

**STUDI *IN SILICO* PERBANDINGAN EPITOP DAN
PEMODELAN STRUKTUR ANTIGEN *PERTUSSIS TOXIN*
WILD-TYPE DAN *GENETICALLY DETOXIFIED PERTUSSIS*
TOXIN PADA *Bordetella pertussis***

SKRIPSI

**NUR MAULIDA AZIZAH
A 171 035**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2021**

**STUDI *IN SILICO* PERBANDINGAN EPITOP DAN
PEMODELAN STRUKTUR ANTIGEN *PERTUSSIS TOXIN*
WILD-TYPE DAN *GENETICALLY DETOXIFIED PERTUSSIS*
TOXIN PADA *Bordetella pertussis***

NUR MAULIDA AZIZAH

A 171 035

Juli 2021

Disetujui Oleh :

Pembimbing



Dr. Erman Tritama, M.Si

Pembimbing



Nur Asni Setiani, M.Si

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini dipersembahkan untuk ibuku Oneh Kurniasih wanita kuat yang selalu menemaniku disaat jatuh, ayahku Supriyatna yang tak henti menuntunku agar aku menjadi wanita kuat, pasanganku yang selalu menemaniku menempuh pendidikan selama ini dan sahabatku yang tak pernah lelah mendengarkan keluh kesahku.

ABSTRAK

Pertussis toxin merupakan racun yang dihasilkan dari bakteri *Bordetella pertussis* dan dapat menyebabkan penyakit pertusis atau *whooping cough* pada manusia. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh epitop dari *pertussis toxin wild-type* dan *genetically detoxified pertussis toxin* yang akan berikatan dengan antibodi. Data pada penelitian ini diperoleh dengan menggunakan perangkat keras komputer dan perangkat lunak server NCBI, server IEDB (Kolaskar dan Tangoankar, *Emini surface accessibility*, Karplus dan Schulz's) server Phyre2 dan server ElliPro. Berdasarkan hasil pengolahan data diketahui bahwa terdapat perbedaan pada asam amino *pertussis toxin wild-type* dan *genetically detoxified pertussis toxin*. Nilai maksimum aksesibilitas dan fleksibilitas untuk *pertussis toxin wild-type* 4,120 dan 4,266 untuk *genetically detoxified pertussis toxin* dengan tingkat kepercayaan *homology modelling* adalah 100%. Selain itu, untuk prediksi epitop berbasis struktur terdapat 4 epitop linear dan 2 epitop *discontinuous pertussis toxin wild-type* dan *genetically detoxified pertussis toxin* dengan skor diatas 0,7. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa epitop yang dihasilkan memiliki jumlah yang sama baik pada *pertussis toxin wild-type* maupun *genetically detoxified pertussis toxin*.

Kata kunci : *pertussis toxin*, epitop, *pertussis toxin wild-type*, *genetically detoxified pertussis toxin*

ABSTRACT

Pertussis toxin is a poison produced by the bacterium Bordetella pertussis and can cause pertussis or whooping cough in humans. This study aims to obtain epitopes of wild-type pertussis toxin and genetically detoxified pertussis toxin that will bind to antibodies. The data in this study were obtained using computer hardware and NCBI server software, IEDB servers (Kolaskar and Tangoankar, Emini surface accessibility, Karplus and Schulz's) Phyre2 servers and ElliPro servers. Based on the results of data processing, it is known that there are differences in the amino acids of wild-type pertussis toxin and genetically detoxified pertussis toxin. The maximum value of accessibility and flexibility for wild-type pertussis toxin was 4,120 and 4,266 for genetically detoxified pertussis toxin with a confidence level of 100% homology modeling. In addition, for the structure-based epitope prediction, there are 4 linear epitopes and 2 epitopes of wild-type discontinuous pertussis toxin and genetically detoxified pertussis toxin with scores above 0.7. Thus it can be concluded that the resulting epitope has the same amount of both wild-type pertussis toxin and genetically detoxified pertussis toxin.

Keywords : *pertussis toxin, epitop, pertussis toxin wild-type, genetically detoxified pertussis toxin*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim,

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Perbandingan Epitop dan Pemodelan Struktur Antigen *Pertussis Toxin Wild-Type* dan *Genetically Detoxified Pertussis Toxin* pada *Bordetella Pertussis*” yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Bandung.

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. Erman Tritama, M.Si dan Nur Asni Setiani, M.Si selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, saran, dan dukungan serta pengorbanan yang diberikan selama menjalankan penelitian dan penyusunan skripsi. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Ibu Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si. selaku Wakil Ketua I Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Ibu apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. Ibu apt. Hesti Riasari, M.Si selaku dosen wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis.
5. Seluruh dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Rekan-rekan angkatan 2017 yang senantiasa memberikan inspirasi dan motivasi selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
7. Bapak Supriyatna dan Ibu Oneh Kurniasih sebagai kedua orang tua yang selalu mendukung dan memotivasi dalam bentuk apapun.

8. Sahabatku Neni Mulyati, Dieka Andriani dan Neni Safitri yang telah memberikan semangat yang tiada hentinya.

9. Calon suamiku Kharis Hardiansyah yang telah memberikan tenaga, waktu dan semangat yang tiada hentinya.

Dalam penyusunan skripsi ini tentunya masih banyak kesalahan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat, bukan hanya bagi penulis melainkan bagi para pembaca, Amin.

Bandung, Agustus 2021
Penulis

DAFTAR ISI

KUTIPAN	i
PERSEMBAHAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Waktu Dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 <i>Bordetella pertussis</i>	4
2.2 Pertusis.....	4
2.2.1 Patogenesis.....	5
2.2.2 Manifestasi Klinis.....	6
2.3 <i>Pertussis Toxin</i>	7
2.4 <i>Genetically Detoxified Pertussis Toxin</i>	7
2.5 Vaksin	8
2.6 Antigen.....	9
2.7 Epitop.....	10
2.8 Bioinformatika	10
2.8.1 <i>National Center for Biotechnology Information</i>	10
2.8.2 <i>Protein Data Bank</i>	11

2.8.3 Database Immune Epitop.....	11
2.9 Homology Modelling.....	11
2.10 Phyre 2	12
BAB III TATA KERJA	13
3.1 Alat	13
3.2 Bahan	13
3.3 Metode Penelitian	13
3.3.1 Pencarian Urutan Asam Amino Antigen <i>Pertussis</i> <i>Toxin wild-type dan genetically detoxified pertussis</i> <i>toxin</i>	13
3.3.2 Prediksi Epitop Linear	14
3.3.3 Prediksi Aksesibilitas dan Fleksibilitas Permukaan	14
3.3.4 Homology Modelling	14
3.3.5 Prediksi Epitop Berbasis Struktur.....	14
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	16
4.1 Pencarian Urutan Asam Amino Antigen <i>Pertussis</i> <i>Toxin wild-type dan genetically detoxified pertussis</i> <i>toxin</i>	15
4.2 Prediksi Epitop Linear	15
4.3 Prediksi Aksesibilitas dan Fleksibilitas Permukaan.....	17
4.4 Homology Modelling.....	19
4.5 Prediksi Epitop Berbasis Struktur	20
BAB V HASIL SIMPULAN DAN SARAN	26
5.1 Simpulan	26
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	26
DAFTAR PUSTAKA	27
LAMPIRAN	29

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Tabel <i>Pertussis Toxin Wild-Type</i> dan GDPT	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Bakteri <i>Bordetella Pertussis</i>	4
2.2 Struktur <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	7
2.3 Struktur <i>Genetically Detoxified Pertussis Toxin (GDPT)</i>	8
2.4 Antibodi Dan Antigen	9
4.1 Grafik Kolaskar dan Tangoankar	16
4.2 Tabel Kolaskar dan Tangoankar	17
4.3 Prediksi Aksesibilitas Permukaan	18
4.4 Hasil Prediksi Fleksibilitas	19
4.5 <i>Homology Modelling Pertussis Toxin Wild-type</i> dan GDPT	20
4.6 Prediksi Epitop <i>Pertussis Toxin Wild-type</i> Berbasis Struktur.....	21
4.7 Struktur Epitop Linear <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	22
4.8 Prediksi Epitop <i>Discontinuous Pertussis Toxin Wild-type</i>	22
4.9 Struktur Epitop <i>Discontinuous Pertussis Toxin Wild-type</i>	22
4.10 Prediksi Epitop GDPT Berbasis Struktur.....	23
4.11 Struktur Epitop Linear GDPT	23
4.12 Prediksi Epitop <i>Discontinuous</i> GDPT	24
4.13 Struktur Epitop <i>Discontinuous</i> GDPT	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Urutan Asam Amino <i>Pertussis Toxin Wild-type</i> dan GDPT.....	29
2. Hasil Prediksi Epitop Linear <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	29
3. Hasil Prediksi Epitop Linear GDPT.....	35
4. Hasil Prediksi Aksesibilitas <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	42
5. Hasil Prediksi Aksesibilitas GDPT	49
6. Hasil Prediksi Fleksibilitas <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	55
7. Hasil Prediksi Fleksibilitas GDPT	61
8. Hasil Phyre 2 <i>Pertussis Toxin Wild-type</i>	68
9. Hasil Phyre 2 GDPT	70

DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG

Daftar istilah

Antigen	Molekul asing yang dapat menimbulkan respon imun spesifik
Epitop	Area tertentu yang terdapat pada permukaan molekul antigen, yang mengikat antibodi
<i>Homology Modelling</i>	Pemodelan struktur 3D yang dilakukan berdasarkan urutan yang diketahui dan struktur yang tidak diketahui
Protein	Makromolekul yang terbentuk dari asam amino yang dihubungkan oleh ikatan peptida
<i>In silico</i>	Metode untuk mengupayakan pendekatan kondisi nyata ke dalam simulasi berbasis komputer menggunakan program aplikasi atau <i>software</i> tertentu

Daftar singkatan

IEDB	<i>Immune Epitop Database</i>
NCBI	<i>National Center For Biotechnology Information</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PHYRE 2	<i>Protein Homology/Analogy Recognition Engine</i>
FHA	<i>Filamentous Hemagglutinin</i>
LPF	<i>Lymphositis Promoter Factor</i>
PT	<i>Pertussis Toxin</i>
ADP	<i>Adenosine Disphosphate</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GDPT	<i>Genetically Detoxified Pertussis Toxin</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
PI	<i>Protrusion Index</i>
BLAST	<i>Basic Local Aligment Search Tool</i>
PSI-BLAST	<i>Position Spesific Iterated- Basic Local Aligment Search Tool</i>

Daftar Asam Amino

Alanine	Ala	A
Sistein	Cys	C
Asam aspartate	Asp	D
Asam glutamate	Glu	E
Fenilalanin	Phe	F
Glisin	Gly	G
Histidin	His	H
isoleusin	Ile	I
Lisin	Lys	K
Leusin	Leu	L
Metionin	Met	M
Asparagine	Asn	N
Prolin	Pro	P
Glutamin	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Serin	Ser	S
Treonin	Thr	T
Valin	Val	V
Triptofan	Trp	W
Tirosin	tyr	y

DAFTAR PUSTAKA

- Baratawidjaja, K.G. 1991. *Imunologi Dasar*. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal. 16-18.
- Campbell, N., Reece, J.B., dan Mitchel, L.G. 2003. *Color Atlas of Immunology*. Stuttgart Germany: George Thieme Verlag.
- Ernawati, Diyah P., dan Ambar P. 2014. "Implementasi Algoritma Smith-Waterman pada Local Alignment Dalam Pencarian Kesamaan Pensejajaran Barisan DNA." *Jurnal Pseudocode* 1: 2355-5920.
- Hafsa Amat-ur-Rasool, Anam Saghir., Muhammad Idrees. 2015. "Computational Prediction and Analysis of Envelop Glycoprotein Epitops of DENV-2 and DENV-3 Pakistani Isolates: A First Step towards Dengue Vaccine." *Development National Center of Excellence in Molecular Biology*.
- Hulu, V.T., Salman., Agus Supinganto., Lia Amalia K., Efendi S., Nilasari., Nurhayati S., Puji H., dan Syamdarniati. 2020. *Epidemiologi Penyakit Menular: Riwayat, Penularan dan Pencegahan*. Medan: Yayasan Kita Menulis. Hal. 61-69.
- Ika, P.D. 2016. "B-CELL EPITOP PREDICTION of Mycobacterium tuberculosis Ag85A ANTIGEN." *Faculty of Pharmacy*.
- Irawan, Hindra., Rezeki, Sri., Anwar, Zakarsih. 2008. *Buku Ajar Infeksi Dan Pediatrik Tropis*, Cetakan I, Edisi 2. Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI. Hal. 331-337.
- Jusak Nugraha. 2011. "Pemetaan Epitop dan Aplikasi Klinisnya". *Indonesia Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 17(3):127-177.
- Kalyan K. Dewan., Bodo Linz., Susan E. DeRocco., and Eric T. Harvill. 2020, "Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow" *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* 8:217. Megan Constans, Marvin Ssemadaali, Oleksandr Kolyvushko and Sheela. 2015. "Antigenic Determinants of Possible Vaccine Escape by Porcine Circovirus Subtype 2b Viruses Ramamoorthy" (9).
- Lawrence, A. Kelley., Stefans, Mezulis., Christopher, M. Yates., Mark, N. Wass., Michael, J. E. Sternberg. 2015. "The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis." *Nature Protocols* 10(6):845-847
- Nicholas H Carbonetti., 2010, "Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of Bordetella pertussis and cell biology tools" *Future Microbiol* 5: 455-469.
- Nossal. 2003. *Vaccines*, in: *Fundamental Immunology*. 5 Th Ed. Philadelphia USA : Lippincott Williams & Wilkins Company. P. 1328-1330.
- Parslow Tristram G. 2003. *Immunogen, Antigens & Vaccine*, in: *Medical Immunology*. 10th Ed. Mc.Graw Hill: A Lange Medical Book. P. 70-75.

- Paul, E.Kilgore., Abdulbaset, M.Salim., Marcus,J.Zervos., and Heinz-Josef Schmitt. 2018. "Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention." *Clinical Microbiology Reviews*: 29:3. Peter, W.Rosel., Andreas, Prlic', Ali, Altunkaya., Chunxia, Bi., Anthony, R. Bradley., Cole, H.Christie., Luigi,Di.Costanzo., Jose, M.Duarte., Shuchismita, Dutta., Zukang, Feng., Rachel, Kramer.Green., David, S. Goodsell., Brian, Hudson2., Tara, Kalro., Robert, Lowe., Ezra, Peisach., Christopher, Randle., Alexander, S.Rose., Chenghua, Shao., Yi-Ping, Tao., Yana, Valasatava., Maria, Voigt., John, D.Westbrook., Jesse, Woo., Huangwang, Yang., Jasmine, Y.Young., Christine, Zardecki., Helen, M. Berman., and Stephen, K. Burley. 2017. "The RCSB protein data bank: integrative view of protein, gene and 3D structural information." *Nucleic Acids Research* 45: 271–281.
- Randi, V., Swapnil, Mahajan., James, A.Overton., Sandeep, Kumar.Dhanda., Sheridan, Martini., Jason, R.Cantrell., Daniel, K.Wheeler., Alessandro, Sette and Bjoern Peters. 2019. "The Immune Epitop Database (IEDB): 2018 update." *Nucleic Acids Research* 47:339–343.
- Ruth, E.Soria-Guerra., Ricardo, Nieto-Gomez., Dania, O.Govea-Alonso., and Sergio, Rosales-Mendoza. 2015. "An overview of bioinformatics tools for epitop prediction: Implications on vaccine development." *Jurnal of Biomedical Informatic* 53: 405-41.
- Tjahjowaro, S., dan Gunardi, H. 2017. "Perbandingan Efektifitas dan Keamanan Vaksin Aseluler dan Whole-cell." *Sari Pediatri* 18(5):403-408.
- Urmila, K., Shriram, G.Bhosle., G Sunitha, Manjari., Manali, Joshi., Sandeep, Bansode., and Ashok, S. Kolaskar.2006. "Curation of viral genomes: challenges, applications and the way forward." *BMC Bioinformatics* 7(5):1-21
- World Health Organization. 2014. "Pertussis Vaccine:WHO Position Paper." Geneva:WHO.
- Yeni dan Daryono, Hadi.Tjahjono. 2017."Homology Modeling Epitop Isocitrate Dehydrogenase Tipe 1 (R132h) 2 Menggunakan Modeller, I-Tasser dan (Ps) untuk Vaksin Glioma." *Farmasains* 4(1):21-32.