

**PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA
DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN BETA DEFENSIN
DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 4* (TLR4)**




**Oleh :
ARIS SUSILO
24185677A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA
DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN BETA DEFENSIN
DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 4* (TLR4)**

SKRIPSI

 Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Oleh :

ARIS SUSILO

24185677A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA
DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN *BETA DEFENSIN* DAN *TOLL
LIKE RECEPTOR 4 (TLR 4)***

Oleh :
Aris Susilo
24185677A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 25 April 2022

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



Prof. Dr. apt. K. A. Oetari, S.U., MM., M.Sc

Pembimbing,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

Pembimbing Pendamping,

Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., PhD

Penguji

1. Dr. Nuraini Hermastuti, S.Si., M.Sc.
2. apt. Vivin Nopriyanti, M.Sc.
3. apt. Jena Hayu Widyasti, M. Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1.

3.

2.

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَلْتَمِسُ فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ

“Siapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan mudahkan baginya jalan menuju surga.”

(HR. Muslim)

Alhamdulillah hirobbil 'aalamin, puji syukur saya haturkan kehadiran Allah SWT, atas ridha dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidup saya, kepada:

- ❖ Diri saya sendiri dan keluarga saya, terkhususnya kedua Orangtua saya, Bapak Rudi Haryanto dan Ibu Ani Yuliana yang sudah menemani dan mensupport saya dari nol, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini serta kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya yang tiada hentinya. Tidak lupa pula kepada adik saya Dayana Batrisya yang juga selalu memberi semangat dan juga mendoakan saya.
- ❖ Ibu Rina Herowati dan Ibu Dian Marlina selaku dosen pembimbing skripsi yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktunya untuk membimbing saya dalam penelitian sehingga skripsi saya dapat selesai dengan baik dan tepat waktu. Saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, tanpa bantuan mereka, mungkin saya tidak bisa selesai dengan tepat waktu.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 30 Mei 2022



Aris Susilo

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmah dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVANBETA DEFENSIN DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 4* (TLR4)” dengan tepat waktu. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini banyak pihak yang terlibat yang membantu kelancaran skripsi ini sehingga dapat diselesaikan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Apt. Muhammad Dzakwan, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik atas segala dukungan, bimbingan, dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, dan memfasilitasi alat-alat penelitian serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia memberikan dukungan, memberi semangat, bertukar pikiran serta semangat sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.
6. Kepada Apt. Andri Prasetyo M.Farm. selaku guru saya yang telah mengajarkan metode Dinamika molekuler berbasis YASARA
7. Seluruh dosen Universitas Setia Budi, terkhususkan dosen-dosen Fakultas Farmasi.
8. Kepada DITJEN DIKTI yang telah memberi kesempatan lolosnya proposal PKM kami yang sangat membantu dalam mengarahkan skripsi saya.
9. Kepada keluarga saya terutama Bapak, Ibu, dan Kakak saya yang selalu mendoakan di setiap sholat, mengingatkan saya untuk makan dan sholat, memberikan semangat yang tiada henti kepada

saya, serta selalu ada ketika saya jatuh dan menjadi pendorong utama untuk saya bangkit.

10. Kepada Muhammad Afrizal Firmansyah selaku teman sekaligus mentor saya yang telah mengajari saya banyak hal terkait penambatan molekuler dan dinamika molekuler serta menyediakan tempat dan waktu kepada saya sehingga dapat terselesaikan skripsi ini.
11. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan, kecukupan, kesehatan dan kemudahan kepada mereka semua.
Aamiin Allahumma Aamiin

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 30 Mei 2022



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN SAMPUL.....	ii
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Coronavirus.....	6
B. Desain Vaksin SARS-CoV-2.....	7
C. Adjuvan <i>Beta Defensin</i>	9
D. <i>Toll like Receptor 4</i> (TLR4).....	10
E. Penambatan Molekuler.....	12
F. Simulasi Dinamika Molekular.....	13
G. Landasan Teori.....	14
H. Keterangan Empiris.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
A. Populasi dan Sampel.....	17
B. Variabel Penelitian.....	17
1. Identifikasi variabel utama.....	17
2. Klasifikasi variabel bebas.....	17
3. Definisi operasional variabel utama.....	17
C. Alat dan Bahan.....	18
1. Alat.....	18

2. Bahan	19
D. Cara Kerja	19
1. Proses Pembuatan Desain Vaksin.....	19
2. Proses Penambatan Molekuler dengan HADDOCK	
2.4.....	20
3. Proses Simulasi Dinamika Molekuler.	21
E. Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler	22
F. Skema Penelitian	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
1. Proses Pembuatan Desain Vaksin	23
2. Proses Penambatan Molekuler dengan HADDOCK 2.4.	28
3. Proses Simulasi Dinamika Molekuler	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Database dan Alamat Website yang digunakan	18
2. Epitop MHC-I.....	23
3. Population Coverage.....	25
4. Urutan Residu Asam Amino Desain Vaksin.	29
5. Hasil Penambatan Molekuler HADDOCK.....	30
6. Nilai Parameter HADDOCK 2.4.....	34

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Protein SARS- CoV-2 (Gitman et al., 2021).....	8
2. Struktur Desain Vaksin Adjuvan Beta Beta Defensin.....	9
3. Pathway Toll Like Receptor	11
4. Proses Simulasi Dinamika Molekuler	14
5. Ramachandran Plot (A), Z-Score (B), Grafik Struktur Vaksin (C)..	27
6. Visualisasi data Score HADDOCK vs RMSD (A), Visualisasi data elektrostatik (B), Visualisasi data ARI (C), Visualisasi data VDW (D)	31
7. Hasil RMSD Dinamika Molekuler	35
8. Nilai RMSF Dinamika Molekuler	36
9. Nilai Antibodi Total (A), TH cell population (B), TC cell population (C), dan B cell population (D)	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Epitop MHC-II.	46
2. Gambaran Penambatan Molekuler Epitop MHC-I dan alel HLA. ...	46
3. Gambaran Penambatan Molekuler Epitop MHC-II dan alel HLA. ...	47
4. Hasil Sel B	47
5. Hasil ProtParam	47
6. Hasil Alerginitas.	48
7. Hasil Antigenitas	48
8. Hasil SOPMA.	49
9. Hasil ERRAT	49
10. Hasil Swiss Model	50
11. Hasil Residu TLR 3	51
12. Hasil Residu Desain Vaksin	52
13. Gambaran Letak Residu TLR 4	53
14. Gambaran Letak Residu Desain Vaksin	53

DAFTAR SINGKATAN

TLR4	:	<i>Toll-like Receptor 4</i>
SARS-CoV-2	:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
COVID	:	<i>Corona Virus Disease</i>
RMSF	:	<i>Root Mean Square Fluctuation</i>
RMSD	:	<i>Root Mean Square Deviation</i>
MHC	:	<i>Major Hiscompatibility</i>
IgG	:	<i>Imunoglobulin G</i>
IgM	:	<i>Imunoglobulin M</i>
DNA	:	<i>Deoxyriboucleic Acid</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic Acid</i>
MD	:	<i>Molecular Dinamic</i>
YASARA	:	<i>Yet Another Scientific Artificial Reality Application</i>
CADD	:	<i>Computer Aided Drug Design</i>
PAMPs	:	Pola molekuler terkait patogen
DC	:	<i>Dendritik cell</i>
ACE-2	:	<i>Angiotensin converting enzyme 2</i>
APC	:	<i>Antigen presentation cell</i>
DEFB	:	<i>Beta Defensin</i>
ACTH	:	<i>adrenocorticotropic hormone</i>
HSPG	:	heparan sulfat proteoglikan
PKC	:	protein kinase C
LRR	:	leusin ekstraseluler
PCR	:	<i>polymerase chain reaction</i>
IFN	:	<i>Interferon</i>
VDW	:	<i>Van Der Waals</i>
BSA	:	<i>Buried Surface Area</i>
ARI	:	<i>Acute Restriction Interaction</i>
HLA-A	:	<i>Human Leukocyte Antigen-A</i>

ABSTRAK

ARIS SUSILO, 2022, PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN BETA DEFENSIN DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 4* (TLR4), PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI.

SARS-COV-2 adalah virus baru yang masih berkembang pesat di dunia dan ditetapkan sebagai ancaman global. Sampai saat ini pengembangan vaksin SARS-COV-2 masih sebagai prioritas bagi para peneliti di seluruh dunia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi atom desain vaksin dengan *Toll like Receptor 4*, sehingga mendapatkan desain vaksin yang aman dan stabil yang dilihat pada data (*Root Mean Square Deviation*) RMSD dan (*Root Mean Square Fluctuation*) RMSF yang dihasilkan pada proses simulasi dinamika molekuler.

Perancangan desain vaksin berbasis *webserver*. Desain vaksin dibuat dengan menggunakan sequen yang didapatkan dari Uniprot. Sekuen dengan antigenitas tertinggi dilakukan identifikasi Epitop (*Major Hiscompatibility*) MHC-1, II, dan Sel B. Epitop dilakukan konstruksi 3D dengan menggabungkan epitop yang didapatkan dengan adjuvan *Beta Defensin*. Penambatan molekuler dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *webserver* HADDOCK 2.4. serta simulasi dinamika molekuler menggunakan *software* YASARA.

Desain vaksin yang didapatkan memiliki antigenitas 0.5114, desain vaksin juga diprediksi stabil secara struktur dengan bobot molekul 42.47 Kda, memiliki nilai GRAVY -0.056, Nilai Procheck 86.15%, dan ERRAT 0 error. Penambatan molekuler memiliki nilai -104.867. Simulasi dinamika molekuler menggunakan YASARA mendapatkan rata-rata RMSD 5.244 dan RMSF 2.05 Angstrom. Nilai penambatan molekuler HADDOCK 2.4 memiliki nilai yang baik sehingga dapat disimpulkan desain vaksin dengan adjuvan *Beta Defensin* dan TLR 4 diprediksi memiliki efektivitas dalam merespon imun tubuh, sedangkan nilai rata-rata RMSD dan RMSF yang dihasilkan dari simulasi dinamika molekuler juga menunjukkan bahwa desain vaksin dengan adjuvan *Beta Defensin* dan TLR 4 diprediksi dapat berikatan kuat dalam menimbulkan respon imun.

Kata Kunci : SARS-CoV-2, desain vaksin, penambatan molekuler, dinamika molekuler

ABSTRACT

ARIS SUSILO, 2022, MOLECULAR DOCKING AND SIMULATION OF MOLECULAR DYNAMICS MIDST VACCINE DESIGN WITH ADJUVANT BETA DEFENSIN AND *TOLL LIKE RECEPTOR 4* (TLR4), UNDERGRADUATE OF THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si and Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., Ph.D

SARS-COV-2 is a new virus that is still growing rapidly in the world and is designated as a global threat. Until now the development of the SARS-CoV-2 vaccine is still a priority for researchers around the world. This study aims to determine the interaction of atomic vaccine design with *Toll like Receptor 4*, so as to obtain a safe and stable vaccine design as seen in the RMSD (*Root Mean Square Deviation*) and RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*) data generated in the molecular dynamics simulation process.

based vaccine design *Websserver*. The vaccine design was made using sequences obtained from Uniprot. Sequences with the highest antigenicity were identified by Epitope (*Major Hiscompatibility*) MHC-1, II, and B cells. Epitope was constructed in 3D by combining the epitope obtained with the adjuvant *Bete Defensin*. Molecular docking in this study was carried out using *websserver* HADDOCK 2.4 as well as molecular dynamics simulation using *eYASARA* software.

The vaccine design obtained has an antigenicity of 0.5114, the vaccine design is also predicted to be structurally stable with a molecular weight of 42.47 Kda, has a GRAVY value of -0.056, a Procheck value of 86.15%, and an ERRAT of 0 error. Molecular anchoring has a value of -104.867. Molecular dynamics simulation using YASARA obtained an average of RMSD 5.244 and RMSF 2.05 Angstrom. The HADDOCK 2.4 molecular anchoring value has a good value so that it can be concluded that the vaccine design with *Beta Defensin* and TLR 4 adjuvants is predicted to have effectiveness in responding to the body's immune system, while the average RMSD and RMSF values generated from molecular dynamics simulations also indicate that the vaccine design with adjuvants *Beta Defensin* and TLR 4 predictable can bind strongly to induce an immune response.

Keywords: SARS-CoV-2, vaccine design, molecular tethering, molecular dynamics

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

COVID-19 (*Corona Virus Disease-19*) masih menjadi pandemi sampai hari ini. Penyebab wabah ini adalah virus baru yang bernama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiration Syndrome Corona Virus 2*) yang sebelumnya bernama *NCov-2019*. Pada akhir Februari 2020, kasus yang terinfeksi di luar China meningkat 13 kali lipat dan lebih dari 4000 kasus kematian dilaporkan secara global pada 11 Maret 2020. *World Health Organization* (WHO) mengategorikan COVID-19 sebagai wabah pandemi (Yu *et al.*, 2020).

Para peneliti saling berkompetisi dalam mengatasi pandemi yang disebabkan virus SARS-CoV-2 dalam pembuatan vaksin. Pengembangan vaksin yang aman dan mempunyai kestabilan interaksi yang baik sangat diperlukan hari ini. Karena hal ini diharapkan dapat dengan cepat menekan penyebaran dan mencegah terulangnya pandemi di masa depan. Pengembangan vaksin merupakan sebuah harapan yang harus dicapai agar dapat mengendalikan pandemi ini (Abdelmageed *et al.*, 2020).

Pengembangan vaksin yang sudah terealisasikan di masyarakat ternyata memiliki beberapa kekurangan. Penelitian vaksin secara inaktif memiliki kekurangan yang disebabkan karena kerusakan hemagglutinin substansial oleh formaldehida, *Beta propio lactone* (BPL) atau iradiasi UV yang menyebabkan keefektifan dan aktifitas vaksin menurun. Penurunan aktifitas vaksin juga disebabkan oleh mutasi virus COVID-19 seperti DELTA dan omicron. Penurunan aktifitas vaksin ini terjadi pada semua jenis vaksin yang telah disetujui oleh WHO. Penggunaan vaksin hari ini membutuhkan dosis berulang atau dosis pendorong (Tartof *et al.*, 2021).

Adjuvan didefinisikan sebagai komponen yang membantu menciptakan respon kekebalan imun tubuh yang tersimpan dengan cukup lama. Sistem imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama yang dapat melawan berbagai mikroorganisme sebelum pengembangan respon imun yang adaptif. Peptida antimikroba merupakan senyawa penting yang mampu merespon rangsangan dari imunitas bawaan. Peran kedua sistem imun bawaan ini dalam pengendalian infeksi virus baru-baru ini yaitu dalam aktivitas antivirus (Klotman dan Chang, 2006).

Penggunaan adjuvan sering digunakan dalam pembuatan vaksin. Adjuvan berfungsi dalam memberikan kekuatan tambahan dalam menginduksi sistem imun. Adjuvan berbasis garam aluminium (AIOH) adalah adjuvan pertama yang digunakan dalam vaksin manusia yang paling banyak. AIOH masih banyak digunakan karena kemampuan spektrum luasnya untuk memperkuat respons imun dan rekam jejak keamanannya yang sangat baik. Namun, adjuvan berbasis AIOH memiliki kekurangan yaitu tidak memiliki kemampuan untuk memediasi imunitas yang diperantarai sel.

Adjuvan berbasis AIOH bekerja pada makrofag dan tidak bekerja secara langsung pada TLR. AIOH memediasi diferensiasi DC dan meningkatkan kemampuan makrofag untuk mengirimkan antigen, sehingga AIOH tidak memediasi sel *T-helper* yang merupakan imunitas terpenting dalam mekanisme sistem imun COVID-19. Stimulasi sistem kekebalan melalui TLR adalah tempat untuk inisiasi respons imun yang bergantung pada sel T karena stimulasi ini mengarah pada pematangan lengkap DC dan co-stimulasi transfer sinyal ke sel *T-helper*. Adjuvan yang dapat bekerja secara langsung terhadap TLR adalah adjuvant biologis salah satu contohnya adalah *Beta Defensin*.

Peptida ini memiliki jangkauan aksi yang luas terhadap mikroorganisme, termasuk bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, jamur dan virus. Aktivitas antivirus dari Beta Defensin pertama kali dilaporkan pada tahun 1986. Penelitian terbaru telah menjelaskan mekanisme multi sel yang kompleks dimana Beta Defensin dapat menghambat infeksi virus. Beta Defensin dapat memblokir infeksi virus dengan langsung bekerja pada virion atau dengan mempengaruhi sel target dengan demikian secara tidak langsung mengganggu infeksi virus (Klotman & Chang, 2006).

Beta Defensin sebagai agen kemotaktik yang memiliki aktivitas kemotaktik untuk sel T, monosit dan *Dendritic Cell* (DC) yang belum

matang, dan dapat memicu induksi dalam produksi sitokin yang dibantu oleh monosit dan sel-sel epitel. Beta Defensin dapat mengontrol replikasi virus, dengan cara memodulasi sistem kekebalan, selain bertindak sebagai efektor langsung. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa beberapa aktivitas Beta Defensin yang diperantarai oleh reseptor dapat menghasilkan aktivasi dalam pensinyalan kemotaktik. Beta Defensin juga memiliki peran ganda dalam aktivitas antivirus. Beta Defensin yang diturunkan dari epitel bersifat kemotaktik untuk berbagai sel imun termasuk sel T memori, monosit, dan dendritic sel yang belum matang melalui reseptor kemokin spesifik. Interaksi sel ini kompleks dan mungkin dimediasi oleh interaksi glikoprotein permukaan sel dalam mengganggu jalur pensinyalan sel yang diperlukan untuk replikasi virus. Produksi Beta Defensin dapat diinduksi oleh sitokin atau aktivasi TLR, dan dapat memodulasi respon imun (Chong *et al.*, 2008).

Toll-Like Receptor (TLR) adalah reseptor pengenalan pada tubuh yang memiliki peran penting dalam respon imun bawaan. TLR bertindak sebagai inisiator pada respon imun bawaan yang mempunyai kemampuan untuk mengenali pola molekuler terkait patogen. TLR4 terdeteksi di usus besar, ovarium, paru-paru, usus kecil, dan plasenta. Jalur pensinyalan TLR4 telah ditinjau secara ekstensif, Fungsi TLR4 yaitu pensinyalan dalam memproduksi sitokin dan pematangan DC. IFN- β adalah sitokin utama yang diinduksi oleh TLR4 (Tahir Ul Qamar *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya tentang desain vaksin dengan basis epitop yang dilakukan Firmansyah, *et al* (2021) memperoleh hasil antigenitas 0,5134 yang artinya tidak toksik, tidak bersifat alergi, dan memiliki Parameter fisika kimia yang memenuhi syarat kecuai BM yang kurang dari 40 KDa. Pada hasil desain vaksin yang diprediksi memiliki *population coverage* sebesar 95,14% untuk populasi Indonesia. Simulasi dinamika molekuler pada penelitian PKM ini dilakukan dengan Cabs Flex 2.0 yang hanya memiliki hasil RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). Kekurangan dari penelitian PKM 2021 yaitu pada data simulasi molekuler dinamik yang kurang memadai. Hasil simulasi molekuler dinamik yang didapat hanya berupa RMSF dengan hasil 6 *ns* yang artinya masih masuk dalam parameter yang baik karena maksimal nilai RSMF dikatakan stabil yaitu kurang dari 10 *ns* (Firmansyah *et al.*, 2021b).

Penambatan molekuler merupakan suatu metode berbasis *Computer Aided Drug Design* (CADD) yang telah dimanfaatkan dalam

dunia penelitian sebagai alternatif dalam penemuan kandidat obat yang menjanjikan. Berbagai teknik telah digunakan oleh perusahaan farmasi dan kelompok peneliti dalam penemuan dan pengembangan obat baru yang sangat menjanjikan (Thomsen and Christensen, 2006).

Pendekatan bioinformatika berbasis *Webserver* HADDOCK 2.4 dibuat memudahkan dalam proses penambatan molekuler di mana dalam penggunaan perangkat lunak pada penambatan molekuler dengan menghilangkan beban instalasi dan pengaturannya, serta dengan menyediakan rutinitas validasi untuk data input dan opsi. HADDOCK 2.4 menawarkan pengguna ke akses sumber daya yang besar untuk menyelesaikan proses dalam beberapa jam. HADDOCK 2.4 menggunakan sumber daya yang disediakan oleh *European Grid Initiative* (EGI) dan *National Grid Initiatives* terkait. Komparasi data penelitian dilakukan untuk mengetahui *software* penambatan molekuler ligan dengan protein dapat digunakan dan kompatibel dalam penambatan protein dengan protein dan perbedaan data yang dihasilkan dari *software* dan *webserver* (Van Zundert et al., 2016)

Dinamika molekuler adalah suatu metode simulasi yang berbasis komputer yang dapat membantu mempresentasikan interaksi molekul-molekul atom dalam jangka waktu tertentu. Teknik ini berdasarkan pada persamaan hukum Newton dan hukum mekanika klasik. Simulasi dinamika molekuler juga menghasilkan RMSD (*Root Mean Square Deviasi*) dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuations*). RMSD merupakan pengukuran yang menunjukkan perbedaan posisi antara seluruh struktur dari waktu ke waktu dan jika semakin rendah nilai RMSF maka semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor (Astuti dan Mutiara, 2011)

Penelitian menggunakan CabsFlex 2.0 memiliki beberapa kelemahan dibandingkan menggunakan *Software* YASARA (*Yet Another Scientific Artificial Reality Application*). Kelemahan utama dalam penelitian menggunakan CabsFlex 2.0 adalah keterbatasan input struktur protein sebanyak 400 asam amino dan hanya memberikan nilai fluktuasi RMSF protein maksimal 10 *nanosecond*. Selain itu juga CabsFlex 2.0 tidak memberikan hasil RMSD sehingga belum mewakili hasil dinamika molekuler atom pada struktur desain vaksin dan juga hasil RMSF harus berada pada rentang 0,1-1 nm. Pada pengujian CabsFlex 2.0 RMSF terendah yaitu pada nilai 0.04 nm dan maksimal berada di 0.4 nm. merupakan perhitungan fleksibilitas residu individu atau seberapa

banyak residu tertentu bergerak (berfluktuasi) selama simulasi (Kuriata *et al.*, 2018). Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Firmansyah *et al.*, 2021b) menggunakan Cabs Flex 2.0 kurang stabil maka pada penelitian ini mencoba memperdalam lagi dalam memprediksi desain vaksin yang lebih stabil secara molekuler dengan menggunakan *Software* YASARA.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas maka rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah Desain vaksin dengan adjuvant *beta defensin* diprediksi efektif secara penambatan molekuler?
2. Apakah kestabilan intraksi atom pada desain vaksin dan TLR 4 diprediksi stabil secara dinamika molekuler yang dinyatakan dengan parameter RSMD dan RSMF?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan dari latar belakang tersebut maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini:

1. Untuk mengetahui prediksi keefektifan dari Desain vaksin dengan adjuvant *beta defensin* secara penambatan molekuler
2. Untuk mengetahui prediksi kestabilan intraksi atom pada desain vaksin dan TLR 4 secara dinamika molekuler yang dinyatakan dengan parameter RSMD dan RSMF?

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang di harapkan dari penelitian adalah mendapatkan hasil desain vaksin yang diprediksi efektif dengan stabilitas interaksi yang baik dari penelitian terdahulu dengan target molekuler TLR 4. Bagi peneliti dapat menambah wawasan dan ketrampilan terkait desain vaksin dan dapat menambah ilmu pengetahuan dibidang bioinformatika.