

**PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA
DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN *RIBOSOMAL 50S L7/L12*
DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR 3)***



**Oleh :
MOHAMAD AFRIZAL FIRMANSYAH
24185668A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

**PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA
DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN *RIBOSOMAL 50S L7/L12*
DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR 3)***

SKRIPSI

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

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh :
MOHAMAD AFRIZAL FIRMANSYAH
24185677A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN *RIBOSOMAL 50S L7/L12* DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR 3)*

Oleh :

**Mohamad Afrizal Firmansyah
24185668A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 21 April 2022

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U.,M.M., M.Sc
NIS : 01200504012108

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si
NIS. 0120010515274

Pembimbing Pendamping

Dian Marlina, S.Farm., M.Si., P.hD
NIS.1201702162220

Penguji :

1. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm
2. apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc
3. apt. Ismi Puspitasari, S.Farm., M.Farm
4. Dr. apt Rina Herowati, M.Si

1.....

2.....

3.....

4.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

وَسَخَّرْنَا لَكُمْ مَّا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

Dia telah menundukkan (pula) untukmu apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi semuanya (sebagai rahmat) dari-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir (Q.S Al Jatsiyah:13)

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

- Kepada orang tua saya khususnya Bapak Kojin, Ibu Yeni Rahayu, dan Ibu Hesti yang sudah menemani dan mensupport saya dari nol, mendo’akan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini serta kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya yang tiada hentinya.
- Kepada Ibu Rina Herowati dan Ibu Dian Marina 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.
- Kepada seluruh teman dan sahabat saya yaitu Bagas Pramana Putra Fadila menjadi mentor saya yang telah mengajari saya untuk tidak berputus asa dan terus berjuang dalam menyelesaikan skripsi ini.
- Kepada Aris Susilo teman satu tim Desain Vaksin sekaligus teman suka duka ketika mengerjakan skripsi bersama dari awal sampai akhir, semoga selalu dipermudah rencana-rencana kedepan dan diberikan kelancaran dalam melanjutkan impian-impian yang diimpikan.
- Kepada Ditjen DIKTI Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang membantu saya dalam finansial mengerjakan skripsi.
- Kepada teman-teman Teori 5 angkatan 2018 yang selalu menghadirkan tawa dikala pusing kuliah maupun tugas, mensupport saya untuk jangan menyerah, memberikan motivasi. Terimakasih sudah mengisi hari-hari saya dengan penuh canda tawa, akan saya ingat nama-nama dan kebaikan kalian semua.

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, 27 Juni 2022

Tanda tangan

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Mohamad Afrizal Firmansyah', written in a cursive style.

Mohamad Afrizal Firmansyah

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT. dengan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN *RIBOSOMAL 50S L7/L12* DAN *TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR 3)*” dengan tepat waktu. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini banyak pihak yang sudah membantu dalam kelancaran skripsi ini dan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak-banyak terimakasih kepada yang terhormat.

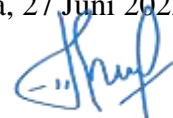
1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Apt. Taufik Turahman, M.Farm selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, fasilitas, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., P.hD selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan dan memberikan semangat yang tidak pernah lelah sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Kepada orangtua terutama Bapak dan Ibu saya yang selalu mendo'akan di sepertiga malam, mensupport saya dan mengingatkan saya untuk makan, sholat, serta semua perhatian dan kebahagiaan yang begitu banyak diberikan kepada saya.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan berkat dan kelimpahan rahmat kepada mereka semua Aamiin.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kesalahan 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 berkarya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 27 Juni 2022

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters, positioned above the word 'Penulis'.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	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
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i> (SARS-CoV-2)	2 6
B. Desain Vaksin SARS-CoV-2	7
C. Adjuvan <i>Ribosomal 50S L7/L12</i>	9
D. <i>Toll like Receptor 3 (TLR 3)</i>	10
E. Penambatan Molekuler.....	12
F. Simulasi Dinamika Molekular	13
G. Landasan Teori.....	15
H. Keterangan Empiris.....	17
BAB III METODE PENELITIAN.....	18
A. Populasi dan Sampel	18

B.	Variabel Penelitian	18
1.	Identifikasi variabel utama	18
2.	Klasifikasi variabel bebas	18
3.	Definisi operasional variabel utama	18
C.	Alat dan Bahan	19
1.	Alat	19
2.	Bahan.....	19
D.	Cara Kerja	20
1.	Proses Pembuatan Desain Vaksin.....	20
2.	Proses Penambatan Molekuler.....	21
3.	Proses Simulasi Dinamika Molekuler.	22
E.	Analisis Hasil	23
F.	Skema Penelitian	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		24
1.	Proses Pembuatan Desain Vaksin.....	24
2.	Proses Penambatan Molekuler.....	29
3.	Proses Simulasi Dinamika Molekuler	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		42
A.	Kesimpulan.....	42
B.	Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....		43

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Database dan Alamat Website yang digunakan.	19
Tabel 2. Epitop MHC-I.....	25
Tabel 3. Population coverage Asia.	26
Tabel 4. Urutan Residu Asam Amino Desain Vaksin.	31
Tabel 5. Hasil Penambatan Molekuler HADDOCK.	32
Tabel 6. Nilai Parameter HADDOCK 2.4.....	35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Protein SARS-CoV-2.	8
Gambar 2. Struktur Desain Vaksin Adjuvan Ribosomal 50S L7/L12. ..	9
Gambar 3. Pathway Toll Like Receptor.	12
Gambar 4. Proses Simulasi Dinamika Molekuler.	15
Gambar 5. Skema Penelitian	23
Gambar 6. Ramachandran Plot (A), Z-Score (B), Grafik Struktur Vaksin (C).....	29
Gambar 7. Visualisasi data Score HADDOCK vs RMSD (A), Visualisasi data elektrostatik (B), Visualisasi data ARI (C), Visualisasi data VDW (D)	32
Gambar 8. Hasil RMSD Dinamika Molekuler.	36
Gambar 9. Nilai RMSF Dinamika Molekuler.	37
Gambar 10. Nilai Antibodi Total (A), TH cell population (B), TC cell population (C), dan B cell population (D)	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Epitop MHC-II.....	49
Lampiran 2. Gambaran Penambatan Molekuler Epitop MHC-I dan alel HLA.....	49
Lampiran 3. Gambaran Penambatan Molekuler Epitop MHC-II dan alel HLA.....	50
Lampiran 4. Hasil Sel B	50
Lampiran 5. Hasil ProtParam	50
Lampiran 6. Hasil Alerginitas.....	51
Lampiran 7. Hasil Antigenitas.....	51
Lampiran 8. Hasil SOPMA.....	52
Lampiran 9. Hasil ERRAT	52
Lampiran 10. Hasil Swiss Model	53
Lampiran 11. Hasil Residu TLR 3.....	54
Lampiran 12. Hasil Residu Desain Vaksin.....	55
Lampiran 13. Gambaran Letak Residu TLR 3	56
Lampiran 14. Gambaran Letak Residu Desain Vaksin	56

DAFTAR SINGKATAN

TLR 4	:	<i>Toll-like Receptor 4</i>
TLR 3	:	<i>Toll Like Receptor 3</i>
SARS-CoV-2	:	<i>Severe Acute Respiratory Sindrome 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	:	<i>Pola molekuler terkait patogen</i>
DC	:	<i>Dendritik cell</i>
ACE-2	:	<i>Angiotensin converting enzyme 2</i>
APC	:	<i>Antigen presentation cell</i>
ACTH	:	<i>adrenocorticotropic hormone</i>
LRR	:	<i>leusin ekstraseluler</i>
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>
GRAVY	:	<i>Grand average of hydropathicity</i>

INTISARI

FIRMANSYAH, M.A., 2021, PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER ANTARA DESAIN VAKSIN DENGAN ADJUVAN RIBOSOMAL 50S L7/L12 DAN TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR3), PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI.

Virus corona baru yang bernama SARS-CoV-2 menjadi pandemi global yang sampai hari ini masih berkembang. Beberapa negara berlomba dalam mengembangkan vaksin yang aman dan efektif. Vaksin yang berkembang hari ini tidak efektif dikarenakan diperlukan dosis penguat. Beberapa vaksin hari ini mulai turun efektivitas netralisasinya dikarenakan virus yang terus bermutasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi atom desain vaksin dengan Toll Like Receptor 3, sehingga mendapatkan desain yang efektif dan stabil yang dinilai dengan nilai RMSD dan RMSF dari simulasi dinamika molekuler.

Pembuatan desain vaksin dilakukan dengan menggunakan basis *webserver*. Desain Vaksin dibuat dengan menggunakan sequen yang didapatkan dari Uniprot. Sekuen dengan antigenitas tertinggi dilakukan identifikasi Epitop MHC-1, II, dan Sel B. Epitop dilakukan konstruksi 3D dengan menggabungkan epitop yang didapatkan dengan adjuvan *Ribosomal 50S L7/L12*. Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan HADDOCK 2.4, serta simulasi dinamika molekuler menggunakan YASARA.

Desain vaksin yang didapatkan memiliki antigenitas 0.5114, desain vaksin juga memiliki 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 5.12 dan RMSF 2.01 Angstrom. Nilai penambatan molekuler HADDOCK 2.4 memiliki nilai yang baik sehingga dapat disimpulkan desain vaksin dengan adjuvan *Ribosomal 50S L7/L12* dan TLR 3 diprediksi memiliki efektivitas dalam merespon imun sedangkan nilai rata-rata RMSD dan RMSF yang dihasilkan dari simulasi dinamika molekuler juga menunjukkan bahwa desain vaksin dengan adjuvan *Ribosomal 50S L7/L12* dan TLR 3 dapat berikatan kuat dalam menimbulkan respon imun.

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

ABSTRACT

FIRMANSYAH, M.A., 2021, DOCKING AND SIMULATION OF MOLECULAR DYNAMICS BETWEEN VACCINE DESIGN WITH RIBOSOMAL 50S L7/L12 ADJUVANTS AND TOLL LIKE RECEPTOR 3 (TLR3), UNDERGRADUATE OF THESIS, BACHELOR OF SYUDY PHARMACEUTICAL, SETIA BUDI UNIVERSITY.

The new corona virus named SARS-CoV-2 has become a global pandemic which is still developing to this day. Several countries are racing to develop a safe and effective vaccine. The developing vaccine is ineffective because a booster dose is required. Some vaccines today are starting to lose their neutralization effectiveness because the virus continues to mutate. This study aims to determine the interaction of atomic vaccine design with Toll Like Receptor 3, so as to obtain an effective and stable design that is assessed by the RMSD and RMSF values from molecular dynamics simulations.

Vaccine design is made using a webserver. The vaccine design was made using sequences obtained from Uniprot. Sequences with the highest antigenicity were identified with Epitope MHC-1, II, and B cells. Epitope was constructed in 3D by combining the obtained epitope with Ribosomal 50S L7/L12 adjuvants. Molecular anchoring was carried out using HADDOCK 2.4, as well as molecular dynamics simulation using YASARA.

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 RMSD of 5.12 and RMSF of 2.01 Angstrom. The molecular anchoring value of HADDOCK 2.4 has a good value, so it can be concluded that the vaccine design with Ribosomal 50S L7/L12 and TLR 3 adjuvants is predicted to have effectiveness in responding to the immune system, while the average value of RMSD and RMSF resulting from molecular dynamics simulations also shows that the vaccine design withadjuvants 50S L7/L12 and TLR 3 can bind strongly to induce an immune response.

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

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pandemi global SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiration Syndrome Corona Virus 2*) masih berkembang pesat sampai hari ini. Penyebab wabah ini adalah SARS-CoV-2. Pengembangan vaksin yang aman dan mempunyai kestabilan interaksi yang baik sangat diperlukan hari ini, karena 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 hari ini berkembang 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 (Hogenesch, 2012).

Pengembangan vaksin dengan penambahan adjuvan dengan metode subunit diperlukan untuk mengaktifkan sistem imun bawaan dan memicu respon imun adaptif. 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 (Tartof *et al.*, 2021).

Penggunaan adjuvan sering digunakan dalam pembuatan vaksin. Adjuvan berfungsi dalam memberikan kekuatan tambahan dalam menginduksi sistem imun. Adjuvan berbasis garam aluminium (AlOH) adalah adjuvan pertama yang digunakan dalam vaksin manusia yang paling banyak. AlOH 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 *Ribosomal 50S L7/L12*.

Ribosomal 50S L7/L12 merupakan adjuvan yang sering digunakan dalam terapi dendritik sel. *Ribosomal 50S L7/L12* (rplL), sebagai *immunoadjuvant* untuk imunoterapi tumor berbasis DC. *Ribosomal 50S L7/L12* (rplL) dikenali oleh *Toll-like receptor 4* (TLR4) untuk menginduksi pematangan DC dan produksi sitokin pro-inflamasi (*TNF-alpha*, *IL-1beta*, dan *IL-6*). *Ribosomal 50S L7/L12* juga memiliki peran ganda dalam aktivitas antivirus. *Ribosomal 50S L7/L12* yang diturunkan dari epitel bersifat kemotaktik untuk berbagai sel imun termasuk sel T memori, monosit, dan dendritik sel yang belum matang melalui reseptor kemokin spesifik. Interaksi sel ini kompleks dan mungkin dimediasi oleh interaksi glikoprotein permukaan sel dalam mengganggu jalur persinyalan sel yang diperlukan untuk replikasi virus. Produksi *Ribosomal 50S L7/L12* dapat diinduksi oleh sitokin atau aktivasi TLR, dan dapat memodulasi respon imun.

Toll-Like Reseptor (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. TLR3 terdeteksi di usus besar, ovarium, paru-paru, usus kecil, dan plasenta. Jalur persinyalan TLR4 telah ditinjau secara ekstensif, Fungsi TLR4 yaitu persinyalan dalam memproduksi sitokin dan pematangan DC. IFN- β adalah sitokin utama yang diinduksi oleh TLR3 (Tahir Ul Qamar *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Firmansyah, *et al* (2021) memperoleh desain vaksin dengan antigenitas 0,5134 yang

artinya tidak toksik, tidak bersifat alergi, dan memiliki Parameter fisika kimia yang memenuhi syarat kecuali BM yang kurang dari 40 KDa. Desain vaksin juga memiliki *population coverage* sebesar 95,14% untuk populasi Indonesia. Simulasi dinamika molekuler pada penelitian ini dilakukan dengan Cabs Flex 2.0 yang hanya memiliki hasil RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). Hasil simulasi molekuler dinamik yang didapat hanya berupa RMSF dengan hasil 6 ns yang artinya masih masuk dalam parameter yang baik karena maksimal nilai RMSF dikatakan stabil yaitu kurang dari 10 ns (Firmansyah *et al.*, 2021).

Pendekatan bioinformatika dapat berperan dalam meningkatkan percepatan dalam pengembangan obat baru. Penambatan molekuler dan simulasi dinamika molekuler merupakan pendekatan yang banyak digunakan dalam pengembangan dan merancang dalam mengidentifikasi prediksi pengikatan dan kestabilan molekuler obat. Penambatan molekuler merupakan suatu metode berbasis *Computer Aided Drug Design* (CADD) telah banyak dimanfaatkan dalam dunia penelitian sebagai alternatif dalam penemuan kandidat obat yang menjanjikan. Penambatan molekuler digunakan dalam mengidentifikasi ikatan ligan yang dilakukan secara berulang-ulang dalam mempelajari dan memprediksi afinitas pengikatan secara cepat dan fleksibel (Thomsen and Christensen, 2006). HADDOCK 2.4 merupakan *webservice* yang digunakan dalam penambatan protein-protein. HADDOCK 2.4 menggunakan sumber daya yang disediakan oleh *European Grid Initiative* (EGI) dan *National Grid Initiatives* (Van Zundert *et al.*, 2016).

Simulasi dinamika molekuler (MD) memprediksi bagaimana setiap atom dalam protein atau kompleks molekuler yang bergerak dari waktu ke waktu, berdasarkan model umum fisika yang mengatur interaksi antar atom yang menghasilkan 2 parameter yaitu RMSF dan RMSD. RMSF merupakan perhitungan fleksibilitas residu atom, atau seberapa banyak residu tertentu bergerak (berfluktuasi) selama simulasi. Simulasi dinamika molekuler juga menghasilkan RMSD (*Root Mean Square Deviasi*). RMSD merupakan pengukuran yang menunjukkan perbedaan posisi antara seluruh struktur atom dari waktu ke waktu (Karplus and Petsko, 1990).

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 molekular atom pada struktur desain vaksin dan juga hasil RMSF harus berada pada rentan 0,1-1 nm. Pada pengujian CabsFlex 2.0 RSMF 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 (2021) menggunakan CabsFlex 2.0 kurang stabil maka pada penelitian ini mencoba memperdalam lagi untuk mendapatkan desain vaksin yang lebih stabil secara molekular 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 adjuvan *Ribosomal 50S L7/L12* diprediksi efektif secara penambatan molekular?
2. Apakah kompleks desain vaksin dan TLR3 diprediksi stabil secara dinamika molekular?

C. Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui desain vaksin dengan adjuvan *Ribosomal 50S L7/L12* diprediksi efektif secara penambatan molekular
2. Untuk mengetahui kompleks desain vaksin dan TLR3 diprediksi stabil secara dinamika molekular

D. Manfaat Penelitian

Kegunaan penelitian ini dapat dijadikan sebagai landasan teori untuk menambah keilmuan dalam penelitian bioinformatika sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya di bidang kesehatan, khususnya tentang pengembangan bidang biologi komputasi dalam pendesainan produk mikrobiologi khususnya vaksin.