

MODELING STRUKTUR PROTEIN VAKSIN H5N1 HA BTB MENGUNAKAN I-TASSER

Fitri Amelia

Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan IPA
Universitas Negeri Padang

ABSTRAK: Modeling protein Hemagglutinin virus Influenza A (H5N1 2/2005) telah dilakukan menggunakan server I-TASSER. Model yang didapatkan adalah 5 rancangan struktur tersier protein menggunakan *template* 2wr0 dan 2wr1. Kualitas struktur protein diukur berdasarkan geometri antar residu dengan residu lainnya dan geometry total struktur. Hasil analisis statistika Ramachandran didapatkan bahwa protein Model 2 merupakan model terbaik karena memiliki 86,2% residu yang berada pada *most favored region*, 11, 2% pada *additional allowed region*, 1,8% pada *generously allowed region*, dan 0,8% pada *disallowed region*.

Keywords: H5N1, Hemagglutinin, *Modelling*, *Insilico analysis*.

PENDAHULUAN

Envelope pada virus influenza A berasosiasi dengan protein hemagglutinin (HA), neuraminidase (NA), matrix (M1, M2), nucleoprotein (NP) dan tiga subunit viral polymerase (PA, PB1 dan PB2) yang bertanggung jawab terhadap patogenisitas dan propagasi virus influenza (Somvanshi 2010). Untuk mencegah terjadinya pandemik virus influenza H5N1, telah banyak dilakukan perancangan obat antiviral dan vaksin berdasarkan protein yang berasosiasi dengan envelope virus influenza tersebut.

Protein HA merupakan enzim glikoprotein antigenic yang terdapat pada permukaan virus influenza. HA memiliki peranan yang penting dalam pengikatan virus terhadap dinding sel pada saat infeksi. Disamping itu, HA juga mudah untuk dikenali oleh target sel vertebrata dengan berikatan pada reseptor asam sialik (Abhilash M. 2010).

Penelitian terhadap protein HA telah banyak dilakukan karena protein HA mudah untuk dipisahkan dan dimurnikan, sehingga vaksin yang dirancang pada penelitian ini berbasis protein HA. Pada penelitian sebelumnya telah dirancang sekuen vaksin poli induksi H5N1 dengan mensubstitusi beberapa *high binding epitope* pada B cell dan T cell menggunakan *backbone* sekuen protein HA virus H5N1 2/2005 (Amelia 2011). Agar protein vaksin HA dapat menginduksi pembentukan antibodi di dalam tubuh, maka vaksin yang telah dirancang 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 HA H5N1 adalah dengan *homology modelling*.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui struktur tersier vaksin H5N1 NA BTB secara *homology modelling* dan mengetahui kualitas struktur protein model.

METODE PENELITIAN

Seleksi *template* dan modelling

Homology modelling protein vaksin HA BTB menggunakan server I-TASSER yang dapat diakses pada situs <http://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/I-TASSER/>. Permodelan dilakukan dengan cara pencarian kemiripan sekuen antara protein vaksin HA BTB H5N1 yang berasal dari penelitian terdahulu dengan data yang ada pada *database* dan kemudian melakukan permodelan.

Evaluasi dan Perbaikan Struktur Hasil Prediksi

Kelima model hasil prediksi dievaluasi menggunakan PROCHECK pada server Swissmodel untuk melihat stabilitas model menggunakan statistika Ramachandran Plot. Server Swissmodel dapat diakses pada situs <http://swissmodel.expasy.org/>.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian *template* pada server I-TASSER didapatkan 10 *template* yang mirip dengan protein vaksin HA BTB (Gambar 1). *Template* yang digunakan untuk memodelkan protein vaksin HA BTB adalah *template* yang memiliki persentase identitas lebih dari 50%. Berdasarkan hasil analisis didapatkan 8 *template* yang dapat digunakan untuk memprediksi struktur 3D vaksin HA BTB, yaitu 6 buah *template* 2wr0 dan 2 buah *template* 2wr1. Hasil *alignment* ditunjukkan pada bagian kanan Gambar 1. Asam amino berwarna gelap merupakan asam amino nonpolar dan yang berwarna terang menunjukkan asam amino polar. Untuk *template* 1 sampai 7 memiliki kesamaan mulai dari sekuen 17 sampai 513. Pada penelitian ini *template* yang digunakan adalah 2wr0 dan 2wr1.

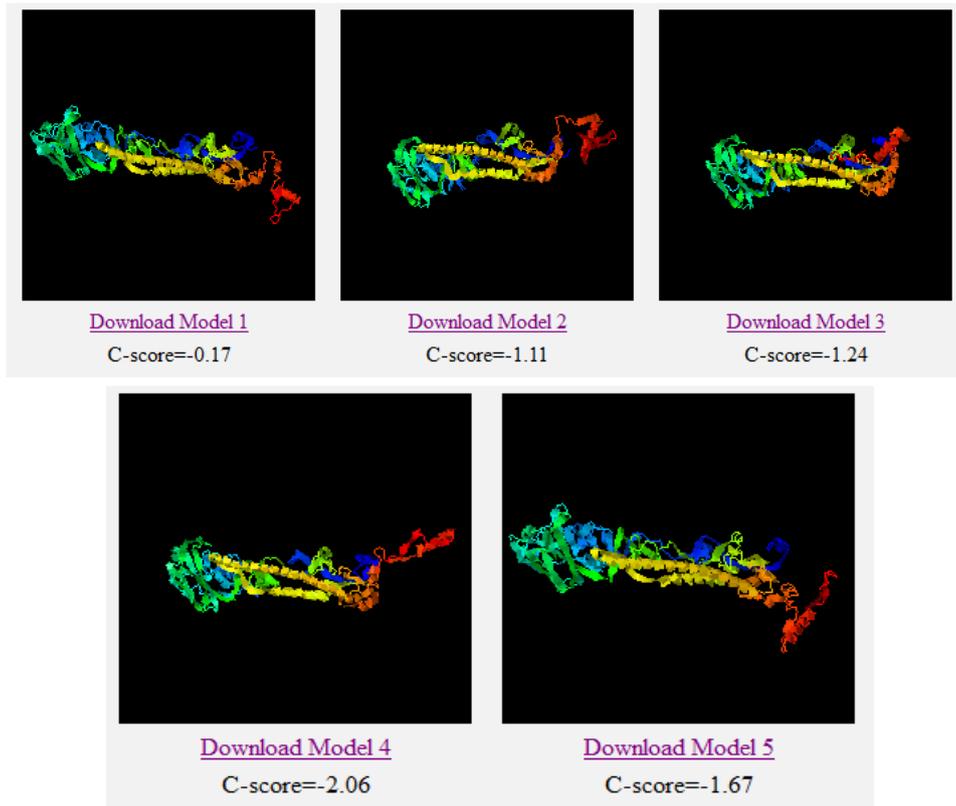
Top 10 templates used by I-TASSER

Rank	PDB Hit	I den1	I den2	Cov.	Norm. Z-score	Download Align.	20	40	60	
							Sec.Str	CCSSSCHHHHHHHHCCCCSSSSSSCCCCCHHHHHHHHCCSSSHHHHHHHHCCCCSSSSCC		
							Seq	MEKIVLLLAIVSDTVSWSWPDGAHANNSTEQVDTIMEKNVTVTIHAQDILEKIRPCFWVEL		
1	2wr0B	0.72	0.62	0.86	3.23	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
2	2wr1A	0.72	0.62	0.86	5.64	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
3	2wr0A	0.72	0.62	0.86	10.21	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
4	2wr0A	0.72	0.62	0.86	6.08	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
5	2wr0B	0.72	0.62	0.86	6.25	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
6	2wr1A	0.72	0.62	0.86	2.38	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
7	2wr0A	0.72	0.62	0.86	10.12	Download	-----DQICIGYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
8	2wr0B	0.72	0.62	0.86	7.14	Download	DQICI-----GYHANNSTEKVDITILERNVTVTIHAKDILEKTHNGKLCRL			
9	4f23A	0.46	0.42	0.89	2.67	Download	-----ADGIQDKRICGYLSNNSDITVDITLTVENGVPVTSISIDLVEITNHTGTYSLS			
10	1ha0A	0.42	0.37	0.87	5.39	Download	-----STATLCLGHHAVPNGTLVKTIITDDQIEVITINATELVQSSSTGKICN-I			

Gambar 1. *Template* dan hasil alignment untuk *modelling* vaksin H5N1 HA BTB

Berdasarkan *template* yang telah sarankan oleh server I-TASSER, maka didapatkan 5 (lima) buah rancangan model yang diurutkan berdasarkan tingkat kepercayaan (C score) paling tinggi (Gambar 2). C score adalah nilai yang menunjukkan tingkat kepercayaan server terhadap kualitas model yang diprediksikan oleh I-TASSER. Nilai ini dihitung berdasarkan signifikansi pensejajaran sekuen protein sampel dengan *template* dan pemusatan parameter pelekatan struktur yang disimulasikan.

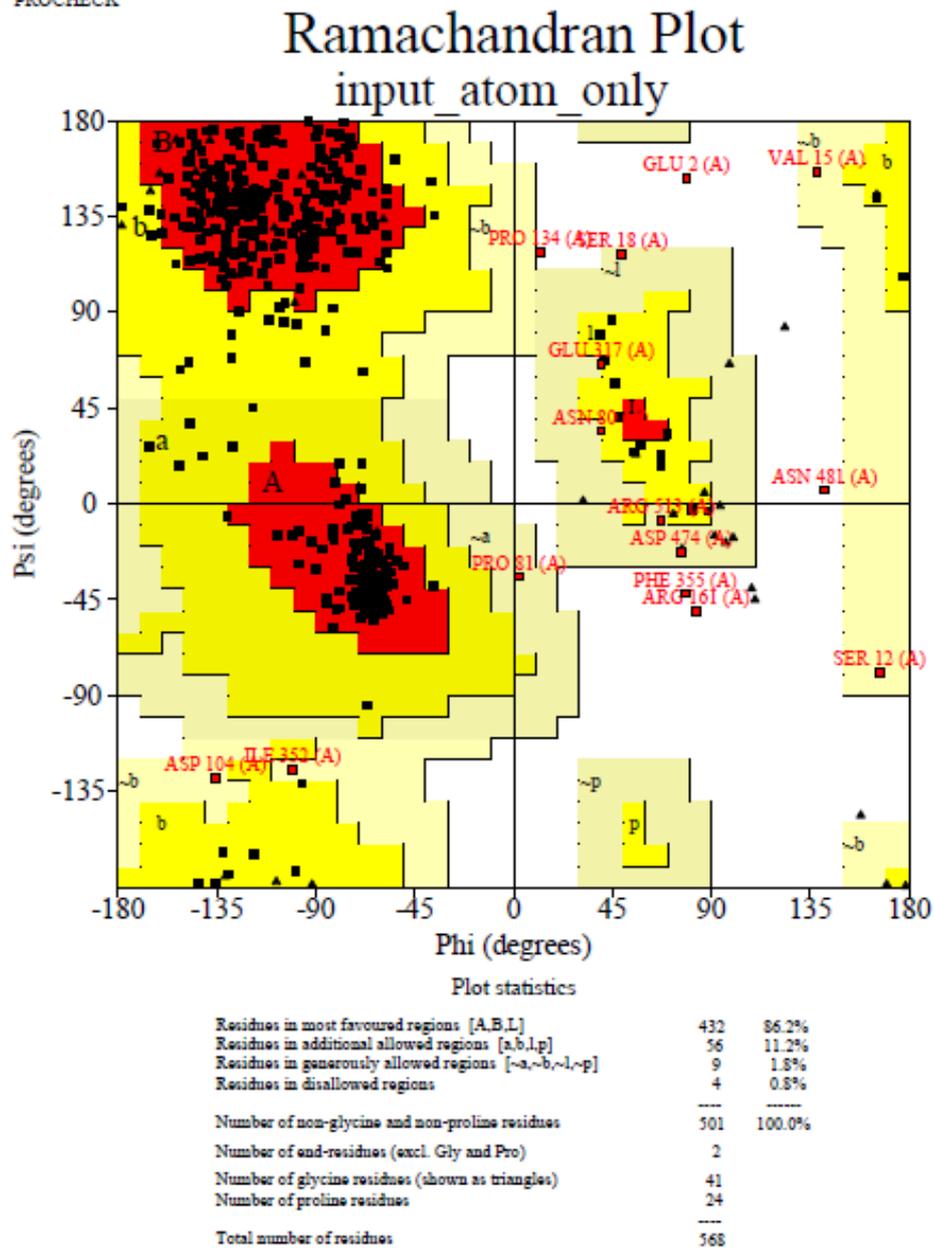
Top 5 Models predicted by I-TASSER



Gambar 2. Lima model vaksin H5N1 HA BTB yang diprediksikan oleh I-TASSER

Menurut Zang (2008), rentang nilai C adalah -5 sampai 2 dan semakin tinggi nilai C tertinggi maka semakin tinggi tingkat kepercayaan server terhadap model yang disarankan. Pada Gambar 2, terlihat bahwa model 1 merupakan model yang paling bagus yang disarankan oleh I-TASSER.

Untuk mengetahui lebih lanjut kualitas struktur yang dihasilkan oleh I-TASSER, maka kelima model dianalisis kualitas stereokimianya (Ramachandran Plot) dengan menganalisis geometri antar residu dengan residu lainnya dan geometry total struktur. Model dianalisis menggunakan Procheck pada server Swissmodel. Hasil running model 2 dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Ramachandran Plot untuk Model 2

Kualitas struktur protein dikatakan baik jika residu non-glisin pada *disallow region* (daerah yang tidak diinginkan) lebih kecil dari 15% dan semakin kecil persentasenya maka kualitas struktur protein akan semakin baik (Lovell S.C. 2002). Berdasarkan hasil analisis kelima model (Tabel 1) dapat dilihat bahwa kelima model dapat diterima berdasarkan data residu non glisin yang ada pada *disallowed region*.

Kualitas struktur berdasarkan geometrinya dapat dilihat dari persentase residu asam amino yang berada pada *most favored region* (daerah yang disukai) dan *disallowed region*. Struktur yang bagus adalah struktur yang memiliki persentase *most favored region* besar dari 50%. Semakin besar persentase residu asam amino yang berada pada *most favored region* dan semakin rendah persentase residu pada *disallowed region* maka kualitas struktur akan semakin bagus. Berdasarkan Tabel 1, diketahui bahwa model 2 memiliki struktur yang paling bagus. Model 2 dan 3 merupakan model yang memiliki persentase residu asam amino yang tinggi yaitu

berturut-turut 86,2% dan 86,0%, namun model 3 memiliki jumlah persentase residu pada *disallowed region* yang tinggi yaitu 1,4%.

Tabel 1. Statistika Ramachandran pada Model yang Diprediksikan

Model	<i>Most Favored Region</i>	<i>Additional Allowed Region</i>	<i>Generously Allowed Region</i>	<i>Disallowed Region</i>
1	84,6 %	11,6%	2,6 %	1,2 %
2	86,2 %	11,2 %	1,8 %	0,8 %
3	86,0 %	10,4%	2,2 %	1,4 %
4	83,4 %	11,4 %	2,6 %	2,6 %
5	82,8 %	13,0 5	2,6 %	1,6 %

SIMPULAN

Berdasarkan hasil *homology modelling* pada struktur primer protein vaksin H5N1 HA BTB didapatkan lima model rancangan struktur 3D protein. Kelima model tersebut dirancang menggunakan *template* 2wr0 dan 2wr1.

Hasil analisis Ramachandran plot pada struktur 3D protein didapatkan kelima struktur memiliki kualitas struktur yang baik karena jumlah residu non-glisin pada daerah *most favored region* yang besar dari 50% dan pada *disallow region* kecil dari 15%. Model 2 merupakan model terbaik dengan jumlah persentase residu asam amino pada *most favored region*, *additional allowed region*, *generously allowed region*, *disallowed region* berturut-turut adalah 86,2 %, 11,2 %, 1,8 %, dan 0,8 %.

DAFTAR PUSTAKA

- Abhilash M., N. K. (2010). "Homology Modelling and Insilico Analysis of Hemagglutinin Protein From H1N1 Influenza A Virus." International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR) **1**(1): 40-50.
- Ambrish Roy, A. K., Yang Zhang (2010). "I-TASSER: a unified platform for automated protein structure and function prediction " Nature Protocols **5**: 725-738.
- Ambrish Roy, J. Y. Y. Z. (2012). "COFACTOR: an accurate comparative algorithm for structure-based protein function annotation." Nucleic Acids Research **40**: 471-477.
- Amelia, F. (2011). "Perancangan vaksin protein cVLP poliinduksi avian influenza H5N1 subclade 2.1." Sainstek **6**(1): 89-98.
- Baxevanis, A. D., Ouelette, B. F. F. (2005). Bioinformatics A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley Interscience.
- Laskowski R A, M. M. W., Moss D, Thornton J M (1993). "PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures." J. Appl. Cryst. **26**: 283-291.
- Lovell S.C., I. W. D., W.B. Arendall III, P.I.W. de Bakker, J.M. Word, M.G. Prisant, J.S. Richardson and D.C. Richardson (2002). "Structure validation by Calpha geometry: phi,psi and C beta deviation." Proteins: Structure, Function & Genetics **50**: 437-450.
- Somvanshi, P. S., Vijai (2010). "Homology modelling and identification of active site residue in the nucleoprotein of influenza virus through in silico strategy for drug target." Int. J. Medical Engineering and Informatics **2**(1): 26-36.
- Zhang, Y. (2008). ". I-TASSER server for protein 3D structure prediction." BMC Bioinformatics **9**(40).