dan bawah (osofaring), menyebabkan virus yang berkembang biak melalui darah dan cairan di paru-paru dan usus (viremia pertama). Virus dapat menyebabkan masalah yang tidak spesifik. Selanjutnya, virus muncul kembali melalui darah pembuluh (viremia kedua), menginfeksi setiap bagian tubuh, terutama kulit dan mukosa (Gershon et al., 2015).

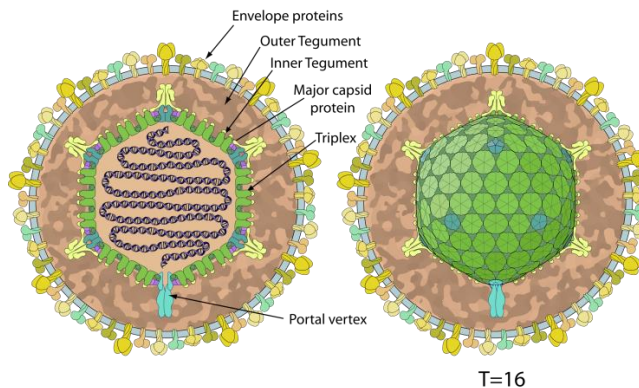
Kesehatan masyarakat Indonesia ditandai dengan tingginya prevalensi penyakit kolera dan varicella. Pada tahun 1958, varicella atau dapat dikenal cacar air tiba di Indonesia melalui Singapura dan menyebar ke seluruh negeri, sehingga pemerintah Belanda saat itu melakukan beberapa tindakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat, seperti memberikan pendidikan dan dukungan (Ayoade, 2022). Di Indonesia, istilah “cacar air” biasanya digunakan untuk menggambarkan varicella. Varicella adalah infeksi primer yang pertama kali dapat menginfeksi seseorang. Virus varicella zoster menunjukkan reaktivitas yang mengakibatkan infeksi terulang, setelah itu disebut sebagai cacar air (Ayoade, 2022). Cacar air merupakan penyakit yang paling umum selain itu, varicella juga bisa menyebabkan infeksi sekunder atau infeksi lain. Infeksi varicella memiliki kemungkinan tinggi untuk dapat kambuh. Prevalensi infeksi ini meningkat, dengan 86% anak-anak berusia 6-11 tahun dan 99,9% individu dewasa berusia 40 tahun ke atas mengalaminya (Baljic, 2012). Secara khusus, hal ini berhubungan dengan munculnya luka berisi cairan pada satu sisi tubuh yang disebabkan oleh ganglion dermal (Avizena Ilhami et al., 2024). Ganglia menjadi nekrotik dan mengalami pendarahan ketika VZV reaktif. Protein VZV ditemukan pada sel saraf (neuron) dan sel lainnya (sel non-neuron).

Ganglionitis ditandai dengan peningkatan regulasi MHC kelas I dan II serta infiltrasi sel CD4+ dan CD8+ pada sel T49–51. CD8+ & Ganglionitis Setelah zoster, infiltrasi sel T dapat terjadi terdeteksi (Gershon et al., 2015).

Informasi mengenai varicella di Indonesia, hanya terdapat dalam bentuk statistik epidemiologi untuk wilayah tertentu. Dengan kasus lebih dari 100 dalam 1.000 anak setiap tahunnya. Akibatnya lebih dari 90% orang terinfeksi sebelum mencapai usia remaja, dan hanya sebagian kecil (5–10%) orang yang tidak terinfeksi (Sinaga, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Indah Setiyani Ulum et al., (2023) di Tamalanrea Jaya Makassar terdapat 45 anak penderita varicella dengan usia di bawah 10 tahun (64,4%) pada tahun 2022, dengan prevalensi penyakit tersebut lebih tinggi daripada tahun 2020 (37,8%). Jenis pengobatan yang paling umum diterapkan diantaranya antivirus dan antipiretik (46,7%), meningkatnya kasus cacar air pada anak salah satunya diikuti dengan jumlah vaksinasi yang rendah (Muthmainnah et al., 2022).

Insiden cacar air, di negara Barat di pengaruhi oleh kondisi iklim. Musim panas adalah musim yang biasanya terjadi varicella (Avizena Ilhami et al., 2024). Angka kejadian di negara Eropa menurut Gabutti et al., (2019) Sebelum vaksinasi diterapkan, angka kejadian tahunan cacar air dengan 7,05 juta penduduk (Yunani) dan 16,1 juta penduduk (Belanda). Untuk setiap 100.000 anak yang lahir di Amerika, terdapat antara 3,1 dan 3,5 juta kasus yang dilaporkan setiap tahunnya. Varicella dapat mengidentifikasi semua anak, termasuk bayi baru lahir, 90% kasus mencakup anak-anak berusia 5 hingga 9 tahun (Muthmainnah et al., 2022). Penularan cacar air juga lebih sering terjadi di daerah tropis dengan angka kejadian lebih tinggi seperti di Sri Lanka, di mana rata-rata usia terinfeksi adalah 14,5 tahun (Sinaga, 2020). Perbedaan penyebaran penyakit di udara antara daerah perkotaan dan pedesaan mungkin terdapat kaitannya dengan VZV, seperti terhambatnya (inaktivasi) virus karena polusi atau factor lain yang bisa meningkatkan risiko penularan (Gabutti et al., 2019)

Kliegman RM mengatakan dalam *Nelson Essentials of Pediatrics*, edisi ke-5, bahwa virus ini ditemukan untuk pertama kalinya pada tahun 1956, dan manusia menjadi satu-satunya tempat berkembang biak virus ini (reservoir). Semua usia yang sering menderita diantaranya mereka yang lebih tua, dengan prevalensi sekitar 90%. Bahkan anak-anak dan remaja dengan tingkat kejadian pada rentang 65-86%, dengan waktu penularan 24-48 jam sebelum dan 3-7 hari setelah gejala penyakit muncul (Kurniawan et al., 2019). Berikut adalah gambaran struktur virus Varicella Zoster (VZV), tertera dalam Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur virus Varicella Zoster (VZV)
(Putri Dwi, 2022)

B. Fondasi Vaksinasi Modern Berbasis Komputasi: Immunologi, Immunoinformatika, dan Bioinformatika

Dalam tubuh manusia, sistem imun bekerja layaknya pasukan elit yang siaga 24 jam menjaga tubuh dari serangan berbagai agen asing—virus, bakteri, dan partikel berbahaya lain. Ilmu yang mempelajari mekanisme perlindungan kompleks ini disebut imunologi. Sistem imun tidak hanya mengenali dan menghancurkan patogen yang masuk, tetapi juga memiliki kemampuan untuk mengingatnya melalui pembentukan memori imun. Inilah dasar dari prinsip vaksinasi: melatih tubuh mengenali patogen tanpa harus mengalami penyakit terlebih dahulu (Flower et al., 2010).

Namun, dalam dunia nyata, pengembangan vaksin tidaklah sederhana. Merancang vaksin yang aman, efektif, dan cepat diproduksi memerlukan pemahaman mendalam tentang struktur virus, cara sistem imun meresponsnya, serta kemampuan untuk memprediksi kemungkinan mutasi dan efek samping. Proses ini sangat kompleks jika hanya dilakukan dengan pendekatan eksperimental di laboratorium. Oleh karena itu, muncul kebutuhan akan pendekatan baru yang lebih efisien—di sinilah peran bioinformatika dan imunoinformatika menjadi sangat krusial (Rappuoli et al., 2019).

Bioinformatika merupakan cabang ilmu interdisipliner yang menggabungkan biologi, ilmu komputer, matematika, dan statistik untuk menganalisis dan mengelola data biologis skala besar. Dalam konteks vaksin, bioinformatika digunakan untuk mengidentifikasi sekuens genetik virus, menyusun struktur protein target, serta mengelola jutaan informasi tentang interaksi molekuler. Misalnya, dengan menggunakan database seperti NCBI dan UniProt, peneliti dapat menelusuri protein dari virus tertentu dan mengevaluasi karakteristik struktural dan fungsionalnya dalam hitungan detik. Bioinformatika telah menjadi tulang punggung dari banyak inovasi di bidang bioteknologi dan pengobatan presisi (National Human Genome Research Institute, 2023).

Bioinformatika, yang berkaitan dengan genetika dan genomik, adalah cabang ilmu yang memanfaatkan teknologi komputer dalam pengumpulan, penyimpanan, analisis dan distribusi data biologi, seperti urutan DNA dan asam amino atau penjelasan tentang urutan tersebut. Para ilmuwan dan dokter menggunakan database yang mengatur dan mengindeks informasi biologi untuk menambah pengetahuan tentang Kesehatan dan gangguan penyakit, dalam kasus tertentu, sebagai bagian dari perawatan medis (Oluwagbemi et al., 2022). Menurut *National Human Genome – research Institute* (2023) Bioinformatika dalam penelitian biologi dapat dibandingkan dengan analisis data di era informasi dan internet. Sebelumnya, tujuan utama adalah memperoleh informasi. Kesulitan dalam memahami DNA telah berkurang secara signifikan. Pertanyaannya adalah bagaimana memahami dan menerapkan informasi yang telah dikumpulkan. Karena volume data yang besar, baik Anda mencari informasi saat menjelajahi web atau interaksi manusia, metode berbasis komputer adalah pilihan dasar. Pada akhirnya, bioinformatika yang bekerja dengan genom manusia bertujuan untuk memberikan pengetahuan praktis tentang kesehatan manusia dan biologi dengan segala kompleksitasnya.

Imunoinformatika merupakan bidang multidisiplin yang mencakup beberapa bidang studi, termasuk bioinformatika dan imunologi. Imunoinformatika berkembang dengan tujuan meningkatkan akses terhadap data genom, yaitu IEDB. Cara ini dapat membantu produksi peptida vaksin, yang terdiri dari antigen minor (8-15 asam amino) yang dapat merangsang sistem kekebalan tubuh. Jika dibandingkan dengan vaksin konvensional, vaksin peptida memiliki keunggulan dalam hal keakuratan diagnosis penyakit, kemampuan produksi, serta efisiensi biaya. (Taupiqurrohman et al., 2016).

Chatanaka et al., (2022) mengatakan bahwa imunoinformatika, disiplin ilmu yang menggabungkan imunologi dengan ilmu komputer, memiliki potensi untuk meningkatkan produktivitas penelitian dan manajemen penyakit secara signifikan. Imunoinformatika adalah cabang khusus dari bioinformatika yang memanfaatkan berbagai macam metode komputasi, matematika, dan statistik untuk lebih memahami dan memberikan interpretasi yang bermakna terhadap masalah imunologi. Dengan berkembangnya genomik, teknik imunoinformatika telah banyak digunakan dalam penulisan gen MHC, identifikasi epitop, dan analisis epitop untuk memprediksi alergi dan reaktivitas, memantau penyakit, dan mensimulasikan respons imun terhadap penyakit.

Lebih lanjut, imunoinformatika adalah cabang khusus dari bioinformatika yang fokus pada aplikasi teknologi informasi dalam memahami sistem imun dan mengembangkan solusi imunologis. Salah satu fungsi utama imunoinformatika adalah dalam desain vaksin berbasis peptida, yang kini menjadi tren dalam pengembangan vaksin generasi baru. Alih-alih

menyuntikkan virus hidup yang dilemahkan atau dimatikan seperti dalam vaksin konvensional, vaksin peptida hanya mengandung bagian kecil dari protein virus—disebut epitop—yang mampu merangsang sistem imun (Flower et al., 2010).

Melalui berbagai web server seperti VaxiJen, NetCTL, IEDB, hingga HDOCK, imunoinformatika memungkinkan peneliti untuk memprediksi epitop yang memiliki kemampuan antigenik tinggi, afinitas kuat terhadap molekul MHC, serta aman dan tidak menyebabkan alergi. Setelah itu, epitop tersebut diuji lebih lanjut melalui simulasi penambatan molekuler (molecular docking) dan simulasi dinamika molekul (molecular dynamics) untuk mengevaluasi kestabilan interaksi dan prediksi respon imun tubuh terhadap kandidat vaksin. Tahapan-tahapan ini yang dulunya memerlukan waktu bertahun-tahun dan biaya laboratorium yang sangat besar, kini bisa dilakukan secara *in silico* dalam waktu jauh lebih cepat (Parvizpour, et al., 2020).

Penerapan imunoinformatika tidak hanya mempercepat penemuan vaksin, tetapi juga memungkinkan pengembangan vaksin yang lebih personal dan spesifik terhadap populasi tertentu. Misalnya, dengan memanfaatkan informasi alel HLA yang umum pada penduduk Indonesia, vaksin yang dikembangkan bisa lebih cocok secara imunogenetik bagi masyarakat lokal, sehingga efektivitas dan cakupan imunisasinya meningkat. Inilah yang disebut sebagai pendekatan *population-specific vaccine design*, sebuah konsep revolusioner yang lahir dari kolaborasi imunologi dan informatika (Parvizpour, et al., 2020).

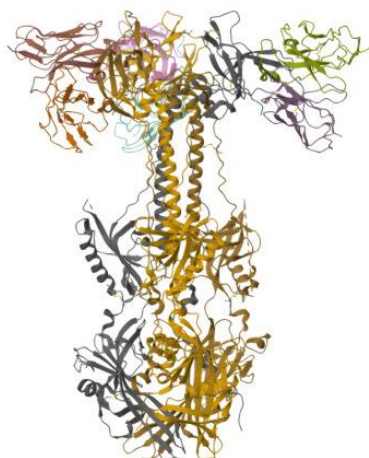
Tak kalah penting, pendekatan ini juga menjawab tantangan besar dalam era modern—yaitu kecepatan adaptasi virus akibat mutasi genetik. Virus seperti SARS-CoV-2, Influenza, dan Varicella Zoster memiliki kemampuan bermutasi cepat, yang membuat vaksin konvensional rentan menjadi tidak efektif dalam waktu singkat. Imunoinformatika memungkinkan pemantauan mutasi secara real-time dan perancangan ulang vaksin yang lebih responsif terhadap dinamika virus di lapangan (Rappuoli et al., 2019).

Dengan semua manfaat tersebut, integrasi imunologi, bioinformatika, dan imunoinformatika telah membawa paradigma baru dalam riset vaksin. Dari pemahaman mendalam tentang respon imun, pemetaan struktur protein, hingga prediksi potensi imunogenik epitop, semua kini bisa dilakukan melalui pendekatan komputasional yang terukur dan efisien. Buku ini hadir sebagai kontribusi kecil dalam gerakan besar menuju vaksinasi modern berbasis sains digital, dan diharapkan mampu menginspirasi peneliti muda untuk menjelajahi potensi besar imunoinformatika dalam menghadapi tantangan kesehatan global masa depan (Flower et al., 2010).

1. Strain Dumas

Strain Dumas merupakan salah satu isolat VZV pertama yang digunakan untuk menentukan struktur genetik virus. Ini merupakan referensi penting untuk penelitian virologi dan pengembangan vaksin. Genom Dumas terdiri dari 125.000 pasangan basa dan memiliki 70 kerangka baca terbuka (ORF) (Amin Rani et al., 2023). Menurut Bateman et al., (2021) strain Dumas memainkan peran yang lebih maju dalam pemetaan epitop, dengan fokus pada protein virus. Strain Dumas mengandung glikoprotein B, yang merupakan antigen utama dalam respon imun terhadap VZV. Glikoprotein B berperan penting dalam infeksi virus dan mengikat sel inang, serta menjadi target untuk vaksin dan imunoterapi. Protein target dari galur yang dipilih di hasilkan dalam format FASTA berdasarkan basis data UniProt kemudian melihat antigenitasnya. Strain Dumas juga terlihat pada genotipe E VZV. Genotipe ini berbeda dari genotipe lain (seperti A dan B), yang mengakibatkan variasi pada karakteristik genetik dan biologis. Dibandingkan dengan genotipe lain, genotipe E semakin umum pada beberapa populasi dan mungkin berbeda dalam kemampuannya untuk melawan infeksi atau merespons vaksin (Amin Rani et al., 2023).

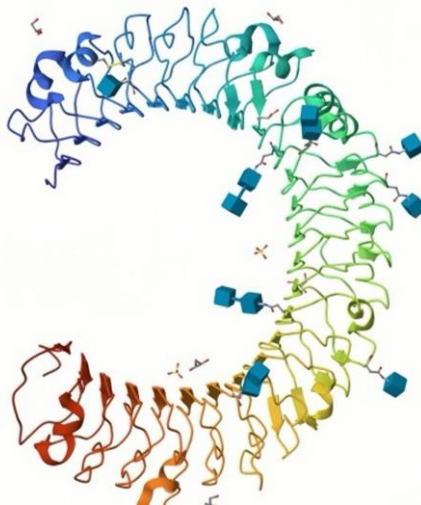
Dalam penelitian Alain Jacquet, et al (1998) ditemukan glikoprotein B dapat mengurangi replikasi virus. terbukti menghambat pembentukan plak VZV hingga 70% pada 40 menit awal penyerapan. Meskipun demikian, temuan peneliti menunjukkan bahwa glikoprotein B dapat berikatan dengan glikoprotein C, atau glikoprotein lain yang ditemukan pada permukaan virus, untuk membentuk HSPG serupa. Adapun struktur protein reseptor varicella zoster virus (VZV) strain Dumas amplop glikoprotein B P09257 yang digunakan berasal dari RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/6VN1>) tertera dalam Gambar 2.2.



Gambar 2.2 PDB ID 6VN1 Struktur Protein Reseptor Varicella Zoster Virus P09257 RCSB-PDB, <https://www.rcsb.org/structure/6VN1>

2. Toll-Like Receptor 3 (TLR3)

Toll-Like Receptor 3 (TLR3) adalah anggota keluarga TLR yang memediasi produksi interferon tipe I (IFN), sitokin proinflamasi, dan kemokin, yang semuanya berkontribusi terhadap respons antivirus. Penelitian menunjukkan bahwa, tidak seperti anggota keluarga TLR lainnya, *Toll-Like Receptor 3* (TLR3) adalah sensor RNA unik yang sangat bergantung pada IFN- β (TRIF) dan memiliki domain *Toll-interleukin-1 receptor* (TIR) (Angues & Bustos, 2023). Selain itu, *Toll-Like Receptor* (TLR) berperan penting dalam mengaktifkan respon imun selama infeksi. TLR3 terutama terdiri dari karbohidrat, kecuali glikosilasi, yang menunjukkan potensinya untuk mengikat ligan dan oligomerisasi. Residu permukaan yang sangat terkonservasi dan penyisipan LRR spesifik TLR3 membentuk homodimer dalam kristal, dan dua patch residu menghasilkan positif dan penyisipan kedua akan menyediakan situs pengikatan yang ada untuk RNA beruntai ganda. *Toll-Like Receptor 3* (TLR3) dapat diakses melalui RCSB-PDB. Adapun struktur dari IZIW yang diperoleh pada web RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1ZIW>) disajikan dalam Gambar. 2.3.



Gambar 2.3 PDB ID 1ZIW Struktur Toll-Like Receptor 3 (TLR3)
RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1ZIW>)

3. 50S Ribosomal Protein L7/L12

Menurut RCSB-PDB (2023), 50S Ribosomal Protein L7/L12 berasal dari bakteri *Escherichia coli*. Protein dipelajari dengan baik dalam sintesis protein kompleks ribonuklioprotein, dengan protein pertama yang diisolasi dari partikel ribosom 50S adalah L7/L12, yang memainkan peran penting dalam biosintesis. Rekombinasi subunit vaksin adalah satu-satunya terapi pencegahan yang dapat meningkatkan aktivitas vaksin. Secara fungsional, protein ribosom L7/L12 merupakan ribosom 50S yang dikodekan oleh gen 50S Ribosomal Protein L7/L12 dapat diakses melalui Uniprot ID P0A7K2 (Huy et al., 2021).

4. Major Histocompatibility Complex-1 (MHC-I)

Major histocompatibility complex (MHC) Kelas I adalah glikoprotein yang mengenali dan mengangkut peptida ke permukaan sel T. MHC-I memiliki fungsi utama mengenai virus dan sel dimana mengalami perubahan (Mahendra, 2012). (Janeway, 2001) dalam buku yang berjudul "*Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition.*" Peranan MHC ialah mengidentifikasi fragmen peptida dari patogen serta membantu pengenalannya oleh sel T yang sesuai. Sebagai respon, sel setelah terinfeksi virus akan dihancurkan, kemudian makrofag diaktifkan supaya dapat menghilangkan bakteri intraseluler, serta sel B diaktifkan supaya dapat menghasilkan antibodi guna menghancurkan bahkan menetralkan patogen ekstraseluler. Selain itu, terdapat mekanisme penyaringan efektif dalam meningkatkan efektivitas patogen apa pun yang telah berubah menjadi rupa dan dikenali oleh molekul MHC.

MHC manusia mengkode molekul *Human Leukocyte Antigen* (HLA) *class* I (HLA-A, -B, dan -C) dan kelas II (HLA-DR, -DQ, dan -DP) yang saat ini berperan penting dalam regulasi sistem imun. Molekul HLA kelas I dan II mengantarkan peptida ke sel T CD8+ dan CD4+. Area pengikatan peptida pada molekul HLA penting untuk menentukan antigen suatu virus, yang pada akhirnya akan dikirimkan ke sel T oleh setiap molekul HLA (Mahendra, 2012). Adapun alel HLA yang digunakan pada penambatan desain vaksin ialah HLA-A 11*01 PDB ID 1X7Q dengan struktur tertera dalam Gambar 2.4.



Gambar 2.4 PDB ID 1X7Q Struktur Alel HLA -A 11*01
RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1X7Q>)

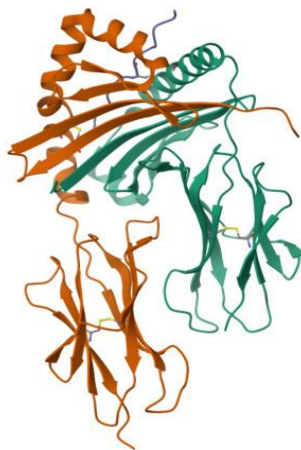
5. Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II)

Presentasi peptida oleh *Major Histocompatibility Complex-II* (MHC-II) hal ini sangat penting untuk fungsi sel T CD4+. HLA-DM ditemukan di membran endosom dan mengatur repertoar peptida MHC kelas II, yang baru ditemukan sebelum kematian. HLA-DM memastikan bahwa molekul MHC kelas II mengenali

peptida berafinitas tinggi dengan mengidentifikasi kompleks glikopeptida MHC kelas II yang tidak stabil. (Schulze et al., 2013). MHC-II memiliki tiga gen untuk HLA α dan β , yang dikenal sebagai HLA-DR, -DP, dan -DQ. Namun, kompleks HLA-DR sering kali mengandung gen β tambahan yang dapat berinteraksi dengan DR α . Artinya ketiga set gen ini dapat menghasilkan empat molekul MHC kelas II yang berbeda. Molekul MHC kelas I dan kelas II dapat mengangkut peptida ke kelas T, namun setiap protein memiliki jenis peptida yang berbeda (Santoso & Sidarta, 2021).

MHC I dan MHC II berperan sebagai antigen dan berkontribusi pada subset sel T yang berbeda. MHC I akan meningkatkan jumlah sel T CD8+, sedangkan MHC II akan meningkatkan jumlah sel CD4+. Aktivasi sel T CD8+ akan mengakibatkan berkembangnya sistem imun yang bersifat antigen spesifik dan sitotoksik. Dalam kasus lain, aktivasi CD4+ dapat mengubah sel B naif menjadi sel B memori. Kedua imunokompleks tersebut kemudian akan mengekstrak protein S dan mRNA dari vaksin menggunakan antibodi. (Ananda & Paujiah, 2021).

Adapun menurut Syakuran (2020) PDB ID yang bisa digunakan untuk reseptor ini yaitu 4I5B yang diperoleh dari RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/4I5B>) dengan struktur pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 PDB ID 4I5B Struktur Alel HLA-DR1
RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/structure/4I5B>)

6. Aplikasi yang Digunakan

Notepad

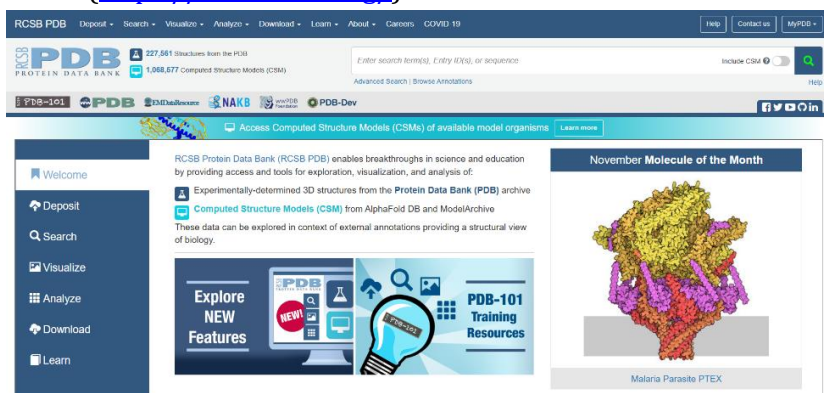
Notepad adalah alat sederhana untuk melihat, mengedit, dan mencari dokumen teks. Karena menyertakan editor yang cepat dan mudah digunakan, notepad memerankan komponen berupa *Scintilla* sehingga dapat menghasilkan sebuah teks bahkan kode dalam berbagai bahasa

program di sistem operasi Microsoft Windows. Terakhir, notepad adalah salah satu contoh aplikasi edit dalam bentuk teks (Prasasty & Istyastono, 2019).

Web Server dan Database

a. RSCB-PDB

Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB, [rcsb.org](https://www.rcsb.org/)), pusat data AS untuk arsip PDB global, melayani ribuan Penyimpan Data di Amerika dan Oseania dan menyediakan akses gratis dan terbuka ke data struktur makromolekul 3D terhadap 1 juta konsumen di seluruh dunia. Pengumpulan data PDB meliputi biologi struktur menggunakan kristalografi makromolekul, spektroskopi resonansi magnetik inti, dan mikroskop elektron tiga dimensi. Pengguna data PDB meliputi peneliti, siswa, dan guru yang mempelajari biologi, biomedis, bioteknologi, dan energi. Reorganisasi kegiatan PDB RCSB baru-baru ini menjadi layanan terintegrasi dan saling bergantung dijelaskan secara rinci, bersama dengan alat dan sumber daya yang ditambahkan selama 2 tahun terakhir ke portal online PDB RCSB untuk mendukung “Pandangan Struktural Biologi”. Selain itu, memberikan akses informasi berupa struktur makromolekul tiga dimensi (3D) (misalnya protein dan asam nukleat) dan molekul kecil (misalnya inhibitor, obat, dan kofaktor) di Bank Data Protein (PDB) (Burley et al., 2019). Dapat diakses melalui *web server* (<https://www.rcsb.org/>) tertera dalam Gambar 2.6.



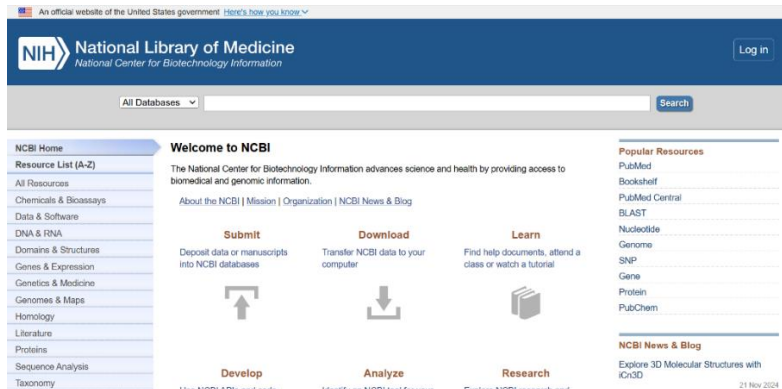
Gambar 2.6 Tampilan *Website* RSCB-PDB

RCSB-PDB (<https://www.rcsb.org/>)

b. NCBI

NCBI *Resource Coordinators*, Pusat Informasi Bioteknologi Nasional (NCBI) menyediakan sumber daya online yang luas untuk informasi dan data biologi, termasuk database asam nukleat GenBank dan PubMed untuk publikasi jurnal. 15 Informasi yang dapat diakses mencakup data genom,

data genom manusia, varian virus, OSIRIS, dan PubChem. Semua sumber daya ini dapat diakses melalui *website* NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) tertera dalam Gambar 2.7.

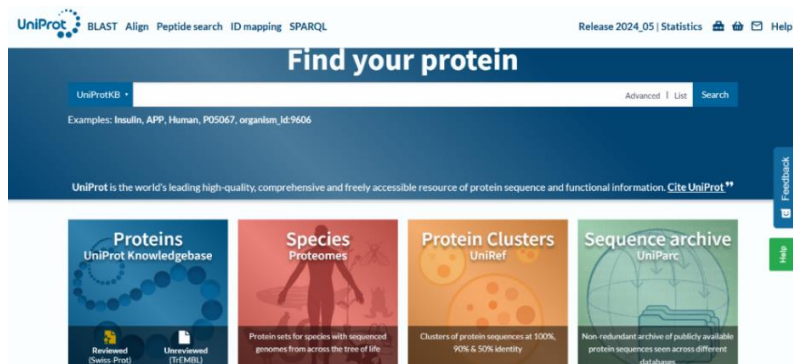


Gambar 2.7 Tampilan *website* NCBI
NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

c. UniProt

Data UniProt berperan dalam mendukung penelitian biologi dan biomedis melalui informasi menyeluruh tentang struktur protein yang teridentifikasi dan fungsi-fungsinya yang telah diuji secara eksperimen. Basis Pengetahuan UniProt (UniProtKB) menggabungkan entri UniProtKB/Swiss Prot yang diterbitkan sebelumnya oleh para ahli biokimia dengan entri UniProtKB/TrEMBL yang diterbitkan sebelumnya yang secara otomatis diperbarui oleh sistem. UniRef mendasarkan datanya pada berbagai tingkat identitas, sementara UniProt *Archive* (UniParc) menyediakan data yang lebih komprehensif, termasuk data yang telah digunakan secara historis.

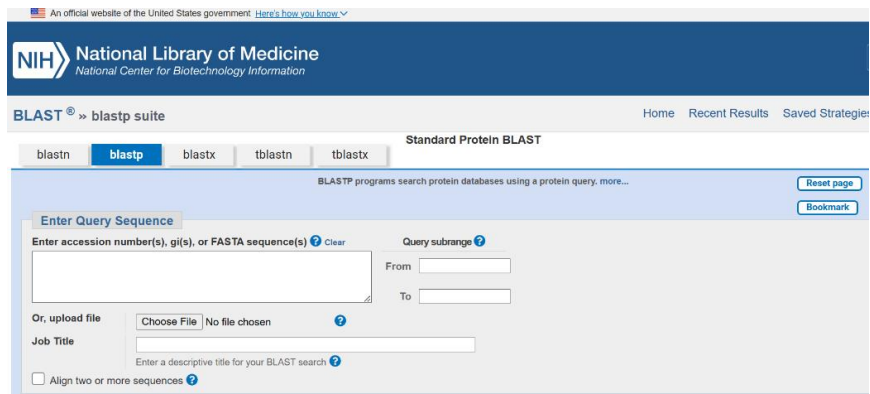
Basis data UniProt (Universal Protein) berisi informasi komprehensif tentang semua rangkaian protein yang telah ditemukan melalui cara eksperimental atau komputasi. Informasi ini dapat digunakan untuk mendukung penelitian biologi dan biomedis (Bateman et al., 2021). Sumber dapat diakses melalui *web server* UniProt (<https://www.uniprot.org/>) tertera dalam Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Tampilan *website* UniProt
UniProt (<https://www.uniprot.org/>)

d. BLASTp

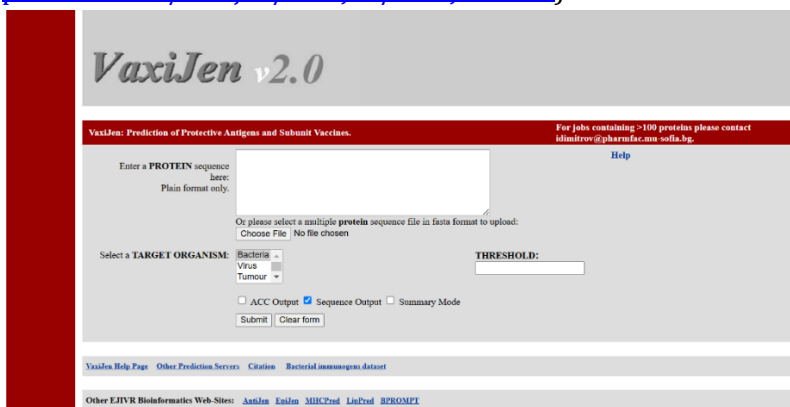
Situs web *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) di *National Center for Biotechnology* (NCBI) ialah *website* yang memiliki peranan utama dalam menemukan hingga menganalisis sekuens. Aplikasi BLAST baru memungkinkan pembelajaran lebih cepat, meningkatkan alat navigasi, memudahkan pembuatan subjek dan laporan, dan meningkatkan utilitas. Buku berjudul “Imunoinformatika: Memprediksi Immunogenisitas Secara *Silico*.” menjelaskan bahwa pemodelan komparatif biasanya dilakukan dengan melakukan 16 perbandingan antara urutan target dan struktur dalam PDB menggunakan BLAST (PSI-BLAST atau BLASTP) untuk mengidentifikasi struktur templat yang sesuai dalam suatu model. Struktur template merupakan suatu *sequence* yang memiliki hubungan signifikan dengan struktur *sequence* target atau penerima. Secara sederhana, alat ini adalah database yang memungkinkan untuk mencari rangkaian protein berdasarkan MHC atau peptida antigenik. BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) mempunyai fungsi untuk menentukan apakah suatu rangkaian mengandung molekul MHC atau tidak. (Boratyn et al., 2013). *Web server* NCBI BLASTp pada halaman (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) tertera dalam Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Tampilan *website* BLASTp pada NCBI
BLASTp NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)

e. VaxiJen 2.0

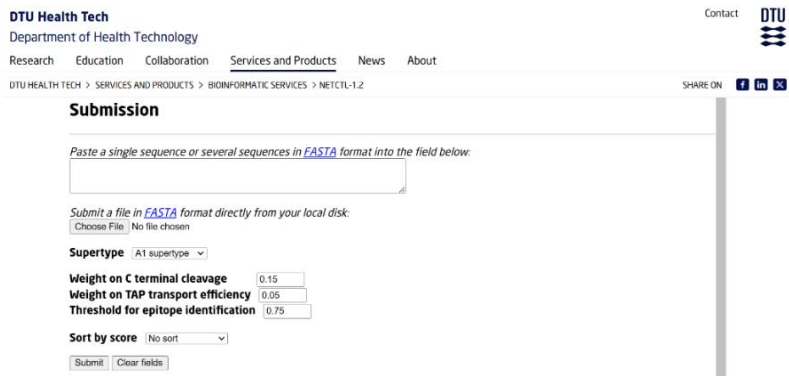
VaxiJen 2.0 ialah *website* pertama, mampu untuk menentukan sekuens tanpa bergantung pada deteksi antigen dari bakteri, virus, dan tumor. Kemampuan model prediktif diuji menggunakan *One-Out Validation* pada training set dan validasi eksternal pada *test set*. *Persentase* validasi internal dan eksternal masing-masing model berkisar antara 70% hingga 89%. Temuan penelitian tersebut mencakup data antigen spesifik dan nonspesifik yang dianalisis menggunakan tingkat kepercayaan 0,5% (Khasana et al., 2023). *Web server* VaxiJen 2.0 dapat diakses melalui halaman web (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) tertera dalam Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Tampilan *website* VaxiJen 2.0
VaxiJen 2.0 (<https://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>)

f. NeCTL 1.2

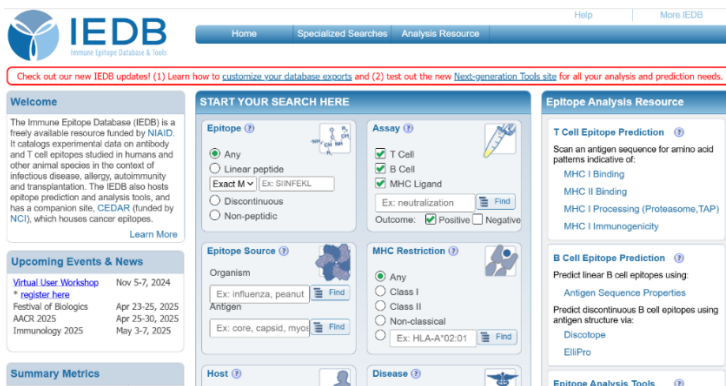
Server NetCTL 1.2 mengidentifikasi epitop CTI manusia (Limfosit T Sitotoksik) di dalam protein tertentu. Pola ini mengurangi integrasi prediksi proteasomal, efisiensi transpor TAP, dan afinitas MHC kelas I untuk membuat prediksi (Larsen et al., 2007). Versi 1.2 merupakan pembaruan dari versi 1.0. Keunggulan versi ini adalah meningkatkan prediksi MHC-1 menjadi 12 *supertype* MIC, termasuk *supertype* A26 dan B39, serta akurasi prediksi MHC-I dan prediksi pengikatan protein. (Tao et al., 2024). *Web server* NeCTL 1.2 dapat diakses melalui halaman web (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/>) tertera dalam Gambar 2.11.

The image shows the web interface of the NetCTL 1.2 server. At the top, there is a header for 'DTU Health Tech' with navigation links for Research, Education, Collaboration, Services and Products, News, and About. The main heading is 'Submission'. Below this, there is a text input field for pasting sequences in FASTA format. There is also a file upload section with a 'Choose File' button and a 'No file chosen' status. Below the file upload, there are several configuration options: 'Supertype' set to 'A1 supertype', 'Weight on C terminal cleavage' set to '0.15', 'Weight on TAP transport efficiency' set to '0.05', and 'Threshold for epitope identification' set to '0.75'. At the bottom, there is a 'Sort by score' dropdown set to 'No sort', and 'Submit' and 'Clear fields' buttons.

Gambar 2.11 Tampilan *website* NetCTL
NetCTL (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/>)

g. IEDBAR

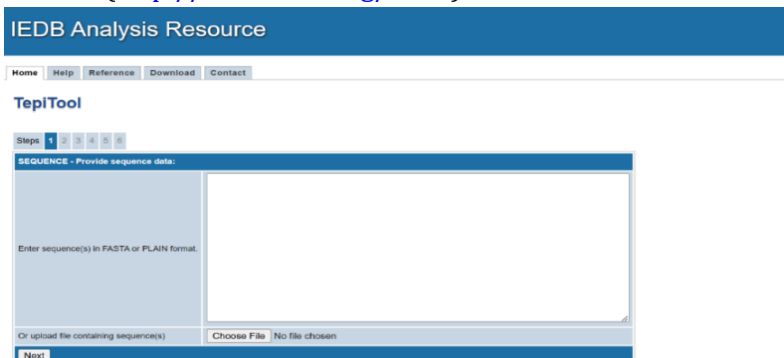
Immune Epitope Database (IEDB) adalah alat yang digunakan untuk membantu dalam prediksi dan analisis epitop. Basis data ini berisi data eksperimen antibodi dan epitop sel T pada primata non-manusia, manusia, dan spesies manusia lainnya dalam konteks alergi, autoimunitas, transplantasi, dan penyakit autoimun. Ini tersedia secara gratis dan dikelola oleh Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular. Server web IEDBAR dapat diakses melalui web (<http://tools.iedb.org/mhci>) tertera dalam Gambar 2.12.



Gambar 2.12 Tampilan *website* IEDBAR
IEDBAR (<https://www.iedb.org/>)

h. Tepitool IEDB

TepiTool adalah bagian dari *Immune Epitope Database* (IEDB). Terdapat beberapa algoritma yang tersedia untuk memprediksi MHC pada berbagai spesies, antara lain manusia, simpanse, sapi, gorila, kera, tikus, dan babi. Protokol ini menyediakan langkah-langkah yang diperlukan untuk menentukan kandidat sel T epitop terbaik menggunakan alat online. Metode 7 digunakan untuk memprediksi epitop sel T CD4 (Paul, 2016) Menurut *IEDB Analysis Resource*, (2023) Metode 7 alel merupakan prediksi berdasarkan median kenaikan konsensus untuk 7 alel DR (DRB1 07:01. DRB1 03:01, DRB1 15:01, DRB3 02:02, DRB3*01:01. DRBS 01.01. DRB4 01: 01). Peptida dengan median peningkatan konsensus $\leq 20,0$ dipilih sebagai prediktor terbaik. Database ini dapat diakses secara bebas melalui *website* (<http://tools.iedb.org/mhci>) tertera dalam Gambar 2.13.



Gambar 2.13 Tampilan *website* Tepitool IEDB
Tepitool IEDB (<http://tools.iedb.org/tepitool/>)

i. HDOCK

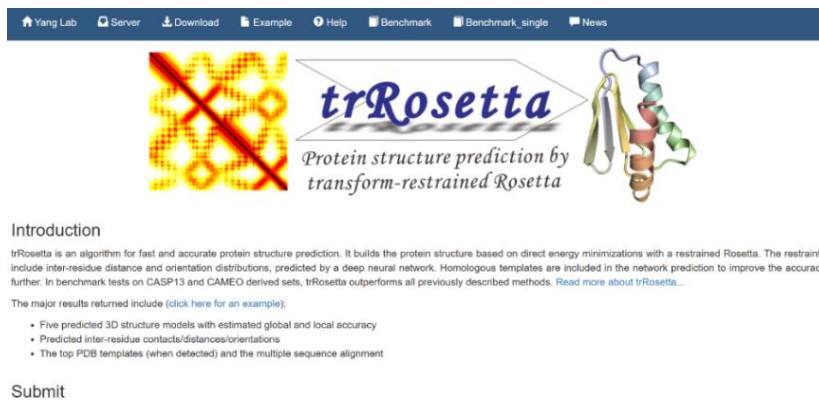
Docking berdasarkan algoritma hibrida *template-based modelling* dan *docking bebas ab initio* untuk penambatan protein-protein dan protein DNA/RNA ialah kegunaan dari HDOCK (Weng et al., 2019). HDOCK adalah

server yang menyediakan layanan homologi yang sangat terintegrasi, pemodelan berbasis template, prediksi struktur, *docking* makromolekul, pengambilan informasi biologis, dan alat manajemen *docking* protein. Dengan informasi masukan, seperti urutan asam amino atau struktur protein Bank Data Protein untuk reseptor molekuler dan ligan, server secara otomatis menentukan interaksi menggunakan algoritma *docking hybrid*, baik pemodelan berbasis *template* atau *docking* bebas *template* (Yan et al., 2017). *Web server* HDock dapat diakses melalui laman web (<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>) tertera dalam Gambar 2.14.

Gambar 2.14 Tampilan *website* HDock
HDock (<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>)

j. trRosetta

Platform berbasis web untuk menentukan struktur protein dengan cepat dan akurat, didukung oleh pembelajaran mendalam dan Rosetta. trRosetta adalah algoritma untuk membuat struktur protein berdasarkan protein seka minimisasi energi secara langsung, yang dikendalikan oleh Rosetta, serta memperdiksi struktur protein secara cepat dan akurat (Du et al., 2021). Dalam buku yang berjudul “*Structural Bioinformatic*” (Bourne, P. E. E., & Weissig, 2003) Rosetta ialah sebuah metode yang dikembangkan berfungsi untuk membangun struktur dan fragmen protein. *Web server* trRosetta dapat diakses melalui halaman web (<http://yanglab.nankai.edu.cn/trRosetta/>) tertera dalam Gambar 2.15.

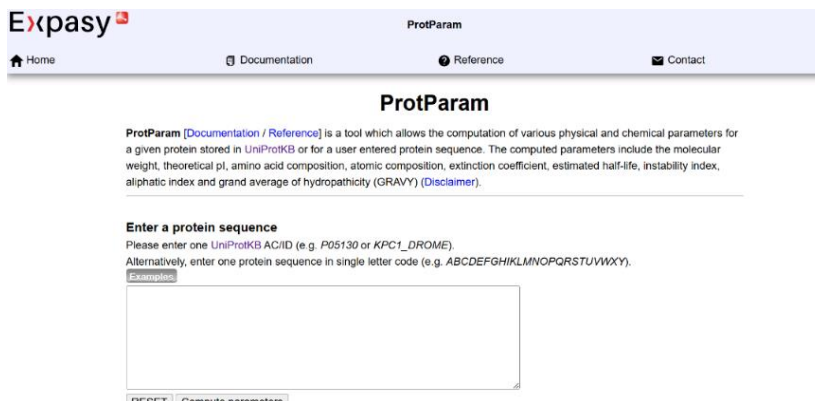


Gambar 2.15 Tampilan *website* trRosetta

trRosetta (<https://yanglab.qd.sdu.edu.cn/trRosetta/>)

k. ProtParam

Swiss Institute of Bioinformatics dalam *website* (<https://web.expasy.org/protparam/>) menyampaikan ProtParam berupa alat komputasi yang menyediakan berbagai informasi terkait parameter fisik dan kimia untuk protein tertentu yang disimpan di Swiss-Prot, TrEMBL, atau sekuens protein yang dimasukkan oleh pengguna. Parameter fisikokimia yang dihitung meliputi berat molekul, teoritik pl (titik isoelektrik) antara lain pH saat muatan peptida 0 menurut Tamam et al., (2018) Komposisi asam amino, perkiraan waktu paruh, indeks ketidakstabilan dimana protein yang jumlahnya 40 diprediksi mungkin tidak stabil, indeks alifatik adalah volume relatif yang ditempati oleh rantai samping alifatik (valin, alanin, leusin dan isoleusin), dan *Grand Average of Hydropathicity* (GRAVY) (Walker, 2005). Ini adalah perbandingan antara jumlah hidrolisis asam amino dengan jumlah residu yang tertinggal setelah proses (Hidropati) (Smiline Girija, 2020). *Website* ProtParam tertera dalam Gambar 2.16.



Gambar 2.16 Tampilan *website* ProtParam

ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>)

l. AllerTOP v.20

AllerTOP v. 2.0 adalah alat bioinformatika untuk memprediksi alergi. Sumber daya lainnya termasuk AllerTOP v.2 layanan untuk prediksi alergen secara *silico*. Model baru untuk memprediksi alergi menggunakan deskriptor E asam amino, transformasi otomatis dan lintas kovarians, serta berbagai algoritma klasifikasi pembelajaran mesin, termasuk *Decision Tree* (DT), *Logistic Regression* (LR), dan *Naive Bayes* (NB). Algoritma AllerTOP meliputi *Multilayer Perceptron* (MLP), *k Nearest Neighbors* (KNN), dan *Random Forest* (RF). (Dimitrov, 2014). Web server AllerTOP v. 2.0 dapat diakses melalui laman web (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>) tertera dalam Gambar 2.17.



Gambar 2.17 Tampilan *website* AllerTOP v.20

AllerTOP v.20 (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>)

m. SOPMA

Metode Prediksi *Self-Optimized* dengan *Alignment* (SOPMA) digunakan untuk menganalisis struktur orde kedua dan desain vaksin. Setiap protein memiliki struktur berbeda yang diklasifikasikan menjadi yang pertama, kedua, atau ketiga. Struktur protein mempunyai peran penting dalam fungsinya. Interaksi protein dengan molekul lain sangat spesifik agar dapat berfungsi dengan baik. Sintesis protein sebagai primer, dilanjutkan dengan pelipatan untuk menghasilkan struktur yang lebih kompleks dan stabil. (Firmansyah et al., 2021). Web server *Self-Optimized Prediction Method with Alignment* (SOPMA) dapat diakses melalui web (https://npsa-prabi.ibcp.fr/NPSA/npsa_sopma.html) tertera dalam Gambar 2.18.

Gambar 2.18 Tampilan *website* SOPMA

SOPMA (https://npsa-prabi.ibcp.fr/NPSA/npsa_sopma.html)

n. GalaxyRefine2

Web server untuk memprediksi struktur protein, *refinement*, dan metode terkait (Galux Inc. & Computational Biology Lab, <https://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=REFINE2>) *Web server* GalaxyRefine didasarkan pada metode penyempurnaan yang telah berhasil diuji di CASP10 (Heo et al., 2013). Tertera dalam Gambar 2.19.

Gambar 2.19 Tampilan *website* GalaxyRefine2

(<https://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=REFINE2>)

o. PROCHECK dan ERRAT

Kedua aplikasi tersebut adalah *web server* yang digunakan untuk memvalidasi struktur. Struktur model vaksin divalidasi menggunakan PROCHECK menggunakan hasil *Ramachandran Plat.* (Firmansyah et al., 2021). Selanjutnya program ERRAT digunakan untuk mengevaluasi kualitas model dalam proses desain vaksin. Selaras dengan hal tersebut.

(Firmansyah et al., 2021). *Web server* ERRAT digunakan untuk memvalidasi struktur desain vaksin, ERRAT dan PROCHECK dapat digunakan dengan mengunjungi laman *web server*: (<https://saves.mbi.ucla.edu/>) tertera dalam Gambar 2.20.

UCLA-DOE LAB — SAVES v6.1

UCLA

To run any or all programs:
upload your structure, in PDB format only

The server is slower, please be patient. Send any questions or complaints to holton at mbi.ucla.edu

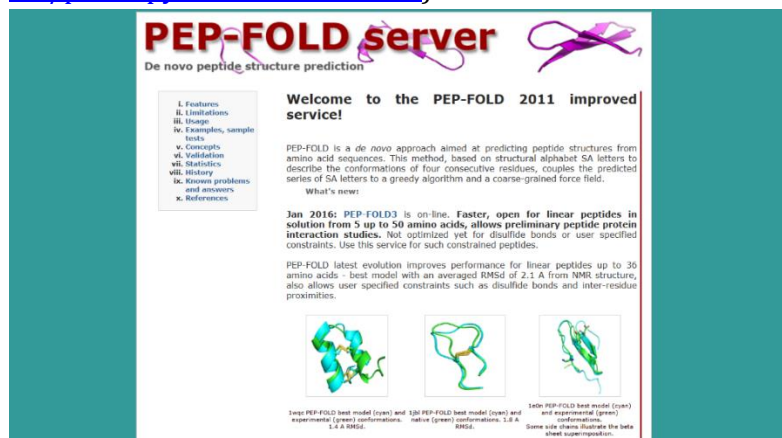
Choose File No file chosen

Run programs

Gambar 2.20 Tampilan *website* PROCHECK dan ERRAT
PROCHECK dan ERRAT (<https://saves.mbi.ucla.edu/>)

p. PEP-FOLD 3.5

PEP-FOLD 3.5 adalah *website* yang dirancang untuk menentukan struktur peptida mulai dari 5 hingga 50 asam amino. Hasil tergolong diperoleh dengan cepat, dan merupakan kerangka komputasi baru (Lamiabile et al., 2016). *Website* PEP-FOLD 3.5 dapat diakses melalui halaman web (<https://mobyle.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/portal.py#forms::PEPFOLD3>) tertera dalam Gambar 2.21.



Gambar 2.21 Tampilan *website* PEP-FOLD 3.5
PEP-FOLD (<https://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/PEP-FOLD/>)

q. C-IMMSIM

Dikutip dari Bibi et al., (2021) C-IMMSIM dapat digunakan secara *in-silico* untuk menentukan respons sistem kekebalan mamalia dan sel

terhadap konstruksi vaksin. Server simulasi online yang dapat digunakan dalam membuat vaksin dan melihat profil respons imun. Server web C-IMMSIM dapat diakses melalui web (<https://kraken.iac.rm.cnr.it/C-IMMSIM/>) tertera dalam Gambar 2.22.

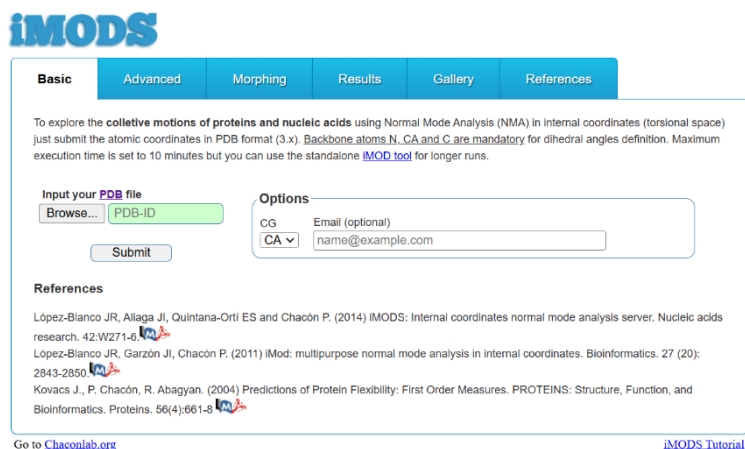


Gambar 2.22 Tampilan *website* C-IMMSIM

C-IMMSIM (<https://kraken.iac.rm.cnr.it/C-IMMSIM/index.php>)

r. IMOODS

Dengan menggunakan mode normal dalam koordinat internal, server simulasi IMODS (<http://imods.Chaconlab.org/>) memiliki kemampuan untuk menyelidiki gerakan kolektif protein dan asam nukleat (van Aalten et al., 1997). Untuk menghitung fleksibilitas protein, server web MODS simulasi dinamika molekuler (López-Blanco et al., 2011). Proses simulasi dinamika molekuler ini lebih cepat dan lebih murah daripada metode lain (Tama & Brooks, 2006). Nilai eigen, deformabilitas, faktor B, dan kovarians diprediksi oleh server web ini. Deformitas rantai utama diprediksi menggunakan pengukuran kemandirian target biologis (Tama & Brooks, 2006). Tertera dalam Gambar 2.23.



Gambar 2.23 Tampilan *website* iMOODS
iMOODS (<http://imods.Chaconlab.org/>)

BAB III

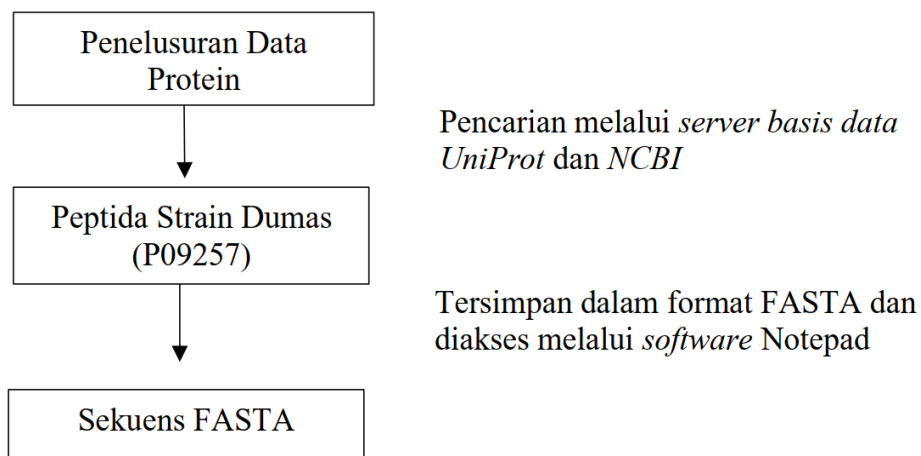
Strategi dan tahapan Desain Vaksin

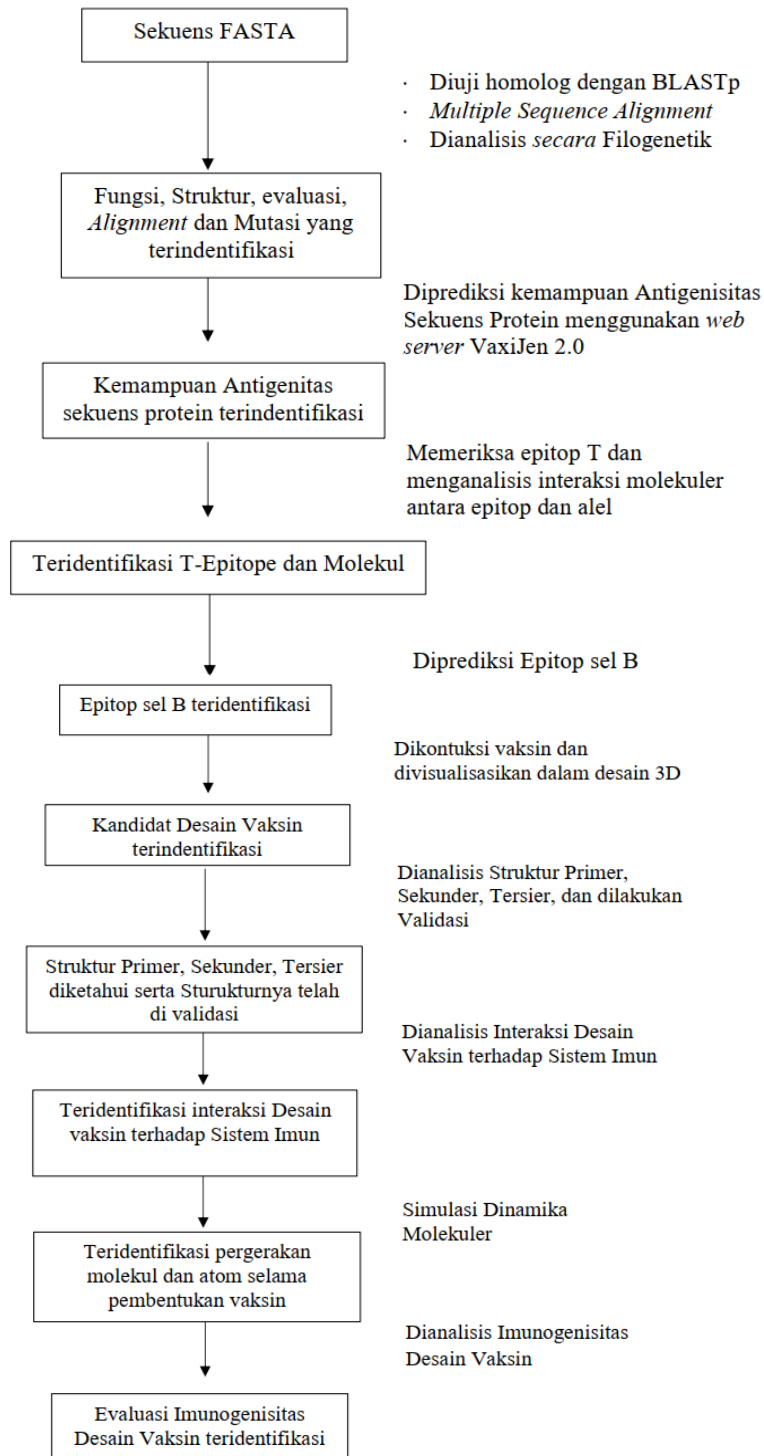
Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika dan imunoinformatika berbasis in-silico untuk merancang kandidat vaksin peptida terhadap Varicella Zoster Virus (VZV) strain Dumas. Pendekatan ini dipilih karena mampu memberikan analisis yang sistematis, cepat, dan efisien dalam mengidentifikasi epitope imunogenik, memprediksi interaksi molekuler dengan komponen sistem imun, serta mengevaluasi stabilitas dan efektivitas desain vaksin secara komprehensif tanpa memerlukan laboratorium basah pada tahap awal.

Metode in-silico memungkinkan integrasi berbagai platform komputasi, mulai dari pengambilan data protein, prediksi epitop sel T dan B, desain multi-epitop vaksin, validasi struktur tiga dimensi, simulasi dinamika molekuler, hingga simulasi imunogenisitas. Dengan pendekatan ini, penelitian dapat menghasilkan kandidat vaksin yang secara teoritis aman, efektif, dan memiliki cakupan populasi yang luas.

Untuk mendukung penelitian ini, digunakan berbagai perangkat keras dan perangkat lunak bioinformatika, serta protokol standar untuk menjamin replikasi dan validasi hasil. Penjabaran lengkap metodologi dapat dilihat pada subbab berikut.

A. Diagram Alir Desain Vaksin





Gambar 3.1 Tahapan desain vaksin

B. Metodologi Bioinformatika dan Imunoinformatika

Desain vaksin ini memanfaatkan metode bioinformatika dengan pendekatan imunoinformatika berbasis *in-silico*.

1. Perangkat dan Basis Data Penelitian

Alat yang digunakan meliputi perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras berupa PC untuk melakukan studi *in-silico* dengan spesifikasi; LAPTOP DESKTOP-49MBNJC, processor intel® Core™ i5-8265U CPU @ 1.80 GHz (4 CPU) ~ 1.5 GHz, system operasi Windows 11 Pro 64-bit, prosesor berbasis x64 (versi 10.0, Build 22631.4317), serta RAM 8,0 GB. Perangkat lunak yang digunakan meliputi *Notepad*, sementara *database* dan *web server* disajikan pada Tabel 3.1 sebagai berikut :

Tabel 3.1 Basis data penelitian dan web server

Database (web server)	Alamat Website	Fungsi
NCBI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Berfungsi dalam memprediksi epitop imunogenik.
UniProt	https://www.uniprot.org/	Memberikan informasi rinci tentang protein (urutan, struktur, dan fungsi).
VaxiJen 2.0	http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html	Deteksi antigen untuk berbagai zat seperti virus, bakteri, dan tumor.
NetCTL 1.2	https://services.healthtec.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/	Memperdiksi epitop sitotoksik limfosit T (CTL) urutan protein. Meningkatkan prediksi MHC-1 hingga memasukkan 12 supertipe
RCSB-PDB	https://www.rcsb.org/	Sumber dari struktur data tiga dimensi dari molekul biologis besar seperti protein dan asam nukleat.
LEDAKANp	https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi	Mengakses dan berbagi informasi terkait penelitian kimia.
IEDBAR	http://tools.iedb.org/mhci	Membantu prediksi dan analisis epitop.
Tepitool Immune Epitope	http://tools.iedb.org/mhci	Menentukan MHC atau molekul histokompatibilitas kelas I (MHC-I) dan kelas II (MHC-II).

Database (IEDB)		dalam berbagai spesies, termasuk manusia, simpanse, sapi, gorila, kerbau, tikus, dan babi.
HDOCK	http://hdock.phys.hust.edu.cn/	Server yang menyediakan layanan homologi yang sangat terintegrasi, pemodelan berbasis templat, prediksi struktur, <i>docking</i> makromolekul, manajemen informasi biologis, dan alat <i>docking</i> protein.
trRosetta	http://yanglab.nankai.edu.cn/trRosetta/	Mengembangkan algoritma untuk membuat struktur protein berdasarkan minimalisasi energi protein dan menentukan struktur protein dengan cepat dan akurat.
ProtParam	https://web.expasy.org/protparam/	Sistem komputasi yang menyediakan berbagai informasi tentang parameter fisik dan kimia untuk protein yang disimpan di <i>Swiss-Prot</i> .
AllerTOP v.2.0	https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/	Sistem prediksi alergi suatu protein.
SOPMA	https://npsa-prabi.ibcp.fr/NPSA/npsa_sopma.html	Menganalisis struktur orde kedua dan desain vaksin.
GalaxyRefind2	http://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=REFINE2	Menentukan struktur protein, serta penyempurnaan, struktur protein berdasarkan metode terkait.
ERRAT dan PROCHECK	https://saves.mbi.ucla.edu/	Memvalidasi struktur. Model struktur vaksin divalidasi menggunakan PROCHECK. ERRAT digunakan untuk mengevaluasi kualitas model di seluruh proses desain vaksin.
IMOODS	http://imods.chaconlab.org/	Eksplorasi dalam pengumpulan protein dan asam nukleat

PEP-FOLD 3.5	https://mobyle.rpbs.univ-paris-diderot.fr/cgi-bin/portal.py#forms::PEP-FOLD3	menggunakan mode normal dalam periode terkoordinasi. Menentukan struktur peptida yang berkisar dari 5 hingga 50 asam amino.
C-IMMSIM	https://kraken.iac.rm.cnr.it/C-IMMSIM/	Memprediksi <i>respons system</i> imun terhadap antigen.

Bahan penelitian yang digunakan yaitu reseptor Glikoprotein amplop B UniProt nomor akses P09257. (Amin Rani et al., 2023). Alel HLA-A 11*01 (MHC-I) (Firmansyah et al., 2021) PDB ID 1X7Q, alel HLA-DR1 (MHC-II) PDB ID 4I5B (Agustiyanti et al., 2022), TLR3 PDB ID 1ZIW (Agustiyanti et al., 2022), dan protein ribosom 50S adjuvan L7/L12 Uniprot ID P0A7K2 (Agustiyanti et al., 2022). Struktur reseptor TLR3, diperoleh dari Protein Database (PDB) (Amin Rani et al., 2023).

2. Tahapan Desain Vaksin

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode bioinformatika dengan pendekatan imunoinformatika secara *in-silico*.

a. Penelusuran Data Protein dan Analisis Filogenetik

Pengumpulan urutan virus varicella zoster dengan menggunakan database *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dengan *web server* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mendapatkan urutan asam amino protein VZV *glycoprotein B* (Khasana et al., 2023). Berdasarkan data NCBI telah teridentifikasi strain virus VZV yaitu strain Dumas. Target protein dari strain terpilih disajikan dalam format FASTA menggunakan data UniProt basis dengan *web server* (<https://www.uniprot.org/>) (Bursal et al., 2021).

Protein yang telah diunduh disimpan dalam format FASTA menggunakan perangkat lunak Notepad. Evaluasi terhadap fungsi, struktur, dan urutan sekuens dilakukan dengan menguji homolog sekuens menggunakan BLATSp, diikuti oleh penyusunan *Multiple Sequence Alignment*. Tujuan analisis ini adalah untuk memahami perubahan mutasi pada virus (Firmansyah et al., 2021).

b. Prediksi Antigenitas Sekuens Protein

Hasil yang diperoleh dievaluasi antigenitas menggunakan *web server* VaxiJen 2.0 (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) untuk menentukan apakah antigen bersifat positif atau *negative*, dengan mempertimbangkan ambang batas 0,4 atau lebih tinggi guna meningkatkan tingkat spesifitasnya (Khasana et al., 2023).

c. Prediksi Epitop Sel T dan Analisis Interaksi Molekuler antara Epitop dan Alel

Server web NetCTL 1.2 yang digunakan pada *web server* (<https://services.healthtech.dtu.dk/services/NetCTL-1.2/>), digunakan untuk mendeteksi epitop sel T dengan menetapkan ambang batas pada nilai 0,95 yang dapat digunakan untuk menjaga daya deteksi dan ketepatan. Alat tersebut memprediksi epitop pada 12 *supertype* MHC kelas I (MHC-I) kemudian menggabungkan prediksi pengikatan peptida MHC-1, pemotongan terminal C oleh *proteasome*, efisiensi transport TAP, serta afinitas MHC-I menggunakan program IEDBAR pada *web server* (<http://tools.iedb.org/mhci>). Epitop yang memenuhi kriteria dengan nilai IC50 <200 nM dan memiliki imunogenitas positif kemudian dianalisis menggunakan metode *docking* (Firmansyah et al., 2021).

Prediksi epitop sel T CD4+ dikerjakan dengan server web Tepitool IEDB pada *web server* (<http://tools.iedb.org/tepitool/>) Metode yang digunakan Rekomendasi IEDB dan kriteria pemilihan epitop berbasis metode 7-alel, dengan Panjang epitop yang ditetapkan 15 mer. Lima epitop dengan nilai kuartil tertinggi dipilih untuk analisis lanjutan. Epitop yang telah diprediksi kemudian dievaluasi antigenitasnya menggunakan *website* VaxiJen 2.0 (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) pada batas 0,4. Epitop yang memenuhi batas tersebut dipilih untuk dilakukan penelitian selanjutnya.

Analisis *docking* molekul antara epitop dan alel dilakukan menggunakan *website* HDock (<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>) di mana alel HLA 11*01 dan HLA-DR1 telah dianggap sebagai protein reseptor, sementara epitop berperan menjadi ligan. Kemudian hasil *docking* molekul ditampilkan dalam skor negatif (Kkal/mol) yang menunjukkan afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor.

d. Prediksi Epitop Sel B

Untuk mencapai keberhasilan vaksinasi, diperlukan respon imun seluler dan humoral yang optimal. Oleh sebab itu, penting untuk memastikan bahwa imunogen yang dikembangkan memiliki kemampuan dalam merangsang kekebalan protektif. Selain itu, perlu dipahami bahwa untuk memunculkan respon humoral yang spesifik, vaksin peptida yang ideal harus disajikan dengan struktur peptida sekunder yang tepat (Khairkhah et al., 2020). Epitop sel B kemudian diuji menggunakan IEDB untuk dianalisis lebih lanjut, dengan epitop sepanjang 12 mer yang dipilih berdasarkan kriteria imunogenitas, antigenitas, dan toksisitas (Firmansyah et al., 2021).

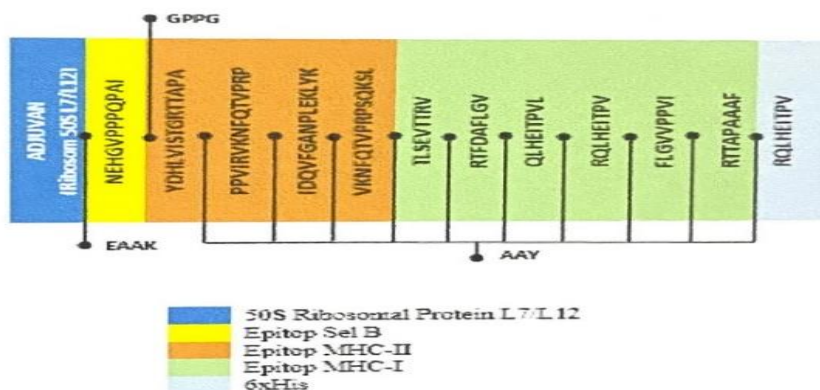
e. Prediksi Cakupan Populasi

Epitop dari MHC-I dan MHC-II digabungkan, dan populasi tersebut kemudian dianalisis menggunakan algoritma IEDB untuk menentukan frekuensi

epitop berdasarkan genotipe HLA dan data MHC dan/atau T-sel. Analisis difokuskan pada populasi untuk masyarakat di Indonesia (Firmansyah et al., 2021).

f. Rancangan Vaksin dan Visualisasi 3D Desain Vaksin

Epitop yang menentukan sifat antigenisitas, toksisitas, alergenisitas, dan imunogenitas terkait dengan GPGPG, sementara MHC-I terkait dengan AAY. Protein ribosom 50S L7/L12 (ID UniProt; P0A7K2) berfungsi menjadi kofaktor dan terhubung melalui EAAK di ujung N. Ekor 6xHis terletak di ujung C. Adjuvan dan urutan epitop kemudian divisualisasikan dengan dimensi yang berbeda melalui server web trRosetta sifat dengan halaman web (<http://yanglab.nankai.edu.cn/trRosetta/>) sebagai calon desain vaksin (Firmansyah et al., 2021). Tertera dalam Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Rancangan dan Visualisasi 3D Vaksin
(Asopari, I. N. 2024)

g. Analisis Struktur Premier, Sekunder, Tersier, dan Proses Validasi

Langkah pertama adalah menganalisis struktur primer, diawali dengan BLASTp untuk menilai tingkat kemiripan desain vaksin dengan protein manusia. Tahap selanjutnya adalah menganalisis sifat fisikokimia dari desain vaksin menggunakan web server ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>) (Bibi et al., 2021). Kemudian, alergenisitas desain vaksin diuji melalui web server AllerTOP 2.0 (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>) sedangkan antigenitasnya dievaluasi dengan web server Vaxijen 2.0 (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/Vaxijen/Vaxijen.html>). Analisis struktur sekunder serta pembuatan desain vaksin dilakukan menggunakan web server SOPMA (https://npsa-prabi.ibcp.fr/NPSA/npsa_sopma.html) (Firmansyah et al., 2021). Analisis struktur tersier dilakukan menggunakan web server GalaxyRefine2 (<http://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=REFINE2>) supaya dapat mendapatkan struktur tiga dimensi (Khairkhah et al., 2020). Kualitas

struktur dianalisis validasi struktur desain vaksin dilakukan melalui *web server* ERRAT (<https://saves.mbi.ucla.edu/>) (Firmansyah et al., 2021).

h. Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dan Sistem Imun

Analisis *docking* molekuler antara epitop dan alel dilakukan dengan memanfaatkan *website* HDock (<http://hdock.phys.hust.edu.cn/>). Selama proses ini, komponen sistem imun seperti TLR3, MHC-I, dan MHC-II berfungsi sebagai reseptor protein, sementara vaksin berfungsi sebagai ligan. Koefisien *docking* menunjukkan nilai negatif dibandingkan dengan nilai Kkal/mol saat ini, yang berarti bahwa afinitas antara ligan dan reseptor menjadi lebih lemah (Firmansyah et al., 2021).

i. Simulasi Dinamika Molekuler

Hasil simulasi dinamika molekuler dan analisis mode normal (NMA) struktur vaksin dan kompleks *docking* TLR4 disimulasikan pada laman IMOODS dengan halaman *website* (<http://imods.chaconlab.org/>) (Salaudhin et al., 2024). Studi simulasi dilakukan untuk lebih memahami pergerakan molekul dan atom selama pembentukan vaksin. Deformabilitas grafis kompleks menunjukkan puncak-puncak pada grafik, yang mewakili daerah protein dengan deformabilitas (Salaudhin et al., 2024).

j. Evaluasi dan Penilaian Immunogenisitas Desain Vaksin

Digunakan *website* C-IMMSIM (<https://kraken.iac.rm.cnr.it/C-IMMSIM/>) untuk menilai respons kekebalan tubuh terhadap desain vaksin. *Web server* ini menggunakan metode *Position Specific Scoring Matrix* (PSSM) dalam menghitung hasil evaluasinya (Bibi et al., 2021).

BAB IV

Analisis Bioinformatika dan DESAIN Vaksin Epitope VZV Strain Dumas

Bab ini menyajikan hasil lengkap dari proses desain vaksin subunit multiepitop terhadap Varicella Zoster Virus (VZV) strain Dumas menggunakan pendekatan imunoinformatika. Tahapan-tahapan yang dijalankan menggambarkan bagaimana teknologi komputasi dapat merevolusi proses vaksinasi, dari sekadar eksperimen basah di laboratorium menjadi pendekatan prediktif berbasis data biologis.

Analisis dimulai dengan pencarian protein target dari database protein global, diikuti oleh prediksi antigenitas, pemetaan epitop sel T dan sel B, serta penilaian cakupan populasi berdasarkan alel HLA. Epitop terpilih kemudian disusun dalam konstruksi vaksin multiepitop dan divisualisasikan dalam bentuk tiga dimensi. Validasi struktur, simulasi interaksi molekuler dengan sistem imun (TLR3, MHC-I, dan MHC-II), serta uji simulasi dinamika molekul memberikan gambaran stabilitas dan efektivitas desain vaksin tersebut.

Seluruh proses ini bertujuan untuk memastikan bahwa kandidat vaksin yang dihasilkan tidak hanya imunogenik, tetapi juga aman, stabil, dan memiliki potensi cakupan luas pada populasi Indonesia dan global. Dengan pendekatan ini, penelitian ini memperlihatkan bagaimana imunoinformatika bukan hanya sebagai pelengkap laboratorium, tetapi sebagai tulang punggung inovasi vaksin modern.

A. Pencarian Data Protein

Protein yang digunakan diperoleh dari UniProt dan NCBI. Pencarian data protein dilakukan pada database UniProt dan NCBI. Dicari berupa protein VP09 (*Strain Dumas*) pada virus *varicella* dengan nomor aksesoris UniProt ID P09257. Pertimbangan pemilihan sekuens yaitu dengan hasil uji antigenitas sebesar 0.5085 yang memenuhi syarat dengan ambang batas >0.4 .

B. Prediksi Antigenitas dan Pemilihan Sekuens Protein

Kemampuan antigen untuk menstimulasi pembentukan antibodi dikenal sebagai antigenitas. Proses ini merupakan kunci dalam respon imun, di mana antigen berfungsi sebagai pemicu bagi sistem imun untuk menghasilkan antibodi yang spesifik. Hasil prediksi antigenitas menggunakan perangkat lunak VaxiJen 2.0 dengan ambang batas (*threshold*) 0,4 disajikan dalam tabel 4.1.

Tabel 4.1 Prediksi Antigenitas Sekuen Protein

No	Nama Strain Virus	Accession	Nilai Antigenitas	Keterangan
1.	<i>Oka varicella vaccine Biken (V-Oka-Biken)</i>	Q8AZM1	0.4679	Antigen
2.	Strain Dumas (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	P09257	0.5085	Antigen

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Ambang batas ini ditetapkan berdasarkan referensi dari Rawal et al., (2021), yang menunjukkan bahwa sekuen yang memicu antigenitas harus memiliki nilai lebih tinggi dari *threshold* tersebut. Namun, hanya sekuen dengan antigenitas tertinggi yang layak dijadikan kandidat dalam desain vaksin, seperti yang dinyatakan oleh Firmansyah et al., (2021).

Semakin tinggi nilai antigenitas suatu antigen, semakin tinggi pula aktivitas antibodi yang dihasilkan untuk melawan infeksi. Hal ini menunjukkan hubungan langsung antara kemampuan antigen untuk merangsang produksi antibodi dan efektivitas respon imun yang dihasilkan, serta dapat berkontribusi pada perlindungan tubuh terhadap patogen.

C. Prediksi Epitop Sel T

Ambang batas ini ditetapkan berdasarkan referensi dari Rawal et al., (2021), yang menunjukkan bahwa sekuen yang memicu antigenitas harus memiliki nilai lebih tinggi dari *threshold* tersebut. Namun, hanya sekuen dengan antigenitas tertinggi yang layak dijadikan kandidat dalam desain vaksin, seperti yang dinyatakan oleh Firmansyah et al., (2021).

Tabel 4.2 Hasil Prediksi Epitope MHC-1 Pada Protein VP09

No	Supertipe	MHC-1 Epitop	Score	Nilai Antigenitas	Keterangan
1	A1	FTEGIAVVY	3.0819	0.3751	(Non-Antigen)
		STAWAGSSY	2.8845	0.0839	(Non-Antigen)
		KTSPMKALY	2.7893	-0.0246	(Non-Antigen)
		LSNSLARLY	2.4939	-0.4559	(Non-Antigen)
		DAETKPTFY	2.2493	1.0562	(Antigen)
		MVAGTPGTY	1.7882	0.8008	(Antigen)
		VSVSPSSFY	1.6496	0.8944	(Antigen)
		GLSTGDIY	1.5975	0.8907	(Antigen)
		VAAFFAYRY	1.5719	0.6767	(Antigen)
		LRDTGLLDY	1.5059	1.2868	(Antigen)

		GSDTRIILQ	0.9839	- 0.0440	(Non-Antigen)
		YVYYEDYRY	1.1650	0.5764	(Antigen)
		ATDTPIEEI	1.0767	-0.1545	(Non-Antigen)
		HSNYAMDRF	1.0214	-0.2444	(Non-Antigen)
		VSGSTTRCY	1.1848	0.5846	(Antigen)
		YVDLNLTL	1.0457	1.8438	(Antigen)
		SVEFAMLQF	0.9677	1.5255	(Antigen)
		FLFGHHYVY	0.9526	0.0431	(Non-Antigen)
2	A2	ALWSGLFPI	1.5266	0.0919	(Non-Antigen)
		GLFPINPSA	1.2776	1.1966	(Antigen)
		FLCIFSMFV	1.1800	-0.0054	(Non-Antigen)
		YLARGGFVV	1.2650	1.1044	(Antigen)
		FLVTPHLTV	1.2584	0.4757	(Antigen)
		RILGDVISV	1.2743	-0.8335	(Non-Antigen)
		YMVAGTPGT	1.0796	0.6959	(Antigen)
		SVNCIEEV	1.1753	0.3254	(Non-Antigen)
		GMAQFFQGL	1.1721	-0.6493	(Non-Antigen)
		FSMFVTAVV	1.1354	0.4111	(Antigen)
		FVVVFQPLL	1.1569	0.0821	(Non-Antigen)
		LLSNSLARL	1.1379	-0.4648	(Non-Antigen)
		EMIKYMTLV	1.1006	0.1466	(Non-Antigen)
		LLTSRLTGL	1.1373	0.6388	(Antigen)
		FAYRYVLKL	1.0796	0.3162	(Non-Antigen)
		GMISTYVDL	1.0024	0.5546	(Antigen)
		FLSNPFGAL	0.9735	-0.3302	(Non-Antigen)
		ALAVGLLVL	0.9695	0.9585	(Antigen)
3	A3	KALYPLTTK	1.3843	0.7926	(Antigen)
		HLTVGWNWK	1.2883	2.8991	(Antigen)
		RLYLQELVR	1.4101	-0.5811	(Non-Antigen)
		ATYVRNNHK	1.2638	0.9720	(Antigen)
		SSYTQITNR	1.2485	0.8103	(Antigen)
		KTSALLTSR	1.1420	1.1759	(Antigen)
		FFAYRYVLK	1.0841	-0.0002	(Non-Antigen)
		LVAAFFAYR	1.1316	0.7392	(Antigen)
		KTSPMKALY	1.2367	-0.0246	(Non-Antigen)
		IINRIYTTR	1.1158	-0.7609	(Non-Antigen)
		QIHLSQCVK	1.0514	-0.1191	(Non-Antigen)
		RTEVCSLVK	0.9996	-0.0868	(Non-Antigen)
		FLFGHHYVY	0.9996	0.0431	(Non-Antigen)
		SLRFYDIDK	0.9927	1.3837	(Antigen)

		GLVAAFFAY	1.1070	0.3393	(Non-Antigen)
		LSNSLARLY	0.9995	-0.4559	(Non-Antigen)
		MVAGTPGTY	1.0532	0.8008	(Antigen)
		VSVSPSSFY	1.0179	0.8944	(Antigen)
4	A24	IYMSPFFGL	1.7465	0.6690	(Antigen)
		VWLCFLCIF	1.5331	0.6515	(Antigen)
		TFISETNEF	1.6018	0.2296	(Non-Antigen)
		CFLCIFSMF	1.5042	0.3082	(Non-Antigen)
		IFPYDSFGL	1.4216	0.3582	(Non-Antigen)
		TYVDLNLTL	1.3868	1.9634	(Antigen)
		CYSRPLISI	1.2194	0.0645	(Non-Antigen)
		KYMTLVSA	1.1075	0.7242	(Antigen)
		TYVRNNHKV	1.2072	0.8038	(Antigen)
		TYLARGGFV	0.9965	1.1066	(Antigen)
		TMKTLSTTF	1.1938	0.4695	(Antigen)
		RFRRFSSI	1.0940	-0.7839	(Non-Antigen)
		LFPINPSAL	1.1028	1.1386	(Antigen)
		IMQGMAQFF	1.1029	-0.4253	(Non-Antigen)
		LYPLTTKGL	1.0958	0.7708	(Antigen)
		DIYMSPPF	0.9547	0.5995	(Antigen)
		YAMDRFHQF	1.0167	-0.2068	(Non-Antigen)
5	A26	EITDTIDKF	1.9682	-0.2769	(Non-Antigen)
		STAWAGSSY	1.8931	0.0839	(Non-Antigen)
		EMIKYMTLV	1.7835	0.1466	(Non-Antigen)
		DIYMSPPF	1.7393	0.5995	(Antigen)
		EIAVHDVGM	1.4013	0.6582	(Antigen)
		STVHGFTTF	1.5345	-0.1854	(Non-Antigen)
		AIMQGMAQF	1.5042	0.1242	(Non-Antigen)
		YVYYEDYRY	1.3940	0.5764	(Antigen)
		YDIDKVVQY	1.4057	-0.0342	(Non-Antigen)
		FTYDHIQEH	1.0789	0.1757	(Non-Antigen)
		EAQEMIKYM	1.1396	-0.1180	(Non-Antigen)
		HIQEHVNEM	1.1392	-0.3239	(Non-Antigen)
		EFAMLQFTY	1.2374	1.6604	(Antigen)
		SVTGVWLCF	1.1620	1.0813	(Antigen)
		QLPEGMDPF	1.2050	0.0771	(Non-Antigen)
		DMPLIASKY	1.1014	1.1758	(Antigen)
		YAMDRFHQF	1.0963	-0.2068	(Non-Antigen)
		MVAGTPGTY	1.0758	0.8008	(Antigen)
		FLFGHHYVY	1.0013	0.0431	(Non-Antigen)

		DRFHQFEGY	0.9624	-0.3697	(Non-Antigen)
6	B7	SPMKALYPL	1.6561	0.3409	(Non-Antigen)
		RPLISIVSL	1.6050	0.5407	(Antigen)
		SPSSFYESL	1.5710	-0.2047	(Non-Antigen)
		KPNATDTPI	1.4729	0.8365	(Antigen)
		TSRLTGLAL	1.2797	0.9287	(Antigen)
		VVLGATGAL	1.1886	0.9899	(Antigen)
		RISSSWCQL	1.1945	0.2265	(Non-Antigen)
		RPEYRRNLR	1.0911	-0.1855	(Non-Antigen)
		RKKNKTSAL	1.1789	1.3867	(Antigen)
		NPSALASTI	0.9921	0.6408	(Antigen)
		HPTRNTRSR	1.0673	0.3092	(Non-Antigen)
		VVSVSPSSF	1.0405	1.0476	(Antigen)
7	B8	VLKLTSPM	1.8627	1.1780	(Antigen)
		QLQNRERAL	1.8389	1.6386	(Antigen)
		YRYVREIAV	1.7907	-0.0798	(Non-Antigen)
		YAHNFRFTM	1.6617	0.9422	(Antigen)
		RKKNKTSAL	1.6123	1.3867	(Antigen)
		FAYRYVLKL	1.5420	0.3162	(Non-Antigen)
		RFRRFFSSI	1.4292	-0.7839	(Non-Antigen)
		YLARGGFVV	1.3156	1.1044	(Antigen)
		LARLYLQEL	1.2937	-0.1940	(Non-Antigen)
		YSRVRTENV	1.1534	0.5687	(Antigen)
		FLSNPFGAL	1.2101	-0.3302	(Non-Antigen)
		NWKPKRTEV	1.0949	1.5811	(Antigen)
		TMKTLSTTF	1.1818	0.4695	(Antigen)
		VLAGLVAAF	1.0774	0.2265	(Non-Antigen)
		YAMDRFHQF	1.1476	-0.2068	(Non-Antigen)
		NFRFTMKTL	1.0236	2.0942	(Antigen)
8	B27	RRNLRFRF	1.8830	0.3656	(Non-Antigen)
		RRNQMHSLR	1.6303	0.5856	(Antigen)
		YRRNLRFR	1.6716	0.3679	(Non-Antigen)
		RRFFSSIHP	1.4870	-0.2269	(Non-Antigen)
		ARGGFVVVF	1.5948	0.6972	(Antigen)
		NRYADRVPI	1.3579	0.3230	(Non-Antigen)
		YRYVLKLT	1.2053	0.1899	(Non-Antigen)
		YREHSNYAM	1.3131	0.6425	(Antigen)
		YRYVREIAV	1.2557	-0.0798	(Non-Antigen)
		KRYFLFGHH	1.1840	0.7560	(Antigen)
		LRNRRGYSR	1.2786	-0.2395	(Non-Antigen)

		RRGYSRVRT	1.0550	-0.1811	(Non-Antigen)
		SRLTGLALR	1.2800	1.4126	(Antigen)
		ERQESKARK	1.1968	0.2982	(Non-Antigen)
		QRRNQMHSL	1.2435	1.1722	(Antigen)
		NRRGYSRVR	1.1902	0.1404	(Non-Antigen)
		MRVSGSTTR	1.2431	0.2797	(Non-Antigen)
		FREAQEMIK	1.1032	-0.1587	(Non-Antigen)
		WRNRDRPEY	1.2759	1.6009	(Antigen)
		RQESKARKK	1.0458	0.8205	(Antigen)
		ERALWSGLF	1.2030	0.0831	(Non-Antigen)
		TRYNSSHVR	1.1795	0.4831	(Antigen)
		ARNFLVTPH	0.9700	-0.0241	(Non-Antigen)
		YKFKATVYY	1.2503	0.5861	(Antigen)
		ARAIINRIY	1.2299	-1.4062	(Non-Antigen)
		VRTGDIQTY	1.1612	0.6577	(Antigen)
		RRSVPVELR	1.0708	1.4645	(Antigen)
		SRRSVPVEL	1.0426	1.0032	(Antigen)
		RKKNKTSAL	0.9876	1.3867	(Antigen)
		HQFEGYRQR	0.9609	-0.1266	(Non-Antigen)
9	B39	YREHSNYAM	2.1951	0.6425	(Antigen)
		GQAVGHVVL	2.1897	0.3672	(Non-Antigen)
		QRDL DTRAL	1.8623	-0.2640	(Non-Antigen)
		FAYRYVLKL	1.7024	0.3162	(Non-Antigen)
		LKDREFMPL	1.5150	2.2556	(Antigen)
		TYVDLNLTL	1.3641	1.9634	(Antigen)
		IQEHVNEML	1.2043	-0.6428	(Non-Antigen)
		FQPLLSNSL	1.2451	-0.0916	(Non-Antigen)
		YRYVREIAV	1.0893	-0.0798	(Non-Antigen)
		QEMIKYMTL	1.1248	-0.1806	(Non-Antigen)
		YLARGGFVV	1.0805	1.1044	(Antigen)
		YVDLNLTL	1.0689	1.8438	(Antigen)
		AFFAYRYVL	1.0330	0.5200	(Antigen)
		ALAVGLLVL	0.9849	0.9585	(Antigen)
		VRDEYAHNF	1.0753	0.4844	(Antigen)
		ARGGFVVVF	1.0309	0.6972	(Antigen)
		HHYVYYEDY	1.0218	0.4142	(Antigen)
		YAMDRFHQF	1.0036	-0.2068	(Non-Antigen)
10	B44	RERALWSGL	1.6737	0.9633	(Antigen)
		QEMIKYMTL	1.6815	-0.1806	(Non-Antigen)
		LEPAARNFL	1.5085	0.4716	(Antigen)

	DEYAHNFRF	1.4382	0.3555	(Non-Antigen)
	NELIMSRDL	1.2322	0.0684	(Non-Antigen)
	EEVEARSIF	1.3012	0.5203	(Antigen)
	AETKPTFYV	1.2076	1.2011	(Antigen)
	KENIAAYKF	1.1786	-0.0693	(Non-Antigen)
	GQAVGHVVL	1.1535	0.3672	(Non-Antigen)
	PELGSDTRI	0.9811	0.4972	(Antigen)
	FEGYRQRDL	1.0136	0.9942	(Antigen)
	DELRDTGLL	1.0677	0.9039	(Antigen)
	PEYRRNLRF	0.9937	1.1504	(Antigen)
	TEPSVNSGF	1.0198	0.8156	(Antigen)
11 B58	KTSPMKALY	1.7638	-0.0246	(Non-Antigen)
	RSIFPYDSF	1.7066	-0.0696	(Non-Antigen)
	MLARISSSW	1.5214	0.2150	(Non-Antigen)
	ITTTSSVEF	1.5322	1.1796	(Antigen)
	HSNYAMDRF	1.2748	-0.2444	(Non-Antigen)
	TTSSVEFAM	1.1909	1.1968	(Antigen)
	VAAFFAYRY	1.3933	0.6767	(Antigen)
	FITSVTGVW	1.2545	0.0586	(Antigen)
	ISTYVDLNL	1.2549	0.7419	(Antigen)
	LQNRERALW	1.1234	1.4405	(Antigen)
	VVSVPSSF	1.2842	1.0476	(Antigen)
	KDVIVSTAW	1.1345	0.5826	(Antigen)
	FAYRYVLKL	1.1163	0.3162	(Non-Antigen)
	YAMDRFHQF	1.1999	-0.2068	(Non-Antigen)
	STVHGFTTF	1.1339	-0.1854	(Non-Antigen)
	GAYREHSNY	1.1326	0.3948	(Non-Antigen)
	VTPHLTVGW	0.9841	1.4804	(Antigen)
	RTGDIQTYL	0.9941	0.1543	(Non-Antigen)
	STAWAGSSY	1.0490	0.0839	(Non-Antigen)
12 B62	VLAGLVAAF	1.3493	0.2265	(Non-Antigen)
	FLFGHHYVY	1.4321	0.0431	(Non-Antigen)
	STAWAGSSY	1.3863	0.0839	(Non-Antigen)
	TMKTLSTTF	1.3739	0.4695	(Antigen)
	IMQGMAQFF	1.3123	-0.4253	(Non-Antigen)
	MVAGTPGTY	1.3662	0.8008	(Antigen)
	VQYDSGTAI	1.1581	0.1351	(Non-Antigen)
	YAMDRFHQF	1.3223	-0.2068	(Non-Antigen)
	GLVAAFFAY	1.3256	0.3393	(Non-Antigen)
	GQAVGHVVL	1.2278	0.3672	(Non-Antigen)

RSIFPYDSF	1.3121	-0.0696	(Non-Antigen)
NQMHSRLRFY	1.2064	0.0077	(Non-Antigen)
FTTFLSNPF	1.1851	-0.6966	(Non-Antigen)
FQPLLSNSL	1.1530	-0.0916	(Non-Antigen)
YVYYEDYRY	1.2057	0.5764	(Antigen)
VVSVPSSF	1.2376	1.0476	(Antigen)
FTEGIAVVY	1.1908	0.3751	(Non-Antigen)
GQLGTDNEL	1.0840	0.6268	(Antigen)
YLARGGFVV	1.0489	1.1044	(Antigen)
QLPEGMDPF	1.1525	0.0771	(Non-Antigen)
ALLSTVHGF	1.1276	0.0572	(Non-Antigen)
GLSTGDIY	1.1398	0.8907	(Antigen)
SVTGVWLCF	1.0717	1.0813	(Antigen)
VLKLKTSMP	1.0026	1.1780	(Antigen)
VSVSPSSFY	1.1322	0.8944	(Antigen)
STVHGFTTF	1.1056	-0.1854	(Non-Antigen)
AIMQGMAQF	1.0864	0.1242	(Non-Antigen)
FLSNPFGAL	0.9942	-0.3302	(Non-Antigen)
VEARSIFPY	1.0837	0.8279	(Antigen)
MLARISSW	0.9912	0.2150	(Non-Antigen)
REFMPLQVY	1.0896	0.6864	(Antigen)
VYKENIAAY	1.1003	-0.0515	(Non-Antigen)
RYFLFGHHY	1.1076	0.3896	(Non-Antigen)
ITTTSSVEF	1.0440	1.1796	(Antigen)
LSNSLARLY	0.9747	-0.4559	(Non-Antigen)
RNNHKVEAF	0.9768	0.7210	(Antigen)
FFGLRDGAY	0.9683	1.0778	(Antigen)
YKFKATVYY	1.0478	0.5861	(Antigen)
GAYREHSNY	0.9858	0.3948	(Non-Antigen)
VSGSTTRCY	0.9724	0.5846	(Antigen)
TFISETNEF	0.9544	0.2296	(Non-Antigen)

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Hasil ini mengindikasikan potensi penggunaan epitop tersebut sebagai kandidat dalam pengembangan vaksin berbasis peptida untuk infeksi virus varicella zoster, mengingat pentingnya respons imun seluler yang efektif dalam melawan patogen ini.

Firmansyah et al., (2021) menyatakan bahwa empat epitop dengan antigenitas tertinggi yang melebihi threshold 0,4 pada setiap supertipe telah dipilih sebagai epitop terpilih untuk diprediksi imunogenitas dan afinitasnya.

Hasil dari prediksi imunogenitas harus menunjukkan nilai positif agar dapat memicu respons imun yang efektif (Rezaldi et al., 2021). Hasil prediksi ini disajikan dalam tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil Prediksi Imunogenitas Pada Epitope Terpilih

No	Supertipe	MHC-1 Epitop	Length	Score Imunogenitas
1	A1	DAETKPTFY	9	- 0.04772
		MVAGTPGTY	9	0.12544
		VSVSPSSFY	9	- 0.39082
		GLSTGDIIY	9	0.22932
		VAAFFAYRY	9	0.30845
		LRDTGLLDY	9	0.07242
		YVYYEDYRY	9	0.14058
		VSGSTTRCY	9	- 0.06895
		YVDLNLTL	9	0.00558
2	A2	SVEFAMLQF	9	- 0.05394
		GLFPINPSA	9	0.04433
		YLARGGFVV	9	0.2526
		FLVTPHLTV	9	0.08543
		YMVAGTPGT	9	0.13275
		FSMFVTAVV	9	0.19468
		LLTSRLTGL	9	- 0.06135
		GMISTYVDL	9	- 0.04115
		ALAVGLLVL	9	0.09156
3	A3	KALYPLTTK	9	0.02688
		HLTVGWNWK	9	0.41961
		ATYVRNNHK	9	0.09809
		SSYTQITNR	9	0.07932
		KTSALLTSR	9	0.02688
		LVAAFFAYR	9	-0.09947
		MVAGTPGTY	9	0.12544
		VSVSPSSFY	9	-0.39082
4	A24	IYMSPFFGL	9	-0.00547
		VWLCFLCIF	9	0.07797
		TYVDLNLTL	9	0.03215
		KYMTLVSAA	9	-0.10664
		TYVRNNHKV	9	-0.04561
		TYLARGGFV	9	0.21507
		TMKTLSTTF	9	-0.14203
		LFPINPSAL	9	-0.00318

		LYPLTTKGL	9	-0.10262
		DIIYMSPFF	9	-0.22821
5	A26	DIIYMSPFF	9	-0.11395
		EIAVHDVGM	9	0.16126
		YVYYEDYRY	9	0.14058
		EFAMLQFTY	9	-0.16236
		SVTGVWLCF	9	0.25455
		DMPLIASKY	9	-0.11395
		MVAGTPGTY	9	0.12544
6	B7	RPLISIVSL	9	0.03268
		KPNATDTPI	9	0.12223
		TSRLTGLAL	9	0.08884
		VVLGATGAL	9	0.1566
		RKKNKTSAL	9	-0.36673
		NPSALASTI	9	-0.10524
		VVSVSPSSF	9	-0.41998
7	B 8	VLKLKTSMP	9	-0.40072
		QLQNRERAL	9	0.16708
		YAHNFRFTM	9	0.28819
		RKKNKTSAL	9	-0.36673
		YLARGGFVV	9	0.2526
		YSRVRTENV	9	0.226
		NWKPKRTEV	9	-0.15118
		TMKTLSTTF	9	-0.14203
		NFRFTMKTL	9	-0.15222
8	B 27	RRNQMHSLR	9	-0.40531
		ARGGFVVVF	9	0.25692
		YREHSNYAM	9	-0.0824
		KRYFLFGHH	9	0.2635
		SRLTGLALR	9	0.08456
		QRRNQMHSL	9	-0.33717
		WRNRDRPEY	9	0.16944
		RQESKARKK	9	-0.38946
		TRYNSSHVR	9	-0.27312
		YKFKATVYY	9	-0.07168
		VRTGDIQTY	9	0.1185
		RRSVPVELR	9	0.09392
		SRRSVPVEL	9	-0.02657
		RKKNKTSAL	9	-0.36673
9	B 39	YREHSNYAM	9	-0.0824

		LKDREFMPL	9	0.1123
		TYVDLNLTL	9	0.03215
		YLARGGFVV	9	0.2526
		YVDLNLTL	9	0.00558
		AFFAYRYVL	9	0.14349
		ALAVGLLV	9	0.09156
		VRDEYAHNF	9	0.1647
		ARGGFVVVF	9	0.25692
		HHYVYYEDY	9	0.13072
10	B 44	RERALWSGL	9	0.13406
		LEPAARNFL	9	0.18553
		EEVEARSIF	9	0.13911
		AETKPTFYV	9	-0.08202
		PELGSDTRI	9	-0.04672
		FEGYRQRDL	9	0.00528
		DEL RDTGLL	9	0.12874
		PEYRRNLRF	9	0.11607
		TEPSVNSGF	9	-0.25578
11	B 58	ITTTSSVEF	9	-0.17183
		TTSSVEFAM	9	0.03594
		VAAFFAYRY	9	0.30845
		FITSVTGVW	9	-0.02441
		ISTYVDLNL	9	0.05682
		LQNRERALW	9	0.22274
		VSVSPSSF	9	-0.41998
		KDVIVSTAW	9	0.08741
		VTPHLTVGW	9	0.10933
12	B 62	TMKTLSTTF	9	-0.14203
		MVAGTPGTY	9	0.12544
		YVYYEDYRY	9	0.14058
		VSVSPSSF	9	-0.41998
		GQLGTDNEL	9	0.14222
		YLARGGFVV	9	0.2526
		GLSTGDIY	9	0.22932
		SVTGVWLCF	9	0.25455
		VLKLKTSMP	9	-0.40072
		VSVSPSSFY	9	-0.39082
		VEARSIFPY	9	0.12128
		REFMPLQVY	9	-0.23358
		ITTTSSVEF	9	-0.17183

RNNHKVEAF	9	-0.03333
FFGLRDGAY	9	0.12258
YKFKATVYY	9	-0.07168
VSGSTTRCY	9	-0.06895

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Proses seleksi ini penting karena epitop yang memiliki imunogenitas positif berpotensi untuk meningkatkan efektivitas vaksin. Epitop-epitop ini akan diuji lebih lanjut untuk memastikan bahwa mereka dapat merangsang sistem imun dengan baik, sehingga memberikan perlindungan yang optimal terhadap patogen yang ditargetkan.

Prediksi afinitas epitop dilakukan menggunakan IEDB-AR dengan kriteria $IC_{50} < 200$ nM, memanfaatkan algoritma *NN-align (Neural Network alignment)*. Dalam algoritma ini, jaringan neural berfungsi mirip dengan cara kerja otak, di mana unit-unitnya merespons sinyal yang masuk. Unit tersebut terdiri dari residu asam amino pada MHC-I, sedangkan sinyal yang diterima berasal dari residu protein yang diprediksi, seperti VZV (*Virus Varicella Zoster*) (Rezaldi et al., 2021). Hasil ditunjukkan pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 Hasil Prediksi Afinitas Pada Epitope Terpilih ($IC_{50} < 200$ nM)

Supertipe	Epitop MHC-I	Alel	IC_{50} (nM)	Percentile Rank
A1	MVAGTPGTY	HLA-A*30:02	15.20	0.02
		HLA-B*35:01	6.77	0.02
		HLA-B*15:01	83.90	0.39
		HLA-A*26:01	95.77	0.09
	GLSTGDIY	HLA-B*15:01	286.16	0.94
	VAAFFAYRY	HLA-A*30:02	15.85	0.02
		HLA-A*68:01	161.70	1.2
		HLA-B*58:01	193.39	0.54
	LRDTGLLDY	HLA-A*01:01	268.33	0.34
	YVYYEDYRY	HLA-B*35:01	11.74	0.04
		HLA-A*30:02	42.99	0.1
		HLA-A*68:01	62.37	0.53
		HLA-A*26:01	109.66	0.1
	YVDLNLTL	HLA-A*02:06	22.85	0.26
		HLA-A*02:01	166.25	1.4
A2	GLFPINPSA	HLA-A*02:01	11.09	0.1
		HLA-A*02:03	19.92	0.34
		HLA-A*02:06	58.82	0.58
	YLARGGFVV	HLA-A*02:03	4.34	0.05

		HLA-A*02:01	7.65	0.06
		HLA-A*02:06	11.65	0.11
	FLVTPHLTV	HLA-A*02:03	8.52	0.12
		HLA-A*02:06	12.66	0.13
		HLA-A*02:01	18.50	0.17
	YMVAGTPGT	HLA-A*02:03	25.40	0.43
		HLA-A*02:06	33.30	0.36
		HLA-A*02:01	46.77	0.42
	FSMFVTVAVV	HLA-A*68:02	3.55	0.03
		HLA-A*02:06	48.34	0.49
		HLA-A*02:03	49.70	0.76
		HLA-A*02:01	63.73	0.57
	ALAVGLLVL	HLA-A*02:03	36.71	0.59
		HLA-A*02:01	136.77	1.2
A3	KALYPLTTK	HLA-A*03:01	39.11	0.13
		HLA-A*11:01	61.82	0.38
		HLA-A*30:01	65.66	0.26
	HLTVGWNWK	HLA-A*03:01	208.03	0.77
	ATYVRNNHK	HLA-A*30:01	11.21	0.06
		HLA-A*11:01	28.61	0.15
		HLA-A*03:01	30.68	0.1
		HLA-A*31:01	74.26	0.79
		HLA-A*68:01	132.81	0.89
	SSYTQITNR	HLA-A*31:01	9.36	0.07
		HLA-A*68:01	33.06	0.31
		HLA-A*11:01	37.85	0.21
		HLA-A*03:01	186.71	0.7
	KTSALLTSR	HLA-A*31:01	8.68	0.07
		HLA-A*11:01	52.56	0.32
		HLA-A*68:01	127.54	0.86
	MVAGTPGTY	HLA-B*35:01	6.77	0.02
		HLA-A*30:02	15.20	0.02
		HLA-B*15:01	83.90	0.39
		HLA-A*26:01	95.77	0.09
A24	VWLCFLCIF	HLA-A*23:01	34.77	0.11
		HLA-A*24:02	90.80	0.16
		HLA-A*02:06	2825.97	7.6
	TYVDLNLTL	HLA-A*23:01	34.85	0.11
		HLA-A*24:02	145.65	0.24
		HLA-A*02:06	2833.56	7.6

	TYLARGGFV	HLA-A*30:01	1063.80	1.6
		HLA-A*23:01	1883.18	2.3
A26	EIAVHDVGM	HLA-A*26:01	399.80	0.22
		HLA-A*68:02	746.28	2.1
	YVYYEDYRY	HLA-B*35:01	11.74	0.04
		HLA-A*30:02	42.99	0.1
		HLA-A*68:01	62.37	0.53
		HLA-A*26:01	109.66	0.1
		HLA-B*15:01	279.99	0.93
	SVTGVWLCF	HLA-A*32:01	132.52	0.12
		HLA-A*02:06	953.24	3.8
	MVAGTPGTY	HLA-B*35:01	6.77	0.02
		HLA-A*30:02	15.20	0.02
		HLA-B*15:01	83.90	0.39
		HLA-A*26:01	95.77	0.09
		HLA-A*68:01	298.75	1.6
B7	RPLISIVSL	HLA-B*07:02	28.81	0.12
		HLA-B*08:01	529.32	0.88
	KPNATDTPI	HLA-B*07:02	23.68	0.01
		HLA-B*53:02	280.11	0.2
	TSRLTGLAL	HLA-B*07:02	183.17	0.51
		HLA-A*30:01	279.53	0.65
	VVLGATGAL	HLA-A*02:06	94.15	0.82
		HLA-B*07:02	94.59	0.33
B8	QLQNRERAL	HLA-B*08:01	140.76	0.32
	YAHNFRFTM	HLA-B*35:01	11.82	0.04
		HLA-B*08:01	353.74	0.65
	YLARGGFVV	HLA-A*02:01	7.65	0.06
		HLA-A*02:06	11.65	0.11
		HLA-B*15:01	710.57	1.9
	YSRVRTENV	HLA-B*08:01	1459.30	1.9
		HLA-A*30:01	1599.81	2.1
B27	ARGGFVVVF	HLA-A*32:01	1019.11	0.62
		HLA-B*15:01	5633.39	7.4
	KRYFLFGHH	HLA-A*31:01	6473.26	13
		HLA-A*30:01	11085.16	13
	SRLTGLALR	HLA-A*33:01	742.88	1.9
		HLA-A*31:01	1163.96	4.5
	WRNRDRPEY	HLA-A*30:02	1022.41	2.1
		HLA-B*35:01	4769.33	3.7

	VRTGDIQTY	HLA-A*30:02	1100.35	2.3
	RRSVPVELR	HLA-A*31:01	1148.25	5.1
		HLA-A*68:01	7109.20	8.6
B39	LKDREFMPL	HLA-A*02:06	1027.44	4.0
	TYVDLNLTL	HLA-A*24:02	145.65	0.24
	YLARGGFVV	HLA-A*02:03	4.34	0.05
		HLA-A*02:01	7.65	0.06
	YVDLNLTL	HLA-A*02:06	22.85	0.26
		HLA-A*02:01	166.25	1.4
	AFFAYRYVL	HLA-A*23:01	123.88	0.32
	ALAVGLLV	HLA-A*02:03	36.71	0.59
		HLA-A*02:01	136.77	1.2
	VRDEYAHNF	HLA-B*58:01	19324.53	19
	ARGGFVVVF	HLA-A*32:01	1019.11	0.62
	HHYVYYEDY	HLA-A*30:02	339.24	0.9
B44	RERALWSGL	HLA-A*30:01	1723.00	2.2
	LEPAARNFL	HLA-A*24:03	5287.69	3.7
	EEVEARSIF	HLA-A*26:02	339.48	0.56
	FEGYRQRDL	HLA-A*02:50	15667.54	8.6
	DELRTDGLL	HLA-A*26:02	3109.42	2.5
	PEYRRNLRF	HLA-A*23:01	2069.21	2.5
B58	TTSSVEFAM	HLA-A*68:02	28.08	0.25
		HLA-B*35:01	94.83	0.22
		HLA-B*58:01	121.79	0.44
		HLA-A*68:01	1069.36	3.2
	VAAFFAYRY	HLA-A*30:02	15.85	0.02
		HLA-B*35:01	37.21	0.12
		HLA-A*68:01	161.70	1.2
		HLA-B*58:01	193.39	0.54
		HLA-A*11:01	256.58	1.4
	ISTYVDLNL	HLA-B*58:01	176.90	0.51
		HLA-A*68:02	2676.08	4.7
	LQNRERALW	HLA-B*58:01	220.09	0.57
		HLA-B*57:01	725.10	1.4
	KDVIVSTAW	HLA-B*44:02	233.08	0.25
		HLA-B*58:01	253.05	0.62
B62	MVAGTPGTY	HLA-A*03:01	857.23	2.4
	YVYYEDYRY	HLA-A*01:01	694.64	0.64
	GQLGTDNEL	HLA-A*02:12	74.32	0.27
		HLA-A*02:16	149.86	0.42

YLARGGFVV	HLA-A*02:02	1292.27	6.3
	HLA-A*02:50	2.78	0.02
	HLA-A*02:11	3.15	0.07
	HLA-A*02:16	3.79	0.02
	HLA-A*02:12	4.30	0.03
	HLA-A*02:03	4.34	0.05
	HLA-A*02:19	4.90	0.03
	HLA-A*02:02	6.86	0.07
	HLA-A*02:01	7.65	0.06
	HLA-A*02:05	83.62	0.02
GLSTGDIY	HLA-A*01:01	2951.19	1.7
SVTGVWLCF	HLA-A*23:01	1606.30	2.1
VEARSIFPY	HLA-B*18:01	3250.18	2.4
FFGLRDGAY	HLA-A*01:01	8738.46	3.6

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Afinitas dikriteriakan $IC_{50} < 200$ nM, nilai Konsentrasi inhibisi 50% berarti adanya 50% bagian *peptide* yang terikat ke MHC (Rezaldi et al., 2021). IEDBAR IC_{50} dengan *range* tersebut memiliki afinitas *intermediate*, sedangkan *high affinity* < 50 nM. Artinya hasil didapatkan bahwa epitop terpilih ada pada *range high* dan *intermediate affinity*. Epitop yang memenuhi $IC_{50} < 200$ nM dan imunogenitasnya positif dilanjutkan keprediksi berikutnya.

Hasil dari prediksi afinitas ini menunjukkan bahwa epitop yang memenuhi kriteria tersebut dapat diidentifikasi dan dievaluasi lebih lanjut. Tabel tersebut menyajikan hasil prediksi afinitas berdasarkan nilai IC_{50} , di mana nilai yang lebih rendah menunjukkan potensi pengikatan yang lebih kuat terhadap MHC. Dengan demikian, pemilihan epitop yang memiliki afinitas tinggi sangat penting dalam pengembangan vaksin yang efektif, karena dapat meningkatkan kemungkinan stimulasi respons imun yang optimal.

Selanjutnya prediksi epitope sel T CD4 atau MHC II menggunakan *web server* Tepitool IEDB dengan metode consensus, hasil 5 *Percentile Rank* teratas dipilih untuk diuji lebih lanjut, disajikan pada tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil Prediksi Epitop dan Prediksi Antigenitas Pada MHC-II

No	MHC-II Epitop	Median Consensus Percentile	Nilai Antigenitas	Keterangan
1.	AGSSYTQITNRYADR	4.4	0.5708	Antigen
2.	YYEDYRYVREIAVHD	4.5	0.2402	Non-Antigen
3.	GHHYVYYEDYRYVRE	4.6	0.1563	Non-Antigen

4.	IDKVVQYDSGTAIMQ	5.3	- 0.0289	Non-Antigen
5.	RRGYSRVRTENVTGV	6.7	0.4760	Antigen

Prediksi epitop sel T CD4+ atau MHC II dilakukan menggunakan *web server* TepiTool IEDB dengan metode konsensus. Dari hasil analisis, dipilih lima *Percentile Rank* teratas untuk diuji lebih lanjut, yang disajikan dalam tabel berikut. Pemilihan epitop sebagai kandidat vaksin didasarkan pada lima teratas (*percentile rank*), mengacu pada prinsip bahwa ikatan akan semakin baik jika *percentile rank* semakin kecil (Rezaldi et al., 2021).

Setelah pengujian antigenitas, hasil menunjukkan bahwa epitop bernomor 2, 3, dan 4 dalam tabel tidak dapat melanjutkan ke tahap prediksi selanjutnya karena tidak mampu memicu antigenitas. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat 36 epitop MHC-I dan 2 epitop MHC-II yang dapat dijadikan sebagai kandidat dalam desain vaksin dan diprediksi untuk tahap selanjutnya. Hasil ini menegaskan pentingnya pemilihan epitop yang tepat dalam pengembangan vaksin, di mana epitop dengan nilai antigenitas yang baik berpotensi untuk meningkatkan respons imun terhadap patogen yang ditargetkan.

Tahap selanjutnya adalah penambatan antara alel dan epitop pada MHC. Karena masing-masing epitop masih dalam bentuk urutan asam amino, perlu dilakukan prediksi struktur 3D terlebih dahulu. Epitop MHC-I dan MHC-II yang terpilih diprediksi strukturnya menggunakan PEP-FOLD3, yang merupakan alat untuk memodelkan struktur peptida dalam bentuk tiga dimensi. Hasil dari prediksi ini disajikan dalam tabel 4.6 dan 4.7.

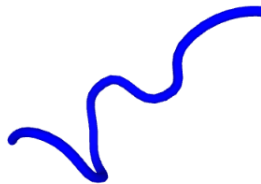
Tabel 4.6 Struktur 3D Epitop MHC-I

No.	Epitop MHC-I	Struktur 3D
1	MVAGTPGTY	
2	VAAFFAYRY	

3 YVYYEDYRY



4 YVDLNLTL



5 GLFPINPSA



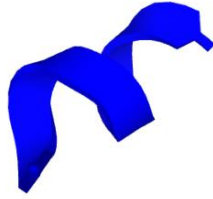
6 FLVTPHLTV



7 YMVAGTPGT



8 FSMFVTAVV



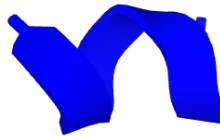
9 ALAVGLLVL



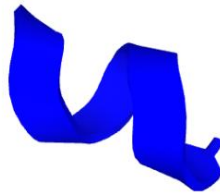
10 KALYPLTTK



11 ATYVRNNHK



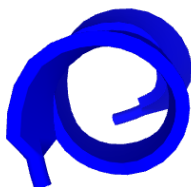
12 SSYTQITNR



13 KTSALLTSR



14 VWLCFLCIF



15 TYVDLNLTL



16 SVTGVWLCF



17 RPLISIVSL



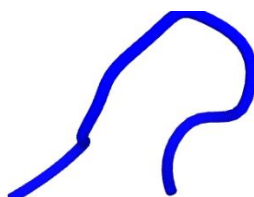
18 KPNATDTPI



19 TSRLTGLAL



20 VVLGATGAL



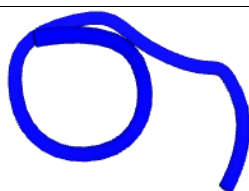
21 QLQNRERAL



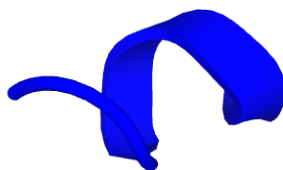
22 YAHNFRFTM



23 YLARGGFVV



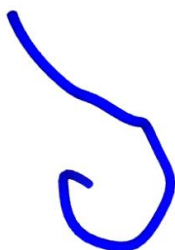
24 AFFAYRYVL



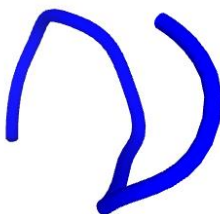
25 TTSSVEFAM



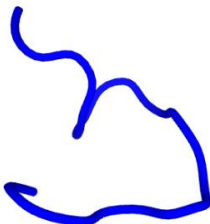
26 ISTYVDLNL



27 GQLGTDNEL



Tabel 4.7 Struktur 3D Epitop MHC-II

No	Epitop MHC-II	Struktur 3D
1	AGSSYTQITNRYADR	
2	RRGYSRVRTENVTGV	

Pemodelan struktur 3D sangat penting sebelum melakukan penambatan molekuler, karena model yang akurat akan memfasilitasi interaksi yang lebih baik antara epitop dan alel MHC. Setelah struktur 3D dihasilkan, langkah selanjutnya adalah melakukan preparasi untuk penambatan, termasuk penghapusan molekul air dan ligan asli, serta penambahan muatan yang diperlukan. Dengan demikian, model 3D yang dihasilkan akan siap untuk diuji dalam simulasi penambatan molekuler dengan menggunakan perangkat lunak yang sesuai.

D. Prediksi Epitop Sel B

Prediksi epitop sel B dilakukan menggunakan IEDB dengan beberapa model, dan hasilnya disajikan dalam tabel 4.8.

TABEL 4.8 PREDIKSI EPITOP SEL B

No	Model	Star <i>t</i>	End	Peptide	Length
1	<i>Bepired</i>	1	1	M	1
	<i>Linear</i>	10	18	WRNRDRPEY	9
	<i>Epitope</i>	33	43	PNAAAGSGFNG	11
		75	76	SS	2
		82	92	QVEPTQSEDI	11
		96	103	HLGDGDEI	8
		108	129	HKSQDAETKPTFYVCPPTGST	22

		136	140	TRTCP	5
		180	187	WAGSSYTQ	8
		193	193	A	1
		195	195	R	1
		197	198	PI	2
		201	205	SEITD	5
		212	212	K	1
		229	238	FNEDKNPQDM	10
		246	256	NSVGSKAWHTT	11
		261	272	MVAGTPGTYRTG	12
		294	295	GL	2
		313	317	AYREH	5
		331	331	Y	1
		333	335	QRD	3
		360	366	NWKPKRT	7
		380	380	V	1
		437	441	SHVRT	5
		477	495	NTNHSPQKHPTNRNTRSRRS	19
		506	509	ITTT	4
		559	560	SA	2
		584	589	CPELGS	6
		601	602	VS	2
		604	604	S	1
		606	608	TRC	3
		622	631	SGTVEGQLGT	10
		705	706	EL	2
		736	738	QYD	3
		756	759	TAGQ	4
		830	874	KQLPEGMDPFAEKP NATDTPIEEI GDSQNTEPSVNSGFD PDKFRE	45
		889	900	ERQESKARKKNK	12
		923	923	V	1
		925	925	T	1
		928	930	VTG	3
2	<i>Emini</i>	7	23	YSKWRNRDRPEYRRNLR	17
	<i>Surface</i>	84	91	EPTQSEDI	8
	<i>Accessib</i>	109	117	KSQDAETKP	9
	<i>ility</i>	134	139	EPTRTC	6
		218	225	TYVRNNHK	8
		229	237	FNEDKNPQD	9

		312	318	GAYREHS	7
		328	337	FEGYRQRDL	10
		360	365	NWKPKR	6
		429	435	IY'TTRYN	7
		476	494	ENTNHSPQKHPTNTRSRR	19
		659	668	YVYYEDYRYV	10
		701	707	YTRDEL	7
		715	722	SEIQRRNQ	8
		839	846	FAEKPNAT	8
		856	862	SQNTEPS	7
		868	875	DPDKFREA	8
		888	900	AERQESKARKKNK	13
		915	924	RNRRGYSRVR	10
3	Kolaska	46	75	VFITSVTGVWLCFLCIFSMFVTAVVSVSPS	30
	r &			YESLQVE	
	Tongao	78	84	TFYVCP	7
	nk	118	125	GI	8
	Antigeni	151	158	KATVYYKDVIVST	8
	city	166	178	DRVPIPV	13
		194	201	SVNCIEE	8
		274	281	NFLVTPHLT	8
		348	356	TEVCSLV	9
		366	372	QIHLSQCVKE	7
		411	420	GGFVVVFQPLLSN	10
		451	463	ARLYLQEL	13
		466	473	LGDISVSNC	8
		575	584	YSRPLISIVSL	10
		609	619	LEPCVANH	11
		642	649	YFLFGHHYVYYE	8
		652	663	VREIAVHDV	12
		668	676	ISTYVDLNL	9
		679	688	IDKVVQY	10
		731	737	AVGHVVLGATGA	7
		760	771	ALAVGLLVLAGLVAAFFAYRYVL	12
		789	814	KLK	26
				KALYPL	
		819	824	MTLVSA	6
		882	887		6

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Epitop sel B yang diuji lebih lanjut adalah epitop dengan panjang 12 mer, sesuai dengan yang dijelaskan oleh Firmansyah et al., (2021). Dari data yang terdapat dalam tabel, hanya 4 epitop dari total 50 epitop sel B yang memenuhi persyaratan, yaitu pada prediksi model *Bepipred Linear Epitope*, sehingga dapat melanjutkan ke tahap prediksi berikutnya.

Menurut Syakuran, (2020) metode prediksi *Bepipred Linear Epitope* memiliki akurasi sekitar 75% dan merupakan salah satu metode yang paling umum digunakan dalam prediksi epitop sel B. Setelah pemilihan epitop terpilih, langkah selanjutnya adalah melakukan pengujian terhadap antigenitas, toksisitas, dan alergenitas dari epitop tersebut.

Pengujian ini penting untuk memastikan bahwa epitop yang dipilih tidak hanya efektif dalam memicu respons imun, tetapi juga aman untuk digunakan dalam pengembangan vaksin. Hasil dari pengujian ini akan memberikan informasi lebih lanjut mengenai potensi kandidat vaksin berbasis peptida yang dihasilkan dari analisis ini.

Hasil uji pada tabel prediksi antigenitas, toksisitas, dan alergenitas untuk epitop sel B terpilih menunjukkan bahwa dari empat epitop yang diuji, tiga di antaranya memenuhi syarat untuk menjadi kandidat dalam desain vaksin. Berikut hasil uji antigenitas, toksisitas, dan alergenitas pada tabel 4.9.

Tabel 4.9 Hasil Prediksi Antigenitas, Toksisitas dan Alergenitas

No	Epitop <i>Linear</i> Sel B	Length	Antigenitas	Toksisitas	Alergenitas
1	MVAGTPGTYRTG	12	0.4249 (Antigen)	Non-Toxin	Non- Allergen
2	ERQESKARKKNK	12	1.0377 (Antigen)	Non-Toxin	Non- Allergen
3	YFLFGHHYVYYE	12	0.2740 (Non- Antigen)	Non-Toxin	Non- Allergen
4	AVGHVVLGATGA	12	1.0838 (Antigen)	Non-Toxin	Non- Allergen

Keterangan : Epitop berwarna merupakan epitope terpilih yang akan maju keprediksi selanjutnya.

Dari tabel tersebut, terlihat bahwa empat epitop lulus dalam prediksi antigenitas dan toksisitas. Namun, hanya tiga epitop yang dapat dijadikan kandidat epitope sel B untuk desain vaksin, karena satu epitop (nomor 3) tidak memiliki antigenitas yang memadai. Keputusan ini penting dalam pengembangan vaksin, karena hanya epitop yang mampu memicu respons imun yang efektif yang akan dipilih untuk langkah-langkah selanjutnya dalam proses desain vaksin.

E. Prediksi Population Coverage

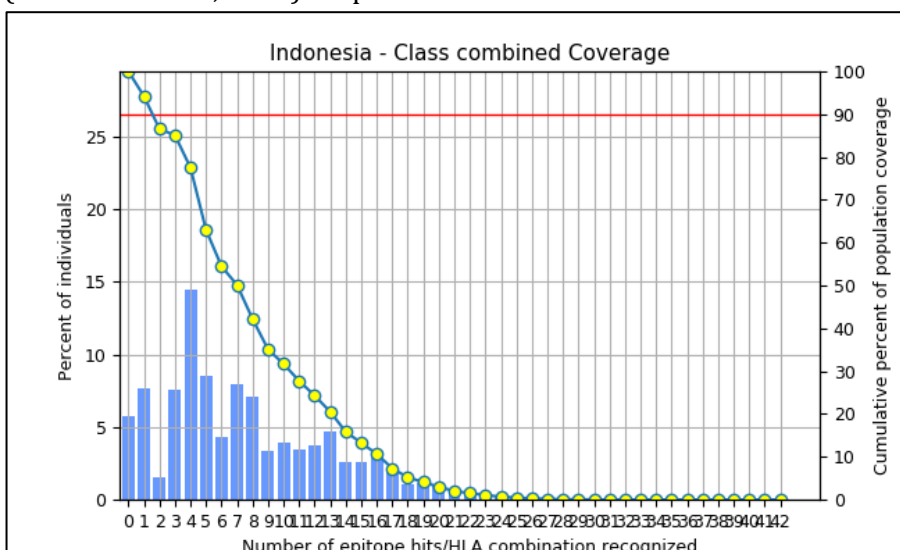
Prediksi cakupan populasi dilakukan untuk menganalisis interaksi antara epitop dengan alel MHC-I dan MHC-II dalam populasi Indonesia. Gabungan 27 epitop pada MHC-I dan 2 epitop pada MHC-II beserta alelnya menggunakan *web server* IEDB sehingga dapat menghasilkan *Population Coverage* sebesar 94,21%, seperti yang ditunjukkan oleh tabel 4.10.

Tabel 4.10 Hasil Prediksi Population Coverage di Indonesia

Population: Indonesia

MHC Class	Coverage (%)
Combined	94,21%

Menurut pedoman berdasarkan IEDB-AR (*Immunization Evaluation and Data Base-Analysis Report*), cakupan vaksinasi yang dianggap memadai untuk mencapai kekebalan kelompok adalah di atas 90% (Derbise et al., 2020). Dengan nilai 94,21% pada *covarage*, Indonesia sudah memenuhi atau bahkan melampaui ambang batas ini, yang berarti cakupan vaksinasi *varicella zoster* di Indonesia dapat menciptakan kekebalan kelompok yang efektif. Dengan cakupan yang cukup tinggi ini, individu yang rentan, seperti bayi, lansia, dan mereka yang memiliki kondisi medis tertentu, juga akan terlindungi secara tidak langsung (Yokomichi et al., 2021). DApat dilihat melalui Gambar 4.1.



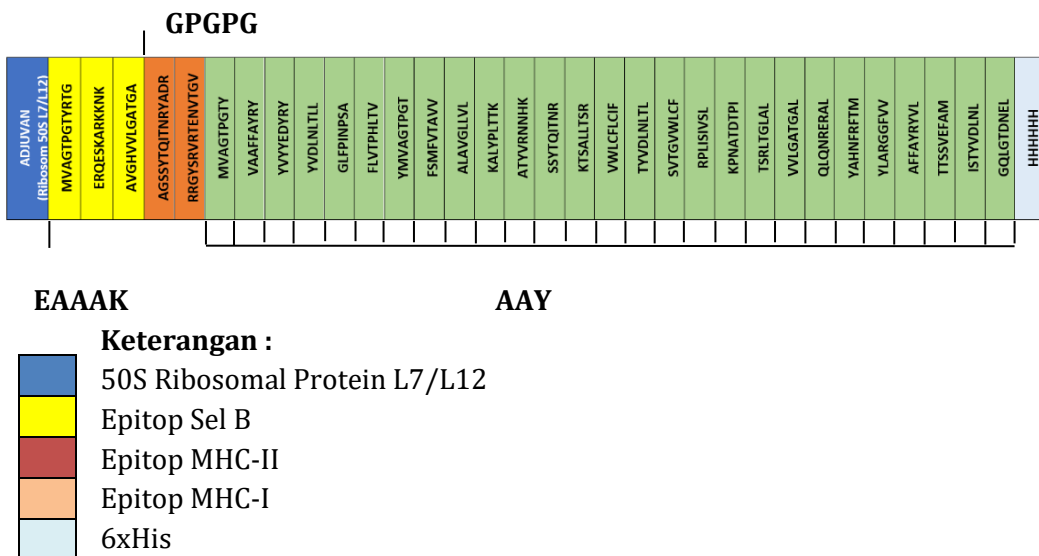
Gambar 4.1 Hasil Prediksi Population Coverage di Indonesia

Gambar 4.1 menunjukkan puncak tertinggi dengan titik kuning, yang berada di atas batas tanda merah. Menurut Ong et al., (2020) cakupan populasi digunakan untuk mengevaluasi distribusi alel HLA dalam berbagai wilayah geografis, karena variasi genetik manusia menyebabkan fluktuasi frekuensi ekspresi tipe HLA. Molekul MHC yang sangat polimorfik membuat frekuensi ekspresi HLA berbeda antar etnis (Firmansyah et al., 2021). Oleh karena itu, pemilihan epitop dan alel HLA yang tepat sangat penting untuk memastikan

cakupan maksimal dalam populasi tertentu. Namun, perbedaan polimorfisme dapat menyebabkan beberapa individu hanya merespons antigen tertentu. Hal ini berarti bahwa suatu epitop sel-T yang efektif pada populasi dengan susunan HLA tertentu mungkin tidak efektif pada populasi lain. Solusi untuk masalah ini adalah dengan mendistribusikan alel HLA yang beragam agar desain vaksin dapat mencakup sebanyak mungkin variasi genetik manusia, sehingga memberikan perlindungan optimal dalam suatu populasi.

F. Kontruksi Vaksin dan Visualisasi 3D Desain Vaksin

Vaksin dikonstruksi berdasarkan urutan pada Syakuran, (2020) Vaksin ini dirancang berdasarkan urutan yang dijelaskan yang mencakup beberapa komponen penting salah satunya adalah 50S Ribosomal Protein L7/L12 yang berfungsi sebagai adjuvan. Ditunjukkan seperti pada Gambar 4.2.



Gambar 4.2 Kontruksi Vaksin Varicella Zoster Virus

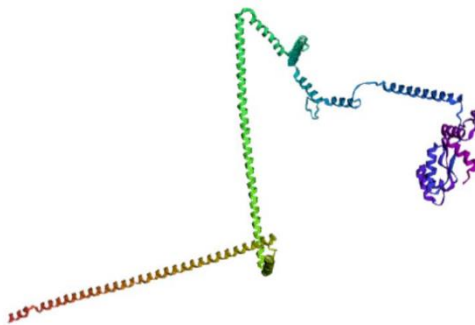
Adjuvan ini sangat penting karena dapat meningkatkan kemampuan vaksin untuk merangsang respons imun, seperti yang dijelaskan oleh Syakuran, (2020). Protein ini juga berperan sebagai agonis TLR4, yang dapat memicu peningkatan antigen oleh Sel Penyaji Antigen (APC), dan berinteraksi dengan protein TLR lainnya.

Penggunaan linker kaya glisin, seperti GPGPG, memiliki manfaat dalam meningkatkan kelarutan. Menurut Kar et al., (2020) linker ini juga membantu mencegah pembentukan sambungan antara epitop, yang dapat meningkatkan imunogenitas dan penyajian epitop. Selain itu, 6xHis (residu histidin) pada bagian C-terminus, seperti dijelaskan oleh Naveed et al., (2021) memudahkan pengikatan ion terikat, sehingga memungkinkan sekuens bekerja secara optimal

dalam kondisi buffer. Adapun sekuens lengkap desain vaksin beserta hasil Visualisasi 3D di tunjukkan pada Gambar 4.3.

MSITKDQIIEAVAAMSVMDVVELISAMEEKFGVSAAA AVAAGPVEAAEEKTEFDVI
LKAAGANKVAVIKAVRGATGLGLKEAKDLVESAPAALKEGVSKDDAEALKKALEEAG
AEVEVKEAAK MVAGTPGTYRTGEAAKERQESKARKKNKEAAKAVGHVVLGATGAG
PGPGAGSSYTQITNRYADRGPGPGRRGYSRVRTENVTGVAA YMVAGTPGTYAA YVA
AFFAYRYAA YVYEDYRYAA YVVDLNLTLAA YGLFPINPSAA YFLVTPHLTVAA Y
YMVAGTPGTAA YFSMFVTAVVAAYALAVGLLVLAAYKALYPLTTKAA YATYVRNNH
KAA YSSYTQITNRAAYKTSALLTSRAAYVWLCFLCIFAAYTYVDLNLTLAA YSVTGV
WLCFAAYRPLISIVSLAAYKPNATDTPIAAYTSRLTGLALAAYVVLGATGALAAYQLQ
NRERALAAYYAHNFRFTMAAYYLARGGFVVAA YAFFAYRYVLAAYTTSSVEFAMAA
YISTYVDLNLAA YGQLGTDNELHHHHHH

(a)



(b)

GAMBAR 4.3

- Sekuens desain vaksin
- Visualisasi 3D desain vaksin Warna Pelangi dari ungu (N-terminus) hingga merah (C-terminus)

Konstruksi vaksin diatur sesuai dengan diagram skematik, menghasilkan urutan yang ditunjukkan pada Gambar (4.3a). Visualisasi desain vaksin dilakukan menggunakan tr-Rosetta, yang menghasilkan struktur 3D sebagaimana ditunjukkan pada Gambar (4.3b). Pada urutan tersebut, bagian berwarna ungu menunjukkan adjuvan, sementara bagian merah di akhir menunjukkan 6xHis.

G. Analisis Struktur Primer, Sekunder, Tersier dan Validasi

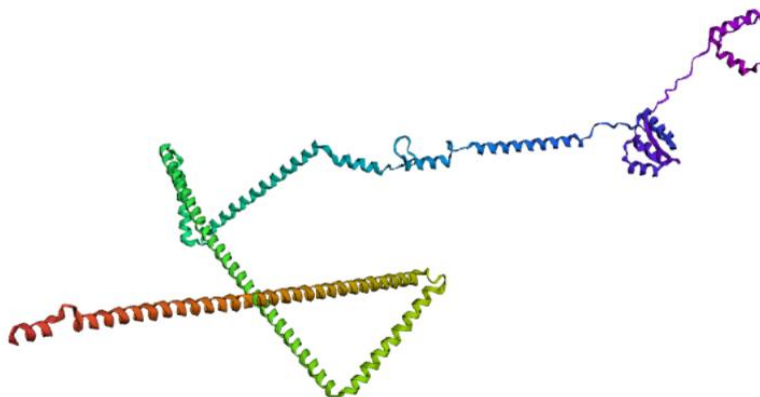
Analisis struktur primer menggunakan BLASTp menunjukkan bahwa tidak ada kesamaan signifikan antara desain vaksin ini dengan protein manusia lainnya, yang merupakan hasil positif menurut Rawal et al., (2021). Hal ini penting untuk menghindari risiko autoimunitas, di mana sistem imun tubuh

menyerang jaringan tubuh sendiri. Selanjutnya, vaksin yang dirancang dianalisis untuk sifat fisikokimia menggunakan *web server* ProtParam. Desain vaksin terdiri dari 539 asam amino, dengan komposisi asam amino yang bervariasi. Seperti, Ala (*Alanine*): 117 (21,7%), Arg (*Arginine*): 22 (4,1%), Asn (*Asparagine*): 15 (2,8%), Asp (*Aspartate*): 13 (2,4%), Cys (*Cysteine*): 3 (0,6%), Gln (*Glutamine*): 7 (1,3%), Glu (*Glutamate*): 26 (4,8%), Gly (*Glycine*): 37 (6,9%), His (*Histidine*): 10 (1,9%), Ile (*Isoleucine*): 14 (2,6%), Leu (*Leucine*): 45 (8,3%), Lys (*Lysine*): 25 (4,6%), Met (*Methionine*): 10 (1,9%), Phe (*Phenylalanine*): 17 (3,2%), Pro (*Proline*): 16 (3,0%), Ser (*Serine*): 23 (4,3%), Thr (*Threonine*): 39 (7,2%), Trp (*Tryptophan*): 2 (0,4%), Tyr (*Tyrosine*): 50 (9,3%), Val (*Valine*): 48 (8,9%).

Berat molekul vaksin ini adalah 57.507,78 Da, yang lebih besar dibandingkan dengan desain vaksin lain yang dilaporkan oleh Naveed et al., (2021) yaitu 32.928,31 Da untuk 309 asam amino.

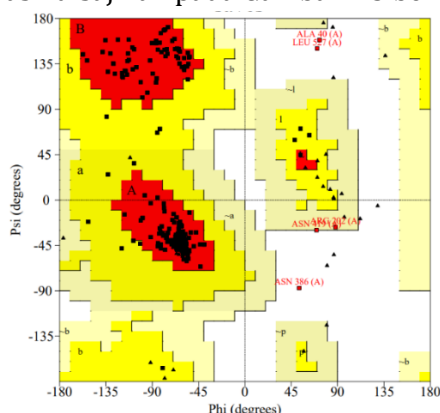
Nilai pI teoretis (*isoelectric point*) adalah 8,91 dan struktur vaksin diprediksi stabil dengan indeks instabilitas 20,88. Menurut Gasteiger et al., (2005) indeks instabilitas di bawah 40 menunjukkan stabilitas yang baik. Indeks alifatiknya adalah 90,22, dan nilai *Grand Average of Hydropathicity* (GRAVY) negatif menunjukkan bahwa desain vaksin ini bersifat hidrofobik.

Pengujian lebih lanjut dilakukan untuk mengevaluasi alergenitas, antigenitas, dan toksisitas vaksin. Hasilnya menunjukkan bahwa vaksin ini non-alergen, dengan nilai antigenitas 0,6892 (yang berarti ia berfungsi sebagai antigen), dan juga dinyatakan non-toksik. Ini memenuhi semua kriteria yang diperlukan untuk desain vaksin yang aman dan efektif. Analisis struktur sekunder menunjukkan bahwa desain vaksin terdiri dari 336 asam amino dalam bentuk *alpha helix* (62,34%), serta variasi lainnya seperti *extended strand* dan *random coil*. Struktur tersier dianalisis menggunakan *web server* GalaxyRefine2, menghasilkan nilai RSMD sebesar 1,134 Å. Adapun hasil struktur tersier pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Struktur Tersier Vaksin Varicella Zoster Virus

Ramachandran Plot Analysis desain vaksin menggunakan web server ERRAT2 PROCHECK. Hasil disajikan pada Gambar 4.5 berikut :



Plot statistics

Residues in most favoured regions [A,B,L]	466	96.3%
Residues in additional allowed regions [a,b,l,p]	13	2.7%
Residues in generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	2	0.4%
Residues in disallowed regions	3	0.6%

Number of non-glycine and non-proline residues	484	100.0%
Number of end-residues (excl. Gly and Pro)	2	
Number of glycine residues (shown as triangles)	37	
Number of proline residues	16	

Total number of residues	539	

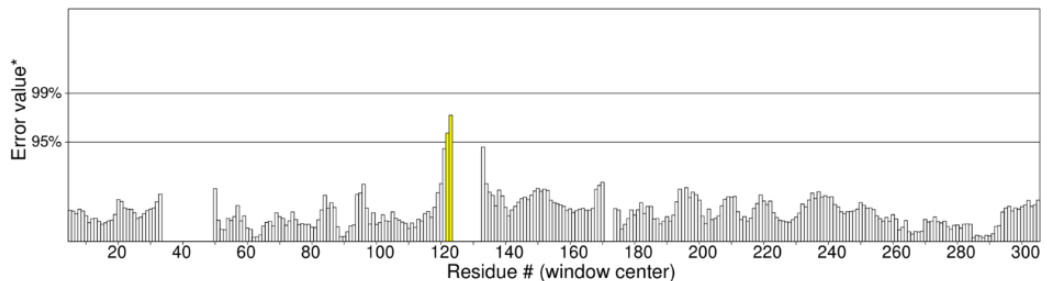
Based on an analysis of 118 structures of resolution of at least 2.0 Angstroms and R-factor no greater than 20%, a good quality model would be expected to have over 90% in the most favoured regions.

Gambar 4.5 Hasil Ramachandran Plot Analysis

Hasil menunjukkan bahwa 96,3% residu berada di daerah yang paling disukai, sementara hanya 0,6% residu berada di daerah yang tidak disukai. Struktur dianggap baik jika lebih dari 90% residu berada di daerah yang disukai (Renadi et al., 2023). Selain itu, analisis PROCHECK model *Ramachandran Plot Analysis* desain vaksin menunjukkan 0 error, yang berarti tidak ada kesalahan pada model dan memenuhi persyaratan.

Validasi struktur dilakukan menggunakan ERRAT2 dengan hasil kualitas mencapai 99,6016%, menunjukkan kualitas struktur yang baik disajikan pada Gambar 4.6.

Program: ERRAT2
 File: model1 (1).pdb
 Chain#:A
 Overall quality factor**: 99.602



Gambar 4.6 Hasil Validasi Struktur ERRAT

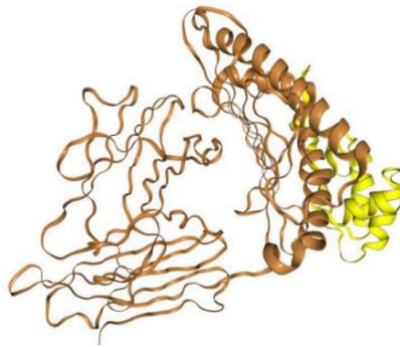
Desain vaksin ini mengacu pada penelitian Syakuran, (2020) dan hasil validasi ERRAT memperlihatkan nilai kualitas yang cukup baik yaitu 79,268. Secara keseluruhan, analisis ini menunjukkan bahwa desain vaksin memiliki kualitas yang sangat baik dan siap untuk pengujian lebih lanjut dalam pengembangan vaksin berbasis epitop.

H. Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun

Analisis *docking* molekuler dilakukan untuk mengevaluasi interaksi antara desain vaksin dan sistem imun, menggunakan alat bernama HDOCK. Dalam analisis ini, reseptor yang berfungsi sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh ditambahkan ke desain vaksin yang berperan sebagai ligan. Hasil dari analisis ini ditampilkan dalam tabel 4.11.

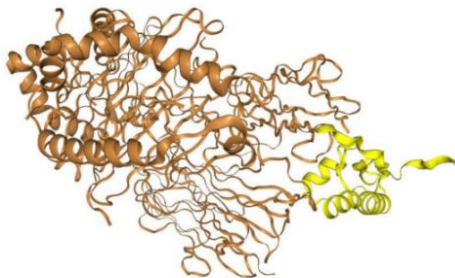
Tabel 4.11 Hasil Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun

No	Sistem Imun	Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun	Energi Ikatan (Kkal/mol)
1	TLR3		-217.00
2	HLA-A 11*1		-153.51



3 HLA-DR 1

-155.00



Dari hasil tersebut, semua energi ikatan menunjukkan nilai yang baik, yang berarti interaksi antara desain vaksin dan sistem imun cukup kuat. Alel HLA-A 11*01 dipilih karena merupakan salah satu alel yang dapat mengikat epitop pada MHC-I dan tersedia di RCSB-PDB dengan ID PDB 1X7Q. Sedangkan untuk penambatan pada epitop MHC-II, digunakan reseptor HLA-DR1 dengan ID PDB 415B. Menurut Rezaldi et al., (2021) HLA-DRB1 dan HLA-DR1 adalah alel yang umum ditemukan pada populasi Asia.

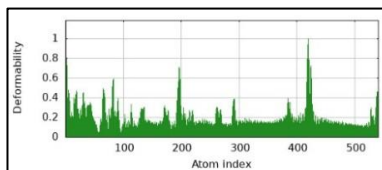
Nilai energi ikatan yang diperoleh untuk interaksi antara desain vaksin dengan sistem imun adalah sebagai berikut: TLR3 (-217,00), HLA-A 11*01 (-153,51), dan HLA-DR1 (-155,00). Energi ikatan negatif menunjukkan bahwa interaksi ini bersifat stabil dan efektif, karena nilai negatif menandakan adanya ikatan yang kuat.

Secara keseluruhan, analisis ini menunjukkan bahwa desain vaksin memiliki potensi untuk berinteraksi dengan sistem imun melalui berbagai reseptor, yang penting untuk memicu respons imun yang diinginkan. Teori dasar di balik analisis *docking* molekuler adalah bahwa interaksi antara ligan (vaksin) dan reseptor (komponen sistem imun) dapat memberikan wawasan tentang seberapa efektif vaksin tersebut dalam merangsang respons imun tubuh terhadap patogen tertentu.

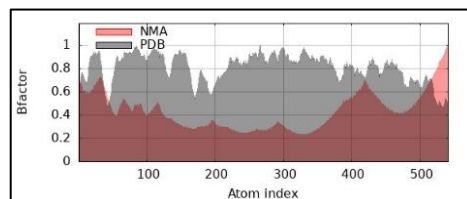
I. Simulasi Dinamika Molekuler

Simulasi dinamika molekuler menggunakan aplikasi IMODs bertujuan untuk mengevaluasi stabilitas dan dinamika struktural kompleks antara desain vaksin multi-epitop dan reseptor TLR3 (*Toll-like receptor 3*). TLR3 adalah reseptor yang berperan penting dalam sistem imun bawaan, mengenali molekul RNA virus sebagai *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan memicu respon imun melalui jalur adaptif TRIF (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*). Hasil ditunjukkan pada Gambar 4.7.

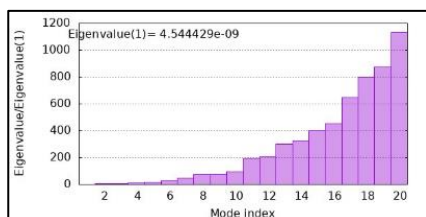
Hasil analisis dari IMODs server yang ditampilkan pada Gambar 4.7 memberikan evaluasi terkait stabilitas dan dinamika struktural dari kompleks antara vaksin multi-epitop yang dirancang dan reseptor TLR3 (*Toll-like receptor 3*). Analisis deformabilitas (Gambar 4.7a) menunjukkan bahwa distorsi residu individu relatif kecil, yang mengindikasikan stabilitas tinggi dari kompleks ini. Selain itu, faktor B (Gambar 4.7b), yang dihitung berdasarkan analisis Normal Mode Analysis (NMA), menunjukkan penurunan signifikan dibandingkan data PDB asli, mencerminkan peningkatan kekakuan struktur dan stabilitas dinamis yang lebih baik. Nilai eigen (Gambar 4.7c) yang dihitung untuk kompleks ini menunjukkan hubungan terbalik dengan varians struktur, di mana nilai eigen yang lebih rendah mengindikasikan stabilitas yang baik dan fleksibilitas yang cukup untuk mendukung interaksi biologis yang efektif. Berdasarkan referensi dari Li et al., (2020), nilai eigen yang lebih rendah menunjukkan stabilitas struktural yang lebih baik dalam kompleks protein dan mendukung fleksibilitas yang diperlukan untuk interaksi antigen-reseptor yang efisien.



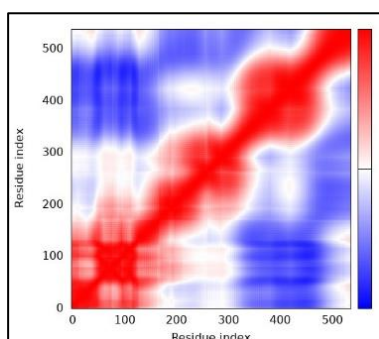
(A) Analisis Deformabilitas



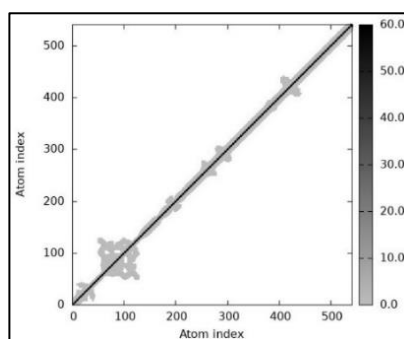
(B) Faktor B



(C) Nilai Eigen



(D) Matriks Kovarians



(E) Analisis Jaringan Elastis

Gambar 4.7 Hasil Simulasi Dinamika Molekuler

Berdasarkan referensi dari Li et al., (2020) dalam penelitiannya mengonfirmasi bahwa nilai eigen yang lebih rendah berkorelasi dengan peningkatan stabilitas dan fleksibilitas yang penting dalam interaksi biologis. Dalam simulasi ini, nilai eigen yang tercatat adalah 4.544429×10^{-9} , yang sesuai dengan kriteria stabilitas yang baik.

Selanjutnya, matriks kovarians (Gambar 4.7d) yang divisualisasikan dalam grafik menunjukkan adanya korelasi antara residu dalam kompleks vaksin-TLR3. Matriks ini memperlihatkan pola koordinasi gerakan residu yang dapat mempengaruhi stabilitas keseluruhan kompleks. Dalam analisis ini, residu yang tidak berkorelasi ditandai dengan warna putih, sementara korelasi positif (gerakan searah) ditandai dengan warna merah, dan korelasi negatif (gerakan berlawanan arah) ditandai dengan warna biru. Korelasi ini menunjukkan interaksi antar residu yang berkontribusi pada kestabilan struktur, serta membantu memprediksi bagian mana dari kompleks yang rentan terhadap perubahan konformasi. Korelasi positif antar residu dapat menunjukkan bahwa gerakan bersama antar bagian-bagian penting dari kompleks mendukung stabilitasnya, sedangkan korelasi negatif memberikan keseimbangan dinamis. Penelitian oleh Li et al., (2020) juga mengungkapkan bahwa analisis kovarians membantu dalam memahami pola interaksi antar residu yang mendukung kestabilan struktur protein, yang penting untuk desain vaksin yang efektif.

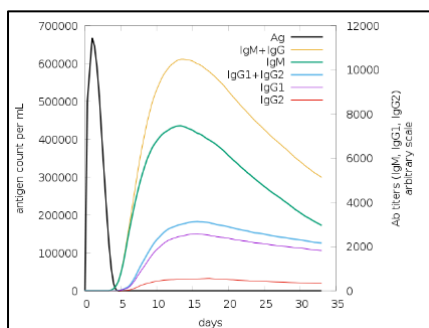
Terakhir, analisis jaringan elastis (Gambar 4.7e) memberikan wawasan tentang interaksi antar atom dalam kompleks dengan representasi berbasis pegas yang menggambarkan fleksibilitas dan kekakuan masing-masing daerah dalam struktur. Titik abu-abu gelap menunjukkan daerah dengan kekakuan lebih tinggi, sedangkan titik abu-abu terang menunjukkan bagian yang lebih fleksibel. Fleksibilitas ini memungkinkan kompleks untuk beradaptasi dengan berbagai konformasi antigen, yang penting untuk interaksi biologis yang efisien, seperti pengikatan dengan TLR3. Kekakuan di bagian-bagian tertentu membantu menjaga stabilitas keseluruhan struktur selama interaksi biologis. Penelitian oleh Li et al., (2020) juga mengonfirmasi bahwa analisis jaringan elastis dapat

menggambarkan daerah-daerah yang lebih kaku atau lebih fleksibel dalam kompleks, yang penting untuk memahami dinamika interaksi protein-ligand dan mendesain vaksin dengan respons imun yang optimal.

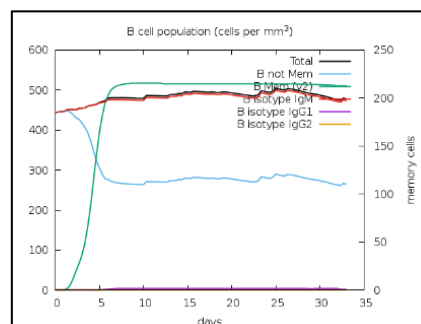
Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa vaksin multi-epitop yang dirancang memiliki stabilitas struktural yang baik dalam kompleksnya dengan TLR3, yang mendukung potensi respon imun yang efektif. Kompleks vaksin-TLR3 menunjukkan keseimbangan yang tepat antara kekakuan yang diperlukan untuk mempertahankan stabilitas dan fleksibilitas yang mendukung adaptasi antigen-reseptor, yang pada gilirannya meningkatkan efektivitas respons imun.

J. Evaluasi dan Penilaian Immunogenisitas Desain Vaksin

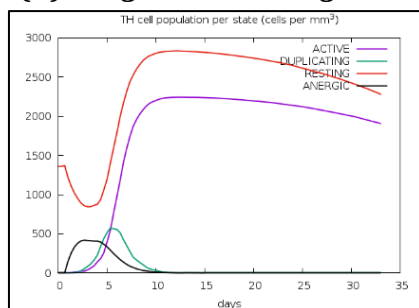
Selanjutnya, dilakukan evaluasi dan penilaian imunogenitas desain vaksin, analisis simulasi imun menggunakan C-ImmSim. Hasil analisis menunjukkan bahwa vaksin multi-epitop yang dirancang berhasil memicu respons imun yang kuat. Simulasi *in silico* ini menggunakan algoritma berbasis antigen untuk memperkirakan pengaruh antigen dan partikel asing terhadap aktivitas sistem imun. Hasil terdapat dalam Gambar 4.8.



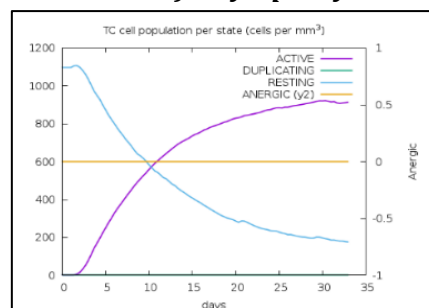
(A) Antigen and Immunoglobulins



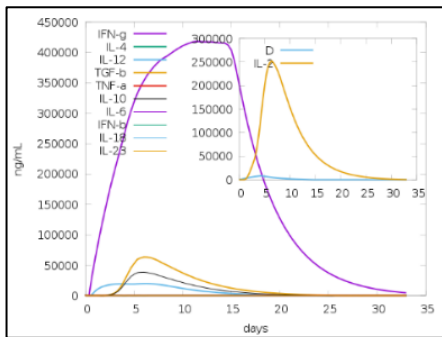
(B) B Lymphocytes



(C) CD4 T-Helper Lymphocytes



(D) CD8 T-Cytotoxic Lymphocytes



(E) Cytokines

Gambar 4.8 Hasil Evaluasi dan Penilaian Immunogenisitas Desain Vaksin

Hasil simulasi menunjukkan peningkatan signifikan dalam respons imun humoral, yang ditandai dengan tingginya tingkat IgM dan IgG setelah pemberian vaksin (Gambar 4.8a) Firmansyah, 2021. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah sel B memori dan populasi sel B isotype IgM yang disertai dengan penurunan konsentrasi antigen, menunjukkan bahwa vaksin dapat memicu respons imun adaptif yang kuat (Gambar 4.8b) (Firmansyah et al., 2021).

Dalam populasi sel T, baik sel T-helper (TH1) maupun sel T-sitotoksik (TC) menunjukkan peningkatan jumlah dengan pertumbuhan memori yang kuat, yang merupakan indikator positif dari daya tahan imun jangka panjang terhadap antigen vaksin (Gambar 4.8c dan Gambar 4.8d) (Firmansyah et al., 2021). Pengembangan memori imun ini memungkinkan tubuh untuk lebih cepat membersihkan antigen saat terjadi paparan ulang di masa mendatang (Firmansyah et al., 2021).

Selain itu, simulasi juga menunjukkan bahwa pemberian vaksin dapat menginduksi level interferon-gamma (IFN- γ) yang tinggi, yang berkorelasi dengan aktivasi kuat dari respons imun seluler (Gambar E). IFN- γ berperan penting dalam mengaktifkan makrofag dan meningkatkan aktivitas sel T, yang dapat memperkuat perlindungan terhadap infeksi (Firmansyah et al., 2021).

Secara keseluruhan, hasil dari C-ImmSim server menunjukkan bahwa vaksin multi-epitop yang dirancang mampu memicu respons imun yang kuat dan berkelanjutan, yang mencakup respons imun humoral dan seluler, serta pembentukan memori imun yang dapat meningkatkan efektivitas vaksin terhadap paparan berulang

BAB V

Tantangan dan Arah Masa Depan

Imunoinformatika dalam Desain Vaksin VZV

Imunoinformatika telah membuka gerbang baru dalam pengembangan vaksin yang lebih cepat, efisien, dan spesifik. Namun, meskipun potensinya sangat besar, bidang ini masih menghadapi sejumlah tantangan penting yang perlu diselesaikan untuk memaksimalkan kontribusinya dalam kesehatan global. Salah satu tantangan utama adalah akurasi prediksi epitop. Meskipun algoritma prediksi seperti NetCTL dan IEDB telah berkembang pesat, validasi eksperimental tetap diperlukan untuk memastikan bahwa epitop yang diprediksi benar-benar imunogenik dalam sistem biologis yang kompleks. Selain itu, keterbatasan data populasi HLA, terutama dari negara berkembang seperti Indonesia, juga menghambat pengembangan vaksin yang betul-betul populasi-spesifik dan efektif lintas genotipe.

Di sisi lain, integrasi antara simulasi dinamika molekul, pemetaan interaksi reseptor-ligan, dan prediksi respons imun masih memerlukan penyempurnaan, baik dalam hal kecepatan komputasi maupun interpretasi biologis. Terutama dalam vaksin peptida, prediksi alergenisitas dan toksisitas yang kurang akurat masih dapat berisiko menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan jika tidak divalidasi secara menyeluruh.

Meski begitu, arah masa depan imunoinformatika sangat menjanjikan. Dengan kemajuan kecerdasan buatan (AI) dan machine learning, prediksi epitop dan afinitas MHC diproyeksikan akan semakin presisi dan personal. Penambahan data dari studi *in vivo*, *in vitro*, dan rekam jejak vaksinasi global akan terus memperkaya sistem pembelajaran algoritma prediksi. Bahkan, pengembangan pan-vaksin—vaksin universal untuk banyak varian atau strain virus—saat ini sedang didekati dengan teknik kombinatorial yang sepenuhnya berbasis *in-silico*.

Dalam konteks penelitian ini, vaksin terhadap VZV strain Dumas memberikan gambaran konkret bagaimana imunoinformatika mampu menyederhanakan proses yang dulunya memerlukan waktu bertahun-tahun menjadi hanya dalam hitungan minggu. Melalui pendekatan ini, epitop yang ditargetkan pada glikoprotein B berhasil dipetakan, divisualisasikan dalam desain vaksin 3D, dan diuji interaksinya terhadap molekul imun kunci seperti MHC-I, MHC-II, dan TLR3. Hasil prediksi menunjukkan potensi imunogenik yang baik dan cakupan populasi yang luas. Ke depannya, pendekatan serupa terhadap strain VZV lainnya atau virus yang bermutasi cepat dapat dilakukan secara adaptif—diperbarui secara berkala sesuai dinamika virus di masyarakat.

Dengan demikian, tantangan-tantangan yang ada justru memperkuat urgensi untuk terus mengembangkan ekosistem riset imunoinformatika yang lebih kolaboratif dan terstandar. Studi vaksin VZV strain Dumas adalah langkah awal yang dapat direplikasi, dikembangkan, dan disesuaikan pada penyakit infeksius lainnya yang membutuhkan solusi vaksinasi cepat dan presisi tinggi. Masa depan imunoinformatika bukan lagi sekadar alat bantu ilmiah, melainkan tulang punggung sistem pertahanan biomedis dunia.

DAFTAR PUSTAKA

- A, A. J., Haumont, M., Chellun, A. D., Massaer, A. M., Indonesia, A. B., Tufaro, F., Bollen, B. A., & Jacobs, A. P. (1998). *Glikoprotein B (gB) virus varicella zoster berperan dalam pengikatan virus ke permukaan sel heparan sulfat proteoglikan*. 53, 197–207.
- Agustiyanti, D. F., Syakuran, L. A., & ... (2022). Ta Cloning Untuk Perbanyak Plasmid Rekombinan Penyandi Gen Spike Hexapro Foldon. *Prosiding Seminar ...*, 181–188.
- Amin Rani, N., Moin, A. T., Patil, R., Barketullah Robin, T., Zubair, T., Nawal, N., Sami, M. R. S., Morshed, M. M., Zhai, J., Xue, M., Hossain, M., Zheng, C., Abul Manchur, M., & Islam, N. N. (2023). Designing a polyvalent vaccine targeting multiple strains of varicella zoster virus using integrated bioinformatics approaches. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1291868>
- Ananda, C. P., & Paujiah, E. (2021). Sosialisasi Vaksinasi Covid-19 Melalui Media Cetak untuk Meningkatkan Pemahaman Masyarakat. *Proceedings UIN Sunan Gunung Djati Bandung*, 1(32), 53 dari 62.
- Angues, R. V., & Bustos, Y. P. (2023). Navigating Uncharted Waters: Could COVID-19 and/or Certain COVID-19 Vaccines Promote Malignancy? *Authorea Preprints*. <https://www.authorea.com/users/508862/articles/586489-navigating-uncharted-waters-could-covid-19-and-or-certain-covid-19-vaccines-promote-malignancy>
- Apriani, F. D., & Saftarina, F. (2022). Penatalaksanaan Holistik Anak Usia 9 Tahun Dengan Varisela Melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. *J. Ked. Mulawarman*, 9(3), 2022.
- Avizena Ilhami, M. S., Yuniati, L., Anastasia, R., Waspodo, N. N., & Susanti, M. (2024). Karakteristik Penderita Varicella Di Puskesmas Maccini Sawah Makassar Tahun 2018-2022. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(1), 1–5.
- Bahrami, A. A., Payandeh, Z., Khalili, S., Zakeri, A., & Bandehpour, M. (2019). Immunoinformatics: In Silico Approaches and Computational Design of a Multi-epitope, Immunogenic Protein. *International Reviews of Immunology*, 38(6), 307–322. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1657426>
- Baljic, R. (2012). Characteristics of chickenpox in children and adults at a tertiary health center in Sarajevo, Bosnia-Herzegovina. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, 2(2), 6467. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2012.02.0044>
- Bateman, N. W., Tarney, C. M., Abulez, T., Soltis, A. R., Zhou, M., Conrads, K., Litzi, T., Oliver, J., Hood, B., Driggers, P., Viollet, C., Dalgard, C., Wilkerson, M., Catherino, W., Hamilton, C. A., Darcy, K. M., Casablanca, Y., Al-Hendy, A.,

- Segars, J., ... Larry Maxwell, G. (2021). Proteogenomic landscape of uterine leiomyomas from hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer patients. *Scientific Reports*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88585-x>
- Bibi, S., Ullah, I., Zhu, B., Adnan, M., Liaqat, R., Kong, W. B., & Niu, S. (2021). In silico analysis of epitope-based vaccine candidate against tuberculosis using reverse vaccinology. *Scientific Reports*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80899-6>
- Boratyn, G. M., Camacho, C., Cooper, P. S., Coulouris, G., Fong, A., Ma, N., Madden, T. L., Matten, W. T., McGinnis, S. D., Merezuk, Y., Raytselis, Y., Sayers, E. W., Tao, T., Ye, J., & Zaretskaya, I. (2013). BLAST: a more efficient report with usability improvements. *Nucleic Acids Research*, 41(Web Server issue), 29–33. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt282>
- Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Di Costanzo, L., Christie, C., Dalenberg, K., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Green, R. K., Guranović, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., Kalro, T., Liang, Y., ... Zardecki, C. (2019). RCSB Protein Data Bank: Biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D464–D474. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1004>
- Bursal, E., Abdullah Yılmaz, M., Aras, A., Türkan, F., Yildiko, Ü., Kılıç, Ö., & Dey, A. (2021). Determination of Phenolic Content, Biological Activity, and Enzyme Inhibitory Properties with Molecular Docking Studies of *Rumex nepalensis*, an Endemic Medicinal Plant. *Journal of Food and Nutrition Research*, 9(3), 114–123. <https://doi.org/10.12691/jfnr-9-3-3>
- Chatanaka, M. K., Uldreaj, A., Sohaei, D., & Prassas, I. (2022). Immunoinformatics: Pushing the boundaries of immunology research and medicine. *ImmunoInformatics*, 5(August 2021), 100007. <https://doi.org/10.1016/j.immuno.2021.100007>
- Derbise, A., Guillas, C., Gerke, C., Carniel, E., Pizarro-Cerdà, J., & Demeure, C. E. (2020). Subcutaneous vaccination with a live attenuated *Yersinia pseudotuberculosis* plague vaccine. *Vaccine*, 38(8), 1888–1892. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.014>
- Du, Z., Su, H., Wang, W., Ye, L., Wei, H., Peng, Z., Anishchenko, I., Baker, D., & Yang, J. (2021). The trRosetta server for fast and accurate protein structure prediction. *Nature Protocols*, 16(12), 5634–5651. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00628-9>
- Farooq, M., Batool, M., Kim, M. S., & Choi, S. (2021). Toll-Like Receptors as a Therapeutic Target in the Era of Immunotherapies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9(October), 1–15.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.756315>

- Firmansyah, M. A., Susilo, A., Haryanti, S. D., & Herowati, R. (2021). Desain Vaksin Berbasis Epitop dengan Pendekatan Bioinformatika untuk Menekan Glikoprotein Spike SARS-CoV-2 Epitope-Based Vaccine Design with Bioinformatics Approach to Suppress Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 1 . PENDAHULUAN Dunia saat ini memerangi pand. *Farmasi Indonesia*, 18(2), 82–96.
- Flower, D. R., Macdonald, I. K., Ramakrishnan, K., Davies, M. N., & Doytchinova, I. A. (2010). Computer aided selection of candidate vaccine antigens. *Immunome Research*, 6(Suppl 2), S1. <https://doi.org/10.1186/1745-7580-6-S2-S1>
- Gabutti, G., Bolognesi, N., Sandri, F., Florescu, C., & Stefanati, A. (2019). Varicella zoster virus vaccines: An update. *ImmunoTargets and Therapy*, 8, 15–28. <https://doi.org/10.2147/ITT.S176383>
- Gasteiger, E., Hoogland, C., Gattiker, A., Duvaud, S., Wilkins, M. R., Appel, R. D., & Bairoch, A. (2005). The Proteomics Protocols Handbook. *The Proteomics Protocols Handbook*, 571–608. <https://doi.org/10.1385/1592598900>
- Gershon, A. A., Breuer, J., Cohen, J. I., Cohrs, R. J., Gershon, M. D., Gilden, D., Grose, C., Hambleton, S., Kennedy, P. G. E., Oxman, M. N., Seward, J. F., & Yamanishi, K. (2015). Varicella zoster virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(July), 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.16>
- Heo, L., Park, H., & Seok, C. (2013). GalaxyRefine: Protein structure refinement driven by side-chain repacking. *Nucleic Acids Research*, 41(Web Server issue), 384–388. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt458>
- Huy, T. X. N., Nguyen, T. T., Reyes, A. W. B., Vu, S. H., Min, W. G., Lee, H. J., Lee, J. H., & Kim, S. (2021). Immunization With a Combination of Four Recombinant Brucella abortus Proteins Omp16, Omp19, Omp28, and L7/L12 Induces T Helper 1 Immune Response Against Virulent B. abortus 544 Infection in BALB/c Mice. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.577026>
- Indah Setiyani Ulum, Abdi, D. A., Floria Eva, Waspodo, N. N., & Jusli Aras. (2023). Karakteristik Pasien Varicella Pada Anak di Puskesmas Tamalanrea Jaya Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(5), 374–380. <https://doi.org/10.33096/fmj.v3i5.233>
- Kar, T., Narsaria, U., Basak, S., Deb, D., Castiglione, F., Mueller, D. M., & Srivastava, A. P. (2020). A candidate multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2. *Scientific Reports*, 10(1), 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67749-1>
- Khairkhah, N., Aghasadeghi, M. R., Namvar, A., & Bolhassani, A. (2020). Design of novel multiepitope constructs-based peptide vaccine against the structural

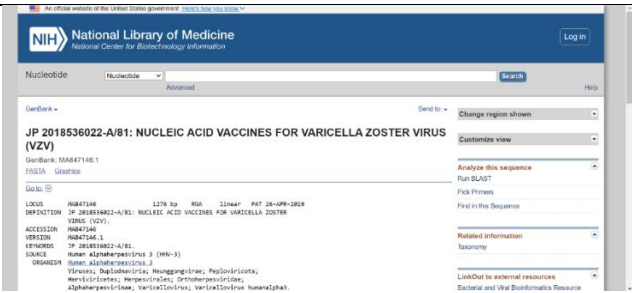
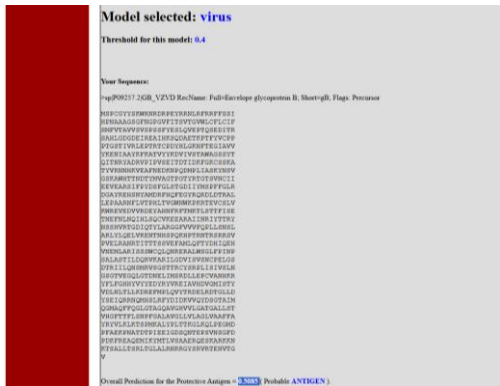
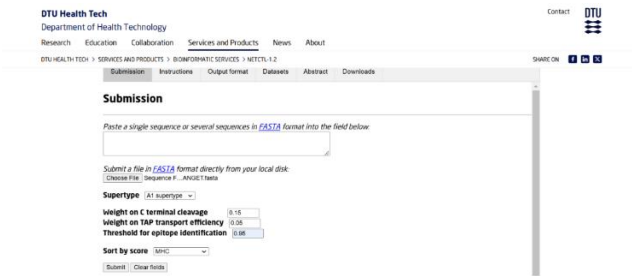
- S, N and M proteins of human COVID-19 using immunoinformatics analysis. *PLoS ONE*, 15(10 October), 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240577>
- Khasana, A. S. N., Hartono, N. L. S., Permatasari, V. O., Ramadhan, D. L., & Sumadi, F. A. N. (2023). IN SILICO DESIGN OF B-CELL EPITOPE BASED PEPTIDE VACCINE FOR VARICELLA ZOSTER VIRUS. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.47007/ijobb.v7i1.157>
- Kurniawan, M., Dessy, N., & Tatang, M. (2019). *Varicela Zoster Pada Anak*. 26–26. <http://www.pediatriconcall.com>.
- Lamiabie, A., Thevenet, P., Rey, J., Vavrusa, M., Derreumaux, P., & Tuffery, P. (2016). PEP-FOLD3: faster denovo structure prediction for linear peptides in solution and in complex. *Nucleic Acids Research*, 44(1), W449–W454. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw329>
- Larsen, M. V., Lundegaard, C., Lamberth, K., Buus, S., Lund, O., & Nielsen, M. (2007). Large-scale validation of methods for cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction. *BMC Bioinformatics*, 8, 1–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-424>
- Lee, S. J., Park, H. J., Ko, H. L., Lee, J. E., Lee, H. J., Kim, H., & Nam, J. H. (2020). Evaluation of glycoprotein E subunit and live attenuated varicella-zoster virus vaccines formulated with a single-strand RNA-based adjuvant. *Immunity, Inflammation and Disease*, 8(2), 216–227. <https://doi.org/10.1002/iid3.297>
- Li, H., Chen, Q., Shan, C., Guo, C., Yang, X., Chen, Y., Zhu, J., & Ouyang, Q. (2020). Characterizing the Binding Sites for GK Domain of DLG1 and DLG4 via Molecular Dynamics Simulation. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00001>
- López-Blanco, J. R., Garzón, J. I., & Chacón, P. (2011). iMod: Multipurpose normal mode analysis in internal coordinates. *Bioinformatics*, 27(20), 2843–2850. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr497>
- Mahendra, B. (2012). Pengenalan Peran MHC dan Kanker Serviks. *Majalah Obstetri & Ginekolog*, 20, 84–87.
- Murtia Margha, N. P. T., & Wardhana, M. (2021). Karakteristik Penderita Cacar Air (Varicella) Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar Periode April 2015 - April 2016. *E-Jurnal Medika Udayana*, 10(6), 50. <https://doi.org/10.24843/mu.2021.v10.i6.p10>
- Muthmainnah, P. R., Syahril, K., Rahmawati, Nulanda, M., & Dewi, A. S. (2022). Fakumi medical journal. *Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 2(5), 359–367.
- National Human Genome Research Institute. (2023). What is bioinformatics? Retrieved from <https://www.genome.gov/genetics->

- Naveed, M., Tehreem, S., Arshad, S., Bukhari, S. A., Shabbir, M. A., Essa, R., Ali, N., Zaib, S., Khan, A., Al-Harrasi, A., & Khan, I. (2021). Design of a novel multiple epitope-based vaccine: An immunoinformatics approach to combat SARS-CoV-2 strains. *Journal of Infection and Public Health*, 14(7), 938–946. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.04.010>
- O'Brien, K. L., & Nolan, T. (2019). The WHO position on rabies immunization – 2018 updates. *Vaccine*, 37, A85–A87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.014>
- Oluwagbemi, O. O., Oladipo, E. K., Kolawole, O. M., Oloke, J. K., Adelusi, T. I., Irewolede, B. A., Dairo, E. O., Ayeni, A. E., Kolapo, K. T., Akindiya, O. E., Oluwasegun, J. A., & Oluwadara, B. F. (2022). *Vaccine Candidates*.
- Ong, E., He, Y., & Yang, Z. (2020). Epitope promiscuity and population coverage of Mycobacterium tuberculosis protein antigens in current subunit vaccines under development. *Infection, Genetics and Evolution*, 80(January), 104186. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104186>
- Orenstein, W. A., & Ahmed, R. (2017). Simply put: Vaccination saves lives. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(16), 4031–4033. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704507114>
- Panonsih, R. N., Valentine, A., Rizdanti, F., Rachmawati, E., Risdinar, R., Imalambasi, N. N., Faatin, N. N., Fachmi, M., Wahyu, D., Ningrum, S., Fitriani, A., Kulit, D., Sakit, R., Bintang, P., Studi, P., Dokter, P., & Malahayati, U. (2024). *Herpes Zoster pada Wajah Bagian Kanan Herpes Zoster of Right Facial Region*. 14, 820–824.
- Parvizpour, S., Pourseif, M. M., Razmara, J., Rafi, M. A., & Omid, Y. (2020). Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. *Drug Discovery Today*, 25(6), 1034–1042.
- Peters, B., Nielsen, M., & Sette, A. (2020). T Cell Epitope Predictions. *Annual Review of Immunology*, 38, 123–145. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-082119-124838>
- Prasasty, V. D., & Istyastono, E. P. (2019). Data of small peptides in SMILES and three-dimensional formats for virtual screening campaigns. *Data in Brief*, 27, 104607. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104607>
- Putri, Y. D. (2022). Aspek Klinis dan Tata Laksana Varicella pada Kehamilan. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, b5(4), 45–53. [file:///C:/Users/USER/Downloads/212-Article Text-733-1-10-20230403.pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/212-Article%20Text-733-1-10-20230403.pdf)
- Rappuoli, R., Black, S., & Lambert, P. H. (2011). Vaccine discovery and translation of new vaccine technology. *The Lancet*, 378(9788), 360–368.
- Rawal, K., Sinha, R., Abbasi, B. A., Chaudhary, A., Nath, S. K., Kumari, P., Preeti, P.,

- Saraf, D., Singh, S., Mishra, K., Gupta, P., Mishra, A., Sharma, T., Gupta, S., Singh, P., Sood, S., Subramani, P., Dubey, A. K., Strych, U., ... Bottazzi, M. E. (2021). Identification of vaccine targets in pathogens and design of a vaccine using computational approaches. *Scientific Reports*, 11(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96863-x>
- Renadi, S., Pratita, A. T. K., Mardianingrum, R., & Ruswanto, dan R. (2023). The Potency of Alkaloid Derivates as Anti-Breast Cancer Candidates: In Silico Study. *Jurnal Kimia Valensi*, 9(1), 89–108. <https://doi.org/10.15408/jkv.v9i1.31481>
- Rezaldi, F., Taupiqurohman, 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. <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jbmi/article/view/5031/2299>
- Salauddin, M., Kayesh, M. E. H., Ahammed, M. S., Saha, S., & Hossain, M. G. (2024). Development of membrane protein-based vaccine against lumpy skin disease virus (LSDV) using immunoinformatic tools. *Veterinary Medicine and Science*, 10(3), 1–20. <https://doi.org/10.1002/vms3.1438>
- Santoso, A. R., & Sidarta, E. (2021). Pengaruh evolusi virus H3N2 pada perubahan hemagglutinin, neuraminidase dan efeknya terhadap Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas II di Indonesia pada tahun 2005-2019. *Tarumanagara Medical Journal*, 3(2), 220–229. <https://doi.org/10.24912/tmj.v4i1.13712>
- Schulze, M. S. E. D., Anders, A. K., Sethi, D. K., & Call, M. J. (2013). Disruption of Hydrogen Bonds between Major Histocompatibility Complex Class II and the Peptide N-Terminus Is Not Sufficient to Form a Human Leukocyte Antigen-DM Receptive State of Major Histocompatibility Complex Class II. *PLoS ONE*, 8(7), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069228>
- Sinaga, E. W. (2020). Tingkat Pengetahuan Ibu Hamil tentang Bahaya Sicanang Kecamatan Medan Belawan Tahun 2018. *Jurnal Ilmiah Kebidanan Imelda*, 4(2), 74–78.
- Smiline Girija, A. S. (2020). Delineating the Immuno-Dominant Antigenic Vaccine Peptides Against gacS-Sensor Kinase in *Acinetobacter baumannii*: An in silico Investigational Approach. *Frontiers in Microbiology*, 11(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02078>
- Syakuran, L. 'Abdan. (2020). Desain Kandidat Vaksin SARS-CoV-2 Menggunakan Pendekatan Imunoinformatika. *ResearchGate*, August, 1–11. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.33453.31202>
- Tama, F., & Brooks, C. L. (2006). Symmetry, form, and shape: Guiding principles

- for robustness in macromolecular machines. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 35, 115–133. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.35.040405.102010>
- Tamam, B., Syah, D., N. Lioe, H., T. Suhartono, M., & Ananta Kusuma, W. (2018). Beberapa Penciri Berbasis Sekuens Untuk Mengenali Sifat Fungsional Peptida Bioaktif: Studi Eksplorasi. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 29(1), 1–9. <https://doi.org/10.6066/jtip.2018.29.1.1>
- Tao, Y., Zhang, Y., Li, Y., Liu, Q., Zhu, J., Ji, M., Feng, G., & Xu, Z. (2024). Computer-aided designing of a novel multi-epitope DNA vaccine against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09361-6>
- Taupiqurrohman, O., Yusuf, ; Muhammad, Nuswantara, ; Sukma, Subroto, D. T., Penelitian, P., Lipi, B., & Bogor, C. (2016). Perancangan Vaksin Virus Papilloma Manusia Tipe-16 Berbasis Epitop dengan Berbantuan Immunoinformatika. *Jurnal Pendidikan Kimia (JPKIM)*, 8(3), 178–182. <https://jurnal.unimed.ac.id/2012/index.php/jpk/article/view/4535>
- van Aalten, D. M. F., Findlay, J. B. C., Berendsen, H. J. C., & Amadei, A. (1997). Calculating Protein Essential Dynamics. *1J. Comp. Chem.*, 18(2), 169–181.
- Weng, G., Wang, E., Wang, Z., Liu, H., Zhu, F., Li, D., & Hou, T. (2019). HawkDock: a web server to predict and analyze the protein-protein complex based on computational docking and MM/GBSA. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W322–W330. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz397>.
- WHO. (2023). Immunization coverage. World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- Yan, Y., Zhang, D., Zhou, P., Li, B., & Huang, S. Y. (2017). HDock: A web server for protein-protein and protein-DNA/RNA docking based on a hybrid strategy. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W365–W373. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx407>
- Yokomichi, H., Kojima, R., Horiuchi, S., Ooka, T., Akiyama, Y., Miyake, K., Mochizuki, M., Otawa, S., Shinohara, R., & Yamagata, Z. (2021). Effectiveness of influenza vaccination in infants and toddlers with and without prior infection history: The Japan Environment and Children's Study. *Vaccine*, 39(13), 1800–1804. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.044>

LAMPIRAN - LAMPIRAN

No	Keterangan	Hasil
1.	Pencarian Data Protein Diakses database UniProt dan NCBI. Dicari protein berupa Protein VP09 (Strain Dumas) pada virus varicella dengan UniProt ID P09257, kemudian download sequence format FASTA.	
2.	Hasil Prediksi Antigenitas Hasil prediksi antigenitas menggunakan perangkat lunak Vaxijen 2.0 dengan ambang batas (threshold) 0,4 antigen 0.5085.	
3.	Prediksi Epitop Sel T a. Membuka server NetCTL 1,2 > kemudian memasukan sekuens Copy Paste/upload format FASTA pada kolom > Threshold setting 0,95 >	

Pilih Supertipe
> Submit

jobid=67A2273D00200B2C4A81E46A&wait=20 Server Output - DTU Health Tech

[illegible]

No	Keterangan	Hasil
----	------------	-------

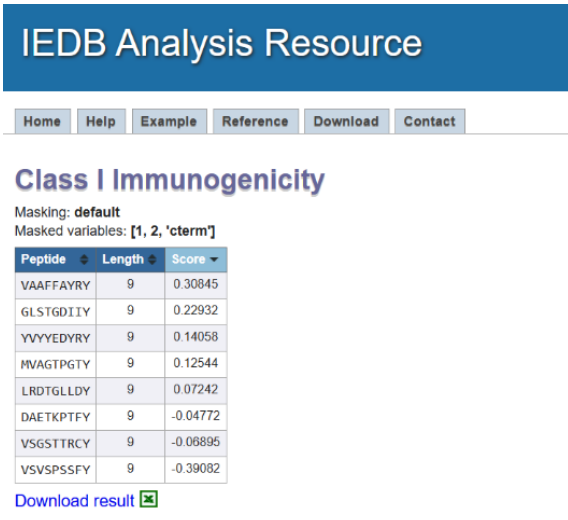
b. Lakukan prediksi antigenitas pada setiap epitope menggunakan server vaxijen

Contoh hasil antigenitas pada epitop



c. Epitop MHC-1
dengan nilai
antigenitas
tertinggi
disetiap
supertipe diuji
imunogenitasny
a pada server
IEDB Class 1
Immunogenicity
Paste Sekuens
epitope terpilih
kolom > Submit

Contoh hasil imunogenitas epitop



d. MHC-I Binding
pencarian IC₅₀
pada IEDB,
Pastekan
epitope terpilih
pada kolom >
pilih alel > pilih
metode ANN >

Spesies Human
> sort by
predicted IC₅₀ >
Submit

IEDB Analysis Resource

[Home](#) [Help](#) [Example](#) [Reference](#) [Download](#) [Contact](#)

MHC-I Binding Prediction Results

Input Sequences

#	Name	Sequence
1	ws-separated-0	GLFPINPSA
2	ws-separated-1	YLARGGFVV
3	ws-separated-2	FLVTPHLTV
4	ws-separated-3	YMVAGTPGT
5	ws-separated-4	FSMFVTAVV
6	ws-separated-5	ALAVGLLVL

Prediction method: ann 4.0 | Low Score = good binder

[Download result](#) 

Citations

Allele	#	Start	End	Length	Peptide	IC ₅₀	Percentile Rank
HLA-A*02:02	5	1	9	9	FSMFVTAVV	3.55	0.03
HLA-A*02:03	2	1	9	9	YLARGGFVV	4.34	0.05
HLA-A*02:01	2	1	9	9	YLARGGFVV	7.65	0.06
HLA-A*02:03	3	1	9	9	FLVTPHLTV	8.52	0.12
HLA-A*02:01	1	1	9	9	GLFPINPSA	11.09	0.1
HLA-A*02:06	2	1	9	9	YLARGGFVV	11.65	0.11

No Keterangan Hasil

- e. Prediksi MHC-II dilakukan dengan membuka server Tepitool > Paste sekuens/upload format FASTA > Host species pilih human dan alel kelas pilih kelas 2 > Pilih metode use 7 allele method > kemudian klik default > Isikan email optional yang berisi job details.

- f. Epitop MHC-II

REVIEW: Review selections, enter job details & submit data:

Summary:

No. of sequences	14
Host species	Human
Allele class	Class II
Alleles	1. HLA-DRB1*03:01 2. HLA-DRB1*07:01 3. HLA-DRB1*15:01 4. HLA-DRB3*01:01 5. HLA-DRB3*02:02 6. HLA-DRB4*01:01 7. HLA-DRB5*01:01
Duplicate peptides	Removed
Peptide lengths selected	15mers (Only one length for class II)
Approx no. of peptides included	159
Peptide overlap	10 AA residues
Conservancy analysis	No
Prediction method	IEDB recommended
Peptide selection criterion	7-allele method

Job details:

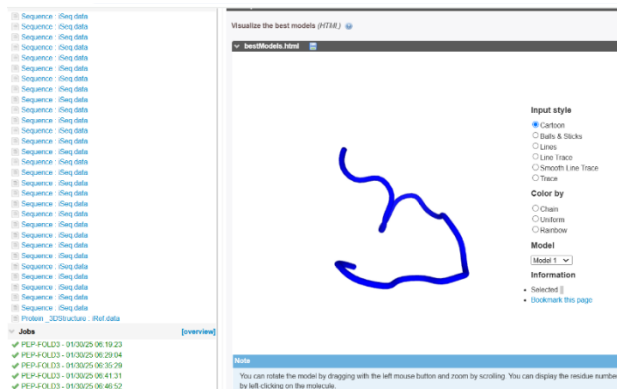
Job name (optional)	Penelitian Reva
Email (optional - will notify when job is finished)	revaelfitiana201@gmail.com

[Start Over](#) [Back](#) [Submit](#)

(Please note that you will not be able to make any more changes once submitted. You will have to

terpilih berdasarkan 5 percentile rank teratas diuji antigenitasnya.

- g. Epitop MHC-I dan MHC-II yang terpilih diprediksi struktur 3D menggunakan server PEP-FOLD3. PEP-FOLD > pilih RUN PEP-FOLD3 > Paste epitop > Klik RUN > Tunggu hingga hasil keluar (Status 100%) > Download



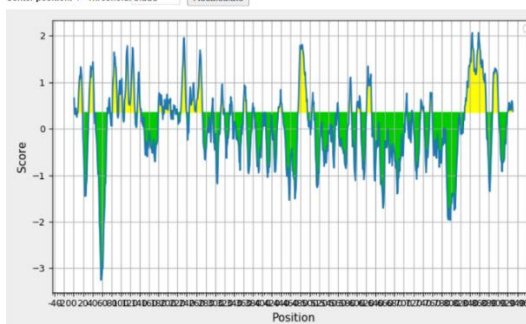
No	Keterangan	Hasil
----	------------	-------

4.	Prediksi Epitop Sel B	
----	------------------------------	--

- a. Buka server IEDB > pilih Prediction of linear epitopes from protein sequence > paste sekuens FASTA > pilih metode/model prediksi > submit

723 HQPRLRFYD IDKVVYDSSG TALPDGMDF FQSLGTAGGA YGRVVLGATG ALLSYHKEIT
781 FYLSHPH GAL AVGLLEVLGL VANFAYRPP LKLTSPHRA LYPFLTKGLK QLEPDRPRA
843 LSPALITPFI LELGDSQDLE PQRSGIARD KIRLRQDTEK MYELYSAGLR QSEKADNKK
901 TSALLTSRLT GLAIRRRGY SRRVLEDTG V

Center position: 4 Threshold: 0.350 Recalculate



Average: 0.035 Minimum: -0.000 Maximum: 2.065

- b. Prediksi Antigenitas,

toksistas dan alergenitas pada epitope sel B terpilih.

6	232	235	DKDP	4
7	244	251	KYNSVGSK	8
8	259	264	INDTYWAG	9
9	282	289	VEARSTFP	8
10	307	345	FGLRDGAYREHSYAMDFHQFEQYRQDLDTALLLEPA	39
11	362	368	KPKRTVEV	7
12	374	388	WREVEDVVRDEYAHH	15
13	402	415	SETNEFNLIQIHLS	14
14	431	443	TTRYNSSHVRTGD	13
15	461	509	LSNSLARLYLQELVRENTNHSPPQHPTNTRSRSSVPVELRAHRTITTT	49
16	569	589	S	1
17	600	604	RVSGS	5
18	623	624	GT	2
19	630	630	G	1
20	638	644	SRDLLEP	7
21	661	674	YYEDYRVREIAVH	14
22	688	695	TLLKREF	8
23	703	716	RDELRTDGLLDYSE	14
24	723	723	M	1
25	730	741	DIDKVVQYDSGT	12
26	823	874	PLTTKGLKQLPEGMDPFAEKPIATDTPIEEIGDSQITEPSVNSGFDPODKFRE	52
27	889	928	ERQESKARKKNTSALLTSRLTGLALRNRRGYSRVRTEN	40

Contoh Antigenitas epitop terpilih

VaxiJen v2.0

VaxiJen RESULTS

Model selected: virus

Threshold for this model: 0.4

Your Sequence:
MVAGTPTGYRTG

Overall Prediction for the Protective Antigen = **0.4349** (Probable **ANTIGEN**).

Contoh Alergenitas epitop terpilih

AllerTOP v2.1

Results for your protein:
MVAGTPTGYRTG

- Most similar protein: WU1511 (ZELIN) HUMAN Corresponds to: C10-Homo sapiens (GI=1511) (100%)
- Classification based on the most similar protein: Probable NON-ALLERGEN

No Keterangan

Hasil

Contoh Toksisitas epitope terpilih

ToxinPred
Designing and prediction of toxic peptides

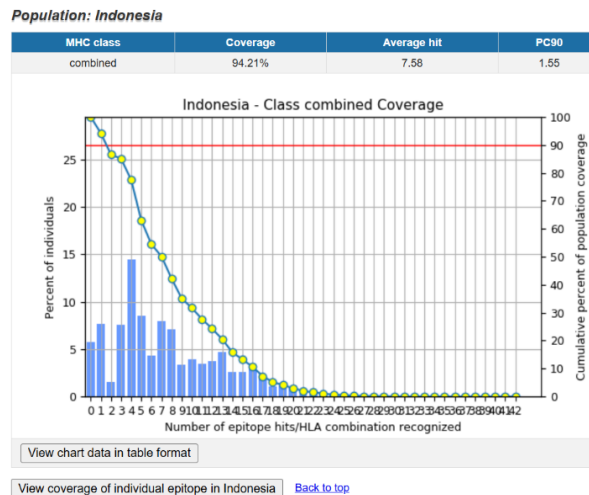
Home Design Peptide Batch Submission Protein Scanning Motif Scan Motif List QMCal Matrices

Generation of Peptide Analogs and Prediction of their Toxicity

Original Peptide	Peptide Sequence	Mutation Position	SVM score	Prediction	Hydrophobicity	Hydropathicity	Hydrophilicity	Charge	Mol wt
MVAGTPTGYRTG	No Mutation	-0.91	Non-Toxin	-0.07	-0.23	-0.32	1.00	1210.54	

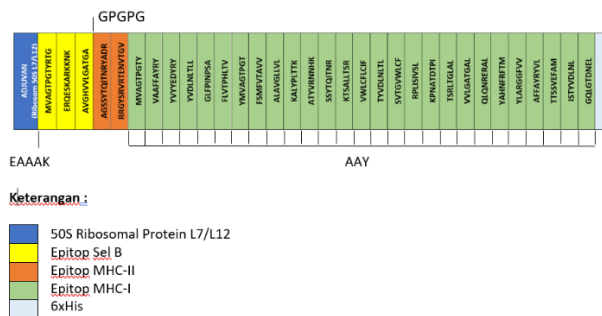
5. Prediksi Population Coverage

Server Population Coverage > Pilih area Indonesia > kalkulasi kombinasi antara MHC-I dan MHC-II > input data sekuens MHC beserta Alelnya > Submit.



6. Kontruksi Vaksin dan Visualisasi 3D Desain Vaksin

a. Adjuvan
didapatkan dari UniProt dengan identitas 50S Ribosomal Protein L7/L12 > Urutkan sesuai diagram kontruksi > sekuens lengkap Desain vaksin.

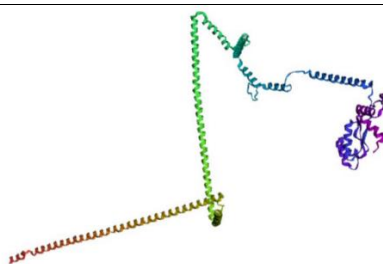


b. Visualisasi 3D desain vaksin pada server tr-rosetta, input sekuens > email > Submit > download PDB

```
MSITKDQIEA VAA VMSVMDVVELISAMEEKFGV SAAA VAVAAGPVEAAEKEFTDVLKAAGANKVAVIKAVRG
ATLGLGLKEAKDLVESAPAAALKEGVSKDDAEALKKALEEAGAEVEV EAAK MVAGTPTGYRTG EAAK
ERQESKARKKNK EAAK AVGHVVLGATGA GPGPG AGSSYQTINRYADR GPGPG RRGYSRVRTENVYTG V AAY
MVAGTPTGY AAY VAAFFAYRY AAY VVYEDYRY AAY YVDLNLTL AAY GLFPINPSA AAY FLVTPHLY AAY
YMVAGTPTG AAY FSMFVTAVV AAY ALAVGLLV AAY KALYPLTTK AAY ATYVRNNHK AAY SSYTQITNR
AAY KTSALTTSR AAY VWLCLFIC AAY TYVDLNLTL AAY SVTGWVLCF AAY RPLISIVSL AAY KPNATDTP
AAY TSRLTGLAL AAY VVLGATGAL AAY QLNRRERL AAY YAHNFRFTM AAY YLRGGFVV AAY
AFFAYRYVL AAY TTSSEFAM AAY ISTYVDLNL AAY QQLGTDNEL HHHHHH
```

No	Keterangan	Hasil
----	------------	-------

Download PDB file



7. Analisis Struktur Primer, Sekunder, Tersier dan Validasi

- a. Analisis Struktur Primer
Buka BLASTp > pilih with human > input sekuens desain vaksin > job title > Submit.

- b. Analisis Fisikokimia dengan server ProtParam

```
550 560 570 580 590 600
QLQNRERALW SGLFPINPSA LASTILDQRV KARILGDVTS VSNCPELGSD TRIILQNSMR
610 620 630 640 650 660
VSGSTTRCYS RPLISIVSLN GSGTVEGQLG TDNELIHSRD LLEPCVANHK RYFLFGHHYV
670 680 690 700 710 720
YYEDYRVVRE IAVHDVGMIS TYVDNLTLT KDREHPLQV YTRDELRTG LLOYSEIQR
730 740 750 760 770 780
NQMHSLRFVD IDKVVQYDSG TAIMQGMQAF FQGLGTAGQA VGHVVLGATG ALLSTVHGFT
790 800 810 820 830 840
TFLSNPFGAL AVGLLVLAGL VAAFFAYRYV LKLKTSMPKA LYPLTTKGLK QLEPGMDPFA
850 860 870 880 890 900
EKPNATDTP I EIGDSQNT E PSVNSGFDPD KFREAQEMIK YMTLVSAER QESKARKKNK
910 920 930
TSALLTSRLT GLALNRNGV SRVTENVTG V
```

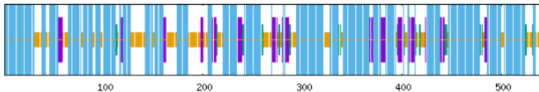
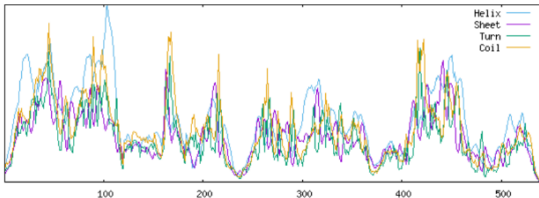
[\[Documentation / Reference\]](#)

Number of amino acids: 931

Molecular weight: 105347.36

Theoretical pI: 8.81

Amino acid composition: CSV format		
Ala (A)	117	21.7%
Arg (R)	22	4.1%
Asn (N)	15	2.8%
Asp (D)	13	2.4%
Cys (C)	3	0.6%
Gln (Q)	7	1.3%
Glu (E)	26	4.8%
Gly (G)	37	6.9%
His (H)	10	1.9%
Ile (I)	14	2.6%
Leu (L)	45	8.3%
Lys (K)	25	4.6%
Met (M)	10	1.9%
Phe (F)	17	3.2%
Pro (P)	16	3.0%
Ser (S)	23	4.3%
Thr (T)	39	7.2%
Trp (W)	2	0.4%
Tyr (Y)	50	9.3%
Val (V)	48	8.9%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%
(B)	0	0.0%
(Z)	0	0.0%
(X)	0	0.0%
Total number of negatively charged residues (Asp + Glu): 39		
Total number of positively charged residues (Arg + Lys): 47		

No	Keterangan	Hasil																				
c.	Analisis struktur sekunder Buka SOPMA > paste sekuens desain vaksin > input name title (optinal) > Submit.	Sequence length : 539 SOPMA : <table><tr><td>Alpha helix (Hh)</td><td>: 336 is 62.34%</td></tr><tr><td>3₁₀ helix (Gg)</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr><tr><td>Pi helix (Ii)</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr><tr><td>Beta bridge (Bb)</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr><tr><td>Extended strand (Ee)</td><td>: 58 is 10.76%</td></tr><tr><td>Beta turn (Tt)</td><td>: 26 is 4.82%</td></tr><tr><td>Bend region (Ss)</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr><tr><td>Random coil (Cc)</td><td>: 119 is 22.08%</td></tr><tr><td>Ambiguous states (?)</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr><tr><td>Other states</td><td>: 0 is 0.00%</td></tr></table>   Antigenitas menunjukkan bahwa desain vaksin bersifat Antigen	Alpha helix (Hh)	: 336 is 62.34%	3 ₁₀ helix (Gg)	: 0 is 0.00%	Pi helix (Ii)	: 0 is 0.00%	Beta bridge (Bb)	: 0 is 0.00%	Extended strand (Ee)	: 58 is 10.76%	Beta turn (Tt)	: 26 is 4.82%	Bend region (Ss)	: 0 is 0.00%	Random coil (Cc)	: 119 is 22.08%	Ambiguous states (?)	: 0 is 0.00%	Other states	: 0 is 0.00%
Alpha helix (Hh)	: 336 is 62.34%																					
3 ₁₀ helix (Gg)	: 0 is 0.00%																					
Pi helix (Ii)	: 0 is 0.00%																					
Beta bridge (Bb)	: 0 is 0.00%																					
Extended strand (Ee)	: 58 is 10.76%																					
Beta turn (Tt)	: 26 is 4.82%																					
Bend region (Ss)	: 0 is 0.00%																					
Random coil (Cc)	: 119 is 22.08%																					
Ambiguous states (?)	: 0 is 0.00%																					
Other states	: 0 is 0.00%																					
d.	Analisis Antigenitas, alergenitas, dan toksistas desain vaksin. Antigenitas menunjukkan Antigen dengan nilai 0.6892																					

VaxiJen RESULTS

Model selected: virus

Threshold for this model: 0.4

Your Sequence:

MSITKDOIIEAQAAMSVMDVVELISAMEEKF
GVSAAGAAVAVAGPVEAAEKEFEFVILKAA
GANKVAVIKAVRGATGLGLEAKDLVESAPA
ALKEGVSKDDAEALKKALEAGAEVEVKEAA
KMAVGTPTGYRTGEAAKERQESKARKKNEA
AKAVGHVVLGATGAGPGPGAGSSYTQITNRY
ADRGPGGRRGYSRVRTENVTVGAAYMAGT
PGTYAAYVAFFAYRYAAYVYVEDYRYAAY
YVDLNLTLAAYGLFPIINPSAAYFLVTPHL
TVAAAYMVAGTPGTAAYFSMFVTAVVAAYAL
AVGLLVLAAYKALYPLTKAAYATVVRNNHK
AAYSSYTQITNRAAYKTSALLTSRAAYVWLC
FLCIFAAITYVDLNLTAAYSVTGWVLCFAA
YRPLISIVSLAAYKPNATDPIAAYTSRLTG
LALAAYVVLGATGALAAYQLQNRERALAAY
AHNFRFTMAAYYLARGGFVVAAYAFFAYRYV
LAAYTSSVEFAMAAYISTYVDLNLAAYGQL
GTDNELHHHHH

Overall Prediction for the Protective Antigen = 0.6892 (Probable ANTIGEN).

Alergenitas menunjukkan bahwa desain vaksin
Non-Alergen

AllerTOP v2.1

Results for your protein:
MSITKDOIIEAQAAMSVMDVVELISAMEEKFVSAAGAAVAVAGPVEAAEKEFEFVILKAA
GANKVAVIKAVRGATGLGLEAKDLVESAPAALKEGVSKDDAEALKKALEAGAEVEVKEAAKMY
AGTPTGYRTGEAAKERQESKARKKNEAKAVGHVVLGATGAGPGPGAGSSYTQITNRAAYMAGT
PGTYAAYVAFFAYRYAAYVYVEDYRYAAYYVDLNLTLAAYGLFPIINPSAAYFLVTPHL
TVAAAYMVAGTPGTAAYFSMFVTAVVAAYALAVGLLVLAAYKALYPLTKAAYATVVRNNHK
AAYSSYTQITNRAAYKTSALLTSRAAYVWLCFAAYRPLISIVSLAAYKPNATDPIAAYTSRLTG
LALAAYVVLGATGALAAYQLQNRERALAAYAHNFRFTMAAYYLARGGFVVAAYAFFAYRYV
LAAYTSSVEFAMAAYISTYVDLNLAAYGQLGTDNELHHHHH

- Most similar proteins: sp|O71553|CAND2_HUMAN Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 2 OS=Homo sapiens GN=CAND2 PE=1 SV=3
- Classification based on the most similar protein: Probable NON-ALLERGEN

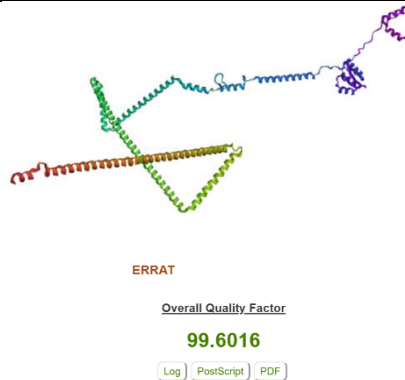
No	Keterangan	Hasil
	Toksistas menunjukkan bahwa desain vaksin	Non-Toxic

Peptides Scanned from Original Protein							
Peptide Sequence	SVM score	Prediction	Hydrophobicity	Hydropathicity	Hydrophilicity	Charge	Mol wt
MSITKDOIIE	-1.47	Non-Toxin	-0.11	-0.05	0.24	-1.00	1177.53
SITKDOIIEA	-1.52	Non-Toxin	-0.11	-0.06	0.32	-1.00	1103.36
ITKDOIIEAV	-1.47	Non-Toxin	-0.03	0.44	0.14	-1.00	1129.47
TKDOIIEAVA	-1.23	Non-Toxin	-0.08	0.17	0.27	-1.00	1087.38
KDOIIEAVAA	-1.00	Non-Toxin	-0.04	0.42	0.26	-1.00	1057.35
DOIIEAVAAM	-0.83	Non-Toxin	0.10	1.00	-0.17	-2.00	1060.37
QIEIEAVAMS	-1.06	Non-Toxin	0.14	1.27	-0.44	-1.00	1032.36
IEIEAVAMSV	-0.97	Non-Toxin	0.27	2.04	-0.61	-1.00	1003.36
IEAVAMSVMD	-0.84	Non-Toxin	0.22	1.78	-0.56	-1.00	1021.39
EAVAMSVMDV	-1.14	Non-Toxin	0.07	0.98	-0.08	-2.00	1023.31
AVAMSVMDVV	-1.01	Non-Toxin	0.19	1.75	-0.53	-1.00	963.33
VAAMSVMDVVE	-1.07	Non-Toxin	0.22	1.99	-0.63	-1.00	1021.39
AAMSVMDVVEL	-0.98	Non-Toxin	0.10	1.22	-0.18	-2.00	1051.37
MSVMDVVELI	-0.95	Non-Toxin	0.13	1.42	-0.31	-2.00	1093.46
SVMDVVELIS	-1.12	Non-Toxin	0.18	1.89	-0.44	-2.00	1135.55
VMDVVELISA	-1.11	Non-Toxin	0.13	1.42	-0.28	-2.00	1091.43
MDVVELISAM	-1.26	Non-Toxin	0.18	1.68	-0.36	-2.00	1075.43
DVVELISAME	-1.40	Non-Toxin	0.15	1.45	-0.34	-2.00	1107.49
	-1.28	Non-Toxin	0.06	0.91	0.09	-3.00	1105.41

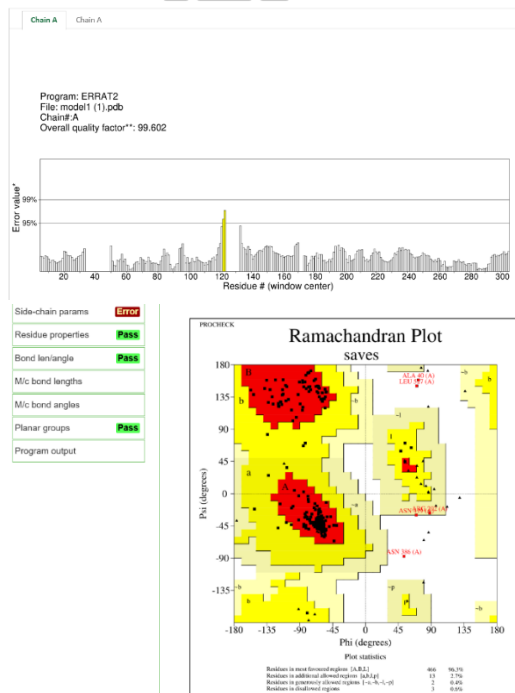
Hasil struktur tersier desain vaksin Varicella Zoster
Virus

e. Analisis

struktur tersier.
Buka server
GalaxyRefine2 >
input file PDB
desain vaksin
hasil tr-Rosetta
> input email >
submit



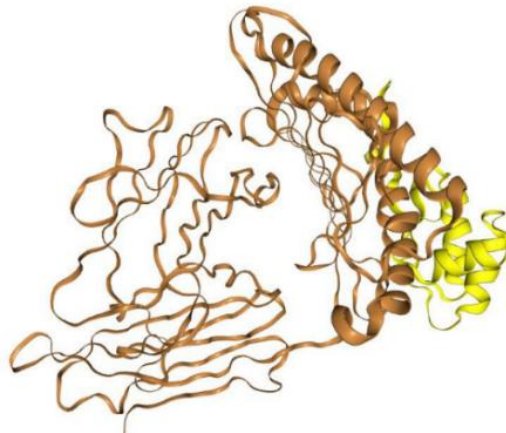
- f. Validasi dengan PROCHECK (Ramachandran plot analysis) dan ERRAT2. Buka link yang tersedia > Submit file PDB Desain Vaksin > Run Program PROCHECK dan ERRAT > Tunggu hasil



No	Keterangan	Hasil
8	Analisis Interaksi antara Desain Vaksin dengan Sistem Imun	Hasil interaksi desain vaksin Varicella Zoster Virus dengan TLR3



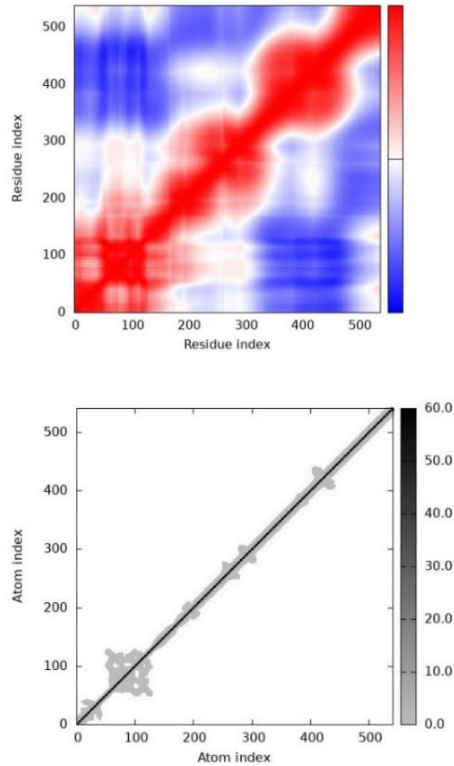
Hasil interaksi desain vaksin dengan MHC-1



Hasil interaksi desain vaksin dengan MHC-II

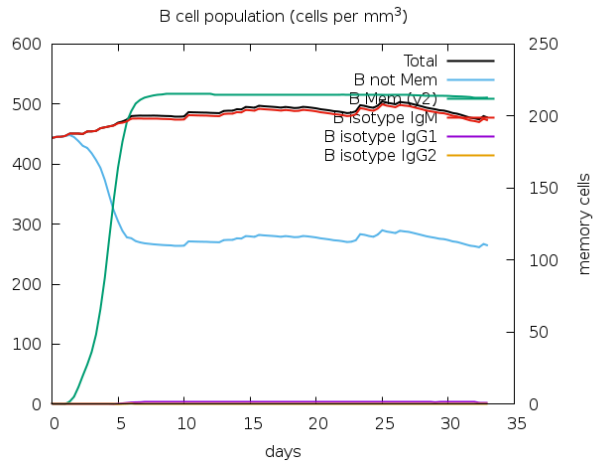


No	Keterangan	Hasil
9	Simulasi Dinamika Molekuler	

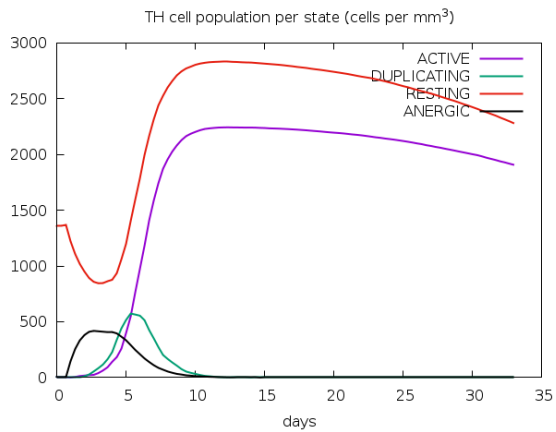


No	Keterangan	Hasil
10	Evaluasi dan penilaian imunogenitas Desain Vaksin Varicella Zoster Virus	Hasil antigen dan imunogloblin

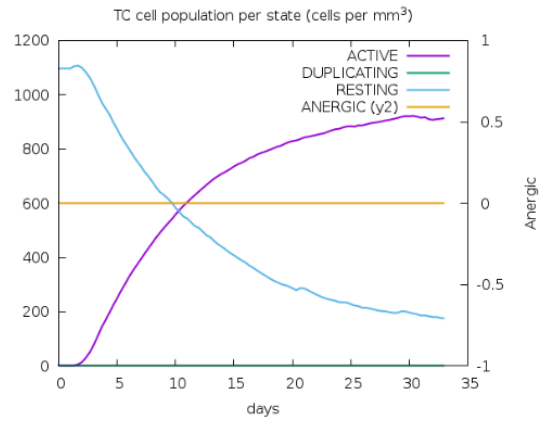
B Lymphocytes



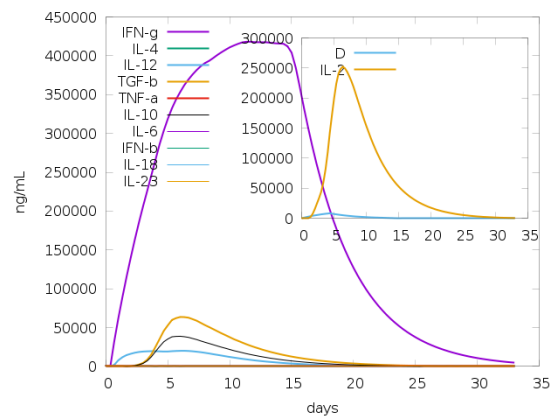
CD4 T-Helper Lymphocytes



No	Keterangan	Hasil
		CD8 T-Cytotoxic Lymphocytes



Cytokines



IMMUNOINFORMATICS: DESAIN VAKSIN VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) STRAIN DUMAS P09257



<http://rcipress.rcipublisher.org>



@rumahcemerlangindonesia1



+62 852-2318-6009



penerbitrci

ISBN 978-634-7148-99-5



9

786347

148995