

# Aplikasi Bioinformatika dalam Virologi

**Andi Utama**  
andi@nih.go.jp

## ***Lisensi Dokumen:***

*Copyright © 2003 IlmuKomputer.Com*

*Seluruh dokumen di **IlmuKomputer.Com** dapat digunakan, dimodifikasi dan disebarkan secara bebas untuk tujuan bukan komersial (nonprofit), dengan syarat tidak menghapus atau merubah atribut penulis dan pernyataan copyright yang disertakan dalam setiap dokumen. Tidak diperbolehkan melakukan penulisan ulang, kecuali mendapatkan ijin terlebih dahulu dari **IlmuKomputer.Com**.*

## **Pendahuluan**

Saat ini, perkembangan ilmu biologi sangat dipengaruhi oleh perkembangan ilmu bioinformatika. Tidaklah dapat dimungkiri kalau bioinformatika telah mempercepat kemajuan ilmu biologi. Lebih jauh lagi, kalau dilihat dari bidang yang lebih spesifik, kemajuan suatu bidang sangat dipengaruhi oleh kemajuan bioinformatika. Semakin maju bioinformatika di suatu bidang (ditandai dengan banyaknya software yang tersedia), semakin maju pulalah bidang tersebut.

Khusus di bidang Virologi (ilmu virus), kemajuan bioinformatika telah berperan dalam mempercepat kemajuan ilmu ini. Sebelum kemajuan bioinformatika, untuk mengklasifikasikan virus kita harus melihat morfologinya terlebih dahulu. Untuk melihat morfologi virus dengan akurat, biasanya digunakan mikroskop elektron yang harganya sangat mahal sehingga tidak bisa dimiliki oleh semua laboratorium. Selain itu, kita harus bisa mengisolasi dan mendapatkan virus itu sendiri.

Isolasi virus adalah suatu pekerjaan yang tidak mudah. Banyak virus yang tidak bisa dikulturkan, apalagi diisolasi. Virus hepatitis C (HCV), misalnya, sampai saat ini belum ada yang bisa mengkulturkannya, sehingga belum ada yang tahu bentuk morfologi virus ini. Begitu juga virus hepatitis E (HEV) dan kelompok virus yang termasuk ke dalam family Calliciviridae, dimana sampai saat ini belum ditemukan sistem pengkulturannya.

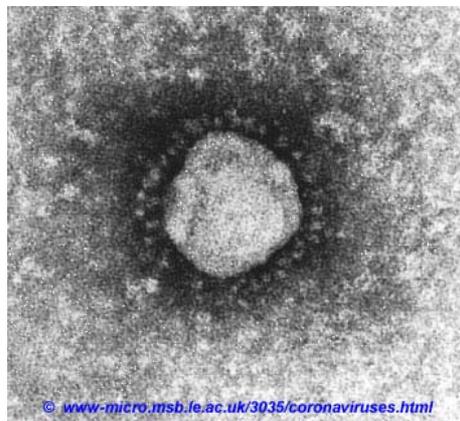
Walaupun untuk beberapa virus bisa dikulturkan, tidak semuanya bisa diisolasi dengan mudah. Oleh karena itu, sebelum perkembangan bioinformatika, kita tidak bisa mengidentifikasi dan mengklasifikasikan virus-virus semacam ini.

Dengan kemajuan teknik isolasi DNA/RNA, teknik sekuensing dan ditunjang dengan kemajuan bioinformatika, masalah diatas bisa teratasi. Untuk mengidentifikasi dan mengklasifikasikan virus, isolasi virus tidak lagi menjadi suatu hal yang mutlak. Kita cukup dengan hanya melakukan sekuensing terhadap gen-nya. Ini adalah salah satu hasil kemajuan bioinformatika yang nyata dalam bidang virologi.

Dalam tulisan ini akan dibahas aplikasi bioinformatika dalam dunia virologi, khususnya dalam klasifikasi virus, penentuan tingkat mutasi, prediksi rekombinasi, serta prediksi bagian antigen (antigenic sites) yang ada pada permukaan virus.

## Bioinformatika untuk klasifikasi virus

Untuk klasifikasi virus, ada beberapa hal yang menjadi dasar pertimbangan. Diantaranya adalah asam nukleat pembentuk genom-nya (DNA atau RNA), bentuk simetri-nya, eksistensi selaput-nya (envelope), dll [1]. Jauh sebelum perkembangan biologi molekuler, yang menjadi patokan utama adalah bentuk simetri atau morfologi ini. Salah satu contoh adalah *coronavirus* (virus penyebab radang paru-paru (pneumonia) termasuk SARS), yaitu virus yang mempunyai bentuk seperti mahkota atau “crown” (corona = crown) (Gambar 1) [2].



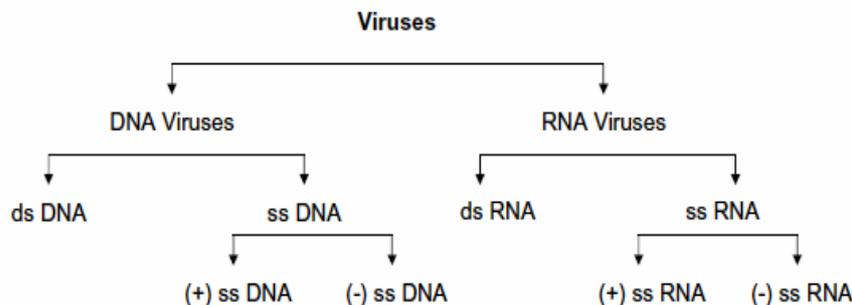
Gambar 1. Hasil analisa coronavirus dengan mikroskop elektron.

Hal lain yang dipakai untuk klasifikasi virus adalah tempat berkembangbiaknya. Virus yang tergolong *Enterovirus*, misalnya, adalah virus yang berkembangbiak di dalam usus. Selain itu, bentuk penyakit yang diakibatkannya juga menjadi dasar pertimbangan. Seperti contoh kelompok virus hepatitis (mulai dari virus hepatitis A sampai hepatitis G) adalah virus yang menyebabkan kerusakan hati (hepar).

Dalam perjalanan sejarah virologi, hal yang dijadikan pertimbangan untuk klasifikasi virus mengalami perubahan. Kalau dulunya klasifikasi berdasarkan morfologi, tempat berkembangbiak, bentuk penyakit merupakan klasifikasi yang banyak digunakan, saat ini ditambahkan lagi klasifikasi berdasarkan genom virus tersebut. Klasifikasi ini dinamakan klasifikasi berdasarkan tipe genom atau disebut juga “genotype”. Bahkan klasifikasi berdasarkan genom inilah yang banyak digunakan. Hal ini sangat dipengaruhi oleh kemajuan teknologi biologi molekuler dan perkembangan bioinformatika, sehingga genom virus dapat diidentifikasi dengan mudah.

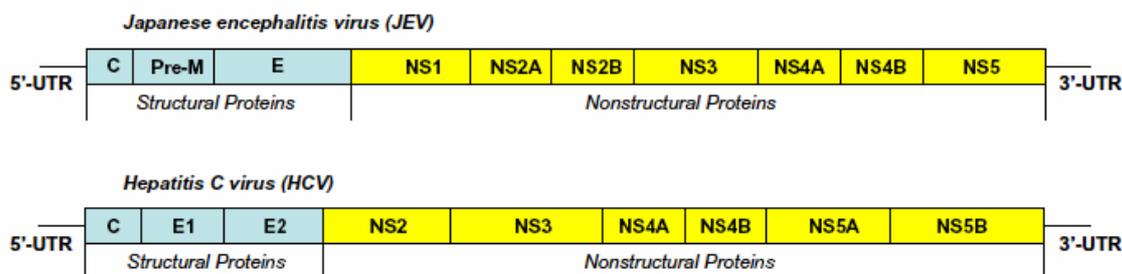
Saat ini, morfologi bukan lagi menjadi hal yang mutlak untuk identifikasi dan klasifikasi virus, tapi hanya menjadi salah satu dasar pertimbangan. Dengan demikian, setiap virus yang bisa diisolasi genomnya, akan bisa diidentifikasi dan diklasifikasi, walaupun virus tersebut tidak bisa diisolasi. Hal ini sangat membantu karena isolasi virus bukanlah pekerjaan yang mudah. Apalagi analisa morfologi memerlukan mikroskop elektron yang harganya sangat mahal sehingga tidak bisa dimiliki oleh setiap institusi penelitian.

Berdasarkan tipe genom ini, virus dapat diklasifikasikan secara sederhana menjadi 2 kelompok yaitu virus DNA dan virus RNA (Gambar 2). Virus DNA atau RNA ini masing-masing dibagi lagi menjadi 2 grup, yaitu rantai tunggal (single strand) dan rantai ganda (double strand). Rantai tunggal selanjutnya dibagi lagi menjadi rantai tunggal positif dan rantai tunggal negative.



Gambar 2. Klasifikasi sederhana virus berdasarkan genomnya.

Selain itu, susunan dan struktur genom juga berpengaruh pada klasifikasi virus berdasarkan genom ini. Seperti contoh, virus hepatitis C (HCV) diklasifikasikan kedalam family Flaviviridae bersama virus japanese encephalitis (JEV) karena kemiripan struktur genomnya (Gambar 3) [3]. Kedua virus ini memiliki genom (+) ss RNA dan memiliki struktur genom yang berurutan dari 5'-UTR (untranslated region), protein struktural (protein pembentuk tubuh virus) dan protein nonstruktural (protein untuk replikasi virus).



Gambar 3. Struktur genom virus japanese encephalitis (JEV) dan hepatitis C (HCV). C, nucleocapsid; Pre-M, precursor membrane; E, envelope; NS, nonstructural; UTR, untranslated region.

Nah, apa peranan bioinformatika dalam identifikasi dan klasifikasi virus ini? Dengan adanya *database* seperti GenBank, EMBL (European Molecular Biology Laboratory), dan DDBJ (DNA Data Bank of Japan) yang berisikan data sekuen berbagai virus, kita bisa membandingkan data sekuen virus yang kita miliki dengan data sekuen yang ada di *database*.

Selanjutnya, bioinformatika juga menyediakan *tool/software* untuk menganalisa kemiripan sekuen genom virus, seperti BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) atau FASTA [4]. Lebih jauh lagi, bioinformatika juga berfungsi untuk menganalisa posisi sejauh mana suatu virus berbeda dengan virus lainnya. Untuk analisa ini biasanya digunakan CLUSTAL W [4]. Data yang telah dianalisa dapat dilihat dengan menggunakan software "Tree View" yang bisa didownload bebas dari berbagai situs.

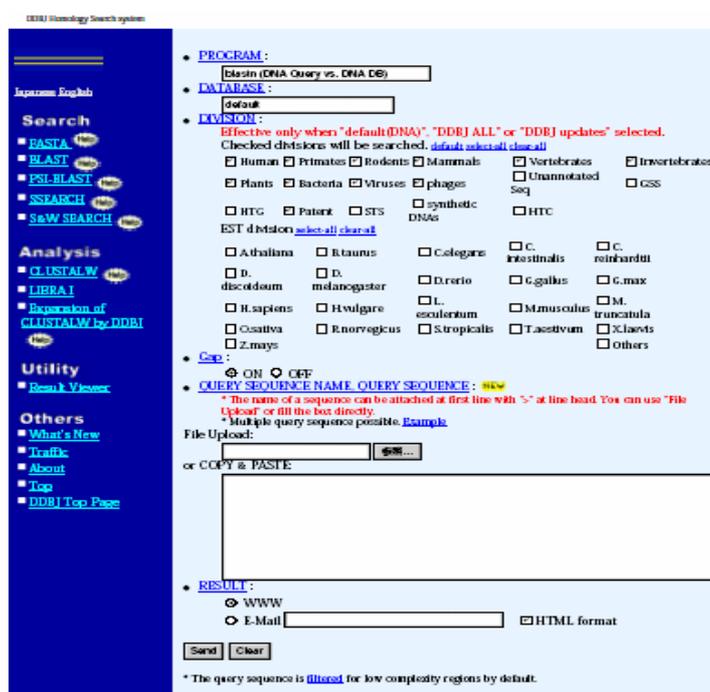
Untuk lebih mudah dimengerti, di sini akan diberikan contoh nyata penggunaan *tool* bioinformatika dalam identifikasi dan klasifikasi suatu virus. Pada tahun 2001 ada wabah polio terjadi di Filipina [5]. WHO telah mendeklarasikan bahwa kawasan Asia-Pasifik telah bebas dari polio. Artinya virus polio liar sudah musnah. Untuk menentukan apakah wabah ini disebabkan oleh virus polio liar atau tidak, dilakukan analisa terhadap genom virus tersebut.

Untuk itu, pertama dilakukan sekuensing genom virus tersebut dan kemudian dilakukan *homology search* dengan menggunakan BLAST. Biasanya, *homology search* ini tidak dilakukan dengan menggunakan seluruh sekuen, karena selain memakan waktu juga tidak memberikan hasil yang bagus. Yang digunakan adalah sekuen bagian tertentu saja yang dianggap signifikan untuk klasifikasi.

Pada virus polio biasanya digunakan sekuen VP1 (viral protein 1).

Pada contoh dalam tulisan ini digunakan BLAST yang tersedia di DDBJ (<http://www.ddbj.nig.ac.jp/E-mail/homology.html>) (Gambar 4A). Kita cukup memasukan sekuen VP1 virus penyebab wabah polio ke kolom yang tersedia dan hasilnya akan kita dapatkan seperti Gambar 4B. Hasil analisa menunjukkan sekuen virus tersebut memiliki kemiripan yang tinggi dengan virus vaksin polio Sabin 1. Perlu diketahui bahwa hasil *homology search* diurutkan dari yang paling mirip, sehingga semakin keatas semakin mirip. Dari hasil analisa ini, virus penyebab wabah dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok virus polio vaksin, bukan kelompok virus polio liar.

Klasifikasi ini lebih jelas lagi melalui analisa dengan menggunakan CLUSTAL W. Hasil analisa kemudian dilihat dengan menggunakan software *Tree View*. Seperti terlihat di Gambar 5, virus penyebab wabah polio di Filipina adalah virus polio yang termasuk kelompok vaksin, yang berbeda dengan virus polio liar.



(A)





Lebih dari itu, kita juga bisa menganalisa kemiripan asam aminonya. Tidak semua mutasi gen menyebabkan perubahan pada asam amino. Jika asam amino-nya tidak berubah, mutasi gen tidak akan berpengaruh terhadap fungsi suatu protein yang disusun oleh asam amino tersebut. Oleh karena itu, selain analisa mutasi gen, kita perlu juga melakukan analisa terhadap asam aminonya. Dari hasil analisa asam amino VP1, didapatkan hasil bahwa virus polio penyebab wabah di Filipina berbeda 2.7-3.0% dengan virus polio vaksin (Gambar 7). Sementara itu, virus polio liar berbeda sebesar 5.6%. Hasil ini memperkuat hasil analisa gen, dimana virus polio penyebab wabah termasuk ke dalam kelompok virus polio vaksin.

Sabin1	1:GLGQMLESMDNTVRETVGAATSRDALPNTSEASGPAHSKEIPALTAVETGATNPLVPSDVTQTRHVQHR	70
S01-079II	1:.....I.....S.....	70
S01-196III	1:.....I.....S.....G.....	70
S01-249I	1:.....I.....S.....	70
S01-317c	1:.....I.....S.....	70
6400-ISR87	1:.....L..TS.....S.....	70
Sabin1	71:SRSESSIESFFARGACVAIIIVDNSASTKNKDKLFTVWKIITYKDTVQLRRKLEFFTYSRFDMEFTFVWIA	140
S01-079II	71:.....L.....TS.....A.....	140
S01-196III	71:.....L.....TS.....A.....	140
S01-249I	71:.....L.....TS.....A.....	140
S01-317c	71:.....L.....TS.....A.....	140
6400-ISR87	71:.....T.M.....TS.....S.....	140
Sabin1.VP1	141:NFTETNNGHALNQVYQIMYVPPGAPVPEKWDYDTWQTSSNPSIFYTYGTAPARISVPYVGISNAYSHFYD	210
S01-079II	141:.....	210
S01-196III	141:.....	210
S01-249I	141:.....	210
S01-317c	141:.....	210
6400-ISR87	141:.....G.....	210
Sabin1	211:GFSKVPLKQSAALGDSLYGAASLNDFGILAVRVVNDHNPTKVTSKIRVYLKPKHIRVWCPRPPRAVAY	280
S01-079II	211:.....T.....	280
S01-196III	211:.....	280
S01-249I	211:.....	280
S01-317c	211:.....I.....	280
6400-ISR87	211:.....E.....I.....V.....	280
Sabin1	281:GPGVDYKDGTLTLPSTKDLITY	302
S01-079II	281:.....E.....	302
S01-196III	281:.....E.....	302
S01-249I	281:.....E.....	302
S01-317c	281:.....E.....	302
6400-ISR87	281:.....A..T.....	302

Gambar 7. Hasil analisa mutasi asam amino protein VP1 dari virus polio penyebab wabah (merah), virus polio vaksin (hitam) dan virus polio liar (biru).

## Bioinformatika untuk prediksi rekombinasi virus

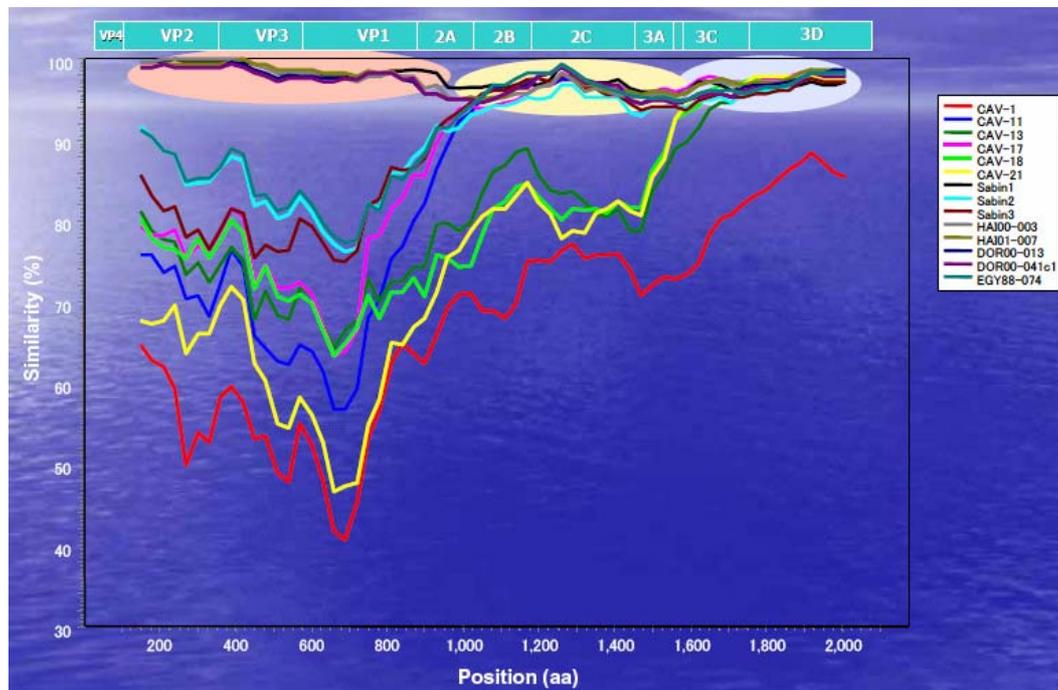
Selain bermutasi, dalam perkembangbiakannya virus juga melakukan rekombinasi (penyilangan gen). Proses ini biasanya terjadi diantara virus yang dekat secara genetika. Dengan rekombinasi ini, tidak hanya bisa menghindari serangan antibodi dan obat, tetapi juga akan lebih stabil dan kuat sehingga bisa bertahan dan bergenerasi di alam.

Untuk mendeteksi kemungkinan rekombinasi virus digunakan software *SimPlot* yang bisa didapatkan (download) free di <http://sray.med.som.jhmi.edu/RaySoft/SimPlot/>. Untuk analisa ini diperlukan sekuen dari virus yang akan dianalisa dan virus yang diduga menjadi lawan rekombinasi. Analisa bisa dilakukan baik terhadap sekuen DNA maupun asam aminonya. Akan tetapi, dengan *SimPlot* ini hanya bisa dianalisa sekuen yang panjangnya sama. Karena itu, sebelum analisa harus dilakukan pengeditan data lebih dahulu, supaya menjadi sama panjang.

Sama halnya dengan analisa mutasi, cara ini pada prinsipnya juga membandingkan kesamaan (kemiripan) sekuen gen masing-masing virus. Karena rekombinasi diperkirakan terjadi pada bagian dimana gen virus memiliki kemiripan yang tinggi, dengan *SimPlot* ini kita bisa melihat di mana gen memiliki kemiripan dan di mana yang tidak. Dengan demikian, kita bisa memprediksi dimana ada kemungkinan terjadinya rekombinasi.

Di sini akan diberikan contoh tentang prediksi rekombinasi antara virus polio dan virus coxsackie A (CAV), virus yang sama-sama termasuk ke dalam enterovirus cluster C. Dalam contoh ini digunakan sekuen asam amino dari masing-masing protein virus, dan virus polio penyebab wabah di Filipina

dijadikan sebagai referensi. Walaupun di sini dianalisa berbagai virus, namun hanya akan dijelaskan beberapa saja diantaranya.



Gambar 8. Hasil analisa sekuen asam amino dari beberapa virus polio dan coxsackie A (CAV) dengan menggunakan SimPlot.

Pada kawasan VP4 sampai 2A, virus polio tidak memiliki persamaan sama sekali dengan virus coxsackie A. Tetapi, mulai dari kawasan 2B beberapa CAV, seperti CAV-11 dan CAV-17 menunjukkan kemiripan yang tinggi dengan virus polio. Juga kalau dilihat mulai dari kawasan 3C, CAV-13, CAV-18 dan CAV-21 memiliki kesamaan dengan virus polio. Sementara itu, CAV-1 tidak memiliki kemiripan yang tinggi dengan virus polio di kawasan manapun. Hal ini menunjukkan bahwa pada kawasan 2B, ada kemungkinan untuk terjadinya rekombinasi antara virus polio dan CAV-11, begitu juga CAV-17. Seterusnya, pada kawasan 3C ada kemungkinan terjadinya rekombinasi virus polio dengan CAV-13, CAV-18, atau CAV-21. Namun tidak ada kemungkinan terjadi rekombinasi antara virus polio dengan CAV-1 di kawasan manapun.

Dari hasil percobaan, prediksi ini terbukti benar. Disaat dibuat rekombinasi antara virus polio dan CAV pada kawasan 2B, virus rekombinan antara virus polio dan CAV-11 atau CAV-17 dapat berkembang biak dengan baik. Sebaliknya, virus rekombinan antara virus polio dan CAV-13, CAV-18, atau CAV-21 tidak bisa berkembang biak [7].

Demikian, dengan bioinformatika kita bisa memprediksi kemungkinan rekombinasi suatu virus dengan virus lain, termasuk titik (kawasan) di mana rekombinasi tersebut terjadi.

## Bioinformatika untuk prediksi bagian antegenik (antigenic sites) virus

Bioinformatik juga bisa digunakan untuk prediksi bagian antigenik suatu virus. Mengetahui bagian antigenik merupakan hal yang penting dalam Virologi, karena berdasarkan data antigenik kita bisa mendesign obat, mengembangkan vaksin, dan lain sebagainya.

Untuk prediksi ini biasanya digunakan *homology modelling*, seperti yang digunakan untuk kebanyakan protein. Karena bagian antigenik suatu virus biasanya terletak pada permukaan virus,

*homology modelling* dilakukan terhadap protein pembentuk permukaan virus yang sudah diketahui bagian antigeniknya.

Baru-baru ini, Vincen Chow dan kawan-kawan dari Universitas National Singapura berhasil memprediksi bagian antigenik dari enterovirus 71 (EV71), virus penyebab penyakit tangan, kaki, dan mulut (hand, foot, and mouth disease) dengan menggunakan *homology modelling* [8]. Dalam studinya, mereka menggunakan protein pembentuk permukaan bovine enterovirus (enterovirus sapi), yang sudah diketahui bagian antigeniknya, sebagai referensi. Dari hasil analisisnya, mereka menemukan dua bagian antigenik EV71, yaitu EIDLPLEGGTTNPNGYA dan VAGGTGTEDSHP. Walaupun demikian, eksperimen untuk membuktikan apakah benar kedua bagian ini berfungsi sebagai antigenik atau tidak, sangat diperlukan.

## Penutup

Bioinformatika telah mendorong kemajuan ilmu Virologi. Dan tidak berlebihan kalau perkembangan ilmu biologi umumnya dan Virologi khususnya, sangat tergantung kepada perkembangan bioinformatika. Berbagai tool atau software telah dikembangkan untuk analisa gen virus. Berdasarkan analisa gen tersebut kita bisa mengklasifikasikan, menganalisa tingkat mutasi, memprediksi rekombinasi, dan memprediksi bagian antigenik suatu virus. Walaupun hasil yang didapatkan dengan menggunakan tool bioinformatika ini hanya memberikan data-data sebagai bahan pertimbangan, bukan hasil akhir, dengan bioinformatika pekerjaan menjadi cepat karena kita tidak harus melakukan eksperimen secara *try and error*.

## Referensi

- [1] Flint, S. J., Enquist, L. W., Krug, R. M. et al. Principles of Virology: Molecular biology, pathogenesis, and control. 1<sup>st</sup> ed. ASM Press. (2000).
- [2] <http://www-micro.msb.le.ac.uk/3035/Coronaviruses.html>
- [3] Utama, A. Study on RNA helicase of flavivirus NS3 protein. Ph.D. dissertation at the United Graduate School of Agricultural Sciences, Gifu University, Japan, (2000).
- [4] <http://ilmukomputer.com/populer/andi/andi-bioinformatika.pdf>
- [5] WHO-Report, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. **50**, 874-87 (2001).
- [6] Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Scienceexpress* 1 May 2003, 1-10 (2003).
- [7] Utama, A. Construction of Poliovirus Recombinants by Using Long-PCR Method. Proceeding of the 12<sup>th</sup> Indonesian Scientific Meeting in Japan, Osaka-Japan, Sept. 6-7, 2003, 199-204 (2003).
- [8] Ranganathan, S., Singh, S., Poh, C. L., and Chow, V. T. K. The hand, foot, and mouth disease virus capsid: sequence analysis and prediction of antigenic sites from homology modelling. *App. Bioinformatics* 1, 43-52 (2002).

## BIOGRAFI



**Andi Utama.** Lahir di Batang Kapas, Sumatera Barat, 15 Oktober 1970. Menamatkan SMA di SMA Negeri 1 Padang pada tahun 1988. Setelah kuliah di Kimia FMIPA UI selama 1 tahun, belajar ke Jepang melalui program Science and Technology for Manpower Development Program (STMDP). Menyelesaikan program S1 sampai S3 di Fakultas Pertanian, Universitas Gifu, Jepang. Selama program S3, melakukan penelitian di National Institute of Infectious Diseases (NIID), Tokyo, Jepang. Setelah menyelesaikan S3 tahun 2000, postdoct selama 2 tahun di Maruishi Pharmaceutical Co. Ltd. Sekarang tengah melakukan penelitian di NIID dengan status Postdoctoral fellow dari Japan Society for Promotion of Sciences (JSPS). Pekerjaan di Indonesia adalah sebagai peneliti di Pusat Penelitian Bioteknologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI). Bidang keahlian adalah Biologi Molekuler, khususnya Biologi Molekuler Virus. Selain itu juga berminat pada penyakit menular, tidak hanya yang disebabkan oleh virus, tapi juga mikrooragnisme lainnya. Tulisan ilmiah dan populer telah diterbitkan di jurnal ilmiah dan media massa. Selain aktif di berbagai asosiasi ilmiah, juga menjadi editor di Indonesian Journal of Agricultural Science (IJAS) dan ISTECS JOURNAL.