um publishing surabaya

BIOINFORMATIKA IMUNOLOGI:

Mengevaluasi dan Memprediksi Respon Imun melalui Pemanfaatan Teknologi Terkini

Muhammad Anas

Bioinformatika Imunologi: Mengevaluasi dan Memprediksi Respon Imun Melalui Pemanfaatan Teknologi Terkini

Penulis:
Muhammad Anas

Editor:
Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM.,SpMK.(K).

Desain dan Layout:
Yusuf Nurmansyah, S.Pd

Ukuran Buku:
16,5 X 24,5 cm, ix + 48

ISBN : 978-623-433-160-8

Terbitan:
Januari 2024

Penerbit :

um publishing surabaya
Morality, Intellectuality, and Entrepreneurship
Jl. sutorejo no. 59 Mulyorejo Surabaya
Telp. (+62 87701798766)
Email: p3i@um-surabaya.ac.id
www.p3i.um-surabaya.ac.id

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim
Assalamu'alaikum wr wb.

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan kepada saya sehingga buku Infection, Immunology and Infertility Series yang terdiri dari empat buku dan tiap buku terdapat dua judul yang akan diterbit, mulai dari Book one berisi part one dan part two; Book two berisi part three dan part four; Book three berisi part five dan part six, serta Book four berisi part seven dan part eight. Shalawat serta salam saya persembahkan ke haribaan nabi dan rasul Muhammad SAW.

Pada Book Four berisi Part Seven dan Part Eight; ini memuat dua judul yaitu Peranan Teknologi Bioinformatika Dalam Memperkirakan Terjadinya Respon Imun, dan Evaluasi Karakter Respon Imun dengan Teknologi Bioinformatika.

Rangkaian buku ini saya persembahkan kepada kedua orang tua saya, H. Mu'asan (alm) dan Hj Siti Fatimah (alm). Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kebaikan di akhirat.

Saya sampaikan terima kasih yang banyak kepada istriku tercinta Ummu Hanifah, SE atas kelonggaran waktu yang disediakan sehingga naskah ini terselesaikan. Kepada putra putri kami, Rudin, Ilham, Jamil, Ghozi dan 'Aisyah yang senantiasa memberikan semangat yang selalu terbaharui.

Kepada semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, saya sampaiakan banyak terima kasih atas bantuannya sehingga buku ini dapat diterbitkan. Saran perbaikan senantiasa saya harapkan demi lebih sempurnanya naskah buku ini di masa mendatang.

Billahi taufik wal hidayah. Wassalamu’alaikum wr wb.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iii
DAFTAR ISI v
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH vii
PENDAHULUAN 1
3.1. Jenis Metode Pemodelan Molekul 5
3.1.1. Homology Modelling 5
3.1.2. Threading atau Fold Recognition Modelling 8
3.1.3. Ab Initio Modelling 10
TEKNOLOGI BIOINFORMATIKA DAN APLIKASI DI BIDANG KESEHATAN 3
PROTEIN MODELING 5
ANTIGENISITAS 13
EPITOPE MAPPING 17
MOLECULAR MIMICRY 21
SISTEM IMUN VAGINA DAN SERVIK UTERI 29
TEKNOLOGI BIOINFORMATIKA IMUNOLOGI 31
8.1 Homologi. 33
8.2 Antigenisitas 34
8.3 Peta Epitope 35
8.4 Kesamaan Molekul 35
8.5 Penerapan Antigenisitas, Peta Epitope, dan Kesamaan Molekul dalam Bidang Imunologi 36
DAFTAR PUSTAKA 39

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

3D : *3 Dimensi*
Å : *Angstrom*
ASA : *Anti Sperm Antibody*
AUC : *Area Under Curve*
BLAST : *Basic local alignment search tool*
Cα : *C-alfa; atom C yang berikatan langsung gugus karboksil*
CagA : *Cytotoxin-Associated Gene A*
CASA : *Computer-assisted sperm analysis*
CASP4 : *Critical Assessment of Protein Structure Prediction 4*
CD14 : *Cluster Diffentiation 14*
ConSurf : *ConSurf, an automated webbased tool for the identification of functionally important regions in proteins by surface mapping of the level of evolutionary conservation at each amino acid site*
CPK : *Creatine phosphokinase*
Cys : *Cysteine*
DiscoTope : *Discotope and PEPITO*
EPCES : *Electronic Parts Catalog Exchange Standard*
HMM : *Hidden Markov Model*
IEDB : *Immune epitope Database*
Leu : *Leucine*
LOOCV : *Leave-one-out cross validation*
LPS : *Lipopolysaccharide*
mAbs : *Monoclonal Antibody*
mikroRNA : *mikro Ribo Nucleic Acid*
MUC : *Mucin genes*

NFkB : *Nuclear factorkappa B*
PDB : *Protein Data Bank*
PPI-Pred : *Protein-protein interactions-Prediction*
PROSPECT : *Precision reactor oscillation & spectrum experiment*
PSI-BLAST : *Position-Specific Iterated BLAST*
RF : *Random forest*
RHD : *Rheumatoid heart disease*
RMSD : *How root-mean-square distance*
SAM-T98 : *Sequence Alignment and Modelling-T98*
sel B : *Sel Limposit B*
sel T : *Sel Limposit T*
SIF : *Sperm immobilization factor*
TLR : *Toll-like receptors*
Val : *Valine*

PENDAHULUAN

Respon imun merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai komponen sel dan molekul dalam tubuh. Respon imun dapat terjadi secara alami, misalnya sebagai respons terhadap infeksi, atau dapat diinduksi secara buatan, misalnya melalui vaksinasi (Anas, Prawiro, et al., 2017; Anas, Wiyasa, et al., 2016; Ata et al., 2010). Pemahaman tentang respon imun sangat penting untuk pengembangan berbagai terapi dan vaksin baru. Namun, proses respon imun yang kompleks dan beragam membuat penelitian di bidang ini menjadi tantangan yang cukup besar(Anas, 2018; Anas, Aulani'am, et al., 2017).

Saluran reproduksi wanita adalah tempat imunologi unik yang melindungi mukosa dari berbagai patogen tanpa mengorbankan perkembangan janin yang secara allogenik berbeda (Hickey et al., 2011). Studi pendahuluan Hubungan Vaginitis Non Spesifik dengan Sekretori Imunoglobulin A Servik Uteri Pada Wanita Pasangan Infertil Di RSI Hasanah Muhammadiyah Mojokerto tahun 2013-2014 mendapatkan dominasi *S. aureus* dan *Escherichia coli* (*E. coli*) masing-masing sebesar 21%, dengan sensitivitas terhadap antibiotika berkisar antara 25-100% (Anas, Wiyasa, et al., 2016). *S. aureus* dapat mengurangi motilitas spermatozoa. Meskipun *S. aureus* telah dilaporkan menyebabkan imobilisasi spermatozoa, namun perannya dalam infertilitas belum dijelaskan (Kaur & Prabha, 2012; Anas et al., 2018).

Franklin dan Dukes menemukan bahwa 20,1% dari 214 wanita yang menjalani investigasi infertilitas memiliki aktivitas agglutinasi spermatozoa dalam serumnya. Wanita dengan infertilitas tak

terjelaskan memiliki insiden yang lebih tinggi (72,1%) dibanding wanita dengan penyebab organik (8,4%) atau wanita usia subur (5,7%)(Clarke, 2016). Pengaruh infeksi pada saluran reproduksi baik pria maupun wanita akan berkontribusi terhadap terjadinya infertilitas di kemudian hari. Kejadian ini berkaitan dengan terbentuknya *antisperm antibody (ASA)* yang akan mengganggu pengangkutan spermatozoa menuju tempat keberadaan oosit.

Teknologi bioinformatika merupakan suatu bidang ilmu yang menggabungkan bioteknologi dan informatika. Teknologi bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis dan mengolah data biologis dalam jumlah besar (Lu et al., 2008; Oladipo et al., 2023; Van Schilfgaarde et al., 2000). Teknologi bioinformatika telah banyak digunakan untuk penelitian di bidang kesehatan, termasuk penelitian tentang respon imun. Teknologi bioinformatika dapat digunakan untuk: a) Mengidentifikasi dan mengkarakterisasi molekul yang terlibat dalam respon imun, b) Mempelajari interaksi antara molekul-molekul tersebut, dan c) Memprediksi respons imun terhadap patogen atau vaksin tertentu (Anas, Utomo, et al., 2016; Oladipo et al., 2023; Y. Zhang, 2008).

Oleh karenanya pada karya tulis ini, kita membahas pemanfaatan teknologi bioinformatika untuk mengidentifikasi molekul-molekul yang terlibat dalam respon imun dan mempelajari interaksi antar molekul tersebut serta memprediksi respon imun yang akan terjadi.

TEKNOLOGI BIOINFORMATIKA DAN APLIKASI DI BIDANG KESEHATAN

Bioinformatika adalah bidang ilmu yang menggabungkan ilmu komputer, matematika, dan statistika untuk menganalisis data biologis. Bioinformatika memiliki peran penting dalam berbagai bidang kesehatan, termasuk dalam bidang respon imun (Widodo et al., 2014).

Respon imun adalah proses kompleks yang melibatkan berbagai sel, molekul, dan jaringan. Bioinformatika dapat digunakan untuk mempelajari respons imun dengan cara. Memahami struktur dan fungsi gen dan protein yang terlibat dalam respons imun. Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data genomik dan proteomik untuk mengidentifikasi gen dan protein yang terlibat dalam respons imun. Informasi ini dapat digunakan untuk mengembangkan terapi baru untuk penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh (Bambini & Rappuoli, 2009).

Genomik dan Proteomik. Bioinformatika dapat digunakan untuk memahami interaksi antara sel dan molekul dalam respons imun. Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data interaksi protein untuk memahami bagaimana sel dan molekul berinteraksi satu sama lain dalam respons imun. Informasi ini dapat digunakan untuk mengembangkan vaksin dan terapi baru untuk penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh (Santoso et al., 2016).

Interaksi protein yang terjadi di dalam tubuh. Bioinformatika mampu memprediksi bagaimana respons imun akan berubah dalam kondisi tertentu. Bioinformatika dapat digunakan untuk menggunakan data dari studi eksperimen untuk memprediksi

bagaimana respons imun akan berubah dalam kondisi tertentu, seperti penyakit atau paparan racun. Informasi ini dapat digunakan untuk mengembangkan terapi baru untuk penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh.

Penerapan teknologi bioinformatika di bidang respon imun dapat berupa:

1. Pengembangan vaksin.

Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data genomik dan proteomik patogen untuk mengidentifikasi antigen yang dapat digunakan untuk mengembangkan vaksin. Vaksin adalah salah satu cara paling efektif untuk mencegah penyakit (Admin, 2021).

2. Pengembangan terapi kanker.

Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data genomik pasien kanker untuk mengidentifikasi mutasi yang dapat menyebabkan kanker. Informasi ini dapat digunakan untuk mengembangkan terapi baru untuk kanker yang menargetkan mutasi ini (Miatmoko et al., 2023).

3. Pengembangan terapi alergi.

Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data interaksi protein untuk memahami bagaimana sel kekebalan tubuh bereaksi terhadap alergen. Informasi ini dapat digunakan untuk mengembangkan terapi baru untuk alergi yang menargetkan interaksi ini (Fadli, 2019). Bioinformatika adalah alat yang kuat yang dapat digunakan untuk meningkatkan pemahaman kita tentang respons imun dan mengembangkan terapi baru untuk penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh (Dhillon et al., 2020).

PROTEIN MODELING

Informasi sekuen asam amino protein tersedia jauh lebih banyak jika dibandingkan jumlah struktur protein tersier maupun kuartener. Saat ini ilmuwan mengembangkan pendekatan teknologi komputasi untuk memprediksi struktur protein. Strategi ini dicapai dengan memanfaatkan informasi berupa sekuen asam amino penyusun protein yang belum diketahui strukturnya dibandingkan dengan sekuen asam amino penyusun protein lain yang sudah diketahui strukturnya. Metode yang digunakan untuk memprediksi struktur protein 3 dimensi sangat bergantung pada ketersediaan informasi di database struktur protein, seperti: Protein Data Bank (PDB), dan Web Server Swiss Model (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

3.1. Jenis Metode Pemodelan Molekul

3.1.1. Homology Modelling

Homology modelling atau *αomparative homology modelling* adalah metode pemodelan struktur protein (query protein) yang dilakukan dengan membandingkan sekuen asam amino query protein dengan beberapa protein lain yang homolog. Struktur protein homolog digunakan sebagai cetakan untuk memodelkan struktur query protein. Homology modeling dikembangkan dengan konsep bahwa protein yang ada berasal dari protein sebelumnya yang mengalami proses perubahan seperti subtitusi, insersi, maupun delesi asam amino, namun struktur 3D dan fungsi protein tetap terjaga (terkonservasi) (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Beberapa protein dengan struktur dan fungsi yang sama seringkali memiliki kemiripan pada sekuen asam amino penyusunnya. Kemiripan sekuen asam amino protein dengan kesamaan struktur dan fungsi jauh lebih tinggi dibandingkan kemiripan sekuen asam amino protein yang hanya memiliki kemiripan struktural saja. Kemiripan sekuen asam amino yang sangat tinggi antara dua protein yang berbeda seringkali mengindikasikan adanya kemiripan struktur di antara keduanya. Sebaliknya, dua protein yang berbeda dengan kemiripan struktur yang tinggi tidak bisa serta merta disimpulkan bahwa keduanya juga memiliki kemiripan yang tinggi di sekuen asam aminonya (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Metode homology modeling terdiri atas empat tahapan utama, yaitu (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014):

1. Identifikasi struktur 3D protein dari database untuk dijadikan kandidat template
2. Alignment sekuen asam amino protein target dengan sekuen asam amino protein template.
3. Membuat model 3D query protein dengan rincian sebagai berikut
   - Membuat struktur backbone berdasarkan hasil alignment. Sekuen asam amino direpresentasikan sebagai struktur backbone. Struktur backbone dibuat dahulu karena backbone struktur 3D protein sangat dipengaruhi struktur backbone-nya.
   - Membuat struktur backbone berbeda antara template dengan query structure, karena adanya perbedaan sekuen asam amino. Tahap ini juga diterapkan pada bagian protein yang sulit dibuat struktur backbone-nya seperti bagian protein dengan konformasi melengkung (loop regions).
4. Menambahkan gugus samping di atas struktur backbone tersebut.

Pada metode pemodelan struktur 3D protein berbasis perbandingan, digunakan beberapa algoritma untuk membandingkan deretan asam amino tertentu (local sequence comparison) pada query sequence yang memiliki kemiripan dengan deretan asam amino pada template sequence. Perbandingan sekuen lokal ini dilakukan dengan menerapkan perbandingan pairwise atau perbandingan kesamaan profile antar query template dengan template sequence. Salah satu contoh metode perbandingan sekuen pairwise yang populer adalah BLAST. Keterbatasan metode BLAST, hanya mampu mendeteksi kemiripan di atas 30%. Beberapa ilmuwan mengembangkan metode lain dengan kemampuan mendeteksi kemiripan dua sekuen dengan homologi yang rendah. Beberapa metode seperti profile dan HMM berhasil dikembangkan dan dapat digunakan untuk membuat profil query protein berdasarkan profil statistik yang dimiliki oleh masing-masing famili protein yang diketahui. Dan beberapa metode lain, seperti PSI-BLAST dan SAM-T98 juga dikembangkan untuk meningkatkan peluang penemuan beberapa template sequence dengan sedikit kemiripan homologi (remote homologous) (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Indikator akurasi pemodelan berbasis komparasi adalah nilai sequence identity antara target/query sequence dengan template sequence. Apabila dua sekuen (dua protein yang berbeda) memiliki sequence identity 50% (atau lebih), maka nilai RMSD untuk bagian yang disejajarkan selalu di bawah 1. Pada bagian yang dikenal dengan twilight zone (bagian yang memiliki nilai sequence identity antara 20-30%), 95% sekuen pada bagian tersebut diyakini memiliki struktur yang berbeda. Sedangkan apabila struktur template yang tepat dapat ditemukan pada database struktur protein, maka nilai RMSD backbone-nya dapat diprediksi tidak melebihi 2. Beberapa protein dengan kemiripan struktural memiliki nilai sequence identity rendah, antara 8-10% (Anas, Utomo, et al., 2016;

Widodo et al., 2014).

3.1.2. Threading atau Fold Recognition Modelling

Pada kondisi dua protein secara evolusioner hanya memiliki hubungan kecil, dan kemiripan sekuen antara keduanya sulit dideteksi dengan metode perbandingan sekuen, maka kemiripan dua protein tersebut diidentifikasi dengan metode pensejajaran struktur. Metode penyejajaran struktur mampu mengidentifikasi pasangan protein meskipun antara keduanya memiliki sequence similarity kurang dari 10%. Apabila metode perbandingan sekuen tidak sensitif untuk mengenali struktur yang sesuai dengan query sequence, maka digunakan metode pemodulan berbasis fold recognition (threading modeling) (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Threading atau *fold recognition modelling* adalah metode untuk mencari struktur unik pada database struktur yang merupakan analog dari query sequence. Landasan lainnya adalah bahwa jumlah pola pelipatan protein di seluruh organisme relatif terbatas. Chothia (1992) menyebutkan bahwa jumlah pola pelipatan protein yang diketahui berkisar pada bilangan 1000 (Chothia, 1992). Sedangkan Orengo *et al.,* (1994) menyebutkan jumlah domain dan pola pelipatan struktur 3D protein yang diketahui berkisar 7000 jenis (Orengo et al., 1997). Meskipun struktur 3D protein baru bertambah dengan sangat pesat, namun proporsi pola pelipatan protein terhadap jumlah struktur 3D protein baru relatif mengalami penurunan. Di awal tahun 1981, proporsi pola pelipatan protein terhadap jumlah struktur 3D protein baru sebesar 30% sedangkan tahun 2001, proporsi tersebut menurun hingga 8%. Berdasarkan fakta tersebut, diyakini bahwa semakin banyaknya struktur 3D protein yang berhasil diketahui, maka semakin memudahkan pemodelan struktur 3D menggunakan metode *threading* atau *fold recognition*

(Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Secara umum, metode threading terdiri dari beberapa tahapan yang relatif sama dengan tahapan pada metode pemodelan homologi. Perbedaan signifikan terletak pada identifikasi pola lipatan (fold identification). Pertama yang harus dilakukan sebelum melakukan pemodelan struktur 3D protein dengan metode threading adalah menentukan database sumber struktur 3D yang potensial untuk menjadi kandidat template. Database yang digunakan adalah database yang menyimpan berbagai jenis struktur 3D protein, meliputi: struktur protein multi subunit fungsional (whole chains), struktur domain maupun struktur inti protein. Ketiga bagian ini strukturnya sangat terkonservasi (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Setelah database rujukan ditentukan, query sequence dicocokkan dengan tiap entri dalam database tersebut untuk mengetahui entri yang fungsi energinya paling sesuai dengan kandidat template. Berdasarkan algoritma yang digunakan mensejajarkan query sequence dengan semua pola pelipatan protein yang menjadi entri pada database rujukan, dan mempertimbangkan fungsi energi terbaik dari kandidat template, maka metode threading diklasifikasikan dalam 4 kelompok, yaitu (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014):

1. Metode threading yang menggunakan environment di sekitar residu asam amino dalam struktur sebagai fungsi energi dan menggunakan program yang dinamis untuk mengevaluasi kesesuaian proses pensejajaran.
2. Metode treading yang menggunakan environment (disederhanakan) di sekitar residu asam amino sebagai fungsi energi. Fungsi energi tersebut merupakan derivat dari potensial interaksi pairwise antara residu asam amino yang berpasangan dan fungsi energi tersebut digunakan untuk mengevaluasi kesesuaian antara query sequence

dengan pola lipatan di dalam database rujukan (library folds). Optimalisasi efisiensi penyejajaran digunakan metode double dynamic programming.

3. Metode yang tidak menggunakan fungsi energi eksplisit. Pertama untuk memprediksi struktur sekunder protein serta aksesibilitas tiap residu asam amino. Metode ini juga mentransformasikan query sequence dan pola lipatan protein menjadi untaian (struktur primer) agar mempermudah proses pensejajaran sekuen dengan struktur dimaksud.

Metode fold recognition yang mengkombinasikan metode sequence similarity dengan metode threading. Contoh: untuk memprediksi struktur protein dari genom yang sangat besar, pertama, digunakan metode sequence similarity dan selanjutnya dievaluasi menggunakan metode threading (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

Salah satu program yang digunakan untuk mengaplikasikan metode threading adalah PROSPECT. PROSPECT merupakan program aplikasi terbaik untuk metode threading berdasarkan hasil kompetisi CASP4. PROSPECT didisain untuk menemukan pasangan pensejajaran sekuen dengan struktur paling optimal secara global berdasarkan fungsi energi yang digunakan (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014).

3.1.3. Ab Initio Modelling

Bila tidak ada struktur yang dapat digunakan untuk memodelkan struktur 3D protein query, maka digunakan metode ab initio. Metode ab initio memodelkan struktur 3D protein menggunakan informasi sekuen asam amino protein yang bersangkutan. Beberapa aspek yang ditemukan pada metode ab initio adalah (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014):

- Menentukan representasi protein disertai ruang konformasi protein yang sesuai dengan beberapa representasi tersebut.
- Beberapa energi fungsi yang sesuai dengan representasi protein pada poin sebelumnya.
- Beberapa algoritma yang efisien dan reliabel untuk mencari ruang konformasi guna meminimisasi fungsi energinya.

Konformasi yang mampu meminimisasi fungsi energi dipilih menjadi struktur, protein akan mengadopsi struktur konformasi tersebut pada kondisi aslinya. Pada dasarnya, pelipatan yang terjadi pada sekuen protein sangat ditentukan tekanan fisik yang mengenai semua atom pada protein tersebut. Oleh karena itu, strategi paling akurat untuk memformulasikan pola pelipatan protein atau permasalahan yang ditemui pada pemodelan struktur protein adalah dengan menjadikan semua atom pada protein sebagai obyek dari sistem tekanan fisik. Keterbatasan kapasitas komputer tidak memungkinkan untuk memformulasikan kompleksitas tekanan fisik sebagaimana pada sistem yang sebenarnya. Oleh karena itu, metode prediksi ab initio hanya menggunakan representasi protein yang telah direduksi untuk membatasi ruang konformasi hingga menjadi ukuran yang lebih mudah dikendalikan. Selain itu, metode prediksi ab initio juga menggunakan fungsi energi empirik yang mampu menangkap interaksi paling penting yang menyebabkan sekuen protein mengalami pelipatan sebagaimana struktur alaminya (Anas, Utomo, et al., 2016; Widodo et al., 2014)

ANTIGENISITAS

Sistem imun tubuh manusia memiliki kemampuan luar biasa untuk melawan patogen (Kringelum et al., 2013). Pengikatan antigen antibodi merupakan peristiwa penting dalam respon imun terhadap molekul asing (Kringelum et al., 2013). Antigenisitas adalah kemampuan peptida untuk bereaksi secara spesifik dengan tempat pengikatan fungsional dari antibodi komplementer (Van Regenmortel, 2001). Untuk menilai antigenisitas peptida secara biokomputasi dapat diakses informasinya pada web IEDB (immune epitope Database) and Analysis Resource (http:// http://www.iedb.org/).

Analisis data eksperimen dari tempat antigenik tertentu pada protein mengungkapkan bahwa residu hidrofobik Cys, Leu, dan Val, jika terdapat pada permukaan protein akan menjadi tempat antigenik. Metode semi-empiris yang menggunakan sifat fisikokimia residu asam amino dan frekuensi kejadian pada eksperimen dikenal sebagai epitop segmental dikembangkan untuk memprediksi determinan antigenik pada protein. Penerapan metode ini pada sebagian besar protein dapat memprediksi determinan antigenik dengan akurasi sekitar 75% dan lebih baik dari kebanyakan metode yang dikenal. Metode ini didasarkan pada parameter tunggal dan sangat mudah digunakan (Kolaskar & Tongaonkar, 1990).

Nilai default ambang antigenisitas yang digunakan pada IEDB adalah -7,7, yang sesuai dengan spesifisitas 75%. Nilai yang lebih tinggi sesuai dengan spesifisitas yang lebih tinggi. Spesifisitas 0,75 berarti bahwa 25% dari residu non-epitop diprediksi sebagai bagian dari epitop. Sensitivitas 0,47 berarti 47% dari residu

epitop diprediksi sebagai bagian dari epitop. Dalam patokan yang mengandung lebih dari 75 komplek antigen/antibodi, ditemukan hubungan berikut (Kringelum et al., 2013):

Tabel 2.1 **Sensitifitas dan spesifisitas antigenisitas peptida**

Score	Sensitivity	Specificity
>-3.1	0.16	0.95
>-4.7	0.24	0.90
>-6.0	0.32	0.85
>-6.9	0.40	0.80
>-7.7	0.47	0.75

(Kringelum et al., 2013)

Tampilan daftar kolom tabel adalah sebagai berikut (Kringelum et al., 2013):

- Chain id: Chain id dari rantai protein yang digunakan dalam prediksi. (Ditentukan oleh pengguna)
- Residue id: Residue id PDB
- Residue name: Nama residu
- Contact Number: nomor kontak residu adalah jumlah atom Cα di antigen dalam jarak 10 Å dari residu Cα atom. Sejumlah nomor kontak rendah berkorelasi dengan lokalisasi residu dekat permukaan atau menonjol di daerah struktur antigen.
- Propencity Score: skor ini memberitahu tentang kemungkinan/kecenderungan menjadi bagian epitop untuk residu tertentu. Kecenderungan ini tercermin pada log-odds rasio epitop asam amino, yang dihitung pada satu set dari 75 antigen. Skor kecenderungan dihitung dengan rata-rata rasio log-odds epitop secara berurutan pada 9 residu. Kemudian skor dijumlahkan berdasarkan kedekatan pada struktur 3D antigen. Untuk residu yang diberikan, secara berurutan rata-rata skor log-odds semua residu dalam 10 Å dijumlahkan untuk mendapatkan skor kecenderungan.
- DiscoTope Score: skor ini dihitung dengan menggabungkan nomor kontak dalam skor kecenderungan. Skor DiscoTope di atas nilai ambang batas menunjukkan prediksi positif dan yang di bawah nilai ambang batas menunjukkan prediksi negatif.

Discotope Predition for Structure: 1Z40 Chain Id: A (positive predictions in red)

Link to PDB structure summary

Chart View | 3D View | Save Prediction

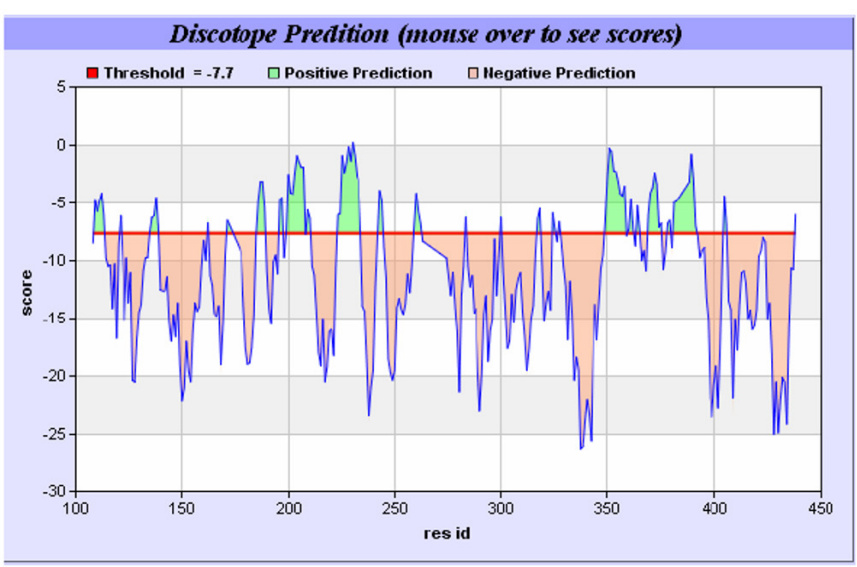
Chain Id	Residue Id	Residue Name	Contact Number	Propensity Score	Discotope Score
A	108	ASN	14	-1.459	-8.459
A	109	PRO	11	0.724	-4.776
A	110	TRP	13	0.804	-5.696
A	111	THR	12	1.211	-4.789
A	112	GLU	11	1.331	-4.169
A	113	TYR	14	0.929	-6.071
A	114	MET	18	-0.779	-9.779
A	115	ALA	20	-0.444	-10.444
A	116	LYS	21	0.122	-10.378
A	117	TYR	24	-2.172	-14.172
A	118	ASP	21	0.257	-10.243
A	119	ILE	32	-0.783	-16.783
A	120	GLU	21	1.954	-8.546
A	121	GLU	15	1.366	-6.134

Positive predictions (Discotope score is above threshold)

Negative predictions (Discotope score is below threshold)

Gambar 4.1 Prediksi struktur antigen pada Discotope. Prediksi positif akan ditampilkan dalam warna merah (Kringelum et al., 2013).

Dalam grafik, prediksi antigenisitas di atas ambang (garis merah) adalah prediksi positif (berwarna hijau) dan prediksi di bawah ambang batas adalah prediksi negatif (ditampilkan di orange).



Gambar 4.2 Pola antigenisitas peptide (Kringelum et al., 2013)

EPITOPE MAPPING

Epitop atau *antigenic determinant* adalah area tertentu pada molekul antigenik, yang mengikat antibodi atau pencerap sel B maupun sel T (Alberts et al., 2017). Prediksi epitop antigenik sel B yang akurat penting untuk penelitian imunologi dan aplikasi medis (Kringelum et al., 2012, 2013; Yao et al., 2013). Prediksi epitop antigenik lebih menantang karena variabilitasnya ekstrim, di mana paratope pada antibodi mengikat secara khusus untuk epitop dengan presisi tinggi (Yao et al., 2013). Dengan tersedianya server prediksi epitop, maka semua metode dievaluasi penampilannya dengan benchmark yang sama. Selain itu, metode ini juga dibandingkan dengan algoritma prediksi tempat pengikatan umum, karena mereka sering digunakan sebagai pengganti dalam ketiadaan metode prediksi epitop yang baik (Yao et al., 2013).

Dalam dua dekade penemuan dan desain antigen vaksin protein rekombinan menggunakan teknologi komputasi (Kringelum et al., 2012). Ada tiga pendekatan desain vaksin. Pertama, ilmu genomik pada bidang vaksinologi reverse, mengidentifikasi antigen vaksin potensial secara cepat dengan komputasi. Kedua, kemajuan biologi struktural, pemetaan epitop eksperimental, dan prediksi epitop komputasi menghasilkan wawasan molekuler dalam penentuan antigen imunogenik protektif. Ketiga, pendekatan komputasi untuk mengkonversi kekayaan informasi struktural dan imunologi dalam peningkatan desain antigen vaksin (Liljeroos et al., 2015).

Metode perdiksi epitop antigen, Consensus Scoring (EPCES) terdiri dari enam fungsi penilaian yang berbeda-residue epitop propensity, conservation score, side chain energy score, contact

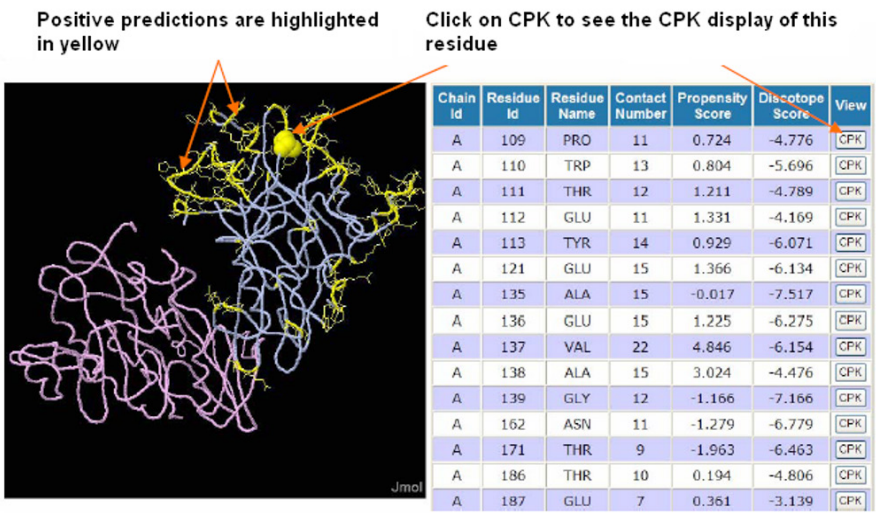
number, surface planarity score, dan secondary structure composition. Diterapkan pada struktur antigen tidak terikat dari serangkaian tes independen, EPCES memprediksi epitop antigenik dengan sensitivitas 47,8%, spesifisitas 69,5% dan nilai AUC 0,632. Kinerja metode ini mirip dengan metode yang lainnya. Nilai AUC EPCES sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan hasil terbaik dari algoritma yang ada sekitar 0.034 (Liang et al., 2009).

Dalam rangka mengembangkan model akurasi tinggi, kita fokus pada kinerja prediksi, termasuk dampak residu interior, kontribusi berbeda dari residu yang berdekatan, dan ketidak seimbangan data antara residu non-epitop dengan residu epitop. Kami mengambil strategi. Pertama, konsep 'thick surface patch' bukan 'surface patch' diperkenalkan untuk menjelaskan kontek spasial lokal tiap residu permukaan, yang memperhatikan dampak residu interior. Perbandingan antara thick surface patch dan surface patch menunjukkan bahwa residu interior berkontribusi terhadap pengenalan epitop. Kedua, perbedaan distribusi jarak antara patch non-epitop dengan patch epitop, sehingga fitur jarak residu berdekatan ditampilkan, mencerminkan kontribusi tidak merata pada residu berdekatan dengan lokasi tempat pengikatan. Ketiga, bootstrap dan prosedur voting diadopsi untuk mengatasi dataset yang tidak seimbang. Berdasarkan gagasan tersebut diusulkan metode baru untuk mengidentifikasi konformasi epitop sel B dari struktur 3D dengan menggabungkan fitur konvensional dan fitur yang diusulkan, dan algoritma random forest (RF) digunakan sebagai mesin klasifikasi. Percobaan menunjukkan metode tersebut memprediksi konformasi epitop sel B dengan akurasi tinggi. Leave-one-out cross validation (LOOCV) mengevaluasi metode tersebut mencapai nilai rata-rata AUC 0,633 untuk dataset yang terikat patokan, dan 0,654 untuk dataset tidak terikat patokan. Bila dibandingkan dengan model prediksi *state-of-the-art* pada tes independen, metode kami menunjukkan kinerja yang sebanding atau lebih baik (W. Zhang et al., 2011).

Untuk mengisi kesenjangan, maka dikembangkan kerangka baru untuk membandingkan dan melapiskan epitop sel B dan mengaplikasikan pada 107 dataset struktur antigen antibodi tidak mirip dari database PDB. Kami menggambarkan epitop sel B sebagai volume berbentuk oval, lonjong, datar terdiri dari asam amino hidrofobik diapit muatan residu. Rata-rata epitop terdiri dari 15 residu dengan satu bentangan linear 5 atau lebih residu dengan ukuran lebih dari setengah epitop. Selanjutnya, epitop dibatasi hamparan di atas ujung antibodi, dimana epitop berorientasi pada sudut 30°-60° light chain terhadap heavy chain. Berbeda dengan temuan sebelumnya, tidak ditemukan penyimpangan signifikan antara komposisi asam amino pada epitop dan komposisi bagian sama yang terpapar pada permukaan antigen. Hasilnya memberikan gambaran rinci epitop sel B yang digunakan dalam pengembangan metode prediksi sel B (Kringelum et al., 2013).

Kinerja metode pediksi epitop sel B masih moderat. Disajikan versi baru metode prediksi epitop sel B; DiscoTope, berdasar struktur protein dan skor kecenderungan epitop untuk memprediksi residu yang terlibat dalam epitop sel B. Pendefinisian patokan yang tepat, metode prediksi epitop sel B menunjukkan kinerja lebih baik dari yang diasumsikan pada umumnya (Kringelum et al., 2012). Dua dataset patokan epitop sel B disimpulkan dari struktur 3D komplek antibodi protein yang didefinisikan. Pertama, 62 dataset struktur 3D antigen protein dengan epitop struktural yang disimpulkan. Kedua, 82 dataset struktur komplek protein antibodi dengan epitop struktural yang berbeda. Dengan menggunakan dataset tersebut, delapan web-server dikembangkan untuk memprediksi tempat pengikatan antibodi dan protein yang dievaluasi. Tidak ada metode dengan kinerja melebihi presisi 40% dan 46% recall. Nilai-nilai area di bawah kurva karakteristik operasi penerima untuk metode yang dievaluasi sekitar 0,6 untuk metode ConSurf, DiscoTope, dan PPI-Pred dan di atas 0.65 tetapi tidak melebihi 0,70 untuk metode docking protein-protein ketika model terbaik dari sepuluh model untuk pengikatan docking (Ponomarenko & Bourne, 2007).

Tampilan 3D menggunakan Jmol untuk struktur dengan prediksi positif ditandai dengan warna kuning. Rantai samping dari setiap residu yang diprediksi juga ditampilkan. Kita dapat memutar, memperbesar dan memanipulasi struktur dengan menggunakan tombol pada mouse. Tabel daftar residu epitop yang diprediksi bersama dengan chain id, Residue id, Contact number, Propensity score dan DiscoTope score juga ditampilkan. Dengan mengklik tombol CPK di setiap residu akan menyoroti residu ini di CPK pada penampil 3D (Kringelum et al., 2012).



Chain Id	Residue Id	Residue Name	Contact Number	Propensity Score	Discotope Score	View
A	109	PRO	11	0.724	-4.776	CPK
A	110	TRP	13	0.804	-5.696	CPK
A	111	THR	12	1.211	-4.789	CPK
A	112	GLU	11	1.331	-4.169	CPK
A	113	TYR	14	0.929	-6.071	CPK
A	121	GLU	15	1.366	-6.134	CPK
A	135	ALA	15	-0.017	-7.517	CPK
A	136	GLU	15	1.225	-6.275	CPK
A	137	VAL	22	4.846	-6.154	CPK
A	138	ALA	15	3.024	-4.476	CPK
A	139	GLY	12	-1.166	-7.166	CPK
A	162	ASN	11	-1.279	-6.779	CPK
A	171	THR	9	-1.963	-6.463	CPK
A	186	THR	10	0.194	-4.806	CPK
A	187	GLU	7	0.361	-3.139	CPK

Gambar 5.1 Tampilan struktur 3D epitop pada layar CPK (Kringelum et al., 2012).

MOLECULAR MIMICRY

Konsep *molecular mimicry* ditetapkan untuk menjelaskan kesamaan struktur yang dikembangkan untuk menanggapi evolusi. *Molecular mimicry* dapat diperluas disamping urutan asam amino juga melibatkan mikroRNA dan efek proteomik baik patogenik maupun salutogenik. Virus dari hewan atau tanaman dapat meniru urutan nukleotida mikroRNA dan mempengaruhi ekspresi protein. Baik pada Parkinson maupun Alzheimer melibatkan pembentukan penularan diri-penyebaran prion-seperti protein. Pola pelipatan protein amyloid sangat *conserved* melalui evolusi. Kemiripan struktur protein tersier terlibat dalam penciptaan agen *prion-like* melalui *molecular mimicry*. Pembenihan silang misfolding amiloid, mempengaruhi proteostasis dan stres oksidatif yang dirangsang protein amyloid bakteri dalam usus dan makanan. Jalur *molecular mimicry* disebabkan induksi amiloid bakteri pada neurodegenerasi yang melibatkan TLR2/1, CD14 dan NFkB. Selain itu, priming sistem imun bawaan dengan mikrobiota dapat meningkatkan respon peradangan terhadap amyloid otak (Friedland, 2015).

Faktor imunologi yang berhubungan dengan kekebalan humoral terhadap antigen spermatozoa bisa menjadi salah satu alasan untuk infertilitas manusia. Hipotesis induksi ASA oleh antigen eksogen menyebabkan terjadinya reaksi silang antigen spermatozoa dengan antigen eksogen. Antigenisitas umum dapat dibentuk antara spermatozoa dengan bakteri, virus, jamur dan alergen (Kurpisz et al., 1989; Prabha, 2014). Tung (1978) dalam Prabha and Vander (2012) mengenalkan antigenisitas umum antara spermatozoa dengan *P. aeruginosa, K. pneumoniae* dan *E. coli*. Ishev

(1982) dalam Prabha & Vander (2012) mengenalkan *T. vaginalis, M. hominis, U. urealyticum* dan *C. albicans*. *ASA* lazimnya terdapat pada pria karena pemilik spermatozoa adalah pria. Apabila didapatkan antibodi yang berperilaku seperti ASA pada individu selain pria, maka antibodi tersebut disebut dengan *ASA Like Substace*.

Banyak antigen yang dibagi di antara beberapa jenis sel yang tidak berkaitan, diantaranya adalah membran permukaan atau lipid yang terkonjugasi komplek karbohidrat. Meskipun pola kompleks glikosilasi sel adalah spesifik, ekspresi urutan karbohidrat spesifik dapat terjadi pada beberapa tipe sel yang tidak terkait jenisnya, misal leukosit darah, ginjal, desidua, endometrium, amandel, kulit, paru-paru, hati, kelenjar adrenal, otak dan ovarium (Kurpisz et al., 1989; Prabha, 2014).

Antibodi monoklonal (mAbs) dengan epitop spesifik terhadap satu komponen jenis sel diharapkan mengenali determinan antigenik glikosilasi yang agak umum pada sel lain. Bahkan, mAbs tertentu khususnya yang bereaksi terhadap determinan imunodominan (glikosilasi berat), menunjukkan berbagai tingkat reaksi silang dengan jaringan yang tampaknya tidak berhubungan tergantung pada epitop yang dikenali oleh mAb dan tingkat kesamaan struktural dengan epitop tersebut. Reaksi silang antara epitop tertentu pada permukaan bakteri dan spermatozoa, khususnya yang melibatkan determinan karbohidrat mungkin menjadi salah satu potensi pemicu mekanisme induksi ASA pada pria dan perempuan (Prabha, 2014; Prabha et al., 2011).

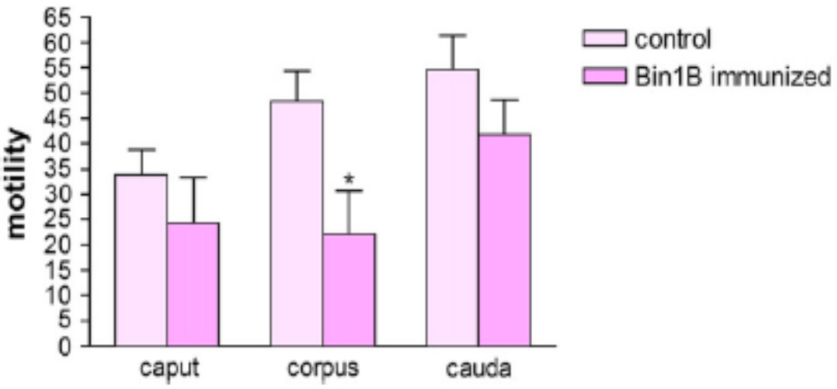
Adanya peningkatan kekebalan humoral terhadap antigen spermatozoa pada pasien dengan kolitis ulserativa mungkin akibat dari permeabilitas usus yang meningkat dan dapat berhubungan dengan imunisasi terhadap antigen dari flora usus umum yang memiliki antigenisitas umum dengan spermatozoa. Hasil dari dua proses ini terjadi peningkatan kejadian ASA yang signifikan pada pasien dengan kolitis ulserativa dibandingkan dengan kontrol (Dimitrova et al., 2005).

Kalaydjiev, *et al.,* (2007) dalam Prabha dan Vander (2012) bahwa yang sering terjadi antibodi antispermatozoa terdiri dari paling tidak, antibodi bereaksi silang yang diproduksi terhadap bakteri patogen usus seperti *Shigella* dan *Salmonella*. Studi terbaru tentang *sperm immobilization factor (SIF)* yang diisolasi dari *S. aureus* tidak hanya mengikat spermatozoa, tetapi juga mengikat bakteri gram positif dan gram negatif seperti *E. coli, P. aeruginosa, S. enterica typhi, Shigella flexneri, E. faecalis, Bacillus cereus* dan *Proteus mirabilis* yang mengindikasikan keberadaan konformsi umum *SIF* dalam pengikatan dengan spermatozoa dan bakteria. Koinkubasi dengan reseptor yang mengikat *SIF,* diekstrasi dan dipurifikasi dari spermatozoa, menghambat secara total pengikatan *SIF* terhadap semua bakteri. Hasil ini membuktikan adanya kesamaan molekul antara bakteri dan spermatozoa (Prabha & Vander, 2012).

Komplikasi lambat respon imun humoral dapat berupa penyakit yang ditimbulkan antibodi. Contohnya demam rheuma merupakan sekuele infeksi faring oleh *Streptococcus β hemoliticus.* Antibodi yang diproduksi terhadap protein dinding bakteri (protein M) bereaksi silang dengan protein sarkolema dan miosin miokard yang diendapkan di jantung dan menimbulkan inflamasi (karditis) (Baratawidjaja KG & Rengganis I, 2014). Antibodi yang bereaksi silang antara *Streptococcus* dengan *vimentin* dapat mengaktifasi endotel mikrovaskuler jantung dengan mangamplifikasi respon inflamasi pada *rheumatoid heart disease(RHD)* (Delunardo et al., 2013).

Bin1b adalah peptida kecil secara khusus diekspresikan dan disekresikan dari daerah kaput epididimis tikus. Bin1b memiliki struktur molekul dan aktivitas antimikroba mirip dengan *β-defensin*. Molekul ini penting untuk akuisisi motilitas dan inisiasi pematangan spermatozoa. Induksi motilitas spermatozoa ditampilkan dengan dimediasi oleh uptake Ca^{2+} oleh Bin1b. Jadi Bin1b, *β-defensin spesifik epididimis*, tidak terbatas untuk pembunuhan bakteri tetapi juga terlibat pada maturasi spermatozoa. Hasil studi histologis tidak menunjukkan orchitis atau epididimitis pada hewan yang

diimunisasi Bin1b. Titer antibodi serum anti-Bin1b meningkat dengan proses imunisasi pada tikus. Spermatozoa yang pulih dari *corpus epididymidis* hewan yang diimunisasi Bin1b menunjukkan penurunan signifikan dalam motilitas spermatozoa seperti pada Gambar 2.5 di bawah. Imunisasi Bin1b juga menyebabkan penurunan kesuburan sebesar 25% (Xu et al., 2010).



Gambar 6.1 Efek imunisasi Bin1b pada motilitas spermatozoa.

Spermatozoa yang pulih dari regio epididimis hewan yang diimunisasi Bin1b dan kontrol dievaluasi motilitas spermatozoanya dengan CASA. Setiap nilai menunjukkan percentasi rata-2 dari 4 tikus. P</05 vs kontrol spermatozoa (Xu et al., 2010).

Moretti *et al*., (2013) mengeksplorasi 87 pria terinfeksi *H. pylori* dan mendapatkan hubungan antara infeksi strain *H. Pylori CagA*-positif dan parameter spermatozoa. 37 pasien (42,5%) seropositif CagA. Motilitas spermatozoa (18% vs 32%; *P*<0,01), vitalitas spermatozoa (35% vs 48%; *P*<0,01) dan spermatozoa dengan bentuk normal (18% vs 22%; *P*<0,05) pada *CagA*-positif berkurang secara signifikan dibanding *CagA*-negatif.

Urutan asam amino enzim manusia yang terlibat dalam glikolisis dan metabolisme oksidatif dilakukan "*Blast*" dengan peptida yang diekspresikan *H. pylori* J99. Semua enzim menunjukkan homologi linear parsial dengan peptida *H. pylori*, tetapi 4 enzim selaras dengan 4 segmen berbeda dari protein *cag island* yang sama seperti pada Gambar 2.6 di bawah. Diduga terdapat hubungan antara infeksi

strain *H. pylori* yang mengekspresikan *CagA* dengan penurunan kualitas spermatozoa. Dan terdapat potensi peningkatan kadar sitokin inflamasi secara sistemik yang terjadi pada infeksi *H. pylori* strain *CagA*-positif dan fenomena autoimun yang melibatkan *molecular mimicry* dapat menjelaskan mekanisme patogenetik dari perubahan tersebut (Moretti et al., 2013).

```
Aldolase
Query      7     LIPEQKKEL     15
                 LIPE KK L
Sbjct    637     LIPEAKKKL     645

Phosphoglycerate mutase

Query    132     YYNSISKERRYAGLKPGELPTCESLKDTIARALPFWNEEIVPQIKAGKRVLIAAHGNSLR     191
                 Y + +S+ R          E    CE L     AR    F  ++    + KA K   L   A   N
Sbjct   1244     YLDCVSRARN------EKEKQECEKLLTPEAR---KFLEKQRQQKDKAIKDCLKNADPNDRA   1296

Query    192     GIVKHLEGMSDQ     203
                  I+K  L+G+SD+
Sbjct   1297     AIMKCLDGLSDE     1308

Pyruvate kinase
Query    117     YRPVAIALDTKGPEIRTGILQGGPESEVELVKGSQVLVTVDPAFRTRGNANTVWVDYPNI     176
                 Y P+  I  L +K       TGI+ G     +V   + G+ +L   +D    +   GN   +V      P +
Sbjct   1587     YTPIEITLTSKVDATLTGIVSGVVAKDVWMMNGTMIL---LDKGTKVYGNYQSVKGGTPIM   1644

Query    177     VRWPVGGRTYIDDGLI   193
                  R++ V   +      DG+I
Sbjct   1645     TRLMIVFTKATTPDGVI   1661

Succinate dehydrogenase
Query    539     ISKLYGDLKHLKTFD    553
                 + ++Y DL+   KTFD
Sbjct   1411     VDRIYSDLRSRKTFD    1425
```

Gambar 6.2 Penyelarasan empat enzim manusia dengan segmen yang berbeda dari protein *Cag Helicobacter pylori J99 (taxid: 85963)* yang sama (urutan ID: ref.NP 223.194,1).

Penjelasan-"*Query*": urutan asam amino dari peptida manusia. "*Subject*": urutan asam amino protein bakteri. "Angka" dalam urutan mewakili posisi awal dan akhir dari asam amino. "+" Menunjukkan bahwa aligned asam amino yang berbeda, meskipun dari sudut pandang antigenik setara (Moretti et al., 2013).

Tabel 6.1 Homologi linier dari enzim manusia yang berbeda dengan protein *cag island* dari *H. pylori* J99 (taxid 85963) (sequence ID: ref. NP.2231.94,1).

Enzyme	Expected value	Identity (%)	Positivity (%)	N. gaps (%)
Aldolase	0.4	78	77	0
Phosphoglycerate mutase	2.4	31	44	9
Pyruvate kinase	0.061	29	48	2
Succinate dehydrogenase	2.1	26	47	12

Expected value: significance of aligned amino acid sequences; identity %: percentage of identical amino acids in the two compared sequences; positivity %: percentage of amino acids that share the same behaviour from a chemical or an antigenic point of view; N. gaps %: number of intervals lacking linear homology between two homologue sequences.

(Moretti et al., 2013).

Moretti et al., (2009) mengkultur 246 ejakulat semen dan mendapatkan *E. faecalis* 79 sampel (32.1%, 9 pria azoospermia), *E. coli* 50 sampel (20.3%, 4 pria azoospermia), *Streptococcus agalactiae* 33 sampel (13.4%, tidak ada azoospermia), *U. urealyiticum* 29 sampel (11.8%, seorang pria azoospermia), *S. epidermidis* 24 sampel (9.7%, tidak ada azoospermia), *Streptococcus anginosus* 23 sampel (9.3%, 2 pria azoospermia) dan *M. morganii* 8 sampel (3.2%, tidak ada azoospermia).

Keberadaan bakteri dalam ejakulat semen dapat menginduksi apoptosis dan nekrosis, yang bertanggung jawab pada penurunan motilitas spermatozoa. Mimikri antigenik diduga terjadi antara konstituen flagela spermatozoa, tubulin, dengan protein bakteri. Mimikri struktur molekul penjamu dengan protein mikroorganisma memiliki konsekuensi patogenetik. Infeksi yang terjadi dapat menginduksi terbentuknya antibodi dan sel T yang bereaksi terhadap konstituen bakteri dan juga mengenali komponen penjamu serta memediasi kerusakan secara imunologis. Untuk memverifikasi dilakukan "*Blast*" urutan asam amino tubulin dengan protein *E. coli (strain UTI89), M. morganii, U. urealyticum* serta *E. faecalis* dan didapatkan homologi linier signifikan dengan protein semua spesies bakteri tersebut (Gambar 2.7 dan Tabel 2.8). Karena itu spermatozoa manusia dapat berbagi epitop dengan antigen

dari spesies yang paling sering berkoloni pada saluran urogenital manusia. Dalam kasus infeksi atau kontaminasi, antigen ini dapat menginduksi respon antibodi, sehingga dapat terjadi reaksi silang dengan flagela spermatozoa, dengan akibat mengurangi motilitas spermatozoa (Moretti et al., 2009).

```
GENE ID: 3992625 ftsZ | cell division protein FtsZ [Escherichia coli UTI89]

Identities = 18/81 (22%), Positives = 35/81 (43%), Gaps = 10/81 (12%)

Query  171  TVVEPYN---------ATLSVHQLVENTDETYCIDNEALYDICFRTLRLTTPTYGDLNHL  221
            V +P+N          A   + +L ++ D    I N+ L  +  R + L    +G  N +
Sbjct  130  VVTKPFNFEGKKRMAFAEQGITELSKHVDSLITIPNDKLLKVLGRGISLLD-AFGAANDV  188

Query  222  VSGTMECVTTCLRFPGQLNAD  242
            + G ++ +    +  PG +N D
Sbjct  189  LKGAVQGIAELITRPGLMNVD  209

pir||A82895  S-adenosylmethionine synthetase UU412 [imported] - Ureaplasma
urealyticum. Length=376

Identities = 22/74 (29%), Positives = 37/74 (50%), Gaps = 14/74 (18%)

Query  328  NKNSSYFVEWIPNNVKTAV----CDI-------PPRGLKMAV-TFIGNSTAIQELFKRIS  375
            ++++SYF  WI  NV  A     C+I        P+ + M V TF  N    +++F+ I+
Sbjct  264  DRSASYFARWIAKNVVAAKLAKQCEIQLAFAIGEPQPVAMFVNTFKTNLVDEKKIFEAIN  323

Query  376  EQFTAMFRRKAFLH  389
            + F   F  K F++
Sbjct  324  KSFN--FDIKTFIN  335

GENE ID: 1200064 EF1162 | helicase, putative [Enterococcus faecalis V583]
(10 or fewer PubMed links)

Identities = 25/83 (30%), Positives = 35/83 (42%), Gaps = 11/83 (13%)

Query  135  GTGSGMGTLL--ISKIREEYPDRIMNTFSVVPSPKVSDTVVEPYNATLSVHQLVENTDET  192
            GTG  M TL   +  I EE  +RI    +   + +V++  V+          L E  +T
Sbjct  220  GTGKTMSTLFPAMKAIGEEEGERIFYLTAKTITRQVAEDAVKA---------LSEKQAQT  270

Query  193  YCIDNEALYDICFRTLRLTTPTY  215
              I   A   ICF T R  TP +
Sbjct  271  KSITLTAKDKICFLTERNCTPEH  293

emb|CAF18337.1|  hypothetical protein [Morganella morganii subsp. morganii]
Length=513

Identities = 12/37 (32%), Positives = 16/37 (43%), Gaps = 0/37 (0%)

Query  206  RTLRLTTPTYGDLNHLVSGTMECVTTCLRFPGQLNAD  242
            R  R+  PTY +LN L       +  C+   G L  D
Sbjct  208  RFHRVKAPTYDELNTLAHTLSHRIARCMEKRGILERD  244
```

***Gambar 6.3 Alignment* antara *β-tubulin* manusia dengan urutan asam amino dari protein spesies bakteri yang berbeda.**

Ketika dua protein tersusun dengan setidaknya lima urutan asam amino yang identik (atau dengan sifat kimia yang sama), mereka dianggap homolog. "*Query*": urutan asam amino tubulin; "*Subject*": urutan asam

amino protein bakteri; "Angka" dalam urutan mewakili posisi awal dan akhir asam amino; "+" menunjukkan bahwa asam amino yang selaras berbeda, meskipun, dari sudut pandang antigenik, mereka adalah sama; "*Identities"* merupakan persentase asam amino identik dalam dua urutan yang dibandingkan; "*Positives*" menunjukkan persentase asam amino yang berbagi perilaku yang sama dari sudut pandang antigenik; "*Gap"* berarti jumlah interval kosong pada homologi linear antara dua sekuen homolog (Moretti et al., 2009).

Tabel 6.2 Protein dari beberapa spesies bakteri yang menunjukkan homologi paling signifikan dengan β-tubulin manusia

Gene	Protein and species	(Bits)	E Value
ref|YP_539145.1|	Cell division protein FtsZ [*Escherichia coli*...	30.8	0.21
pir|A82895	S-adenosylmethionine synthetase UU412 [*U. urealyticum*]	27.3	2.0
ref|NP_814892.1|	Helicase, putative [*Enterococcus faecalis* V5...	26.6	3.6
emb|CAF18337.1|	Hypothetical protein [*Morganella morganii* subspecies...	23.9	0.48

(Moretti et al., 2009).

SISTEM IMUN VAGINA DAN SERVIK UTERI

Vagina sebagai tempat yang berupa mukosa menyediakan lingkungan yang menyatukan peran ganda dan kadang bertentangan yakni reproduksi dan pertahanan. Luas permukaan mukosa vagina berkisar 65-108 cm2, dan dilapisi oleh beberapa lapisan sel epitel skuamosa non keratin, yang memberikan penghalang fisik terhadap masuknya patogen pada saluran reproduksi bawah. Selain itu, vagina menopang populasi bakteri komensal yang mendukung fungsi utamanya (MD, 2008; Wirth, 2007).

Vagina mempunyai mekanisme pertahanan terhadap bakteri patogen melalui: mukus mukosa, siklus menstruasi, sekresi bioaktif reproduksi, pH yang rendah, dan produk dari metabolisme bakteri komensal. Epitel vagina mempunyai sistem kanal interselular yang menyediakan mekanisme migrasi makromolekul, cairan dan sel dari basal lamina vagina ke lumen vagina. Basal lamina vagina mengandung makrofag, sel langerhans, eosinofil, limfosit, sel plasma dan sel mast. Makrofag, sel langerhan dan limfosit dapat bermigrasi ke dalam intraepithelial (Moraes & Taketomi, 2000; Todar, 2016).

Sebagai penjaga dari sistem imun bawaan, sel epitel vagina mengekspresikan *toll-like receptors* (TLR) 2, 3, 5, dan 6. Stimulasi TLR meninbulkan respon imun bawaan termasuk produksi sitokin proinflamasi. Sel epitel vagina primer sensitif terhadap poli (I:C), agonis TLR3 virus, yang menginduksi upregulasi IL-1b, IL-6, IL-8, dan MCP-1 yang kuat. TNFa disekresikan untuk menanggapi rangsangan senyawa LPS mikroba (TLR4) dan peptidoglikan (TLR2). Sampai saat ini vagina dan perannya dalam pertahanan

imun bawaan masih relatif kurang dipelajari dengan mayoritas percobaan yang dilakukan masih menggunakan sel line dibanding menggunakan isolat primer (Hickey et al., 2011; MD, 2008; Wirth, 2007).

Epitel yang melapisi kanal endoservik adalah kolumnar, daerah ini banyak mengandung kelenjar yang mensekresi musin. Lapisan endometrium uterus adalah epitel kelenjar sangat khusus yang mengalami perubahan struktural dramatis selama siklus menstruasi dan kehamilan. Mukus terdiri dari 2 macam, yakni 1) Mukus yang terkait dengan membran (MUC1,3A, 3B, 4, 11-13, 15-17 dan 20) dan 2) Mukus yang disekresikan yang terdiri dari a) bentuk gel besar (MUC2, 3AC, 5B, 6 dan 19), serta b) Mukus kecil yang larut (MUC 7 dan 9) (MD, 2008; Wirth, 2007).

TEKNOLOGI BIOINFORMATIKA IMUNOLOGI

Teknologi bioinformatika memiliki peran yang sangat penting dalam bidang kesehatan, antara lain (Anas, Aulani'am, et al., 2017; Anas, Utomo, et al., 2016; He et al., 2019; Johansson et al., 2001; Marth et al., 2014; Miatmoko et al., 2023; Santoso et al., 2016; Shetty et al., 2016; Widodo et al., 2014; Wilkins et al., 1999; Xu et al., 2010; W. Zhang et al., 2011):

1. Membantu penelitian genetika dan genomika

   Bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data genetik dan genomik yang sangat besar, yang dihasilkan dari berbagai eksperimen biologi molekuler. Data ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi gen dan protein yang terlibat dalam penyakit, serta untuk memahami bagaimana penyakit berkembang.

2. Membantu diagnosis dan pengobatan penyakit

   Teknologi bioinformatika dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit lebih awal, untuk memantau respons terhadap pengobatan, dan untuk mengembangkan terapi yang ditargetkan pada individu tertentu dengan lebih akurat dan efektif. Teknologi ini dapat memantau penyebaran penyakit, untuk mengembangkan strategi pencegahan, dan untuk meningkatkan kualitas hidup orang-orang yang hidup dengan penyakit kronis.

Beberapa contoh penerapan teknologi bioinformatika di bidang kesehatan:

a. Identifikasi gen dan protein yang terlibat dalam penyakit

   Bioinformatika telah digunakan untuk mengidentifikasi gen

dan protein yang terlibat dalam berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit jantung, dan diabetes.

b. Pengembangan vaksin dan terapi gen

Bioinformatika telah digunakan untuk mengembangkan vaksin dan terapi gen untuk berbagai penyakit.

b. Pengembangan alat diagnostik dan terapi baru

Bioinformatika telah digunakan untuk mengembangkan alat diagnostik dan terapi baru untuk berbagai penyakit.

Bidang kesehatan termasuk imunitas, salah satu diantaranya imunitas reproduksi yang terkait dengan infertilitas yaitu imunitas yang terkait dengan kesuburan, antara lain digunakan untuk:

1. Identifikasi gen dan protein yang terlibat dalam imunitas reproduksi

   Teknik bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data genomik dan proteomik untuk mengidentifikasi gen dan protein yang terlibat dalam imunitas reproduksi. Prediksi ini dapat digunakan untuk mengembangkan vaksin dan terapi baru untuk infertilitas.

2. Pengembangan terapi baru untuk infertilitas

   Teknik bioinformatika/insilico dapat digunakan untuk mengembangkan terapi baru untuk infertilitas. Beberapa contoh terapi baru untuk infertilitas yang dikembangkan menggunakan teknik bioinformatika/insilico antara lain:

   - Vaksin untuk mencegah infeksi bakteri yang dapat menyebabkan infertilitas
   - Terapi gen untuk menghambat respons imun yang merusak sel-sel reproduksi
   - Imunoterapi untuk meningkatkan respons imun terhadap infeksi atau penyakit yang dapat menyebabkan infertilitas

Teknik bioinformatika/insilico memiliki potensi untuk memberikan kontribusi yang signifikan dalam penelitian dan pengembangan terapi baru untuk infertilitas. Kemampuan

teknologi bioinformatika dapat digunakan untuk memperkirakan kejadian imunitas dengan berbagai cara, antara lain (Anas, Utomo, et al., 2016; He et al., 2019; Marth et al., 2014; Miatmoko et al., 2023; Widodo et al., 2014; Wilkins et al., 1999; Xu et al., 2010; Yao et al., 2013; W. Zhang et al., 2011; Y. Zhang, 2008):

a. Menganalisis data seroprevalensi

   Data seroprevalensi adalah data yang menunjukkan proporsi populasi yang memiliki antibodi terhadap suatu patogen. Data ini dapat diperoleh dari survei serologi, yang merupakan tes darah yang digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap patogen tertentu.

   Teknologi bioinformatika dapat digunakan untuk menganalisis data seroprevalensi untuk memperkirakan tingkat kejadian imunitas terhadap suatu patogen. Misalnya, data seroprevalensi dapat digunakan untuk memperkirakan berapa banyak orang yang telah terinfeksi COVID-19.

b. Menggunakan model matematika

   Model matematika dapat digunakan untuk memperkirakan kejadian imunitas berdasarkan data seroprevalensi, data epidemiologi, dan data lainnya.

c. Menggunakan data genomik

   Data genomik dapat digunakan untuk memperkirakan kejadian imunitas berdasarkan keberadaan gen tertentu yang terkait dengan respons imun. Misalnya, data genomik dapat digunakan untuk memperkirakan berapa banyak orang yang memiliki gen yang meningkatkan risiko terinfeksi COVID-19. Teknologi ini dapat digunakan untuk memberikan informasi yang lebih akurat dan komprehensif tentang tingkat kejadian imunitas di populasi, serta untuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian imunitas.

8.1 Homologi.

Suatu protein diketahui terlibat dalam respons imun, homologi dapat digunakan untuk mengidentifikasi protein lain yang memiliki

struktur dan fungsi yang serupa. Pemodelan struktur senyawa dapat digunakan untuk memahami bagaimana suatu senyawa berinteraksi dengan sel dan molekul lain dalam respons imun (Anas, Utomo, et al., 2016; He et al., 2019; Marth et al., 2014; Widodo et al., 2014; Wilkins et al., 1999; W. Zhang et al., 2011). Pemodelan tersebut dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana suatu obat akan berinteraksi dengan reseptor sel kekebalan tubuh.

Berikut adalah beberapa contoh penerapan homologi dan pemodelan struktur senyawa di bidang imunologi:

- Identifikasi molekul baru yang terlibat dalam respons imun. Homologi telah digunakan untuk mengidentifikasi molekul baru yang terlibat dalam berbagai proses imunologi, termasuk respons imun adaptif, respons imun innate, dan autoimunitas.
- Pemodelan struktur senyawa telah digunakan untuk memprediksi bagaimana antigen berinteraksi dengan reseptor sel B. Homologi dan pemodelan struktur senyawa telah digunakan untuk mengembangkan obat-obatan baru untuk berbagai penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh, termasuk kanker, infeksi, dan alergi.

8.2 Antigenisitas

Antigenisitas adalah kemampuan suatu zat untuk memicu respons imun. Zat yang memiliki antigenisitas disebut antigen. Antigen dapat berupa molekul besar, seperti protein, polisakarida, atau lipid, atau molekul kecil, seperti hapten (Anas, 2018; Anas, Prawiro, et al., 2016; Anas, Wiyasa, et al., 2016; Bambini & Rappuoli, 2009; Bronson et al., 1984; Clarke, 2009; Kolaskar & Tongaonkar, 1990; McKean, 2004; Moraes & Taketomi, 2000).

Antigen memiliki beberapa karakteristik yang dapat mempengaruhi antigenisitasnya, yaitu:

- Ukuran: Antigen yang lebih besar cenderung lebih imunogenik daripada antigen yang lebih kecil.
- Struktur: Antigen yang memiliki struktur kompleks cenderung lebih imunogenik daripada antigen yang memiliki struktur

sederhana.

- Ketersediaan: Antigen yang tersedia dalam jumlah yang cukup akan lebih mudah memicu respons imun.

8.3 Peta Epitope

Epitope adalah bagian dari antigen yang berikatan dengan reseptor sel kekebalan tubuh. Peta epitope adalah representasi grafis dari lokasi epitope pada antigen. Peta epitope dapat digunakan untuk memahami bagaimana antigen berinteraksi dengan sel kekebalan tubuh.

Peta epitope dapat dibuat dengan menggunakan berbagai teknik, termasuk (Alberts et al., 2017; Anas, Prawiro, et al., 2017; Anas, Utomo, et al., 2016; Bambini & Rappuoli, 2009; Johansson et al., 2001; Kolaskar & Tongaonkar, 1990; Liang et al., 2009; Orengo et al., 1997; Prabha et al., 2011; Anas, 2019):

- Analisis struktural: Teknik ini menggunakan informasi struktural dari antigen untuk memprediksi lokasi epitope.
- Elektroforesis imunokromatografi: Teknik ini menggunakan antibodi untuk mengikat epitope pada antigen.
- Sintesis oligonukleotida: Teknik ini menggunakan oligonukleotida untuk mensintesis epitope sintetis.

8.4 Kesamaan Molekul

Kesamaan molekul adalah kemiripan struktur dan fungsi antara dua atau lebih molekul. Kesamaan molekul dapat digunakan untuk mengidentifikasi molekul yang memiliki potensi untuk berinteraksi satu sama lain.

Kesamaan molekul dapat diukur dengan berbagai teknik, termasuk:

- Homologi: Homologi adalah kesamaan struktur dan fungsi yang disebabkan oleh evolusi bersama.
- Similitas: Simetri adalah kesamaan struktur yang tidak disebabkan oleh evolusi bersama.

Kesamaan molekul dapat digunakan untuk berbagai tujuan, termasuk:

- Identifikasi molekul baru: Kesamaan molekul dapat digunakan untuk mengidentifikasi molekul baru yang memiliki struktur atau fungsi yang serupa dengan molekul yang sudah diketahui.
- Pemprediksian interaksi molekul: Kesamaan molekul dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana dua molekul akan berinteraksi satu sama lain.

Pengembangan obat-obatan baru: Kesamaan molekul dapat digunakan untuk mengembangkan obat-obatan baru yang menargetkan molekul tertentu (Anas, Utomo, et al., 2016; Bambini & Rappuoli, 2009; He et al., 2019; Marth et al., 2014).

8.5 Penerapan Antigenisitas, Peta Epitope, dan Kesamaan Molekul dalam Bidang Imunologi

Antigenisitas, peta epitope, dan kesamaan molekul adalah konsep-konsep penting dalam bidang imunologi. Konsep-konsep ini dapat digunakan untuk memahami respons imun dan mengembangkan terapi baru untuk berbagai penyakit yang melibatkan sistem kekebalan tubuh.

Berikut adalah beberapa contoh penerapan antigenisitas, peta epitope, dan kesamaan molekul dalam bidang imunologi:

Pengembangan vaksin: Antigenisitas adalah salah satu faktor yang penting dalam pengembangan vaksin. Antigen yang dipilih untuk vaksin harus memiliki antigenisitas yang tinggi agar dapat memicu respons imun yang kuat. Peta epitope dapat digunakan untuk mengidentifikasi antigen yang memiliki antigenisitas tinggi (Gorai et al., 2022).

Pengembangan terapi kanker: Peta epitope dapat digunakan untuk mengidentifikasi antigen yang unik untuk sel kanker. Terapi kanker yang menargetkan antigen ini dapat membantu membunuh sel kanker tanpa merusak sel normal (He et al., 2019).

Pengembangan terapi alergi: Kesamaan molekul dapat digunakan untuk mengidentifikasi alergen yang menyebabkan

alergi. Terapi alergi yang menargetkan alergen ini dapat membantu mengurangi gejala alergi (Marth et al., 2014).

Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan, diduga terdapat hubungan antara infeksi bakteri dengan penurunan kualitas spermatozoa. Infeksi bakteri dapat menginduksi respon imun humoral, termasuk pembentukan antibodi yang dapat bereaksi silang dengan antigen spermatozoa. Reaksi silang ini dapat menyebabkan kerusakan spermatozoa, salah satunya dengan menurunkan motilitas spermatozoa (Anas, 2018; Anas et al., 2018; Anas, Aulani'am, et al., 2017; Anas, Utomo, et al., 2016).

Berikut adalah beberapa contoh studi yang menunjukkan hubungan antara infeksi bakteri dan penurunan kualitas spermatozoa:

Studi Moretti et al., (2013) menunjukkan bahwa infeksi H. pylori strain CagA-positif dapat menyebabkan penurunan motilitas, vitalitas dan bentuk spermatozoa. Hal ini diduga terjadi karena adanya homologi linier parsial antara enzim manusia yang terlibat dalam glikolisis dan metabolisme oksidatif dengan peptida yang diekspresikan H. pylori. Studi Moretti et al., (2009) menunjukkan bahwa infeksi bakteri seperti E. coli, M. morganii, U. urealyticum dan E. faecalis dapat menyebabkan penurunan motilitas spermatozoa. Hal ini diduga terjadi karena adanya homologi linier signifikan antara tubulin, konstituen flagela spermatozoa, dengan protein bakteri tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Admin. (2021). *Pemkab Pasuruan Usulkan 1.016.774 Warga Untuk Disuntik Vaksin Covid-19 | pasuruankab.go.id*. Pemerintah Kabupaten Pasuruan. https://www.pasuruankab.go.id/isiberita/pemkab-pasuruan-usulkan-1-016-774-warga-untuk-disuntik-vaksin-covid-19

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2017). Molecular Biology of the Cell. In *Molecular Biology of the Cell* (4th editio). Garland Science. https://doi.org/10.1201/9781315735368

Anas, M. (2018). *Infeksi Spermatozoa dan Karakteristik Staphylococcus aureus* (Issue May). UMSurabaya Publishing. https://www.researchgate.net/publication/351638689

Anas, M. (2019). *Metoda Pengukuran Respon Imun dan Aplikasi dalam Infertilitas*. UMSurabaya Publishing. https://www.researchgate.net/publication/337049018_Metoda_Pengukuran_Respon_Imun_dan_Aplikasi_dalam_Infertilitas

Anas, M., Aulani'am, A., Wiyasa, I., Sardjono, T. W., & Prawiro, S. R. (2017). Cross-reaction Between Staphylococcus aureus Protein and Human Sperm Protein at Female of Infertile Couple with Nonspecific Vaginitis. *1st International Conference on One Health Malang*. http://intsemfkh.ub.ac.id/

Anas, M., Aulanni'am, A., Wiyasa, I. W. A., Sardjono, T. W., & Sumarno. (2018). Differences in Response of Staphylococcus aureus Protein to Serum IgG and Secretion of Uterine Cervical s-IgA from Fertile and Infertile Couples Women with Non-Specific Vaginitis. *Advanced Science Letters*, *23*(12), 12652–12655.

https://doi.org/10.1166/asl.2017.10838

Anas, M., Prawiro, S. R., Aulani'am, A., Wiyasa, I., & Sardjono, T. W. (2017). *PENGARUH INFEKSI Staphylococcus aureus PADA WANITA DENGAN VAGINITIS NON-SPESIFIK TERHADAP TERJADINYA INFERTILITAS MELALUI REAKSI SILANG ANTARA S-IGA DENGAN SPERMATOZOA*. Universitas Muhammadiyah Surabaya.

Anas, M., Prawiro, S. R., Aulanni'am, A., Wiyasa, I. W. A., & Sardjono, T. W. (2016, November 27). Local Humoral Adaptive Immune Response Influence on the Occurrence of Infertility in Women Infertile Couple with Non-Specific Vaginitis due to Cross Reaction between Staphylococcus aureus and Spermatozoa. *Temu Ilmiah Nasional Dan Rapat Kerja KIBI*.

Anas, M., Utomo, D. H., Widjajanto, E., Sumarno, Aulani'am, & Wiyasa, I. W. A. (2016). Molecular modeling for revealing cross-reaction antibody with Staphylococcus aureus and human spermatozoa protein. *International Journal of ChemTech Research*, *9*(1), 233–239. http://www.sphinxsai.com/2016/ch_vol9_no1/2/(233-239)V9N1CT.pdf

Anas, M., Wiyasa, I. W. A., Riyanto, S., Sardjono, T. W., Aulani'am, A., & Prawiro, S. R. (2016). Microorganism spectrum of nonspecific vaginitis in women of infertile couples recognized by s-IgA uterine cervix secretion. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, *5*(6), 467–470. https://doi.org/10.1016/j.apjr.2016.10.007

Ata, A., Türütoğlu, H., Kale, M., Gülay, M. Ş., & Pehlivanoğlu, F. (2010). Microbial flora of normal and abnormal cervical mucous discharge associated with reproductive performance of cows and heifers in estrus. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *23*(8), 1007–1012. https://doi.org/10.5713/ajas.2010.90645

Bambini, S., & Rappuoli, R. (2009). The use of genomics in microbial vaccine development. *Drug Discovery Today*, *14*(5), 252. https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2008.12.007

Baratawidjaja KG, & Rengganis I. (2014). Imunologi Infeksi. In *Imunologi Dasar* (Edisi ke, pp. 363–406). Balai Penerbit FKUI.

Bronson, R., Cooper, G., & Rosenfeld, D. (1984). Sperm antibodies: Their role in infertility. *Fertility and Sterility*, *42*(2), 171–183. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)48009-x

Chothia, C. (1992). One thousand families for the molecular biologist. *Nature*, *357*(6379), 543–544. https://doi.org/10.1038/357543a0

Clarke, G. N. (2009). Etiology of sperm immunity in women. *Fertility and Sterility*, *91*(2), 639–643. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.045

Clarke, G. N. (2016). ASA in the female. *Immune Infertility: Impact of Immune Reactions on Human Fertility, Second Edition*, 161–171. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_10

Delunardo, F., Scalzi, V., Capozzi, A., Camerini, S., Misasi, R., Pierdominici, M., Pendolino, M., Crescenzi, M., Sorice, M., Valesini, G., Ortona, E., & Alessandri, C. (2013). Streptococcal-vimentin cross-reactive antibodies induce microvascular cardiac endothelial proinflammatory phenotype in rheumatic heart disease. *Clinical and Experimental Immunology*, *173*(3), 419–429. https://doi.org/10.1111/cei.12135

Dhillon, B. K., Smith, M., Baghela, A., Lee, A. H. Y., & Hancock, R. E. W. (2020). Systems Biology Approaches to Understanding the Human Immune System. *Frontiers in Immunology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01683

Dimitrova, D., Kalaydjiev, S., Mendizova, A., Piryova, E., & Nakov, L. (2005). Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis. *Fertility and Sterility*, *84*(5), 1533–1535.https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.041

Fadli, dr. R. (2019). *Ketahui Penyebab Munculnya Alergi pada Anak*. 19 Juni 2019. https://www.halodoc.com/artikel/penyebab-munculnya-alergi-pada-anak

Friedland, R. P. (2015). Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, *45*(2), 349–362. https://doi.org/10.3233/JAD-142841

Gorai, S., Das, N. C., Gupta, P. S. Sen, Panda, S. K., Rana, M. K., & Mukherjee, S. (2022). Designing efficient multi-epitope peptide-based vaccine by targeting the antioxidant thioredoxin of bancroftian filarial parasite. *Infection, Genetics and Evolution*, *98*, 105237.

He, Q., Liu, Z., Liu, Z., Lai, Y., Zhou, X., & Weng, J. (2019). TCR-like antibodies in cancer immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology*, *12*(1). https://doi.org/10.1186/S13045-019-0788-4

Hickey, D. K., Patel, M. V., Fahey, J. V., & Wira, C. R. (2011). Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: Stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. *Journal of Reproductive Immunology*, *88*(2), 185–194. https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.005

Johansson, E. L., Wassén, L., Holmgren, J., Jertborn, M., & Rudin, A. (2001). Nasal and vaginal vaccinations have differential effects on antibody responses in vaginal and cervical secretions in humans. *Infection and Immunity*, *69*(12), 7481–7486. https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7481-7486.2001

Kaur, S., & Prabha, V. (2012). Infertility as a Consequence of Spermagglutinating Staphylococcus aureus Colonization in Genital Tract of Female Mice. *PLoS ONE*, *7*(12), e52325. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052325

Kolaskar, A. S., & Tongaonkar, P. C. (1990). A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens. *FEBS Letters*, *276*(1–2), 172–174. https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80535-Q

Kringelum, J. V., Lundegaard, C., Lund, O., & Nielsen, M. (2012). Reliable B Cell Epitope Predictions: Impacts of Method Development and Improved Benchmarking. *PLoS Computational Biology*, *8*(12). https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002829

Kringelum, J. V., Nielsen, M., Padkjær, S. B., & Lund, O. (2013). Structural analysis of B-cell epitopes in antibody: Protein complexes. *Molecular Immunology*, *53*(1–2), 24–34. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.06.001

Kurpisz, M., Clark, G. F., Mahony, M., Anderson, T. L., & Alexander, N. J. (1989). Mouse monoclonal antibodies against human sperm: evidence for immunodominant glycosylated antigenic sites. *Clinical and Experimental Immunology*, *78*(2), 250–255. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1534658&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Liang, S., Zheng, D., Zhang, C., & Zacharias, M. (2009). Prediction of antigenic epitopes on protein surfaces by consensus scoring. *BMC Bioinformatics*, *10*(1), 302. https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-302

Liljeroos, L., Malito, E., Ferlenghi, I., & Bottomley, M. J. (2015). Structural and Computational Biology in the Design of Immunogenic Vaccine Antigens. *Journal of Immunology Research*, *2015*. https://doi.org/10.1155/2015/156241

Lu, J. C., Huang, Y. F., & Lu, N. Q. (2008). Antisperm immunity and infertility. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 4, Issue 1, pp. 113–126). https://doi.org/10.1586/1744666X.4.1.113

Marth, K., Focke-Tejkl, M., Lupinek, C., Valenta, R., & Niederberger, V. (2014). Allergen Peptides, Recombinant Allergens and Hypoallergens for Allergen-Specific Immunotherapy. *Current Treatment Options in Allergy*, *1*(1), 91. https://doi.org/10.1007/S40521-013-0006-5

McKean, D. (2004). Fundamental Immunology. In *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* (Vol. 92, Issue 3). Lippincott Williams & Wilkins. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61579-7

MD, P. K. K. H. (2008). Genitourinary Immune Defense. In *Sexually Transmitted Diseases* (4th Ed., pp. 271–288). McGraw Hill. file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf

Miatmoko, A., Asmoro, F. H., Azhari, A. A., Rosita, N., & Huang, C. S. (2023). The effect of 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane (DOTAP) Addition on the physical characteristics of β-ionone liposomes. *Scientific Reports*, *13*(1). https://doi.org/10.1038/S41598-023-31560-5

Moraes, P. S. A., & Taketomi, E. A. (2000). Allergic vulvovaginitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, *85*(4), 253–262. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62527-6

Moretti, E., Capitani, S., Figura, N., Pammolli, A., Federico, M. G., Giannerini, V., & Collodel, G. (2009). The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *26*(1), 47–56. https://doi.org/10.1007/s10815-008-9283-5

Moretti, E., Collodel, G., Mazzi, L., Campagna, M. S., & Figura, N. (2013). CagA-positive helicobacter pylori infection and reduced sperm motility, vitality, and normal morphology. *Disease Markers*, *35*(4), 229–234. https://doi.org/10.1155/2013/919174

Oladipo, E. K., Akindiya, O. E., Oluwasanya, G. J., Akanbi, G. M., Olufemi, S. E., Adediran, D. A., Bamigboye, F. O., Aremu, R. O., Kolapo, K. T., Oluwasegun, J. A., Awobiyi, H. O., Jimah, E. M., Irewolede, B. A., Folakanmi, E. O., Olubodun, O. A., Akintibubo, S. A., Odunlami, F. D., Ojo, T. O., Akinro, O. P., … Babalola, M. O. (2023). Bioinformatics analysis of structural protein to approach a vaccine candidate against Vibrio cholerae infection. *Immunogenetics*, *75*(2), 99–114. https://doi.org/10.1007/s00251-022-01282-5

Orengo, C. A., Michie, A. D., Jones, S., Jones, D. T., Swindells, M. B., & Thornton, J. M. (1997). CATH – a hierarchic classification of protein domain structures. *Structure*, *5*(8), 1093–1109. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(97)00260-8

Ponomarenko, J. V., & Bourne, P. E. (2007). Antibody-protein interactions: Benchmark datasets and prediction tools evaluation. *BMC Structural Biology*, *7*(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/1472-6807-7-64

Prabha, V. (2014). Association of Antisperm Antibodies with Bacterial Infection: An Insight to Infertility. *Andrology & Gynecology: Current Research*, *02*(01). https://doi.org/10.4172/2327-4360.1000118

Prabha, V., Chaudhary, N., & Kaur, S. (2011). Molecular mimicry between spermatozoa and bacteria. *Journal of Urology*, *186*(6), 2442–2447. https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.084

Prabha, V., & Vander, H. (2012). Molecular similarities between spermatozoa and bacteria : A fluorescent microscopy study. *Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology, Mendez-Vilas, Formatex Research Center, Spain*, 112–118.

Santoso, B., Haqqi, M., Da'i, M., Hanwar, D., & Suhendi, A. (2016). KEMAMPUAN INTERAKSI 3D TURUNAN ZERUMBON DENGAN PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE 1B (PTP1B). *Current Challenges in Drug Use and Development Tantangan Terkini Perkembangan Obat Dan Aplikasi Klinik*. https://www.researchgate.net/publication/302951108_KEMAMPUAN_INTERAKSI_3D_TURUNAN_ZERUMBON_DENGAN_PROTEIN_TYROSINE_PHOSPHATASE_1B_PTP1B

Shetty, J., Sherman, N. E., & Herr, J. C. (2016). Methods of analysis of sperm antigens related to fertility. *Immune Infertility: Impact of Immune Reactions on Human Fertility, Second Edition*, 23–47. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40788-3_2

Todar, K. (2016). *Todar's Onine Textbook of Bacteriology*. http://textbookofbacteriology.net/pathogenesis8.html

Van Regenmortel, M. H. V. (2001). Antigenicity and immunogenicity of synthetic peptides. *Biologicals*, *29*(3–4), 209–213. https://doi.org/10.1006/biol.2001.0308

Van Schilfgaarde, M., Van Ulsen, P., Eijk, P., Brand, M., Stam, M., Kouame, J., Van Alphen, L., & Dankert, J. (2000). Characterization of adherence of nontypeable Haemophilus influenzae to human epithelial cells. *Infection and Immunity*, *68*(8), 4658–4665. https://doi.org/10.1128/IAI.68.8.4658-4665.2000

Widodo, Utomo, D. H., Ichsan, M., & Putri, J. F. (2014). *Molecular Modeling Theory, Homology Modeling, Threading Modeling, De Novo Modeling, DNA Modeling, 2D/3D Compound Design and Propeities,3D Visualization for Publication*. Indonesian Institute of Bioinformatics.

Wilkins, M. R., Gasteiger, E., Bairoch, A., Sanchez, J. C., Williams, K. L., Appel, R. D., & Hochstrasser, D. F. (1999). Protein identification and analysis tools in the ExPASy server. In *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* (Vol. 112). Springer. https://doi.org/10.1385/1-59259-584-7:531

Wirth, M. (2007). Immunology of the genital tract A review. In *Immunology* (p. 513). lmu.

Xu, W., Zhang, X., Chen, W., Fok, K. L., Rowlands, D. K., Chui, Y. L., & Chan, H. C. (2010). Immunization with Bin1b decreases sperm motility with compromised fertility in rats. *Fertility and Sterility*, *93*(3), 958.e1. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.066

Yao, B., Zheng, D., Liang, S., & Zhang, C. (2013). Conformational B-Cell Epitope Prediction on Antigen Protein Structures: A Review of Current Algorithms and Comparison with Common Binding Site Prediction Methods. *PLoS ONE*, *8*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062249

Zhang, W., Xiong, Y., Zhao, M., Zou, H., Ye, X., & Liu, J. (2011). Prediction of conformational B-cell epitopes from 3D structures by random forests with a distance-based feature. *BMC Bioinformatics*, *12*(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-341

Zhang, Y. (2008). I-TASSER server for protein 3D structure prediction. *BMC Bioinformatics*, *9*(1), 40. https://doi.org/10.1186/1471-2105-9-40

RIWAYAT HIDUP

Muhammad Anas, putra kedua dari tujuh bersaudara dari Abah H. Mu'asan (alm) dan Ibu Hj. Siti Fatimah (alm), lahir di Dusun Jatisari Desa Jatirenggo Kecamatan Glagah Kabupaten Lamongan pada hari Ahad tanggal 05 Maret 1967. Pendidikan Sekolah Dasar ditempuh di Desa Kalimalang Kentong Glagah Lamongan dan Madrasah Ibtidaiyyah di Desa Wangen Glagah Lamongan tamat tahun 1980. Pendidikan Menengah Pertama dijalani di SMP Negeri 1 Kabupaten Lamongan, lulus tahun 1983. Pendidikan Menengah Atas diselesaikan di kota yang sama Kota Lamongan di SMPP Lamongan yang kemudian berganti nama menjadi SMA Negeri 2 Lamongan pada tahun 1986. Selanjutnya hijrah ke Surabaya untuk melanjutkan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, tamat pada tahun 1992. Sembari menyelesaikan pendidikan kedokteran, di waktu senggangnya dijalaninya dengan menjadi guru bidang studi fisika di SMP Bina Bangsa Siwalankerto Wonocolo Surabaya dan di SMP Bina Bangsa 2 Krembangan Jaya Surabaya serta guru bidang studi biologi di SMA Bina Bangsa Surabaya. Setelah menamatkan pendidikan kedokteran kemudian melaksanakan tugas sebagai dokter PTT di Desa Sambutan Kecamatan Samarinda Ilir Kotamadya Samarida Propinsi Kalimantan Timur sekaligus sebagai Dokter Perusahaan di perusahaan kayu PT. TYSP Palaran Samarinda sampai tahun 1997. Pada tahun 1998 menjalani pendidikan sebagai peserta didik PPDS1 di Departemen Obstetri Ginekologi RS Dr Sutomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan

lulus pada tahun 2002. Setelah menyelesaikan pendidikan spesialis, mengabdikan diri di RSI Hasanah Muhammadiyah Mojokerto dan menjadi dosen part time pada beberapa Akademi dan Sekolah Tinggi (Akademi Kebidanan YARSI Surabaya, Poltekes Majapahit Mojokerto, Stikes Majapahit Mojokerto, Akademi Keperawatan PPNI Mojokerto, Akademi Keperawatan Dian Husada Mojokerto, Akademi Kebidanan Sitti Khadijah Wonoayu Sidoarjo). Pada tahun 2012 menempuh pendidikan Diploma Imunologi di Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta dan pada tahun 2017 menyelesaikan pendidikan Doktoral di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Sambil menjalani pendidikan doktoral ikut mempersiapkan pendirian Fakultas Kedokteran UM*Surabaya* dan menjadi dosen di sana.

Buku keempat membahas teknologi bioinformatika atau insiliko dalam bidang Kesehatan terkait dengan imunitas yang berperan di bidang reproduksi. Protein merupakan unsur tubuh yang banyak peran dalam imunitas. Teknologi bionformatika dapat memodelkan unsur protein sehingga bisa dievaluasi interaksinya dengan unsur protein yang lain. Beberapa jenis pemodelan protein diantaranya adalah homology modeling, threading atau fold recognition modelling, serta ab initio modelling. Evaluasi tingkat antigenisitas dari unsur protein serta identifikasi permukaan protein yang mempunyai spektrum derajat antigenisitas tertentu. Penilaian kesamaan molekul juga bisa dideteksi dengan teknologi bioinformatika untuk menunjukkan pengaruh substitusi antigenisitas unsur protein tertentu dengan unsur protein yang lain.

um publishing surabaya
Morality, Intellectuality, and Entrepreneurship
Jl. sutorejo no. 59 Mulyorejo Surabaya
Telp. (+62 87701798766)
Email: p3i@um-surabaya.ac.id
www.p3i.um-surabaya.ac.id

ISBN 978-623-433-160-8
9 786234 331608