

**STUDI *IN SILICO* PENENTUAN EPITOP DAN PEMODELAN
STRUKTUR ANTIGEN FILAMENTOUS HEMAGLUTININ,
SEROTIPE FIMBRIAE 2 DAN 3, SERTA PERTACTIN DARI
*Bordetella pertussis***

SKRIPSI

**MEGA PORIANINGSIH PANGGABEAN
A 171 030**



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

**STUDI *IN SILICO* PENENTUAN EPITOP DAN PEMODELAN
STRUKTUR ANTIGEN FILAMENTOUS HEMAGLUTININ, SEROTIPE
FIMBRIAE 2 DAN 3, SERTA PERTACTIN DARI *Bordetella pertussis***

**MEGA PORIANINGSIH PANGGABEAN
A 171 030**

Agustus, 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 dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini kupersembahkan hanya untuk diriku sendiri. Terimakasih Ayah, Mama, Keluarga, Agung Surya Somantri, serta orang – orang baik yang sudah memberikan semangat serta doa untuk menyelesaikan Skripsi ini.

ABSTRAK

Pertussis atau *whooping cough* merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Bordetella pertussis*. Di Indonesia vaksin pertussis masih diberikan dalam bentuk *whole cell*, dimana vaksin tersebut memiliki efek samping seperti menngis terus menerus selama 3 jam atau lebih, kejang, kejadian hipotonik–hiporesponsif dan ensefalopati. Tujuan dari penelitian ini untuk menentukan epitop dan memodelkan struktur dari antigen Filamentous Hemagglutinin, Pertactin, serta Serotipe Fimbriae 2 dan 3 dalam pengembangan vaksin aseluler pertussis berbasis bioinformatika. Metode yang dilakukan diawali dengan mencari urutan asam amino antigen *Bordetella pertussis* kemudian masing – masing antigen dilakukan pencarian epitop linear, aksesibilitas, fleksibilitas serta dilakukan pemodelan struktur setiap antigen. Secara keseluruhan setiap antigen memiliki kandidat epitop linear, aksesibilitas serta fleksibilitas yang telah yang memenuhi standar parameter *software* yaitu nilai sama dengan 1 atau lebih dari 1. Dari pemodelan struktur dihasilkan 3 epitop *discontinues* pada antigen Filamentous Hemagglutinin, 3 epitop *discontinues* pada antigen Pertactin, 2 epitop *discontinues* pada antigen Serotipe Fimbriae 2 dan 6 epitop *discontinues* pada antigen Serotipe Fimbriae 3 yang akan berikatan dengan antibodi

Kata Kunci: Aseluler vaksin, Bioinformatika, Epitop, Aksesibilitas dan Fleksibilitas, Pemodelan Struktur

ABSTRACT

Pertussis or whooping cough is a disease caused by the bacterium Bordetella pertussis. In Indonesia the pertussis vaccine is still given in whole cell form, where the vaccine has side effects such as crying continuously for 3 hours or more, seizures, hypotonic-hyporesponsive events and encephalopathy. The purpose of this study was to determine the epitope and model the structure of the Filamentous Hemagglutinin, Pertactin, and Fimbriae Serotypes 2 and 3 antigens in the development of bioinformatics-based acellular pertussis vaccines. The method started by searching for the amino acid sequence of the Bordetella pertussis antigen, then each antigen was searched for linear epitope, accessibility, flexibility and modeling of each antigen was carried out. Overall, each antigen has a linear epitope candidate, accessibility and flexibility that meet the standard software parameters, namely a value equal to 1 or more than 1. From the structural modeling, 3 epitopes are produced on the Filamentous Hemagglutinin antigen, 3 epitopes stop on the Pertactin antigen, 2 epitopes stop on the Fimbriae Serotype 2 antigen and 6 epitopes stop on the Fimbriae 3 Serotype antigen which will bind to the antibody

Keywords: *Acellular vaccine, Bioinformatics, Epitope, Accessibility and Flexibility, Structural Modeling*

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 yang berjudul **“Studi In Silico Penentuan Epitop dan Pemodelan Struktur Antigen Filamentous Hemagglutinin, Serotipe Fimbriae 2 dan 3 Serta Pertactin dari *Bordetella pertussis*”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing bapak Dr. Erman Tritama, M.Si dan ibu Nur Asni Setiani, M.Si atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi
3. apt. Hesti Riasari, M.Si selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Dr. Yusuf Sofyan, M.Si selaku pembimbing dalam pengenalan serta penggunaan *software* Bioinformatika
6. Serta teman – teman angkatan 2017 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa 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, Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR TABEL	xi
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 Komponen <i>Bordetella pertussis</i>	5
2.3 Patogenesis	7
2.4 Manifestasi Klinik	8
2.5 Diagnosis	9
2.6 Antigen	10
2.7 Epitop	11
2.8 Antibodi.....	12
2.9 Vaksin.....	13
2.10 Bioinformatika.....	14
BAB III TATA KERJA	19
3.1. Alat	19
3.2. Bahan.....	19
3.3. Metode Penelitian.....	19

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1. Pencarian Urutan Asam Amino.....	21
4.2. Penentuan Epitop Linear.....	21
4.3. Aksesibilitas dan Fleksibilitas.....	27
4.4. <i>Homology Modelling</i>	31
4.5. Prediksi Epitop Berbasis Struktur.....	33
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	36
5.1. Simpulan.....	36
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Ilustrasi Bakteri <i>Bordetella pertussis</i>	4
Gambar 2.2 Komponen <i>Bordetella pertussis</i>	5
Gambar 2.3 Struktur dasar antibodi	12
Gambar 2.4 Skema Bioinformatika.....	15
Gambar 4. 1 Grafik Penentuan Epitop Linear Filamentous Hemagglutinin	22
Gambar 4. 2 Grafik Penentuan Epitop Linear Antigen Pertactin.....	22
Gambar 4. 3 Grafik Penentuan Epitop Linear Antigen Serotipe Fimbriae 2	23
Gambar 4. 4 Grafik Penentuan Epitop Linear Antigen Serotipe Fimbriae 3	23
Gambar 4. 5 Grafik Aksesibilitas Antigen Filamentous Hemagglutinin	28
Gambar 4. 6 Grafik Aksesibilitas Antigen Pertactin.....	28
Gambar 4. 7 Grafik Aksesibilitas Antigen Serotipe Fimbriae 2	28
Gambar 4. 8 Grafik Aksesibilitas Antigen Serotipe Fimbriae 3	29
Gambar 4. 9 Grafik Fleksibilitas Antigen Filamentous Hemagglutinin	30
Gambar 4. 10 Grafik Fleksibilitas Antigen Pertactin.....	30
Gambar 4. 11 Grafik Fleksibilitas Antigen Filamentous Hemagglutinin	30
Gambar 4. 12 Grafik Fleksibilitas Antigen Serotipe Fimbriae 3	31
Gambar 4.13 Templat d1rwra Struktur Antigen Filamentous Hemagglutinin	31
Gambar 4.14 Templat d1daba Struktur Antigen Pertactin.....	32
Gambar 4.15 Templat c6erjA Struktur Antigen Serotipe Fimbriae 2.....	32
Gambar 4.16 Templat c6erjA Struktur Antigen Serotipe Fimbriae 3	33
Gambar 4.17 Letak Epitop <i>discontinues</i> Antigen Filamentous Hemagglutinin	34
Gambar 4.18 Letak Epitop <i>discontinues</i> Antigen Pertactin.....	34
Gambar 4.19 Letak Epitop <i>discontinues</i> Antigen Serotipe Fimbriae 2	35
Gambar 4.20 Letak Epitop <i>discontinues</i> Antigen Serotipe Fimbriae 3	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Urutan Asam Amino <i>Bordetella pertussis</i>	40
Lampiran 2 Detail Peptida Penentuan Epitop Linear.....	43
Lampiran 3 Komparasi Epitop Linear.....	48
Lampiran 4 Detail Peptida Aksesibilitas.....	66
Lampiran 5 <i>Homology Modelling</i> Phyre 2.....	70
Lampiran 6 Residu Dan Posisi Epitop <i>Discontinues</i>	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 4. 1 Evaluasi Kekurangan dan Kelebihan <i>Software</i>	25
Tabel 4. 2 Penyamaan Kordinat dan Urutan Serotipe Fimbriae 2	25
Tabel 4. 3 Penyamaan Kordinat dan Urutan Serotipe Fimbriae 3	26
Tabel 4. 4 Penyamaan Kordinat dan Urutan Filamentous Hemagglutinin	26
Tabel 4. 5 Penyamaan Kordinat dan Urutan Pertactin.....	27

DAFTAR PUSTAKA

- A.Samik Wahab. 2002. *Sistem imun, imunisasi, dan penyakit imun*. Jakarta: Widya Medika.
- Amat-ur-Rasool, H., Saghir, A., Idrees, M. 2015. "Computational Prediction and Analysis of Envelop Glycoprotein Epitopes of DENV-2 and DENV-3 Pakistani Isolates: A First Step towards Dengue Vaccine Development". *Plos One* 10 (3) : 1-12.
- Anonim. 2012. "Database resources of the National Center for Biotechnology Information". *Nucleic Acids Research* 41.
- Bosshard, Hans Rudolf. 1995. "Epitope Mapping with Peptides" *Peptides: Synthesis, Structures, and Applications*. San Diego : Academic Press. P. 419-454
- Bouchez, Valerie., Guiso, N. 2015. "Bordetella Pertussis, B. Parapertussis, Vaccines And Cycles Of Whooping Cough". *FEMS Pathogens and Disease* 73 (7) : 1-6.
- Daniels, H.L., and Sabella, C. 2018. "*Bordetella pertussis* (Pertussis)". *Pediatrics in Review* 39(5) : 247-257.
- Dewan, K. K., Linz, B., E. DeRocco, S. E., Harvill E.T. 2020. "Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow" *Vaccines* 8(217) : 2-17.
- Dorji, D., Mooi, F., Yantorno, O., Deora, R., Graham, R.M., Mukkur, T.K. 2018. "*Bordetella Pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance". *Springer* 207 : 3-26.
- Effendi, N., Widiastuti, H. 2014. "Identifikasi Aktivitas Immunoglobulin M (Ig.M) Ekstrak Etanolik Daun Ceplukan (*Physalis Minima Linn.*) Pada Mencit". *Jurnal Kesehatan* 7(2). Hal. 353-360.
- El-Manzalawy, Y., Dobbs,D., Honavar, V. 2008. "Predicting linear B-cell epitopes using string kernels". *Molecular Recognition*. 21 : 243-255.
- Fleri, W., Paul, S., Dhanda, S.K., Mahajan, S., Xu, X., Pieters, B., Sette, A. 2017. "The immune epitope Database and Analysis Resource in epitope Discovery and Synthetic vaccine Design" *Frontiers In Immunology* 8 (278) : 1-16.
- Hallander, H., Advani, A., Alexander, F., Gustafsson, L., Ljugman, M., Prat, C., Hall, I., Gorringe, A.R. 2014. "Antibody Responses to Bordetella pertussis Fim2 or Fim3 following Immunization with a Whole-Cell, Two-

- Component, or FiveComponent Acellular Pertussis Vaccine and following Pertussis Disease in Children in Sweden in 1997 and 2007” *Clinical and Vaccine Immunology* 21(2) : 165-173.
- Handayani, s., Wibowo. H.A., dan Tjandrarini, D.W. 2019. “Profil Kekebalan Terhadap Difteri, Pertusis dan Tetanus pada Anak Umur di Bawah Lima Tahun, Hasil Riskesdas 2013”. *Buletin Penelitian Kesehatan* 47(3) : 183 – 190.
- Havers, F.P., Moro, L.M., Hariri, S., Skoff, F. 2015. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention. P. 261-275.
- Kayne, S. B. dan Jepson, M. H. 2004. “Veterinary Pharmacy.” London: The Pharmaceutical Press.
- Kelley,L.A., Mezulis, S., Yates, C.M., Wass,M.N., Strenberg, M.JE.2015. “The Phyre2 web portal for protein modelling, prediction and analysis” *Europe PMC Funders Group* 10(6) : 845–858.
- Kolaskar, A.S., Tongaonkar, P.C., 1990. “A semi-empirical method for prediction of antigenic dete~inants on protein antigens”. *Febss Letters* 276 (1,2) : 172-174.
- Lo, Ying-Tsang., Pai, Tun-Wen., Wu, Wei-Kuo., Chang, Hao-Teng. 2013. “Prediction of conformational epitopes with the use of a knowledge-based energy function and geometrically related neighboring residue characteristics” *BMC Bioinformatica* 14 (4) :1-10
- Maharani, E.A., Noviar, G. 2018. *Imunohematologi dan Bank Darah*. Edisi I. Jakarta : Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hal : 14-15.
- Nieves, D.L., and Heining, U. 2015. “*Bordetella pertussis*”. *Bordetella pertussis Microbiol Spectrum* 4(3) : 1-21.
- Oany, A.R., Al-Emran, A., Jyoti, T.P. 2014. “Design of an epitope-based peptide vaccine against spike protein of human coronavirus: an in silico approach”. *Dovepress* 14 (8) : 1139-1149.
- Ponomarenko, J., Bui, H., Li, W., Fusseder, N., Bournel, p.E., Sette, A., Peters, B. 2008. “ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes”. *BMC Bioinformatics* 9 (514) : 1-8.
- Relman, D.A., Domenighinit, M., Tuomanen, E., Rappuoli, R. Falkow, S. 1989. “Filamentous hemagglutinin of *Bordetella pertussis*: Nucleotide sequence and crucial role in adherence” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 : 2637-2641.

- Ritonga, A.S., Purwaningsih, E.S. 2018. " Penerapan Metode Support Vector Machine (Svm) Dalam Klasifikasi Kualitas Pengelasan Smaw (*Shield Metal Arc Welding*)" *Jurnal Ilmiah Educic*. 5 (1) : 17-25
- Somantri, Agung Surya. 2019. "Studi Penggunaan Berbagai Jenis Gelatin Terhadap Stabilitas Virus Measles Dan Kualitas Cake Pada Freeze Drying Eksipien Vaksin MR ".*Skripsi*. Jurusan Farmasi. Bandung : Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia. Hal. 6-7.
- Soria-Guerra, R.E., Nieto-Gomez, R., Govea-Alonso, D.O, Rosales-Mendoza, S. 2015. "An overview of bioinformatics tools for epitope prediction: Implications on vaccine development". *Journal of Biomedical Informatics* 53 : 405-414.
- Susilo, Herman. 2018. "Sistem Pakar Metode *Forward Chaining* Dan Certainty Factor Untuk Mengidentifikasi Penyakit Pertusis Pada Anak". *Rang Teknik Journal* 1 (2) : 185-194.
- Tjahjowargo, S., dan Gunardi, H. 2017. "Laporan kasus berbasis bukti Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Vaksin Pertusis Aselular dan *Whole-cell*". *Sari Pediatri* 18(5):403-408.
- Ward et al. 2017. "The Immune Epitope Database and Analysis Resource in Epitope Discovery and Synthetic Vaccine Design". *Frontiers In Immunology* 8 (273).