

Analisis Mekanisme Interaksi Antibodi Monoklonal Zv-64 dan Zv-67 Virus Zika Secara *In Silico*

Gandarizki Septia Mulyana, Amir Musadad Miftah, & Taufik Muhammad Faqih

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: gandarizki06@gmail.com, amir.musadad.miftah@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Monoclonal antibodies are specific antibodies that are used to treat a disease in an effort to develop antiviral drugs especially zika virus, because monoclonal antibodies are specific that only recognize one type of antigen. Research conducted at this time has been successful identifying the interactions that occur between ZV-64 and ZV-67 antibodies to zika virus E (DIII) protein using PatchDock software. The results of interactions that occur in Patchdock software further observed using the Biovia Discovery Studio 2020 software to get more complete data. Data generated by Patchdock software based on antibody-antigen of base molecular docking obtained the binding affinity of the 5KVF and 5KVG E (DIII) proteins, which showed the best results of molecular docking that is ZV-67 antibody with ACE score of -75.74 kj / mol and 149.16 kj / mol. Meanwhile, the ZV-64 antibody has an ACE score of 25.45 kj / mol and 197.61 kj / mol. From the results of molecular docking used Patchdock software, the ZV-67 antibody is predicted to have a better potential for inhibition of zika virus E (DIII) protein.

Keywords: Monoklonal antibodies, *in silico*, antibodi-antigen docking, E protein, zika virus.

ABSTRAK: Menggunakan antibodi monoklonal sebagai terapi suatu penyakit merupakan salah satu strategi Antibodi monoklonal merupakan antibodi spesifik yang digunakan sebagai terapi suatu penyakit sebagai upaya pengembangan antivirus terutama virus zika, karena antibodi monoklonal bersifat spesifik yang hanya mengenal satu jenis antigen. Penelitian yang dilakukan pada kali ini telah berhasil mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara antibodi ZV-64 dan ZV-67 terhadap protein E (DIII) virus zika dengan menggunakan software PatchDock. Hasil interaksi yang terjadi pada software Patchdock kemudian diamati lebih lanjut menggunakan software Biovia Discovery Studio 2020 sebagai upaya mendapatkan data yang lebih lengkap. Data yang dihasilkan oleh software Patchdock berdasarkan hasil penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen memperoleh hasil afinitas pengikatan terhadap protein E (DIII) 5KVF dan 5KVG, yang menunjukkan hasil terbaik penambatan molekuler yaitu antibodi ZV-67 dengan ACE score -75,74 kj/mol dan 149,16 kj/mol, sementara antibodi ZV-64 memiliki ACE score 25,45 kj/mol dan 197,61 kj/mol. Dari hasil penambatan molekuler yang dilakukan dengan software Patchdock maka antibodi ZV-67 diprediksi memiliki potensi hambatan yang lebih baik terhadap protein E (DIII) virus zika.

Kata Kunci: Antibodi monoklonal, *in silico*, penambatan molekuler berbasis antibodi-antigen, protein E, virus zika.

1 PENDAHULUAN

Virus zika merupakan suatu penyakit yang dapat ditularkan pada manusia. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa virus zika mulai teridentifikasi pertama kali di Uganda pada air liur monyet tahun 1947. Pada tahun 1952 kasus pertama kali penularan virus zika pada manusia ditemukan menginfeksi manusia di Uganda dan United Republic Tanzania

(Kemenkes, 2017). Penyebaran virus zika tidak hanya pada satu negara saja. Melainkan dapat menyebar ke berbagai wilayah atau negara lain. Oleh karena itu, pada tanggal 1 Februari 2016 World Health Organization (WHO) menyatakan status *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* atau kedaruratan kesehatan masyarakat yang meresahkan dunia (Kemenkes, 2017).

Virus Zika merupakan flavivirus RNA dalam keluarga flaviviridae yang dapat ditularkan oleh nyamuk *Aedes Aegypti*. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi pada syaraf manusia yaitu terjadinya kelainan pada janin, *Guillain-barre Syndrome* yaitu terjadi gejala-gejala kelainan syaraf pada kaki dan tubuh lainnya yang dapat menyebabkan kelumpuhan bahkan kematian. Selain itu, cara penularan virus zika dapat menular melalui hubungan seksual karena virus zika bisa dijumpai pada cairan sperma laki-laki yang sudah terinfeksi (Wirawan, 2016).

Nyamuk *Aedes aegypti* merupakan nyamuk yang biasanya hidup di daerah tropis dan sub tropis. Indonesia merupakan negara di wilayah tropis dimana Lembaga Eijkman mencatat ada lima kasus Virus Zika di Indonesia, yaitu ; Tahun 1981 dilaporkan ada satu pasien yang terinfeksi di Rumah Sakit Tegalyoso Klaten, Tahun 1983 dilaporkan ada 6 dari 71 sampel di Lombok NTB, Tahun 2013 dilaporkan ada seorang turis perempuan dari Australia positif terinfeksi virus Zika setelah sembilan hari tinggal di Jakarta, Tahun 2015 dilaporkan ada seorang turis dari Australia terinfeksi virus Zika setelah digigit monyet di Bali dan pada Tahun 2015-2016 Lembaga Eijkman melaporkan seorang pasien di Provinsi Jambi positif terinfeksi virus Zika (Yuningsih, 2016).

Mikrosefali adalah kelainan pada sistem syaraf yang langka dimana kondisi ukuran lingkaran kepala pada bayi lebih dari dua standar deviasi (SD) di bawah rata-rata kepala normal. Hal ini terjadi saat ibu hamil positif terinfeksi virus zika, sehingga dapat tertularkan pada bayi yang sedang dalam kandungan (Cauchemez S, 2016). Lingkaran kepala yang kecil dapat membawa risiko rendahnya kecerdasan intelektual, keterbelakangan mental dan mengalami kesulitan belajar (Fenichel, 2009).

Pada tahun 2016 penelitian yang telah dilakukan oleh Haiyan Zhao dkk telah berhasil mengembangkan antibodi monoklonal penetralisir virus zika yang diberi nama ZV-64 dan ZV- 67. Hasil uji in vitro menunjukan adanya interaksi antibodi dan virus zika yang ditujukan nilai K_D masing-masing yaitu sebesar 35 nM dan 10 nM. Sehubungan dengan hal tersebut maka tujuan dari penelitian ini yaitu analisis mekanisme interaksi antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 secara *in silico* mana yang lebih baik terhadap penghambatan virus zika secara *in silico*

berdasarkan penambatan molekul berbasis antigen-antibodi. Tujuan dari penelitian ini yaitu dapat membandingkan mana yang lebih baik antara ZV-64 dan ZV-67 secara *in silico* berdasarkan penambatan molekul berbasis antigen-antibodi. Manfaat dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi jalan untuk perancangan alat deteksi virus zika dan terapi berbasis antibodi sebagai strategi pengendalian potensi penyebaran virus zika di Indonesia.

2 LANDASAN TEORI

Gambar 1. Morfolgi virus zika (Krisna, 2016).

Virus zika merupakan virus yang memiliki selubung, bentuk ikosahedral tidak bersegmen yang memiliki bentuk bulat karena dibangun oleh kapsomer dan berantai tunggal (ribonucleic acid/RNA) yang tersusun atas ratusan nukleotida. Virus zika memiliki nukleokapsid yang memiliki ukuran diameter kira-kira 25-30 nm dan berukuran sekitar 40 nm yang dikelilingi membran host, dimana membran host ini berasal dari lapisan lemak yang di bagian luarnya mengandung protein envelope E dan M. Virus Zika merupakan salah satu jenis dari arbovirus dari family flaviviridae genus Flavivirus. Virus zika memiliki hubungan filogenetik yang menunjukkan bagaimana spesies tersebut berhubungan dengan arbovirus lainnya seperti dengue, demam kuning, japanes encephalitis, dan west Nile virus (Kemenkes, 2016).

Virus Zika merupakan virus berantai tunggal atau *ribonucleic acid* (RNA) dengan ukuran genom sekitar 10,8 kilobase yang merupakan satuan panjang untuk fragmen DNA dan RNA. Proses terjadi dimana RNA ditranslasikan menjadi poliprotein tunggal (panjangnya 3423 asam amino) mengkodekan 3 struktural protein (kapsid [C], pra-membran [prM], dan envelope [E]) dan tujuh protein non-struktural yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5. Kapsid membentuk nukleokapsid ketika terikat dengan

RNA, *pra*-membran membentuk kompleks dengan envelope untuk memfasilitasi pelipatan dan mencegah fusi prematur ke selaput inang, dan envelope merupakan protein yang membangun sebagian besar permukaan virus dan terlibat dalam peleketan, pengikatan sel inang, fusi membrane, dan endositosis (Zhao dkk, 2016).

Gejala-gejala yang dapat terjadi jika terinfeksi Virus Zika antara lain: demam yang tidak begitu tinggi, ruam pada kulit, merah pada mata (conjunctivitis), sakit pada otot dan sendi, sakit kepala dan merasa lemas (malaise). Gejala-gejala tersebut akan menghilang dengan sendirinya dalam waktu 2-7 hari, namun jika sistem imun seseorang cukup kuat maka hal tersebut tidak akan terjadi. Sama halnya dengan infeksi Virus Dengue, kebanyakan orang yang terinfeksi Virus Zika juga tidak menunjukkan gejala sakit (asimtomatis) tetapi bisa menularkan virus kepada orang lain. Ini sangat membahayakan karena orang yang terinfeksi (Wirawan, 2016).

Mikrosefali merupakan keadaan lingkaran kepala dan panjang kepala sering digunakan sebagai pengganti pengukuran ukuran dan pertumbuhan otak, tetapi tidak sepenuhnya hal tersebut berkorelasi dengan volume otak. Pengukuran lingkaran kepala dan panjang kepala merupakan suatu parameter terbaik dalam melihat perkembangan sel-sel saraf anak dan dalam menyediakan tampilan dinamis dari pertumbuhan global otak dan struktur internal, sehingga harus dipantau dalam *pranatal* awal dan tahap *postnatal* (Pahlavi, 2017).

Antibodi merupakan suatu campuran protein di dalam darah dan sekresi mukosa sehingga akan menghasilkan sistem imun yang bertujuan untuk melawan antigen asing yang masuk ke dalam sirkulasi darah. Antibodi ini dibentuk oleh sel darah putih yang disebut limfosit B. Pada prosesnya limfosit B ini akan mengeluarkan antibodi yang kemudian diletakkan pada permukaannya. Untuk setiap antibodi yang berbeda terjadi proses saling mengenali dan mengikat hanya satu antigen spesifik. Antigen memiliki suatu protein yang terdapat pada permukaan bakteri, virus dan sel kanker. Pengikatan antigen akan memicu terjadinya multiplikasi sel B dan pelepasan antibodi. Ikatan antigen antibodi yang akan mengaktifasi sistem respons imun sehingga akan menetralkan dan mengeliminasi (Abbas, A.K., 2005).

Studi *in silico* dilakukan dengan metode *docking* molekul yang bertujuan untuk memprediksi aktivitas pada sel target yang dipilih. Molekuler *docking* merupakan suatu prosedur komputasi yang harus dilakukan untuk memprediksi konformasi protein atau molekul asam nukleat (DNA atau RNA), dan ligan yang merupakan molekul kecil atau protein lain. Dengan kata lain, molekuler *docking* mencoba untuk memprediksi struktur antar molekul yang kompleks terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul (Dias, 2008)

Uji *in silico* menghasilkan suatu nilai energi ikatan atau *Rerank Score* (RS). Energi ikatan dapat menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan. Semakin kecil energi ikatan berarti semakin stabil ikatan tersebut atau semakin kecil nilai afinitas dari suatu ikatan. Maka akan semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor maka dapat diprediksikan bahwa aktivitasnya juga semakin besar (Hardjono, 2012).

3 METODE PENELITIAN

Penelitian yang akan dilakukan yaitu dengan cara studi *in silico* pada struktur antibodi-antigen virus zika antara bagian protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 menggunakan metode *docking* molekul atau penambatan molekul berbasis antigen-antibodi dengan tujuan untuk mengamati atau menganalisis mekanisme interaksi apa saja yang terjadi dan melihat aktivitas penghambatan dari antibodi ZV-64 dan ZV-67 terhadap virus zika. Awal penelitian ini yaitu dilakukannya pencarian data aktivitas biologis dan dilanjutkan dengan pengunduhan pada struktur makromolekul antara protein E (DIII) virus zika yang membentuk kompleks dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 yang di unduh pada website www.rcsb.com (Protein Data Bank) dengan kode PDB 5KVF dan 5KVG.

Pada proses selanjutnya yaitu dilakukannya proses pemisahan antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 menggunakan software Biovia Discovery Studio 2020. Hal pertama yang dilakukan pada proses ini yaitu dengan menghapus molekul air yang terdapat pada struktur kristal makromolekul, kemudian proses selanjutnya dilakukan pemisahan

protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67.

Setelah proses pemisahan antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 kemudian dilakukan identifikasi terhadap sisi pengikatannya antara antibodi dan antigen dengan melakukan identifikasi sisi aktif sisi aktif protein E (DIII) virus zika dan antibodi (ZV-64 dan ZV-67) dengan menggunakan software Biovia Discovery Studio 2020 dan Notepad++.

Selanjutnya dilakukan proses penambatan molekul berbasis antigen-antibodi dengan tujuan untuk menghitung jumlah afinitas ikatan dan memprediksi kemungkinan interaksinya antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 dengan menggunakan algoritma software Patch Dock yang dilakukan secara daring pada website resmi Patch Dock. Penambatan molekuler ini dilakukan dua tahap, yaitu terhadap antigen asalnya dan juga dilakukan terhadap antigen pembandingnya. Model dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan PatchDock score, kemudian kedua antibodi dibandingkan berdasarkan Atomic Contact Energy (ACE) score. Interaksi antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 divisualisasikan residu dan jenis ikatannya secara tiga dimensi (3D) menggunakan software Biovia Discovery Studio 2020.

4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Haiyan Zhao dkk pada tahun 2016 mengklaim telah menemukan antibodi monoklonal untuk penanganan virus zika dengan nama ZV-64 dan ZV-67, penelitian yang dilakukan oleh Haiyan Zhao dkk tersebut telah diketahui pada kedua antibodi tersebut dapat menghambat proses replikasi virus zika. Dari hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa antibodi monoklonal yang di hasilkan yaitu dengan teknik hibridoma. Teknik hibridoma merupakan suatu teknik untuk menghasilkan antibodi spesifik yang diperoleh dari hewan, biasanya hewan yang digunakan adalah tikus. Teknik hibridoma merupakan suatu teknik pembuatan sel hasil fusi antara sel B limfosit dengan sel kanker. Sel B limfosit dihasilkan dari hewan biasanya tikus yang di imunisasikan dengan dengan antigen dari virus zika. Sel hasil imunisasi antara sel B limfosit

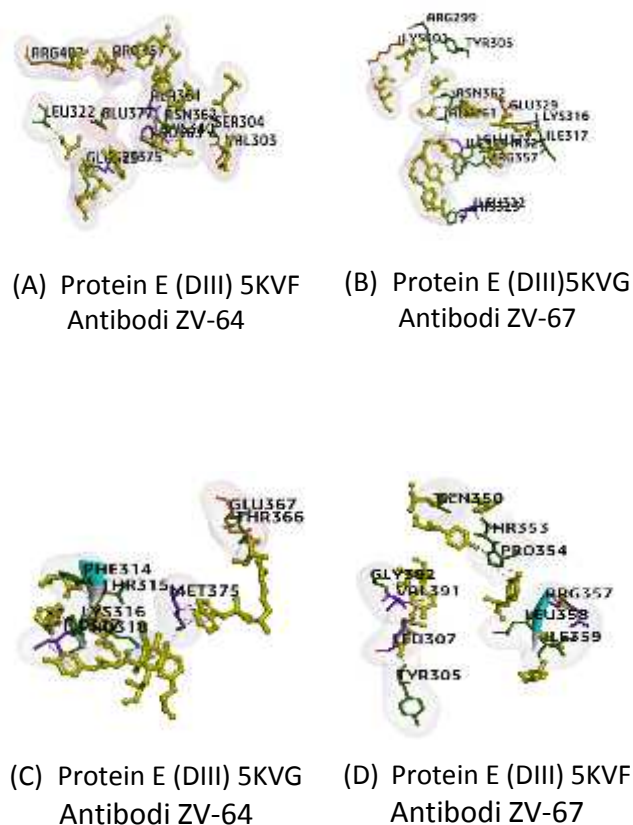
dengan antigen dari virus zika kemudian difusikan dengan sel mieloma (tumor sel plasma) yaitu sel kanker limfosit B yang berasal dari hewan biasanya tikus. Maka dari itu, sel hibrid ini disebut sel hibridoma yang menghasilkan antibodi monoklonal yang diberi nama ZV-64 dan ZV-67. Antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 diketahui dapat menghambat proses replikasi virus zika protein E (DIII) yang merupakan bagian terluar dari virus zika yang memiliki peran penting dalam fusi terhadap sel inang (Zhao et al., 2016).

Untuk mendapatkan struktur kristal makromolekul protein E (DIII) virus zika yang membentuk kompleks dengan antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 diunduh pada website www.rcsb.org (Protein Data Bank) dengan kode PDB 5KVF dan 5KVG. File kemudian disimpan dalam format pdb.

File yang telah diunduh merupakan file yang membentuk kompleks antara antibodi dengan protein E (DIII) kemudian dimasukkan ke dalam software Biovia Discovery Studio 2020 untuk dilakukan proses pemisahan. Hal ini harus dilakukan agar proses *docking* berjalan dengan baik. Molekul air yang terdapat pada struktur kristal makromolekul dihapus terlebih dahulu agar tidak mengganggu proses analisis, kemudian dilakukan proses pemisahan antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi ZV-64 dan ZV-67 dan disimpan dalam format file pdb (Widodo, dkk., 2018).

Kemudian dilakukan identifikasi terhadap situs pengikatan yang paling bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis menggunakan software Biovia Discovery Studio 2020 (Kemmish et al., 2017). Identifikasi sisi aktif protein E (DIII) virus zika dan antibodi monoklonal (ZV-64 dan ZV-67) dilakukan dengan mengidentifikasi sisi aktif atau asam amino *binding site* yang merupakan tempat berikatannya antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal (ZV-64 dan ZV-67) pada kedua molekul tersebut, kemudian sisi aktif kedua molekul tersebut didata menggunakan software notepad++ (Herman, 2019).

Gambar 2. Sisi aktif protein E (DIII) terhadap antibodi (a) ZV-2 (b) ZV-48



I. Elektrostatik ■ I. Hidrogen ■ I. Hidrofobik

Dari pencarian sisi aktif ini diperoleh hasil protein E (DIII) 5KVF antibodi ZV-64 memiliki 19 ikatan, meliputi 7 ikatan hidrogen (dengan LEU322, SER304, ASN362, SER304, GLU377, GLU329, dan LYS340), 6 ikatan hidrofobik (dengan MET375, MET375, ARG357, ARG357, ALA361, dan PRO363) dan memiliki 6 ikatan elektrostatik (dengan VAL303, ARG357, ARG357, ARG402, ARG402, dan LYS340). Kemudian protein E (DIII) 5KVG antibodi ZV-67 memiliki 18 ikatan, meliputi 12 ikatan hidrogen (dengan ARG299, TYR305, LYS316, THR327, ARG357, ALA361, ILE317, GLU377, HIS323, ASN362, LYS301, dan SER92), 2 ikatan elektrostatik (dengan GLU329 dan LYS301), dan 4 ikatan hidrofobik (dengan ALA361, LEU322, LYS316, dan ILE359).

Sementara protein E (DIII) 5KVG antibodi ZV-64 memiliki 14 ikatan dengan meliputi 1 ikatan elektrostatik (dengan GLU367), 8 ikatan hidrogen (dengan LYS316, LYS316, THR366, GLU367, PHE314, THR315, PRO318, dan LYS316), dan 5 ikatan hidrofobik (dengan LEU358, PRO354, VAL355, dan VAL347) dan protein E (DIII) 5KVF antibodi ZV-67 memiliki 11

ikatan, meliputi 8 ikatan hidrogen (dengan THR353, GLY392, TYR305, LEU358, ILE359, PRO354, dan GLN350), dan 4 ikatan hidrofobik (dengan ARG357, LEU307, VAL391, dan PRO354).

Proses selanjutnya yang dilakukan yaitu melakukan penambatan molekul berbasis antibodi-antigen antara protein E (DIII) virus zika dengan antibodi monoklonal (ZV-64 dan ZV-67) dengan menggunakan algoritma *software PatchDock* yang dilakukan secara daring pada website resmi patchdock. Penambatan molekuler dilakukan pada 2 tahap, tahap pertama dilakukan penambatan molekuler terhadap antigen asalnya yaitu (Protein E DIII dari 5KVF dengan antibodi ZV-64 dan protein E DIII dari 5KVG dengan antibodi ZV-67), selanjutnya pada tahap kedua yaitu dilakukan secara silang atau kombinasi antibodi-antigen pada kedua kode pdb 5KVF dan 5KVG dengan tujuan untuk memastikan kebenaran hasil yang sudah dilakukan pada tahap pertama. Penambatan molekuler yang dilakukan secara silang yaitu (Protein E DIII dari 5KVF dengan antibodi ZV-67 dan protein E DIII dari 5KVG dengan antibodi ZV-64). Kemudian dilakukan proses penambatan molekul dan dengan sendirinya program tersebut akan melakukan kalkulasi nilai *scoring* terhadap interaksi antara antigen-antibodi. Pada proses ini, parameter yang digunakan yaitu berdasarkan representasi bentuk molekul serta bagian sisi aktif reseptor target yang dilakukan secara rigid (Kurniati et al., 2017).

Penambatan molekul berbasis antigen-antibodi dengan menggunakan *software PatchDock* merupakan metode komputasi yang digunakan untuk menghitung afinitas ikatan, jenis ikatan, dan residu asam amino yang terlibat antara antibodi dengan antigen. Model dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan *PatchDock score* dan (ACE) *score* (Herman, 2019).

Penambatan molekul berbasis antigen-antibodi pada penelitian ini dilakukan untuk memprediksi kemampuan antibodi ZV-64 dan ZV-67 untuk berikatan dengan protein E (DIII) virus zika. Dimana protein E atau protein selubung (envelope) ini merupakan protein ZIKV yang telah diketahui berperan penting pada proses infeksi dan replikasi (Herman, 2019).

Setelah dilakukannya studi *docking* berbasis antigen-antibodi kemudian dilakukan model

konformasi terbaik hasil penambatan molekuler yang dipilih berdasarkan *PatchDock score* dan dibandingkan berdasarkan *Atomic Contact Energy (ACE) score* (Faqih dan Dewi, 2020). *PatchDock score* merupakan nilai komplementaritas bentuk geometris dari suatu sistem kompleks, sedangkan *ACE score* mendefinisikan afinitas pengikatan dari interaksi yang terjadi (Naumenko, et.al 2016).

Berikut adalah data hasil docking dari antibodi monoklonal ZV-64 dan ZV-67 terhadap protein E (DIII) :

Tabel 1 ACE score dan PatchDock score hasil penambatan molekuler

Protein E (DIII)	Nama Antibodi	PatchDock score	ACEscore (kj/mol)
5KVF	ZV-67	11716	-75.74
	ZV-64	11846	25.45
5KVG	ZV-67	11900	149.16
	ZV-64	12792	197.61

Dari data tersebut diketahui bahwa antibodi yang memiliki *ACE score* lebih besar adalah protein E (DIII) dari 5KVG, antibodi ZV-64 yang memiliki *ACE score* yaitu sebesar 197.61 kj/mol dan *Patchdock score* sebesar 12792, kemudian diikuti dengan protein E (DIII) dari 5KVG antibodi ZV-67 yang *ACE score* yaitu sebesar 149.16 kj/mol dan *Patchdock score* sebesar 11900.

Sementara protein E (DIII) dari 5KVF, antibodi ZV-64 yang memiliki *ACE score* yaitu sebesar 25.45 kj/mol dan *Patchdock score* sebesar 11846, kemudian protein E (DIII) dari 5KVF, antibodi ZV-67 memiliki *ACE score* sebesar -75.74 kj/mol dan *Patchdock score* sebesar 11716.

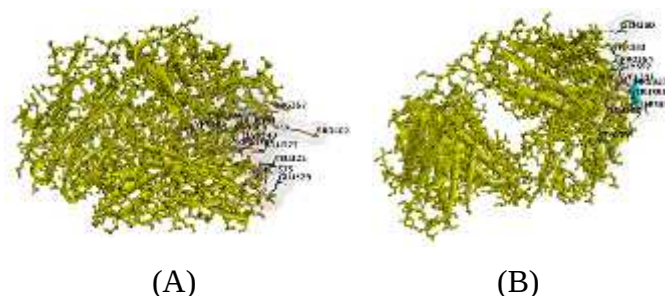
Berdasarkan data tersebut maka diketahui bahwa ZV-67 memiliki afinitas yang lebih baik. Karena memiliki *ACE score* lebih kecil, semakin negatif nilai yang dihasilkan, maka afinitas kompleks antibodi-antigen yang terbentuk semakin baik (Singgih, 2019). Sementara ZV-64 memiliki *ACE score* yang positif. Nilai positif bisa disebabkan karena terdapat interaksi yang tidak diinginkan (*unfavorable bond*) antara antibodi ZV-48 terhadap protein E (DIII) 5KVE (Faqih dan Dewi, 2020).

Hasil penambatan molekuler yang telah dilakukan terhadap protein E (DIII) 5KVF dan 5KVG menunjukkan bahwa antibodi ZV-67 diprediksi memiliki afinitas yang lebih baik terhadap sisi aktif reseptor pada protein E (DIII) dibandingkan dengan antibodi ZV-64, karena semakin kecil nilai *ACE score* maka afinitas

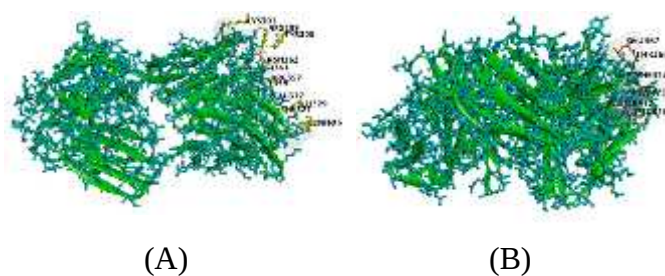
pengikatan antara antibodi dengan antigen semakin stabil begitu pula sebaliknya semakin besar nilai *ACE score* maka afinitas pengikatan antara antibodi dengan antigen semakin kurang stabil (Ruswanto, dkk., 2019). Setelah diketahui afinitas pengikatannya, kemudian divisualisasi dengan menggunakan *software Biovia Discovery Studio 2020* untuk dilihat jumlah residu yang terlibat dan interaksi yang terjadi meliputi ikatan hidrogen, ikatan elektrostatis, ikatan hidrofobik.

Berikut adalah hasil visualisasi dari kompleks antibodi-antigen terbaik hasil penambatan molekuler:

Gambar 3. Interaksi terhadap sisi aktif protein E (DIII) 5KVF dari (A) ZV-64 (B) ZV-67



Gambar 4. Interaksi terhadap sisi aktif protein E (DIII) 5KVG dari (A) ZV-67 (B) ZV-64



Tabel 2. Interaksi antibodi ZV-64 dan ZV-67 terhadap sisi aktif protein E (DIII)

Protein E (DIII)	Antibodi ZV-64			Antibodi ZV-67		
	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
5KVF	Val303	Elektrostatik	5.41967	Thr353	Hidrogen	2.73732
	Arg357	Elektrostatik	4.79941	Gly392	Hidrogen	2.83382
	Arg357	Elektrostatik	3.50264	Tyr305	Hidrogen	2.28514
	Arg402	Elektrostatik	4.54641	Leu358	Hidrogen	2.74907
	Arg402	Elektrostatik	4.59972	Ile359	Hidrogen	2.81033
	Lys340	Elektrostatik	4.42882	Pro354	Hidrogen	3.43234
	Leu322	Hidrogen	2.67861	Gln350	Hidrogen	2.90634
	Ser304	Hidrogen	2.71252	Arg357	Hidrofobik	4.67616
	Asn362	Hidrogen	3.34991	Leu307	Hidrofobik	4.71651
	Ser304	Hidrogen	3.04616	Val391	Hidrofobik	5.29566
	Glu377	Hidrogen	3.66403	Pro354	Hidrofobik	4.8086
	Glu329	Hidrogen	3.37061			
	Lys340	Hidrogen	3.85409			
	Met375	Hidrofobik	3.87897			
	Met375	Hidrofobik	5.17086			
	Arg357	Hidrofobik	4.84881			
	Arg357	Hidrofobik	5.04962			
	Ala361	Hidrofobik	5.00519			
	Pro363	Hidrofobik	5.29881			
Protein E (DIII)	Antibodi ZV-67			Antibodi ZV-64		
	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
5KVG	Glu329	Elektrostatik	5.08021	Glu367	Elektrostatik	4.03226
	Lys301	Elektrostatik	4.92955	Lys316	Hidrogen	2.58563
	Arg299	Hidrogen	2.44327	Lys316	Hidrogen	3.02001
	Tyr305	Hidrogen	3.24997	Thr366	Hidrogen	2.3257
	Lys316	Hidrogen	3.17061	Glu367	Hidrogen	2.97227
	Thr327	Hidrogen	2.56327	Phe314	Hidrogen	2.90765
	Arg357	Hidrogen	2.81797	Thr315	Hidrogen	3.02727
	Ala361	Hidrogen	3.32178	Pro318	Hidrogen	3.74046
	Ile317	Hidrogen	2.88911	Lys316	Hidrogen	4.03118
	Glu377	Hidrogen	2.47856	Lys316	Hidrofobik	3.12187
	His323	Hidrogen	3.18333	Met375	Hidrofobik	2.90489
	Asn362	Hidrogen	3.18911	Met375	Hidrofobik	4.35095
	Lys301	Hidrogen	3.76097	Ile317	Hidrofobik	4.90955
	Asn362	Hidrogen	3.48146	Ile317	Hidrofobik	5.43974
	Ala361	Hidrofobik	2.58245			
	Leu322	Hidrofobik	4.97885			
	Lys316	Hidrofobik	3.9502			
	Ile359	Hidrofobik	5.47277			

Dibandingkan dengan protein E (DIII) dari 5KVG antibodi ZV-64 dan protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-64, protein E (DIII) dari 5KVG antibodi ZV-67 dan protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-67 memiliki ikatan lebih stabil jika berikatan dengan protein E (DIII) dari 5KVF dan 5KVG, dengan ACE score masing-masing adalah 149.16 kj/mol dan -75.74 kj/mol. Hal ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Haiyan Zhao dkk bahwa ZV-67 menghasilkan nilai 10 nM yang menunjukkan nilai afinitas dari suatu ikatan, semakin kecil nilainya maka semakin tinggi afinitasnya. Dilihat dari ikatannya protein E (DIII) dari 5KVG antibodi ZV-67 memiliki 18 ikatan, meliputi 12 ikatan hidrogen (dengan ARG299, TYR305, LYS316, THR327, ARG357, ALA361, ILE317, GLU377, HIS323, ASN362, LYS301, dan SER92), 2 ikatan elektrostatik (dengan GLU329 dan LYS301), dan 4 ikatan hidrofobik (dengan ALA361, LEU322, LYS316, dan

ILE359).

Kemudian dengan protein E (DIII) dari 5KVF, antibodi ZV-67 memiliki 11 ikatan, meliputi 8 ikatan hidrogen (dengan THR353, GLY392, TYR305, LEU358, ILE359, PRO354, dan GLN350), dan 4 ikatan hidrofobik (dengan ARG357, LEU307, VAL391, dan PRO354). Maka dari itu, bahwa ZV-67 memiliki potensi hambatan lebih baik dengan ikatan lebih stabil terhadap protein E (DIII) virus zika.

Sementara ZV-64 dengan protein E (DIII) dari 5KVG dan protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-64, memiliki ACE score masing-masing adalah 197.61 kj/mol dan 25.45 kj/mol. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Haiyan Zhao dkk yang menghasilkan nilai afinitas pengikatan sebesar 35 nM yang menunjukkan nilai lebih positif dari ZV-67. Dilihat dari jumlah ikatannya bahwa antibodi ZV-64 dengan interaksi protein E (DIII) dari 5KVG memiliki 14 ikatan dengan meliputi 1 ikatan elektrostatik (dengan GLU367), 8 ikatan hidrogen (dengan LYS316, LYS316, THR366, GLU367, PHE314, THR315, PRO318, dan LYS316), dan 5 ikatan hidrofobik (dengan Leu358, Pro354, Val355, dan Val347). Kemudian dengan protein E (DIII) dari 5KVF, antibodi ZV-64 memiliki 19 ikatan, meliputi 7 ikatan hidrogen (dengan LEU322, SER304, ASN362, SER304, GLU377, GLU329, dan LYS340), 6 ikatan hidrofobik (dengan MET375, MET375, ARG357, ARG357, ALA361, dan PRO363) dan memiliki 6 ikatan elektrostatik (dengan VAL303, ARG357, ARG357, ARG402, ARG402, dan LYS340).

Dari hasil penambatan molekuler yang telah dilakukan, protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-67 diketahui memiliki nilai ACE score yang lebih baik. Jika dilihat dari jumlah ikatan nya hanya memiliki 11 ikatan. Hal ini berbanding terbalik dengan protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-64 yang memiliki banyak ikatan yaitu 19 ikatan yang seharusnya protein E (DIII) dari 5KVF antibodi ZV-64 menghasilkan nilai ACE score lebih baik jika dilihat dari jumlah ikatannya. Fenomena ini dapat disebabkan karena terdapat interaksi yang tidak diinginkan antara senyawa antigen dan antibodi. Ikatan antibodi ini diharapkan dapat menghambat aktivitas protein dan proses replikasi virus (Faqih dan Dewi, 2020).

Interaksi antar molekul antibodi (ZV-64 dan ZV-67) dengan antigen (protein E) secara

keseluruhan terjadi melalui interaksi non kovalen, yaitu interaksi antar atom yang tidak terikat secara kovalen satu sama lain. Interaksi non kovalen seperti ikatan elektrostatis, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik menjadi komponen yang signifikan dalam mengatur konformasi hubungan antara antibodi dan antigen. Ikatan-ikatan tersebut memiliki pengaruh dalam proses biologis karena kemampuannya untuk menstabilkan kompleks yang terbentuk antara antibodi dan antigen (Widodo, 2018). Ikatan antibodi ini diharapkan dapat menghambat aktivitas protein dan proses replikasi virus.

5 KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan identifikasi dan evaluasi interaksi molekuler antara antibodi (zv-64 dan zv-67) terhadap protein e (diii) virus zika secara *in silico*. Berdasarkan hasil penambatan molekuler berbasis antigen-antibodi diperoleh hasil bahwa antibodi zv-67 protein e (diii) dari 5kvf memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap protein e (diii). Protein e (diii) dari 5kvg antibodi zv-67 diketahui hanya memiliki *ace score* 149.16 kJ/mol, sedangkan antibodi zv-64 protein e (diii) dari 5kvg dan protein e (diii) dari 5kvf antibodi zv-64 memiliki afinitas pengikatan yang kurang baik hanya memiliki *ace score* 197.61 kJ/mol dan 25.45 kJ/mol, sementara antibodi zv-67 protein e (diii) dari 5kvf memiliki *ace score* -75.74 kJ/mol.

SARAN

Diperlukan simulasi dinamika molekuler berbasis antibodi-antigen untuk mengkonfirmasi lebih lanjut terkait interaksi antara antibodi ZV-64 dan ZV-67.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober J.S., (2005). *Cellular and molecular immunology*, 5th ed, Elsevier, Philadelphia.
- Dias, Raquel dan Walter, F.A.J. (2008). *Molecular Docking Algorithms*. *Current Drug Targets*, 9, 1040-1047.
- Faqih, Taufik Muhamad dan Dewi, Mentari Lutfika. (2020). 'Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Bioaktif Peptida Laut sebagai Kandidat Inhibitor Angiotensin-I

- Converting Enzyme (ACE)', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 7, No. 1: 76-82.
- Fenichel GM. (2009). *Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach*, Elsevier Health Sciences. Vol. 5, No. 4, 278.
- Hardjono, S., 2012. *Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Herman, Reni. (2019). 'Studi in Silico Lima Senyawa Aktif sebagai Penghambat Protein Virus Dengue', *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Vol. 9, No. 1: 40-47.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Pedoman Pencegahan & Pengendalian Virus Zika*. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. (2016). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Virus Zika*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta.
- Krishna, A. (2016). *Infeksi Virus : Informasi Kesehatan Masyarakat*, Informasi Medika, Jakarta
- Kurniati, R., Utomo, D.H., Rahayu, S., Widodo, and Sumitro, S.B. (2017). 'Molecular interaction of zp3 to zp3r reveals a cross-species fertilization mechanism', *Asian Pacific Journal of Reproduction*, Vol. 6, No. 3: 116-120.
- Naumenko1, A.M., Nyporko1, A.Y., Tsymbalyuk, O.V., Nuryshchenko, N.Y., Voiteshenko, I.S., and Davidovska1, T.L. (2016). 'Molecular Docking Of Nanosized Titanium Dioxide Material To The Extracellular Part Of GABA_B-Receptor', *Studia Biologica*, Vol. 10, No.. 3: 5-16.
- Pahlavi, Iqbal Reza. (2017). Korelasi Antara Lingkak Dan Panjang Kepala Dengan Tingkat Kecerdasan *Intelligence Quotient* (IQ) Pada Anak Retardasi Mental Di Sekolah Luar Biasa (SLB) Kabupaten Pringsewu, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
- Wirawan, Dewa Nyoman (2016). Pemantauan dan Pencegahan Penularan Virus Zika di Indonesia, *Public Health and Preventive Medicine Archive*, Vol. 4, No. 1, 1-2.
- Yuningsih, R. (2016). *Mewaspada ancaman virus zika di Indonesia*. Pusat Penelitian Badan Keahlian DPR RI
- Zhao, Haiyan, Fernandez, E., Dowd, K.A., Pierson, T.C., Diamond, M.S. dan Fremont, D.H.

1064 | Gandarizki Septia Mulyana, et al.
(2016). *Structural Basis of Zika Virus-Specific Antibody Protection*, Cell