

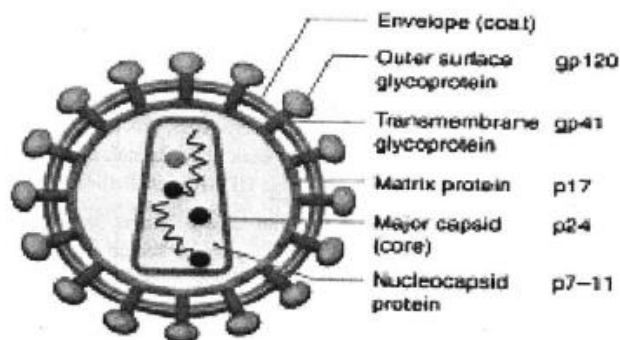
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV merupakan virus yang menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). AIDS adalah suatu kumpulan gejala berkurangnya kemampuan pertahanan diri yang disebabkan oleh masuknya HIV dalam tubuh seseorang. Orang dengan AIDS disingkat dengan ODHA (Moir dkk., 2008). HIV pertama kali dieksplorasi pada tahun 1981 dengan ditemukannya infeksi oportunistik dan limfadenopati pada homoseksual. HIV berhasil diisolasi pada tahun 1982 (Lipman dkk., 2003).

HIV merupakan retrovirus *human* limfotropik, termasuk famili yang ditularkan melalui hubungan seksual, pajanan darah yang terinfeksi, dan dari ibu kepada anaknya selama kehamilan, kelahiran, atau menyusui. Ada dua jenis HIV, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan penyebab umum ODHA secara luas, sedangkan HIV-2 lebih spesifik di daerah Afrika Barat (Kapoor & Padival, 2022). Berikut adalah struktur genetik HIV.



Gambar 1 Struktur Genetika HIV

Berdasarkan struktur gen yang terdapat pada HIV (Gambar 1) dapat dijelaskan proses infeksi HIV sebagai berikut

- Pertama terjadi interaksi HIV pada sel inang melalui *external envelope glycoprotein gp120* dan *gp41* dengan reseptor sel CD4 pada sel inang
- Glikoprotein (gp120) mengikat koreseptor chemokine receptor 5 (CCRS) atau CXCR4 bergantung jenis sel inang
- Terjadi fusi antara membran virus (envelope) dan membran sel
- Terjadi uncoating sehingga kapsid HIV masuk dalam sitoplasma sel
- Enzim reverse transcriptase mengintegrasikan materi genetik di dalam genom sel inang dan melakukan kopi RNA virus menjadi DNA virus
- DNA virus masuk ke nukleus, terjadi splicing DNA virus ke dalam DNA sel T oleh enzim integrase
- Nukleus sel menggunakan DNA virus sebagai template untuk membuat RNA membentuk virus baru.
- Materi genetik virus kemudian ditranskripsikan menjadi partikel virus baru yang dipotong-potong oleh enzim protease dan keluar dari sel yang terinfeksi dan menginfeksi sel yang lain

HIV menginfeksi limfosit T CD4<sup>+</sup> sehingga menyebabkan immunosupresi. Selain limfosit T CD4<sup>+</sup>, limfosit B, monosit, makrofag, dan sel-sel yang mengekspresikan reseptor CD4 dan koreseptor tersebut dapat terinfeksi HIV (Hanington dkk., 2008)

## 2.2. Glikoprotein (GP120)

Istilah 120 pada GP 120 merupakan informasi berat dari protein penyusun virus HIV. GP 120 merupakan protein yang memiliki berat 120 Kda. Protein tersebut terdiri dari lima domain protein yang terkonservasi (C1-C5) dan lima domain protein variabel (V1-V5) (Shao dkk., 2023). Domain yang terkonservasi berkontribusi pada inti gp120, sedangkan domain variabel (dan sejumlah situs glikosilasi yang terhubung dengan N) terletak di dekat permukaan molekul. Wilayah V1-V5 membentuk “loop” terbuka yang ditambatkan pada dasarnya oleh ikatan disulfida (Leonard dkk., 1990). Letak dari GP120 adalah di bagian luar dari virus HIV (Gambar 1). GP120 merupakan salah satu protein yang sulit dikristalkan secara keseluruhan. Namun beberapa tahun terakhir, bagian dari penyusun GP120 telah terkristalkan yang diglikosilasi, terikat pada CD4 dan tidak memiliki loop V1-V3 serta mengandung pemotongan pada ujung N dan C (Sen dkk., 2018).

Gp120 mengandung dua daerah berbeda. Domain bagian dalam yang terlibat dalam interaksi dengan gp41 dan pembentukan paku amplop trimerik, dan domain bagian luar yang membentuk sebagian besar permukaan paku yang terbuka dan mengalami glikosilasi berat. Pengikatan CD4 ke gp120 menyebabkan perubahan konformasi signifikan yang mengakibatkan pembentukan domain ketiga yang disebut lembaran penghubung. Domain ini terdiri dari dua pasang lembar-b anti-paralel yang menghubungkan domain bagian dalam dan luar, dan memainkan peran utama dalam berinteraksi dengan koreseptor virus (Jette dkk., 2021).

### 2.3. Pengembangan Vaksin Berbasis Peptida

Vaksinasi terbukti menjadi solusi efektif dalam upaya pencegahan berbagai penyakit menular yang mematikan (Bachler dkk., 2013). Dalam perkembangan awal, vaksin dikembangkan dalam bentuk mikroba patogen hidup yang dilemahkan atau diinaktivasi (virus, bakteri, dan lain lain) untuk induksi respons antigen spesifik yang melindungi inang terhadap serangan infeksi berikutnya. Berdasarkan patogen yang digunakan, formulasi vaksin tersebut dapat mengandung beberapa ratus protein. Namun, aktivasi respon imun biasanya bergantung pada sedikit protein terpilih dalam formulasi tersebut, sedangkan sebagian besar protein tidak diperlukan. Selain itu, protein tambahan ini dapat menyebabkan alergi dan/atau respons reaktogenik. Berdasarkan hal tersebut maka diperlukan penghilangan protein/bahan-bahan yang banyak tersebut dari formulasi vaksin. Alasan ini menyebabkan vaksin dikembangkan dalam bentuk subunit, dengan menggunakan protein tunggal atau beberapa protein mikroba di dalamnya formulasi vaksin untuk menginduksi imunitas protektif (Thomson dkk., 2011).

Penjelasan lebih lanjut terkait vaksin subunit adalah dalam protein tunggal virus mengandung ratusan epitop antigenik, yang sebagian besar mungkin tidak efektif dalam menginduksi respon imun. Hal ini telah menciptakan minat terhadap “vaksin peptida” yang hanya mengandung epitop yang mampu menginduksi respon imun yang dimediasi sel T dan sel B yang positif dan diinginkan (Sesardik, 1993). Panjang peptida yang digunakan dalam vaksin ini adalah 9-30 residu asam amino yang disintesis untuk membentuk

molekul peptida imunogenik yang mewakili epitop spesifik suatu antigen. Di satu sisi, karena epitop adalah penentu antigenik dalam protein yang lebih besar, peptida ini dianggap cukup untuk aktivasi respon seluler dan humoral yang sesuai (Li dkk., 2013), sekaligus menghilangkan respon alergi dan/atau reaktogenik. Selain itu, vaksin peptida dapat digunakan untuk induksi imunitas spektrum luas terhadap beberapa varian serologis (serovar) atau strain suatu patogen tertentu dengan memformulasi beberapa epitop immunodominant yang tidak bersebelahan dan/atau epitop yang disimpan di antara serovar/strain patogen yang berbeda. Di sisi lain, karena ukuran peptida yang relatif kecil, peptida tersebut sering kali bersifat imunogenik lemah dan oleh karena itu memerlukan molekul pembawa, untuk menambah stabilitas kimia dan bahan pembantu, untuk menginduksi respon imun yang kuat (Marintcheva., 2018).

#### **2.4. Pendekatan In Silico**

Pendekatan in silico menggunakan perangkat bioinformatika untuk memprediksi epitop peptida dari sekuen protein patogen. Epitop ini merupakan bagian kecil dari protein yang dikenali oleh sistem imun tubuh, khususnya sel T dan B . Istilah lain untuk prediksi vaksin peptida dengan metode komputasi adalah imunoinformatika. Imunoinformatika berkaitan dengan imunologi eksperimental dengan bantuan pengetahuan komputer (Tomar dan De, 2010). Basis data dan perangkat lunak berbasis imunologi siap dibuat masalah imunologi eksperimental jauh lebih mudah. Reverse Vaccinology adalah yang paling unik, di mana genom diidentifikasi sebagai patogen (Meunier et al.,

2016). sel B dan sel T epitop dapat diidentifikasi, disempurnakan dan divalidasi menggunakan server web. Sebelumnya, banyak studi perancangan obat dan vaksin in silico telah dilakukan untuk Demam Berdarah, Filaria, Pseudomonas, HIV, Malaria (Chauduri dkk., 2022). Kajian semacam ini dimulai dengan banyak epitop untuk menghasilkan satu potensi vaksin.