



**FAKULTAS FARMASI MILITER
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

BOGOR 2025

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Sri Abimanyu Bambang Suparnoto
NIM : 320210201024
Program Studi : Sarjana Farmasi
Fakultas : Farmasi Militer
Judul Proposal : Desain Vaksin *Multi-Epitope* secara
Skrripsi : Immunoinformatika terhadap Virus Dengue
Serotype 1-4

Pembimbing 2,



apt. Yogi Ertanto, S. Farm., M.Biotech
Mayor Ckm. NRP. 11090008341184
Tanggal: Senin, 16 Juni 2025

Pembimbing 1,



Okta Nursanti, S. Farm., M. S. Farm.
Penata Muda Tk.I III/b NIP. 199010032022032001
Tanggal: Senin, 16 Juni 2025

Mengetahui,

Kepala Program Studi
Sarjana Farmasi,



apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han.
Kolonel Kes NRP. 527126
Tanggal: Senin, 16 Juni 2025

Dekan
Fakultas Farmasi Militer,



Prof. Dr. apt. Yandiana Harahap, MS
Pembina Utama IV/e
Tanggal: Senin, 16 Juni 2025

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Sri Abimanyu Bambang Suparnoto
 NIM : 320210201024
 Program Studi : Sarjana Farmasi
 Fakultas : Farmasi Militer
 Judul Proposal : Desain Vaksin *Multi-Epitope* secara
 Skripsi : Immunoinformatika terhadap Virus Dengue
 Serotype 1-4

No.	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Pembimbing 1: Okta Nursanti, S. Farm., M. S. Farm. Penata Muda Tk.I III/b NIP. 199010032022032001		16/6 2025
2.	Pembimbing 2: apt. Yogi Ertanto, S. Farm., M.Biotech. Mayor Ckm NRP. 11090008341184		16/6 2025
3.	Penguji 1/Ketua Sidang Dr. Drs. apt. Adi Priyono, M.Kes. Brigadir Jenderal TNI NRP. 1910055030868		16/6 2025
4.	Dosen Penguji 2: apt. Muhammad Ikhsan, M.Farm NIDN. 8947370023		16/6 2025
5.	Dosen Penguji 3: apt. Dadang Syaeful Hidayat, S.Si., M.Si. Kolonel Kes. NRP. 517530		16/6 2025

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun di suatu Perguruan Tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab, atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/perundang-undangan yang berlaku.

Bogor, 16 Juni 2025



Sri Abimanyu Bambang Suparnoto

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Pertahanan Republik Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sri Abimanyu Bambang Suparnoto

NIM : 320210201024

Program Studi : Sarjana Farmasi

Fakultas : Farmasi Militer

Jenis Karya : Skripsi

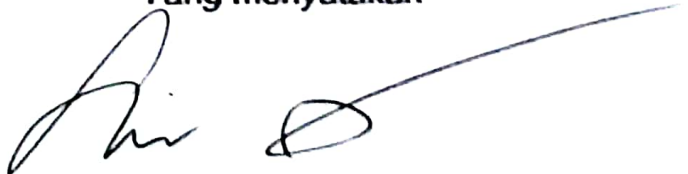
demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pertahanan Republik Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Desain Vaksin Multi-Epitope secara Immunoinformatika terhadap Virus Dengue Serotype 1-4

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Pertahanan Republik Indonesia berhak menyimpan, *mengalihmedia/formatkan*, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Dibuat di : Bogor
Pada Tanggal : 25 Juni 2025
Yang menyatakan



Sri Abimanyu Bambang Suparnoto
NIM. 320210201024

KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul “Desain Vaksin *Multi-Epitope* secara Immunoinformatika terhadap Virus Dengue *Serotype* 1-4” dapat diselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak yang telah memberikan kontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu, pada kesempatan ini Kadet Mahasiswa mengucapkan terima kasih kepada:

1. Letnan Jenderal TNI (Purn.) Dr. Anton Nugroho, M.M.D.S., M.A, selaku Rektor Universitas Pertahanan Republik Indonesia
2. Prof. Dr. apt. Yandiana Harahap, MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,
3. Brigadir Jenderal TNI Dr. Drs. apt. Adi Priyono, M. Kes., selaku Wakil Dekan Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,
4. Kolonel Ckm apt. Apip Hadi, M. Farm., selaku Wakil Dekan Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,
5. Kolonel Kes apt. Budi Sumaryono, S.Si., M.Farm., M.Han, selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,
6. Dosen Okta Nursanti, S. Farm., M. S. Farm. dan Mayor Ckm apt. Yogi Ertanto, M.Biotech, selaku Dosen Pembimbing yang telah memberi masukan, saran, motivasi, dukungan, dan semangat selama dilakukannya penelitian,
7. Brigadir Jenderal TNI Dr. Drs. apt. Adi Priyono, M. Kes., apt. Muhammad Ikhsan, M.Farm., dan Kolonel Kes. apt. Dadang

Syaeful Hidayat, S.Si., M.Si. selaku Dosen Penguji yang telah memberi saran, kritik, dan masukan yang membangun,

8. Keluarga besar terutama Bapak Sri Suparnoto dan Ibu Parmati yang selalu memberi motivasi, dukungan, dan semangat,
9. Saudari Sabrina Mutiah Azzahra yang selalu menemani dan selalu memberikan semangat kepada saya dalam pembuatan skripsi,
10. Seluruh rekan-rekan Kadet Mahasiswa Prodi Sarjana Farmasi *Cohort-2*, Fakultas Farmasi Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia,
11. Abang asuh, saudara asuh, dan adik asuh dari Asetosal dan Manumanasa yang mendukung dan membantu saya selama penelitian.

Penulis berharap segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan oleh berbagai pihak mendapatkan balasan kebaikan dari Tuhan Yang Maha Esa. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga dengan penuh kerendahan hati membuka diri terhadap masukan, kritik, dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan di masa mendatang. Besar harapan penulis agar karya ini dapat memberikan sumbangsih positif bagi pengembangan ilmu di bidang pertahanan maupun kesehatan, serta bermanfaat bagi seluruh pihak yang terlibat dalam upaya memperkuat ketahanan kesehatan nasional.

ABSTRAK

DESAIN VAKSIN *MULTI-EPITOPE* SECARA IMUNOINFORMATIKA TERHADAP VIRUS DENGUE *SEROTYPE* 1-4

Demam dengue merupakan penyakit menular yang terus meningkat secara global dan menjadi ancaman serius di wilayah tropis dan subtropis. Keterbatasan terapi antivirus serta vaksin yang tersedia, seperti Dengvaxia dan QDenga, yang memiliki risiko efek samping pada individu seronegatif akibat fenomena *antibody-dependent enhancement* (ADE), menunjukkan perlunya pendekatan alternatif yang lebih aman dan efektif. Penelitian ini bertujuan untuk merancang kandidat vaksin *multi-epitope* terhadap keempat *serotype* virus dengue (DENV 1-4) dengan pendekatan imunoinformatika, sebagai upaya awal pengembangan vaksin yang dapat merangsang respons imun spesifik tanpa memicu risiko ADE. Proses dimulai dengan identifikasi dan seleksi *epitope* sel B dan T dari protein virus dengue menggunakan server IEDB. *Epitope* yang diperoleh divalidasi berdasarkan antigenisitas, alergenisitas, toksisitas, dan imunogenisitas. *Epitope* terpilih dikonstruksi menjadi vaksin *multi-epitope* dengan penambahan adjuvan dan *linker*. Desain vaksin selanjutnya diprediksi struktur sekunder dan tersiernya, lalu dianalisis stabilitasnya secara fisik dan kimia. Evaluasi interaksi dengan reseptor TLR4 dan TLR5 dilakukan melalui *molecular docking*, dilanjutkan dengan optimasi kodon, kloning *in silico* ke dalam vektor ekspresi *E. coli* pET-28a(+), serta simulasi respon imun. Kandidat vaksin yang dirancang menunjukkan karakteristik antigenik yang baik, tidak bersifat toksik maupun alergenik, serta stabil secara struktural. Desain vaksin *multi-epitope* ini berpotensi sebagai kandidat vaksin dengue yang aman dan efektif.

Kata Kunci: Virus Dengue, Desain Vaksin *In Silico*, Simulasi Respons Imun, TLR, Molekular *Docking*.

ABSTRACT

DENGUE VIRUS (SEROTYPES 1–4) MULTI-EPITOPE VACCINE DESIGN USING IMMUNOINFORMATICS APPROACHES

*Dengue fever is a contagious disease that continues to rise globally and poses a serious threat in tropical and subtropical regions. The limitations of antiviral therapies and currently available vaccines, such as Dengvaxia and QDenga—which carries the risk of side effects in seronegative individuals due to antibody-dependent enhancement (ADE)—highlight the need for safer and more effective alternative approaches. This study aims to design a multi-epitope vaccine candidate against all four dengue virus serotypes (DENV 1–4) using an immunoinformatics approach, as an initial step toward developing a vaccine that can stimulate a specific immune response without triggering the risk of ADE. The process began with the identification and selection of B-cell and T-cell epitopes from dengue virus proteins using the IEDB server. The selected epitopes were validated based on antigenicity, allergenicity, toxicity, and immunogenicity. The chosen epitopes were then constructed into a multi-epitope vaccine by incorporating an adjuvant and linkers. The vaccine construct was further analyzed for its secondary and tertiary structure predictions, followed by physicochemical stability evaluation. Interaction with TLR4 and TLR5 receptors was assessed through molecular docking, followed by codon optimization, in silico cloning into the *E. coli* pET-28a(+) expression vector, and immune response simulation. The designed vaccine candidate demonstrated good antigenic properties, was non-toxic and non-allergenic, and structurally stable. This multi-epitope vaccine design holds potential as a safe and effective dengue vaccine candidate.*

Keywords: Dengue virus, In Silico Vaccine Design, Immune Response Simulation, TLR, Molecular Docking.

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Landasan Teori.....	8
2.1.1. Sistem Imun.....	8
2.1.1.1. Klasifikasi Sistem Imun	8
2.1.1.2. Sistem Imun Bawaan (<i>Innate Immunity</i>).....	9
2.1.1.3. Pertahanan Biokimia	9
2.1.1.4. Pertahanan Humoral Non-Spesifik	10
2.1.1.5. Pertahanan Seluler Non-Spesifik	10
2.1.1.6. Pertahanan Imun Adaptif (<i>Adaptive Immunity</i>).....	11
2.1.1.7. Sistem Imunitas Humoral	12
2.1.1.8. Sistem Imunitas Seluler (<i>Cell Mediated Immunity</i>)	13
2.1.1.9. Sel T.....	13
2.1.1.10. Jenis-Jenis Sel T.....	15
2.1.1.11. <i>Toll-Like Receptors</i> (TLRs).....	16
2.1.2. Virus Dengue (DENV).....	18
2.1.2.1. Struktur dan Genom Virus Dengue	20
2.1.2.2. Taksonomi Virus Dengue	21

2.1.3.	Vaksin	22
2.1.3.1	Jenis Vaksin	25
2.1.3.2	Vaksin Dengue yang Dikembangkan dan Beredar di Dunia.....	27
2.1.4.	<i>Epitope</i>	28
2.1.4.1	<i>Epitope</i> MHC-I.....	29
2.1.4.2	<i>Epitope</i> MHC-II.....	30
2.1.4.3	<i>Epitope</i> Sel B.....	30
2.1.5.	Imunoinformatika	30
2.1.5.1	Antigenisitas	31
2.1.5.2	Alergenisitas	32
2.1.5.3	Toksisitas	32
2.1.5.4	Imunogenisitas	33
2.1.5.5	Konstruksi Vaksin <i>Multi-Epitope</i>	33
2.1.5.6	Cakupan Populasi	34
2.1.5.7	<i>Molecular Docking</i> Protein-Protein	34
2.1.5.8	Kloning <i>In-Silico</i>	35
2.1.5.9	Simulasi Imun.....	35
2.2	Hasil Penelitian Terdahulu	36
2.3	Kerangka Berpikir	43
2.4	Hipotesis.....	43
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN.....	44
3.1	Metode dan Desain Penelitian.....	44
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
3.3	Alat dan Bahan	45
3.4	Variabel Penelitian.....	46
3.5	Diagram Alir Penelitian	47
3.6	Prosedur Penelitian	47
3.6.1.	Pengambilan Data Protein	47
3.6.2.	Prediksi <i>Epitope</i> Sel T (MHC I dan MHC II)	48
3.6.3.	Prediksi <i>Epitope</i> Sel B	49
3.6.4.	Konstruksi Vaksin <i>Multi-Epitope</i>	50
3.6.5.	Sifat Fisiokimia Vaksin, Antigenisitas, Alergenisitas, Toksisitas, dan Evaluasi Kelarutan	50
3.6.6.	Evaluasi Cakupan Populasi	51

3.6.7.	Prediksi Struktur Sekunder dan Tersier Konstruksi Vaksin.	51
3.6.8.	<i>Molecular Docking</i> Vaksin dengan TLRs	52
3.6.9.	Optimasi Kodon dan <i>In-Silico Cloning</i>	52
3.6.10.	Simulasi Imun	53
3.7	Metode Analisis	53
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	54
4.1	Hasil Penelitian	54
4.1.1.	Pemilihan Gen Protein Virus Dengue	54
4.1.1.1	Pemilihan Protein Target.....	54
4.1.1.2	Analisis Karakteristik Immunologis	55
4.1.2.	Prediksi <i>Epitope</i> Sel T (MHC-I dan MHC-II).....	55
4.1.3.	Prediksi <i>Epitope</i> Sel B	68
4.1.4.	Konstruksi Vaksin <i>Multi-Epitope</i>	71
4.1.5.	Sifat Fisiokimia Vaksin, Antigenisitas, Alergenisitas, Toksisitas, dan Evaluasi Kelarutan	73
4.1.6.	Evaluasi Cakupan Populasi	74
4.1.7.	Prediksi Struktur Sekunder dan Tersier Konstruksi Vaksin.	76
4.1.8.	<i>Molecular Docking</i> Vaksin dengan TLRs	77
4.1.9.	Optimasi Kodon dan <i>In-Silico Cloning</i>	78
4.1.10.	Simulasi Imun	79
4.2	Pembahasan	81
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	94
5.1	Kesimpulan.....	94
5.2	Saran	94
DAFTAR PUSTAKA.....		95
LAMPIRAN.....		105

DAFTAR GAMBAR

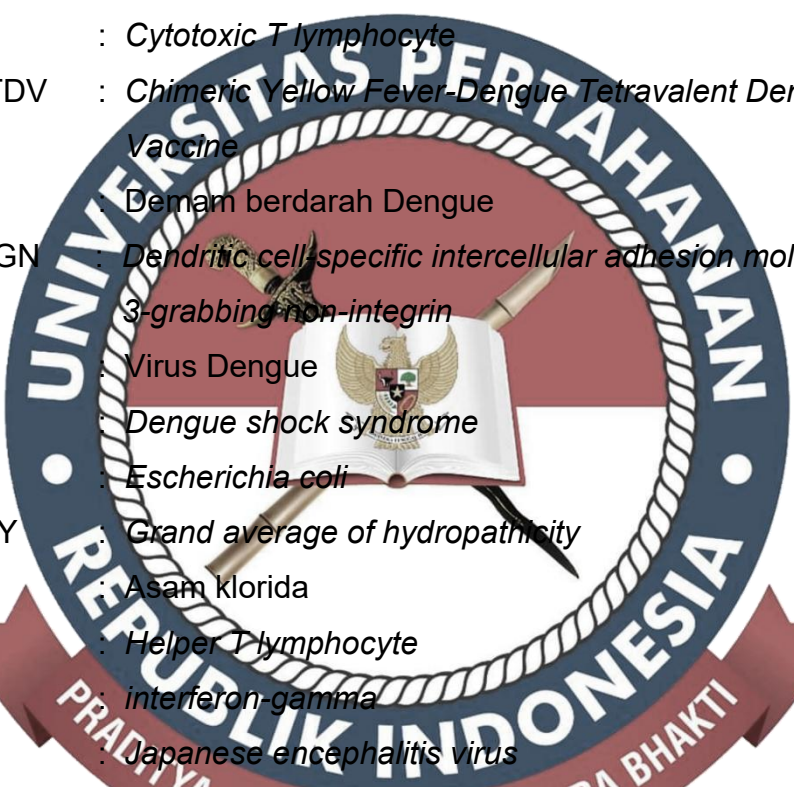
Gambar 2.1 Aktivasi dan Fungsi Sel T dan Sel B.....	12
Gambar 2.2 Jenis-Jenis TLRs	16
Gambar 2.3 Struktur Virus Dengue	21
Gambar 2.4 Mekanisme Vaksin Menginduksi Sel Imun	23
Gambar 2.5 Kerangka Berpikir	43
Gambar 3.1 Diagram Alir Penelitian.....	47
Gambar 4.1 Hasil Prediksi Sel B <i>Discontinue</i> pada POLG_DEN1S (A), POLG_DEN4P (B), dan Desain Vaksin <i>Multi-Epitope</i> Akhir (C).....	71
Gambar 4.2 Representasi skematis dari desain konstruksi vaksin subunit	72
Gambar 4.3 Prediksi struktur tiga dimensi konstruksi vaksin <i>multi-epitope</i> dengue menggunakan AlphaFold. Tampak visualisasi model 3D (kiri) dan peta <i>Predicted Aligned Error</i> (kanan) yang menunjukkan tingkat kepercayaan posisi antar residu.	73
Gambar 4.4 Struktur sekunder menunjukkan keberadaan <i>alpha helix</i> , <i>extended strand</i> , dan <i>random coil</i>	76
Gambar 4.5 (A) Struktur 3D konstruksi vaksin (B) Plot Ramachandran konstruksi vaksin.....	77
Gambar 4.6 (A) Ikatan Desain Vaksin dengan TLR-4 dan (B) Ikatan Desain Vaksin dengan TLR-5	78
Gambar 4.7 Konstruksi Vaksin (Merah Tua) Disisipkan <i>In Silico</i> ke pET-28a(+) antara Enzim XhoI (158) dan NdeI (1965).....	79
Gambar 4.8 (A) Antigen, (B) Populasi Sel B, (C) Keadaan Aktif Sel B, (D) Populasi Sel T Sitotoksik, (E) Keadaan Aktif Sel T Sitotoksik, (F) Populasi Sel T Pembantu, (G) Keadaan Aktif Sel T Pembantu, (H) Populasi Sel Neutral Killer (NK), (I) Populasi Sel Dendritik, dan (J) Populasi Makrofag.	81

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Jadwal Penelitian.....	44
Tabel 3.2 <i>Database dan Webserver</i> yang Digunakan pada Penelitian....	45
Tabel 4.1 Protein Virus sebagai Kandidat Vaksin.....	54
Tabel 4.2 Karakteristik Imunologis Virus	55
Tabel 4.3 Epitope CTL setelah Skrining	56
Tabel 4.4 Epitope HTL setelah Skrining	63
Tabel 4.5 Epitope Sel B setelah Skrining	68
Tabel 4.6 Desain Vaksin <i>Multi-Epitope</i> Virus Dengue	72
Tabel 4.7 Parameter Sifat Desain Vaksin <i>Multi-Epitope</i> Virus Dengue ...	74
Tabel 4.8 Cakupan Populasi <i>Epitope</i> CTL yang Digunakan terhadap Populasi Seluruh Dunia	75
Tabel 4.9 Cakupan Populasi <i>Epitope</i> HTL yang Digunakan terhadap Populasi Seluruh Dunia	75
Tabel 4.10 Hasil <i>Docking</i> pada Server HADDOCK	77



DAFTAR SINGKATAN



ADCC	: <i>Antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>
ADE	: <i>Antibody-dependent enhancement</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
BCR	: <i>B-Cell Receptor</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T lymphocyte</i>
CYD-TDV	: <i>Chimeric Yellow Fever-Dengue Tetravalent Dengue Vaccine</i>
DBD	: <i>Demam berdarah Dengue</i>
DC-SIGN	: <i>Dendritic cell specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin</i>
DENV	: <i>Virus Dengue</i>
DSS	: <i>Dengue shock syndrome</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
GRAVY	: <i>Grand average of hydropathicity</i>
HCl	: <i>Asam klorida</i>
HTL	: <i>Helper T lymphocyte</i>
IFN- γ	: <i>interferon-gamma</i>
JEV	: <i>Japanese encephalitis virus</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NCBI	: <i>National Center of Biotechnology Information</i>
NIAID	: <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NS	: <i>Non-struktural</i>
ORF	: <i>Open reading frame</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
RE	: <i>Reticulum endoplasma</i>
TAP	: <i>Transporter associated with Antigen Processing</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>

TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
Treg	: <i>T-Cell Regulator</i>
UTR	: <i>Untranslated region</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WNV	: <i>West nile virus</i>
YFV	: <i>Yellow fever virus</i>

