

**ANALISIS IN SILICO PROTEIN ALLERGEN *Anisakis* spp.: PERBANDINGAN STRUKTUR DAN POTENSI IMUNOGENISITASNYA****Septianto Wikan Nurhidayat**

Universitas Aisyiyah Yogyakarta

E-mail: [septiantowikannurhidayat@unisayogya.ac.id](mailto:septiantowikannurhidayat@unisayogya.ac.id)

## INFO ARTIKEL

**Riwayat Artikel:**

Received :15-01-2025

Revised :28-02-2025

Accepted :07-02-2025

**Keywords:** *Anisakis* spp., *Ani s 1*, *Ani s 3*, *in silico*, food allergy, bioinformatics.**DOI:** <https://doi.org/10.62335>**ABSTRACT**

*Anisakiasis is a zoonotic disease caused by infection with *Anisakis* spp., which can trigger allergic reactions through the *Ani s 1* and *Ani s 3* proteins. These proteins have an important role in the immune system, with *Ani s 1* containing a dominant epitope on the surface that is easily recognized by antibodies, while *Ani s 3* has a hidden epitope that influences the severity of the allergic reaction. This study uses a literature study method by analyzing the latest literature regarding allergies caused by *Anisakis* spp. as well as the application of *in silico* approaches for the identification of immunogenic epitopes. The study results show that bioinformatics techniques, such as IEDB and BepiPred, enable faster and more efficient epitope prediction, supporting the development of more specific diagnostic and immunotherapy methods. Utilization of *in silico* models can also help in developing vaccines or desensitization methods for individuals who are sensitive to this allergy. With the development of computing technology, the combination of experimental approaches and bioinformatics has become an effective strategy for understanding and managing allergies caused by *Anisakis* spp., as well as improving food safety and public health.*

**ABSTRAK**

Anisakiasis adalah penyakit zoonosis akibat infeksi *Anisakis* spp., yang dapat memicu reaksi alergi melalui protein *Ani s 1* dan *Ani s 3*. Protein ini memiliki peran penting dalam sistem imun, dengan *Ani s 1* mengandung epitop dominan di permukaan yang mudah dikenali antibodi, sedangkan *Ani s 3* memiliki epitop tersembunyi yang memengaruhi tingkat keparahan reaksi alergi. Studi ini menggunakan metode studi pustaka dengan menganalisis literatur terbaru mengenai alergi akibat *Anisakis* spp. serta penerapan

pendekatan *in silico* untuk identifikasi epitop imunogenik. Hasil kajian menunjukkan bahwa teknik bioinformatika, seperti IEDB dan BepiPred, memungkinkan prediksi epitop yang lebih cepat dan efisien, mendukung pengembangan metode diagnostik dan imunoterapi yang lebih spesifik. Pemanfaatan model *in silico* juga dapat membantu dalam pengembangan vaksin atau metode desensitisasi bagi individu yang sensitif terhadap alergi ini. Dengan semakin berkembangnya teknologi komputasi, kombinasi pendekatan eksperimental dan bioinformatika menjadi strategi yang efektif untuk memahami dan mengelola alergi akibat *Anisakis* spp., serta meningkatkan keamanan pangan dan kesehatan masyarakat.

## PENDAHULUAN

*Anisakis* spp. merupakan genus nematoda parasit yang sering ditemukan pada ikan dan makanan laut lainnya dan dapat menyebabkan infeksi zoonosis pada manusia. Infeksi ini dikenal sebagai anisakiasis, yang terutama terjadi akibat konsumsi ikan mentah atau setengah matang yang terkontaminasi larva parasit tersebut (Hochberg & Hamer, 2019). Dalam beberapa dekade terakhir, anisakiasis semakin menjadi perhatian global, terutama di negara-negara dengan tingkat konsumsi makanan laut mentah yang tinggi seperti Jepang, Korea, Spanyol, dan beberapa wilayah di Amerika Selatan, di mana peningkatan kasus infeksi dilaporkan secara signifikan (Aibinu et al., 2021; Mattiucci & Fazii, 2022). Gejala anisakiasis bervariasi dari ringan hingga berat, termasuk nyeri perut, mual, muntah, dan dalam kasus yang lebih serius, dapat menyebabkan perforasi usus serta peritonitis (Mladineo et al., 2022). Selain itu, infeksi ini tidak hanya menjadi masalah kesehatan akibat dampak langsung dari infestasi larva tetapi juga berkontribusi pada kejadian alergi yang semakin sering dilaporkan pada individu yang sensitif terhadap protein alergen dari *Anisakis* spp. (Fæste et al., 2021).

Reaksi imun terhadap *Anisakis* spp. umumnya dimediasi oleh protein alergen utama seperti Ani s 1 dan Ani s 3, yang telah terbukti berperan dalam memicu respons alergi mulai dari gejala ringan seperti urtikaria dan pruritus hingga reaksi hipersensitivitas yang lebih berat seperti angioedema dan anafilaksis (Rodero et al., 2018; Cuéllar et al., 2022). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa individu yang sering mengonsumsi ikan mentah atau terpapar produk laut yang terkontaminasi memiliki risiko lebih tinggi mengalami alergi terhadap *Anisakis* spp. (Moneo et al., 2017). Bahkan, paparan kronis dapat mengarah pada perkembangan sindrom alergi makanan yang disebabkan oleh larva yang mati di dalam saluran gastrointestinal (Arcos et al., 2020). Oleh karena itu, pemahaman yang lebih dalam terhadap mekanisme alergi yang dipicu oleh *Anisakis* spp. menjadi krusial, baik untuk tujuan pencegahan maupun pengembangan terapi yang lebih efektif.

Identifikasi komponen alergen utama yang berperan dalam respons imun tubuh dapat dianalisis secara *in silico* seperti pemodelan struktur protein, analisis interaksi

molekuler, serta prediksi epitop imunogenik (Mazzucco et al., 2020; Valle et al., 2021). Simulasi bioinformatika memungkinkan untuk mengeksplorasi interaksi antara epitop dengan molekul imun seperti imunoglobulin E (IgE), yang berperan dalam reaksi alergi (Baird et al., 2022). Pemanfaatan lain analisis *in silico* ini dapat membantu dalam pengembangan metode diagnostik yang lebih presisi serta memungkinkan desain imunoterapi yang lebih spesifik untuk individu yang mengalami hipersensitivitas terhadap protein *Anisakis* spp. (Jiménez-Cuesta et al., 2023).

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode studi pustaka untuk mengkaji literatur terkait *Anisakis* spp., anisakiasis, reaksi alergi akibat protein Ani s 1 dan Ani s 3, serta pendekatan *in silico* dalam studi alergen parasit ini. Penelusuran referensi dilakukan melalui database ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, Scopus, SpringerLink, dan Google Scholar, dengan kriteria publikasi dari tahun 2015 ke atas. Artikel yang dipilih mencakup epidemiologi anisakiasis, mekanisme alergi, protein alergen utama, serta penerapan bioinformatika dalam penelitian alergen. Data dianalisis secara deskriptif dan disintesis untuk memahami hubungan antara infeksi *Anisakis* spp., reaksi imun yang ditimbulkannya, serta manfaat pendekatan *in silico* dalam deteksi dan terapi alergi. Kata kunci utama yang digunakan dalam pencarian literatur meliputi "Anisakiasis and allergic reactions," "Anisakis spp. allergens Ani s 1 and Ani s 3," "Computational immunology in allergen research," "In silico approach for protein allergenicity," dan "Foodborne parasites and public health."

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Protein Alergen pada *Anisakis* spp.

Protein alergen dari *Anisakis* spp. telah menjadi subjek penelitian intensif dalam beberapa dekade terakhir, terutama karena peran mereka dalam menginduksi respons imun yang dapat menyebabkan reaksi alergi yang parah pada manusia. Beberapa protein utama yang diketahui memiliki potensi alergenik tinggi meliputi Ani s 1, Ani s 2, dan Ani s 3, yang masing-masing memiliki karakteristik biokimia yang unik dan berkontribusi pada sifat imunogenik yang berbeda.

Protein Ani s 1 merupakan alergen utama dalam *Anisakis* spp. yang mempunyai berat molekul sekitar 22 kDa dan menjadi fokus utama dalam penelitian alergi terkait parasit ini. Protein ini tergolong alergen mayor, yang berarti ia memiliki prevalensi yang sangat tinggi dalam menyebabkan reaksi alergi pada individu yang sensitif. Ani s 1 dapat memicu berbagai gejala alergi, mulai dari yang ringan hingga yang berat, termasuk anafilaksis pada kasus yang ekstrem. Penelitian telah menunjukkan bahwa struktur protein ini memungkinkan interaksi yang kuat dengan sistem imun manusia, memfasilitasi aktivasi sel T dan produksi antibodi IgE yang khas pada reaksi alergi (Giangrande et al., 2021; Mazzucco et al., 2020).

Protein alergen *Anisakis* spp. Ani s 3, yang merupakan serin protease inhibitor, memiliki fungsi utama dalam mekanisme pertahanan parasit terhadap sistem imun inang. Protein ini berperan dalam mengatur enzim protease dan membantu parasit

bertahan dalam saluran pencernaan inang. Namun, meskipun fungsinya berkaitan dengan pertahanan parasit, Ani s 3 juga bertindak sebagai alergen yang mampu memicu respons imun pada manusia yang terpapar. Sebagai serin protease inhibitor, Ani s 3 memiliki sifat yang memungkinkan ia berinteraksi dengan komponen sistem imun manusia, menyebabkan sensitivitas pada individu yang memiliki kecenderungan alergi (Carballeda-Sangiao et al., 2016; Shimakura et al., 2019).

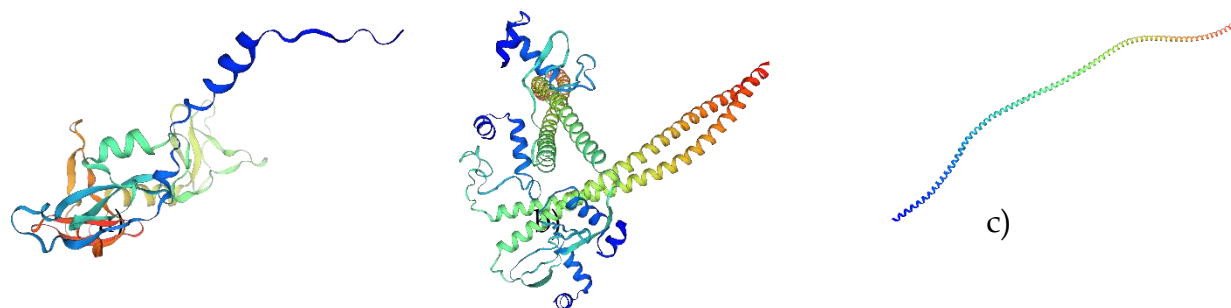
Alergen *Anisakis* spp. lain seperti Ani s 2 juga diketahui berperan dalam induksi alergi, namun protein ini masih dalam tahap pengembangan. Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa Ani s 2 mungkin terlibat dalam pemecahan protein dari sistem pencernaan inang dan berperan dalam memperburuk peradangan pada jaringan inang yang terinfeksi (Llorens et al., 2018; Valle et al., 2021).

#### **Analisis Struktur Protein Alergen *Anisakis* spp.**

Analisis struktur protein alergen *Anisakis* spp. merupakan langkah penting dalam memahami mekanisme imunogenisitasnya, yang dapat dilakukan melalui pendekatan eksperimental maupun *in silico*. Metode eksperimental seperti kristalografi sinar-X dan spektroskopi NMR digunakan untuk menentukan struktur tiga dimensi protein dengan resolusi tinggi, memungkinkan identifikasi domain fungsional yang berperan dalam reaksi alergi (Llorens et al., 2018; Valle et al., 2021). Pendekatan *in silico* semakin berkembang sebagai alternatif yang lebih efisien dengan menggunakan perangkat lunak bioinformatika untuk memprediksi struktur dan interaksi molekuler protein alergen (Mazzucco et al., 2020).

Dalam pendekatan *in silico*, basis data seperti UniProt, Protein Data Bank (PDB), dan SWISS-MODEL menyediakan informasi mengenai urutan asam amino, struktur sekunder dan tersier, serta model interaksi antigen-antibodi, yang sangat penting dalam memahami potensi alergenisitas protein (Shimakura et al., 2019; Giangrande et al., 2021). Misalnya, analisis terhadap Ani s 1, salah satu protein alergen utama *Anisakis* spp., menunjukkan adanya domain spesifik yang mengandung epitop imunogenik, yaitu segmen protein yang dapat dikenali oleh sel B dan T, sehingga memicu respons imun (Valle et al., 2021).

Komparasi struktur Ani s 1 dan Ani s 3 mengungkap adanya variasi konformasi yang memengaruhi potensi alergenik keduanya (Carballeda-Sangiao et al., 2016; Llorens et al., 2018). Variasi ini dapat disebabkan oleh perbedaan pada lipatan protein, stabilitas struktural, serta interaksi dengan reseptor imun, yang berkontribusi terhadap tingkat keparahan reaksi alergi yang ditimbulkan. Seiring berkembangnya teknologi komputasi, pendekatan *in silico* semakin memungkinkan simulasi dinamika molekuler untuk mengamati perubahan struktural protein dalam kondisi yang menyerupai lingkungan fisiologis (Valle et al., 2021). Teknik seperti docking molekuler, interaksi Ani s 1 dan Ani s 3 dengan antibodi atau sel imun dapat dianalisis untuk memprediksi tingkat reaktivitasnya terhadap sistem imun manusia (Mazzucco et al., 2020).



Gambar 1. Model protein alergen *Anisakis* spp. menggunakan software SWISS Model. a) Ani s 1; b) Ani s 2; c) Ani s 3

### Potensi Immunogenitas Berdasarkan Struktur Protein

Potensi suatu protein alergen untuk memicu respons imun sangat dipengaruhi oleh bentuk tiga dimensinya, terutama pada bagian tertentu yang disebut epitop, yaitu area yang dikenali oleh sistem kekebalan tubuh (Mazzucco et al., 2020; Shimakura et al., 2019). Epitop ini bisa ditemukan pada permukaan protein, sehingga lebih mudah dijangkau oleh antibodi, atau tersembunyi di dalam struktur protein, yang dapat membuat respons imun menjadi lebih kompleks. Untuk mengidentifikasi epitop secara akurat, analisis bioinformatika seperti IEDB (Immune Epitope Database) dan BepiPred dapat memprediksi bagian mana dari protein yang paling mungkin memicu reaksi imun (Giangrande et al., 2021; Valle et al., 2021).

Tabel 1. Prediksi epitop (sel T dan sel B) yang mengenali antigen alergen *Anisakis* spp

Nama alergen	Sekuen peptida	posisi	Epitop sel T		Epitop sel B		referensi
			sekuen	Posisi	Sekuen	posisi	
Ani s 1	LFANCCCK	188-194	GKLFANCCCK	186-194	KCERGKLFANCCCK	179-194	Alonso <i>et. al</i> (2015)
	EEELFAR	137-143	EELFAREYEGVC	138-149	GLCCPTKEEELFA	130-142	
	SGICLSFK	56-63	DKSGICLSFKYT	54-65	WHDDKSGICLSFKY	51-64	
	MMAFMGLCCPTK	125-136	GYQCKMMAFMGL	120-131	GLCCPTKEEELFA	130-142	
Ani s 2	AALAELOK	402-409	LAELOKMKQLYEKAVE	404-419	-	-	Kochanowski <i>et. al</i> (2020)
	TALDNAIR	617-624	CKTALDN	615-621	-	-	
	ELEDAEGR	829-836	-	-	RELEDAEGRA	828-837	
	EVQMQIDECHK	776-786	-	-	EVQMQI	776-781	
Ani s 3	ADAAEEK	22-28	DAAEEKVVRQ	23-28	-	-	
	IVELEELR	190-198	KIVELEE	189-195	LEEEL	193-197	
	EDSYEEQIR	218-226	EQIRTVS	223-229	LQREDSYEEQIR	215-226	
	LEDELVHEK	256-264	QKEVDRLDELVH	240-262	DRLEDELV	254-261	

Protein alergen utama Ani s 1 memiliki epitop dominan yang terletak di permukaan protein, sehingga lebih mudah dikenali oleh sistem imun. Hal ini membuat Ani s 1 menjadi pemicu utama alergi pada individu yang terpapar (Giangrande et al., 2021; Valle et al., 2021). Sementara itu, Ani s 3 memiliki epitop yang lebih tersembunyi, sehingga mungkin memicu reaksi imun yang lebih lambat atau berbeda dibandingkan Ani s 1 (Llorens et al., 2018; Bao et al., 2019).

## KESIMPULAN

Penelitian mengenai *Anisakis* spp. dan alergenitasnya menunjukkan bahwa protein Ani s 1 dan Ani s 3 memiliki peran penting dalam memicu respons imun pada individu yang sensitif. Struktur tiga dimensi protein ini, terutama pada bagian epitopnya, sangat menentukan tingkat keparahan reaksi alergi yang ditimbulkan. Analisis berbasis *in silico* telah terbukti sebagai metode yang efisien dalam mengidentifikasi epitop imunogenik, memungkinkan pemahaman lebih mendalam tentang interaksi protein ini dengan sistem kekebalan tubuh. Penggunaan alat bioinformatika seperti IEDB dan BepiPred telah membantu mengungkap bahwa Ani s 1 memiliki epitop dominan yang mudah dikenali antibodi, sementara Ani s 3 memiliki epitop yang lebih tersembunyi, yang dapat memengaruhi karakteristik reaksi alergi. Pendekatan ini membuka peluang untuk pengembangan metode diagnostik dan imunoterapi yang lebih spesifik dan efektif dalam menangani alergi akibat konsumsi makanan laut yang terkontaminasi larva *Anisakis* spp.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aibinu, I. E., Smooker, P. M., & Lopata, A. L. (2021). *Anisakis* nematodes in fish and shellfish- from infection to allergies. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, *14*, 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2021.02.002>
- Alonso, A., Daschner, A., & Moreno-Ancillo, A. (2015). Molecular identification of allergens in *Anisakis simplex* and evaluation of cross-reactivity with other ascarid nematodes. *Allergy*, *70*(7), 784-789. <https://doi.org/10.1111/all.12620>
- Arcos, S. C., Ciordia, S., & Casado, P. (2020). Proteomic analysis of *Anisakis simplex*: The role of excretory-secretory proteins in immune response and pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(18), 6632. <https://doi.org/10.3390/ijms21186632>
- Baird, F. J., Gasser, R. B., Jabbar, A., & Lopata, A. L. (2022). Advances in *Anisakis* allergy: Molecular diagnosis, novel therapeutics, and immunological insights. *Trends in Parasitology*, *38*(5), 368-382. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.02.003>
- Bao, M., Pierce, G. J., Pascual, S., González-Muñoz, M., Mattiucci, S., & Mladineo, I. (2019). Assessing the risk of an emerging zoonosis of worldwide concern: *Anisakiasis*. *Scientific Reports*, *9*, 15503. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52039-0>
- Carballeda-Sangiao, N., Rodríguez-Mahillo, A. I., Careche, M., & Navas, A. (2016). *Anisakis* allergens: Current knowledge, new perspectives and future research trends. *Food Research International*, *89*(Pt 1), 117-128. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.09.021>
- Cuéllar, C., Pineda, F., & Fuentes, A. (2022). Immunopathogenesis of *Anisakis simplex* allergy and potential cross-reactivity with other allergens. *Clinical & Experimental Allergy*, *52*(1), 52-66. <https://doi.org/10.1111/cea.14034>
- Fæste, C. K., Plassen, C., & Lindvik, H. (2021). *Anisakis simplex*: Current knowledge on allergic responses and cross-reactivity. *Trends in Food Science & Technology*, *109*, 150-160. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.016>
- Giangrande, C., Amatulli, G., & Radice, L. (2021). Structure-function relationship of *Anisakis* allergens: Insights from bioinformatics approaches. *Frontiers in Immunology*, *12*, 676214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676214>

- Hochberg, N. S., & Hamer, D. H. (2019). Anisakiasis: Perils of the deep. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 506-511. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy514>
- Jiménez-Cuesta, J. D., Bermejo-Barrera, P., & Leiro, J. M. (2023). Novel immunotherapeutic strategies for Anisakis allergy: From molecular approaches to clinical applications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(1), 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.005>
- Kochanowski, K., Krzyściak, W., & Tomasik, P. (2020). Antigenic properties and allergenicity of Anisakis spp. proteins. *Acta Parasitologica*, 65, 23-33. <https://doi.org/10.2478/s11686-019-00140-5>
- Llorens, C., Arcos, S. C., & Durán, L. (2018). Anisakis simplex allergens: Recent insights into their structure, function, and relevance in clinical diagnosis. *Journal of Proteomics*, 175, 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.10.002>
- Mattiucci, S., & Fazii, P. (2022). Anisakis spp. and anisakiasis: New insights into epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Current Tropical Medicine Reports*, 9(3), 198-213. <https://doi.org/10.1007/s40475-022-00256-2>
- Mazzucco, W., Cappello, F., & Bonaventura, R. (2020). Advances in in silico approaches for Anisakis allergen characterization. *Bioinformatics and Biology Insights*, 14, 1-10. <https://doi.org/10.1177/1177932220968210>
- Mladineo, I., Poljak, V., & Ćosić, J. (2022). Emerging trends in Anisakis infections and public health implications. *Annual Review of Marine Science*, 14, 435-456. <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-032221-092313>
- Moneo, I., Caballero, M. L., & Rodríguez-Mahillo, A. (2017). Allergic reactions associated with Anisakis simplex: Current perspectives. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 52(3), 345-357. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8571-2>
- Rodero, M., Rodríguez, E., & Fuentes, M. M. (2018). Immune response to Anisakis simplex allergens: From basic research to clinical practice. *Frontiers in Immunology*, 9, 1786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01786>
- Shimakura, K., Iguchi, T., & Nakamura, K. (2019). Structural and immunological characterization of Ani s 3, a serine protease inhibitor from Anisakis simplex. *Parasite Immunology*, 41(6), e12630. <https://doi.org/10.1111/pim.12630>
- Valle, M., D'Amelio, S., & Albonico, F. (2021). Computational approaches for epitope prediction in Anisakis spp. allergens. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8214. <https://doi.org/10.3390/ijms22158214>