

COMPARATIVE MODELLING PROTEIN VAKSIN NA BTB H5N1 MENGUNAKAN SWISS MODEL

Fitri Amelia, Iryani

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka Air Tawar Barat Padang 25131
Email: fitri.amelia2@gmail.com

ABSTRACT

Vaccine sequence of Neuraminidase BTB from previous research was studied by using swiss model server. Protein template was gotten from RSCB database by comparing the vaccine sequence with PDB database. HTY protein was used as a template for this vaccine. Template had 0.00e-1 E value, and 97% identity. The protein vaccine that has been modelled by swiss model had good quality as immune inducer. Base on ramachandran plot analysis, protein model 1, 2, and 3 have amino acid residues in favoured region higher than 70%. They are 82,0% and 78,2%. Model 1 has the lowest non glysine amino acid residues in disallowed region area, that is 0%. 3D Structure of vaccine had 2086 hits of similarity with database on NCBI

Key words: comparing modelling, H5N1 vaccine, swiss model

PENDAHULUAN

Penyakit akibat infeksi virus Avian Influenza H5N1 (AI H5N1) memiliki resiko kematian yang tinggi. Berdasarkan data yang di-himpun oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2010, jumlah total kematian akibat infeksi AI H5N1 adalah 84 orang dengan rerata 80% (<http://www.depkes.go.id>). Oleh karena tingginya tingkat kematian yang disebabkan oleh infeksi virus AI H5N1, maka pembuatan vaksin sangat dibutuhkan.

Pada penelitian sebelumnya telah dirancang sekuen vaksin poli induksi AI H5N1 dengan mensubstitusi beberapa *high binding epitope* pada B cell dan T cell menggunakan *backbone* sekuen protein NA virus H5N1 2/2005 (Amelia 2011). Agar protein vaksin NA yang telah dirancang dapat menginduksi pembentukan antibodi yang dapat menghambat infeksi virus H5N1, maka vaksin tersebut harus memiliki struktur tersier yang mirip dengan virus H5N1. Hal ini dikarenakan protein dengan struktur tersier yang mirip pada umumnya memiliki fungsi yang sama (Baxevanis 2005). Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk memprediksi struktur tersier vaksin NA H5N1 adalah dengan *comparative modelling*.

Comparative modelling merupakan metode yang dapat digunakan untuk memprediksi struktur tiga dimensi protein target dengan cara membandingkan protein target dengan data struktur tersier hasil eksperimen. Teknik ini berdasarkan koordinat protein yang homolog dalam format PDB. Kualitas dari model yang dihasilkan tergantung dari tingkat kesamaan antara sekuen yang dimasukkan dan sekuen homolognya. Semakin besar tingkat kesamaan sekuennya, maka model yang dihasilkan akan semakin baik (Baxevanis, 2005; Kalyanamoorthy 2011).

SWISS-MODEL merupakan server yang dapat memfasilitasi *comparative modelling* secara otomatis untuk mendapatkan struktur 3D. Server ini memiliki beberapa kelebihan diantaranya dapat digunakan secara bebas melalui *world wide web*, dapat digunakan oleh pengguna pemula dan pengguna ahli tanpa harus memahami bahasa pemrograman, dan struktur *database* sekuen protein yang dibutuhkan pada area kerja selalu diperbaharui secara berkala.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui struktur tersier vaksin H5N1 NA BTB secara *comparative modelling* dan membandingkan tingkat kemiripan struktur vaksin yang

didapat dengan struktur *native* yang ada pada *database*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian *in silico* menggunakan struktur primer protein vaksin NA BTB dari penelitian sebelumnya, protein *template* dan server SWISSMODEL, pada *website* <http://swissmodel.expasy.org/>.

Template yang akan digunakan dicari menggunakan server RSCB pada situs www.rcsb.org/pdb/home/home.do. Sekuen vaksin NA BTB disalin ke dalam *toolbox* yang ada pada *advanced search interface*. Data PDB yang disarankan dapat diunduh pada laman hasil.

Comparative modelling dianalisis dengan menggunakan server swiss model pada situs <http://swissmodel.expasy.org/>. Sekuen vaksin NA BTB disalin ke dalam *toolbox* yang telah disediakan. Alamat email, nama, dan judul

objek diisi pada *toolbox* yang disediakan untuk mendapatkan hasil analisis. Konfirmasi hasil analisis akan dikirim *via* email dan dapat diunduh dengan format data PDB.

Setelah dilakukan perbandingan struktur tersier vaksin cVLP H5N1 dengan *database*. Dibuka situs <http://ncbi.nih.gov/structure/VAST/vastsearch.html>. Data PDB hasil prediksi struktur tersier disalin ke dalam *toolbox* yang telah disediakan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi *Template* dan *Comparative Modelling*

Untuk mendapatkan struktur tersier vaksin NA H5N1, dibutuhkan *template* sebagai tempat pelekatan struktur tersebut. Berdasarkan hasil analisis menggunakan server RSCB didapatkan 155 *template* yang memiliki kesamaan dengan protein vaksin H5N1 NA BTB (Gambar 1).



Gambar 1 Hasil Analisis BLAST sekuen protein Vaksin H5N1 NA BTB pada server RSCB

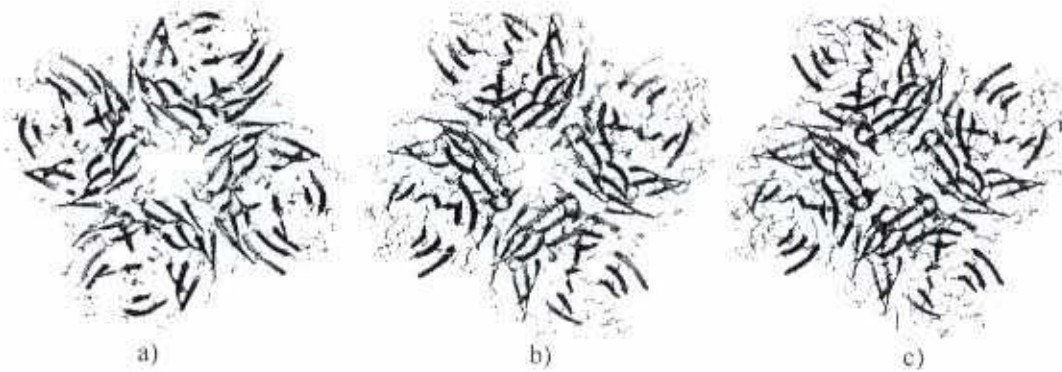
Syarat suatu protein dapat digunakan sebagai *template* untuk *modelling* adalah memiliki tingkat kesamaan besar dari 50%. Hal ini bertujuan untuk memperkecil kesalahan dalam

memprediksi struktur 3D sekuen (Baker D 2001). *Template* pada penelitian dipilih tiga buah dari 155 buah *template* yang direkomendasikan oleh RSCB, yaitu 2HTY, 2HU0,

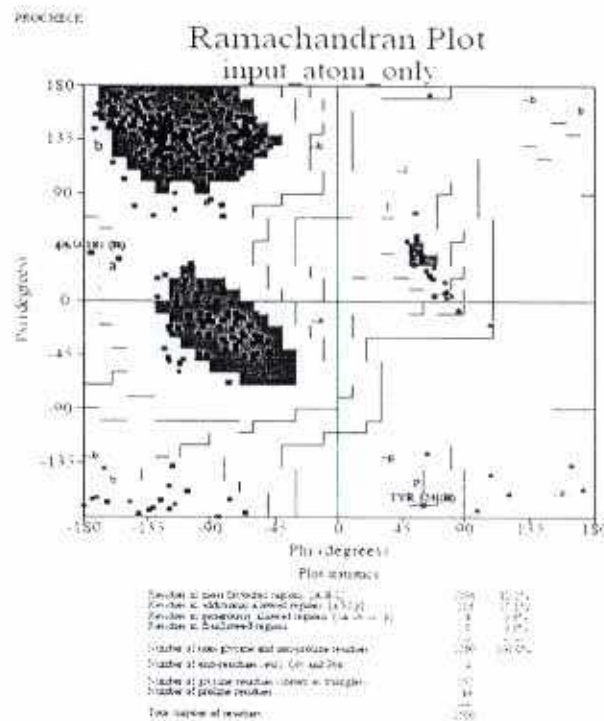
dan 2HU4 (Tabel 1). Pemilihan *template* berdasarkan nilai E dan tingkat kesamaan (% identitas) yang tertinggi. Tingginya tingkat kesamaan antara protein vaksin NA BTB dan protein 2HTY memungkinkan struktur 3D yang dirancang memiliki kecenderungan kesalahan

yang kecil, yaitu hanya pada kesalahan prediksi rantai samping dan daerah rotametik.

Model protein dirancang menggunakan server SWISSMODEL pada fitur *automated mode* menggunakan *template* 2HTY, 2HU0, dan 2HU4 chain A. Hasil rancangan model dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Struktur 3D protein vaksin H5N1 NA dengan *Template* a) HTY b) HU0 c) HU4



Gambar 3 Hasil Ramachandran Plot Protein Vaksin menggunakan *Template* 2HTY

Agar vaksin dapat diproduksi, maka vaksin tersebut harus stabil di dalam sel inang. Pengujian stabilitas struktur 3D dapat dilakukan dengan menganalisis geometri antar residu asam amino dan geometri total struktur tersebut. Hasil analisis ini dapat dilihat pada grafik *ramachandran plot*. Analisis Ramachandran Plot menggunakan Procheck pada server SWISSMODEL (Gambar 3).

Suatu protein memiliki kualitas struktur yang baik atau buruk tergantung dari sedikit

atau banyaknya residu non-glisin yang berada pada daerah *favoured region* (daerah yang disukai) dan *disallowed region* (daerah yang tidak diperbolehkan). Semakin besar persentase residu asam amino pada daerah *favoured region* dan semakin kecil jumlah residu (maksimum 15%) pada daerah *disallowed region* maka akan semakin baik kualitas struktur protein (Lovell S.C. 2002).

Tabel 1 *Template* Protein yang Dapat Digunakan Untuk *Modelling* Protein Vaksin NA BTB

No	Kode PDB	Jumlah residu	Resolusi	E-value	% Identitas
1	2HTY	377	2.50 Å	0,00	97%
2	2HU0	377	2.95 Å	0,00	97%
3	2HU4	377	2.50 Å	0,00	97%

Berdasarkan Tabel 1, diketahui bahwa ketiga model memiliki struktur yang bagus karena persentase residu asam amino pada *favoured regions* besar dari 70%. Berdasarkan persentase residu asam amino pada *disallowed regions*, maka struktur model yang paling bagus secara berurutan adalah model 1, 2, dan 3 dengan persentase 0%, 0,4%, dan 0,9%.

Membandingkan Struktur Tersier Vaksin cVLP H5N1 dengan *Database*

Perbandingan struktur 3D vaksin hasil *comparative modelling* dengan struktur 3D

yang ada pada *database* dilakukan untuk menguji seberapa besar kemiripan struktur vaksin dengan struktur *native* yang ada pada *database*. Pengujian ini diharapkan dapat memberikan gambaran kemiripan *folding* struktur sehingga didapat suatu kesamaan fungsi peptida dalam merangsang sistem imun tubuh.

Hasil perbandingan struktur tersier dapat dilihat pada Tabel 2. Perbandingan struktur vaksin berdasarkan *template* dan dengan yang ada pada *database* ditentukan dengan seberapa banyak struktur yang sama dapat ditemukan.

Tabel 2 Analisa Statistika Ramachandran Plot Model

Model	<i>Template</i> (%)	Favoured Regions (%)	Additional Allowed Regions (%)	Generously Allowed Regions (%)	Disallowed Regions (%)
1	2HTY	82,2	17,1	0,6	0
2	2HU0	78,2	20,5	1,0	0,4
3	2HU4	78,2	20,3	0,6	0,9

Vaksin NA BTB memiliki banyak data yang sama dengan yang ada pada *database* berdasarkan *template* 2HTY. Secara keseluruhan vaksin NA memiliki kesamaan sebanyak 2086 dengan struktur yang ada pada *database* berdasarkan *template* 2HTY. Kesamaan struk-

tur vaksin berdasarkan domain struktur penyusunnya dapat dibedakan menjadi domain 1, domain 2, dan domain 3. Domain 1 memiliki kesamaan struktur sebanyak 304, domain 2 sebanyak 3488, dan domain 3 sebanyak 1934. Dengan mengetahui banyaknya kesamaan

struktur yang dimiliki maka dapat dikatakan bahwa vaksin memiliki kesamaan *folding* dan fungsi dengan yang ada pada *database*.

KESIMPULAN

Berdasarkan *comparative modelling* pada struktur primer protein didapatkan tiga rancangan struktur 3D protein menggunakan template 2HTY, 2HU0, dan 2HU4 *chain A*. Hasil analisis *Ramachandran plot* pada struktur 3D protein didapatkan bahwa rancangan struktur memiliki kualitas struktur yang baik karena memiliki persentase asam amino pada *favoured regions* besar dari 70%, yaitu 82,0%, dan 78,2%, dan persentase pada *disallowed regions* kecil dari 15%, yaitu 0%, 0,4%, dan 0,9%.

Rancangan struktur 3D dibandingkan kemiripannya dengan struktur *native* pada *database*. Hasil perbandingannya didapatkan bahwa struktur 3D NA BTB memiliki kesamaan dengan total rantai sebanyak 2086 hit pada *database* NCBI.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Amelia F. 2011. Perancangan vaksin protein cVLP poliinduksi avian influenza H5N1 subclade 2.1. *Sainstek* 6(1): 89-98.
- Arnold KBL, Kopp J and Schwede T. 2006. The SWISS-MODEL Workspace: A web-based environment for protein structure homology modelling. *Bioinformatics* 22: 195-201.
- Baker DSA. 2001. Protein structure prediction and structural genomics. *Science* 294(5540).
- Baxevanis AD, Ouelette BFF. 2005. *Bioinformatics A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*. Wiley Interscience.
- Guex, Na, PMC. 1997. SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: An environment for comparative protein modelling. *Electrophoresis* 18(2714-2723).
- Kalyaanamoorthy AC. 2011. Structure based drug design to augment hit discovery. *Drug Discov Today* 16(831).
- Laskowski RA, MMW, Moss D, Thornton JM. 1993. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *J. Appl. Cryst.* 26(283-291).
- Lovell SC, Arendall WB III, PIW, de Bakker, JM, Word MG, Prisant JS, Richardson and Richardson DC. 2002. Structure validation by Calpha geometry: phi,psi and C beta deviation. *Proteins: Structure, Function & Genetics* 50: 437-450.
- Schwede TKJ, Guex N and Peitsch MC. 2003. "SWISS-MODEL: an automated protein homology-modelling server. *Nucleic Acids Research* 31: 3381-3385.