

**EVALUASI KESTABILAN STRUKTURAL DESAIN VAKSIN HPV
(*Human papillomavirus*) BERBASIS *CHIMERIC* VLP 18/45/59
MELALUI SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER**

SKRIPSI

**SAYYIDATUL LATIFAH
A 211 077**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

EVALUASI KESTABILAN STRUKTURAL DESAIN VAKSIN HPV (*Human papillomavirus*) BERBASIS CHIMERIC VLP 18/45/59 MELALUI SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

SAYYIDATUL LATIFAH

A 211 077



SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA

YAYASAN HAZANAH

BANDUNG

2025

EVALUASI KESTABILAN STRUKTURAL DESAIN VAKSIN HPV (*Human papillomavirus*) BERBASIS *CHIMERIC* VLP 18/45/59 MELALUI SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER

**SAYYIDATUL LATIFAH
A 211 077**

Oktober 2025

Disetujui oleh:

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si, M.Biotek

Pembimbing



Himalaya Wana Kelana, M.Pd

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

Skripsi ini ku persembahkan untuk kedua orang tua dan adik – adikku yang selalu memberikan semangat, mendoakan, memberikan kasih sayang dan dukungan materi pada setiap langkah ku dalam mewujudkan cita – cita.

ABSTRAK

Human papillomavirus (HPV) merupakan penyebab utama kanker serviks dengan prevalensi tertinggi kedua di Indonesia. Upaya pencegahan melalui vaksinasi terbukti efektif, namun cakupan proteksi vaksin komersial masih terbatas pada tipe virus tertentu. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kestabilan struktur desain vaksin chimeric HPV 18/45/59 berbasis *Virus-Like Particle* (VLP) menggunakan pendekatan *in silico* melalui simulasi dinamika molekuler (MD). Desain vaksin dibuat menggunakan kerangka HPV 18 yang dimodifikasi pada loop BC dengan HPV 45 dan loop FG dengan HPV 59, kemudian dibandingkan dengan tiga kontrol (HPV 18, HPV 45, dan HPV 59). Simulasi dilakukan selama 30 ns menggunakan perangkat lunak AMBER, dengan parameter analisis mencakup RMSD, RMSF, dan energi bebas ikatan (MMGBSA). Hasil menunjukkan desain vaksin memiliki nilai RMSD global 4–5 Å, sedikit lebih tinggi dari kontrol (2–3 Å), yang mengindikasikan perubahan akibat modifikasi loop tanpa mengganggu stabilitas inti protein. Analisis RMSF menunjukkan peningkatan fleksibilitas pada loop, yang berpotensi meningkatkan pengenalan oleh sistem imun. Selain itu, nilai ΔG_{TOTAL} yang sangat negatif mengindikasikan interaksi kompleks yang kuat dan stabil. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa desain vaksin chimeric HPV 18/45/59 memiliki kestabilan struktural yang baik, fleksibilitas yang menguntungkan, serta interaksi molekuler yang stabil, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat vaksin profilaksis terhadap infeksi HPV risiko tinggi.

Kata kunci: *Human papillomavirus*, vaksin chimeric, VLP, dinamika molekuler, RMSD, RMSF.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is the primary cause of cervical cancer and ranks as the second most prevalent cancer in Indonesia. Preventive efforts through vaccination have proven effective; however, the protective coverage of current commercial vaccines remains limited to certain viral types. This study aims to evaluate the structural stability of a chimeric HPV 18/45/59 vaccine design based on Virus-Like Particles (VLPs) using an in silico approach through molecular dynamics (MD) simulations. The vaccine design was constructed using the HPV 18 framework, modified at the BC loop with HPV 45 and the FG loop with HPV 59, and subsequently compared with three controls (HPV 18, HPV 45, and HPV 59). Simulations were performed for 30 ns using the AMBER software, with analytical parameters including RMSD, RMSF, and binding free energy (MMGBSA). The results showed that the chimeric vaccine exhibited a global RMSD value of 4–5 Å, slightly higher than the controls (2–3 Å), indicating structural changes due to loop modification without disrupting the protein's core stability. RMSF analysis revealed increased flexibility in the loop regions, which may enhance immune system recognition. Moreover, the highly negative ΔG_{TOTAL} value indicated strong and stable molecular interactions. Overall, these findings suggest that the chimeric HPV 18/45/59 vaccine design demonstrates good structural stability, favorable flexibility, and stable molecular interactions, making it a promising candidate for the development of a prophylactic vaccine against high-risk HPV infections.

Keywords: *Human papillomavirus, chimeric vaccine, VLP, molecular dynamics, RMSD, RMSF.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah Rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi **“Evaluasi Kestabilan Struktural Desain Vaksin HPV (*Human papillomavirus*) Berbasis Chimeric VLP 18/45/59 Melalui Simulasi Dinamika Molekuler”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Indonesia.

Penulisan mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Umi Baroroh, S.Si, M.Biotek., dan Himalaya Wana Kelana, M.Pd., atas bimbingan, nasihat dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Hesti Riasari, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Himalaya Wana Kelana, M.Pd., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Serta teman – teman penulis, Annisa, Azra, Delyvia, Felisha, Melani, Nurul dan Sinta, yang telah meringankan beban dan turut mewarnai hari – hari penulis selama berkuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2025
Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Kegunaan Penelitian.....	2
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Human papillomavirus (<i>HPV</i>)	4
2.2 Vaksin Berbasis <i>Virus-Like Particle</i>	5
2.3 Dinamika Molekuler	8
2.4 Evaluasi Antigenisitas, Alergenisitas, Toksisitas, Fisikokimia dan Imunogenisitas dari Model Struktur Vaksin.....	9
BAB III TATA KERJA.....	11
3.1 Alat.....	11
3.2 Bahan.....	11
3.3 Metode Penelitian.....	11
3.3.1 Persiapan Sistem	11
3.3.2 Minimisasi Energi	11
3.3.3 Pemanasan.....	12
3.3.4 Ekuilibrase	12
3.3.5 Simulasi Produksi	12

3.3.6	Analisis Trajektori.....	12
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		14
4.1	Desain Model Vaksin	14
4.2	Preparasi dan Simulasi Produksi.....	15
4.3	Analisis Trajektori.....	16
4.5.1	RMSD	16
4.5.2	RMSF	19
4.5.3	MMGBSA	20
BAB V KESIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA		23
5.1	Kesimpulan	23
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya.....	23
DAFTAR PUSTAKA.....		24

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Karakteristik dari Keenam Vaksin	6
2.2	Hasil Evaluasi Antigenisitas, Alerginisitas, Toksisitas dan Fisikokimia	9
3.1	Parameter Evaluasi	12
4.1	Urutan Asam Amino Tiap Loop	13
4.2	Hasil Analisis MMGBSA	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Representasi Skematis Struktur Genom Sirkuler HPV ...	4
4.1	Model Desain Vaksin	13
4.2	Modifikasi Loop pada HPV 18/45/59.....	13
4.3	Hasil RMSD Global	16
4.4	Hasil RMSD Loop	16
4.5	Hasil RMSD Monomer	17
4.6	Hasil RMSF	18

DAFTAR PUSTAKA

- Case, D. A., Aktulga, H. M., & Belfon, K. (2021). *Amber 2021 Reference Manual*. University of California.
- Genheden, S., & Ryde, U. (2015). The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(5), 449–461. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>
- Jee, B., Yadav, R., Pankaj, S., & Shahi, S. K. (2021). Immunology of HPV-mediated cervical cancer: Current understanding. *International Reviews of Immunology*, 40(5), 359–378. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1811859>
- Kanekiyo, M., & Buck, C. B. (2017). Virus-Like Particle and Nanoparticle Vaccines. In *Human Vaccines* (pp. 87–98). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802302-0.00003-0>
- Khan, A., Gui, J., Ahmad, W., Haq, I., Shahid, M., Khan, A. A., Shah, A., Khan, A., Ali, L., Anwar, Z., Safdar, M., Abubaker, J., Uddin, N. N., Cao, L., Wei, D.-Q., & Mohammad, A. (2021). The SARS-CoV-2 B.1.618 variant slightly alters the spike RBD–ACE2 binding affinity and is an antibody escaping variant: A computational structural perspective. *RSC Advances*, 11(48), 30132–30147. <https://doi.org/10.1039/D1RA04694B>
- Li, Z., Song, S., He, M., Wang, D., Shi, J., Liu, X., Li, Y., Chi, X., Wei, S., Yang, Y., Wang, Z., Li, J., Qian, H., Yu, H., Zheng, Q., Yan, X., Zhao, Q., Zhang, J., Gu, Y., ... Xia, N. (2018). Rational design of a triple-type human papillomavirus vaccine by compromising viral-type specificity. *Nature Communications*, 9(1), 5360. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07199-6>
- Limmer, D. T. (2024). Molecular dynamics simulations. In D. T. Limmer, *Statistical Mechanics and Stochastic Thermodynamics* (1st ed., pp. 341–369). Oxford University Press/Oxford. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198919858.003.0010>
- Mohsen, M. O., & Bachmann, M. F. (2022). Virus-like particle vaccinology, from bench to bedside. *Cellular & Molecular Immunology*, 19(9), 993–1011. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00897-8>
- Neveu, E., Popov, P., Hoffmann, A., Migliosi, A., Besseron, X., Danoy, G., Bouvry, P., & Grudin, S. (2018). RapidRMSD: Rapid determination of RMSDs corresponding to motions of flexible molecules. *Bioinformatics*, 34(16), 2757–2765. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty160>
- Oyewusi, H. A., Wahab, R. A., Akinyede, K. A., Albadrani, G. M., Al-Ghadi, M. Q., Abdel-Daim, M. M., Ajiboye, B. O., & Huyop, F. (2024). Bioinformatics analysis and molecular dynamics simulations of azoreductases (AzrBmH2) from *Bacillus megaterium* H2 for the decolorization of commercial dyes. *Environmental Sciences Europe*, 36(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12302-024-00853-5>
- Pratama, V. (2024). *DESAIN VAKSIN CHIMERIC Human papillomavirus (HPV) 18/45/59 BERBASIS VIRUS LIKE PARTICLE (VLP) DENGAN METODE IMUNOINFORMATIKA*. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

- Ruzzi, F., Semprini, M. S., Scalambra, L., Palladini, A., Angelicola, S., Cappello, C., Pittino, O. M., Nanni, P., & Lollini, P.-L. (2023). Virus-like Particle (VLP) Vaccines for Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12963. <https://doi.org/10.3390/ijms241612963>
- Salo-Ahen, O. M. H., Alanko, I., Bhadane, R., Bonvin, A. M. J. J., Honorato, R. V., Hossain, S., Juffer, A. H., Kabedev, A., Lahtela-Kakkonen, M., Larsen, A. S., Lescrinier, E., Marimuthu, P., Mirza, M. U., Mustafa, G., Nunes-Alves, A., Pantsar, T., Saadabadi, A., Singaravelu, K., & Vanmeert, M. (2020). Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery and Pharmaceutical Development. *Processes*, 9(1), 71. <https://doi.org/10.3390/pr9010071>
- Sargsyan, K., Grauffel, C., & Lim, C. (2017). How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13(4), 1518–1524. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00028>
- Shahab, M., Guo, D., Zheng, G., & Zou, Y. (2023). Design of a Novel and Potent Multi-Epitope Chimeric Vaccine against Human Papillomavirus (HPV): An Immunoinformatics Approach. *Biomedicines*, 11(5), 1493. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051493>
- Smardz, P., Anila, M. M., Rogowski, P., Li, M. S., Różycki, B., & Krupa, P. (2024). A Practical Guide to All-Atom and Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations Using Amber and Gromacs: A Case Study of Disulfide-Bond Impact on the Intrinsically Disordered Amyloid Beta. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 6698. <https://doi.org/10.3390/ijms25126698>
- Sofiyati & Marwati. (2024). Penyuluhan Kesehatan tentang Kanker Serviks pada Wanita Usia Subur (WUS) di Desa Kertawinangun Kecamatan Kedawung Kabupaten Cirebon. *Faedah : Jurnal Hasil Kegiatan Pengabdian Masyarakat Indonesia*, 2(3), 100–118. <https://doi.org/10.59024/faedah.v2i3.976>
- Wang, R., Pan, W., Jin, L., Huang, W., Li, Y., Wu, D., Gao, C., Ma, D., & Liao, S. (2020). Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters*, 471, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>
- Williamson, A.-L. (2023). Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*, 15(7), 1440. <https://doi.org/10.3390/v15071440>
- Yüksel, M. Y., & Ekimci Deniz, F. (2024). HPV Vaccines. *Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3), 93–94. <https://doi.org/10.61845/agrimedical.1572639>
- Zhang, Z.-W., & Lu, W.-C. (2023). AmberMDrun: A Scripting Tool for Running Amber MD in an Easy Way. *Biomolecules*, 13(4), 635. <https://doi.org/10.3390/biom13040635>
- Zubair, M. S., Maulana, S., & Mukaddas, A. (2020). Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus Nigella Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1: Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation of Compounds from Nigella Genus on Protease HIV-1 Enzyme Inhibitors. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika*

Journal of Pharmacy (e-Journal), 6(1), 132–140.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.14982>