

Studi Bioinformatik Identifikasi Epitop Sel-B Virus SARS-CoV-2 Varian B.1.1.529 Terhadap Reseptor Imun TLR5 (*Toll-like Receptor 5*) dalam Perancangan Vaksin Berbasis Peptida

Annisaa Maryati Hasni*, Dina Mulyanti, Diar Herawati

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*annisaamar14@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, diarmunawar@gmail.com

Abstract. COVID-19 disease caused by infection with the SARS-CoV-2 virus has caused 568,773,510 infected cases and 6,381,643 deaths worldwide (World Health Organization). One of the most effective measures to prevent the distribution of vaccination programs. Until now, many vaccines with various basics have been developed by researchers from around the world. One of the vaccines based on the Spike protein epitope peptide from the SARS-CoV-2 B.1.1.529 virus. This study used an *in silico* method that was carried out by searching for TLR5 receptors that play a role in increasing immune responses obtained from the Protein Data Bank website with the PDB code 3ULV and 3 peptide sequences of the Spike virus SARS-CoV-2 variant B.1.1.529, namely HVTYVPAQEKNFTTAP, SYQTQTKSHRRARSVA and AGAALQIPFAMQMAYR obtained from scientific journals, peptide modeling using the PEP-FOLD3 website, preparation of structures on Biovia Discovery Studio 2021 and docking using Hpepdock. The results of the AGAALQIPFAMQMAYR peptide have the best affinity, so it can be used as one of the basic epitopes in the design of COVID-19 vaccines.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, COVID-19 vaccine, Spike protein, TLR5

Abstrak. Penyakit COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 telah menyebabkan 568.773.510 kasus terinfeksi dan 6.381.643 kematian di seluruh dunia (*World Health Organization*). Salah satu langkah yang dianggap paling efektif untuk mencegah penularan yaitu vaksinasi. Hingga saat ini banyak vaksin dengan berbagai macam basis dikembangkan oleh peneliti dari berbagai dunia. Salah satu vaksin dengan basis peptida epitop protein Spike dari virus SARS-CoV-2 B.1.1.529. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* yang dilakukan dengan pencarian TLR5 yang berperan dalam meningkatkan respon imun yang diperoleh dari *website Protein Data Bank* dengan kode PDB 3ULV serta 3 urutan peptida protein Spike virus SARS-CoV-2 varian B.1.1.529 yaitu HVTYVPAQEKNFTTAP, SYQTQTKSHRRARSVA dan AGAALQIPFAMQMAYR yang diperoleh dari dari jurnal ilmiah, pemodelan peptida menggunakan *website PEP-FOLD3*, preparasi struktur pada *Biovia Discovery Studio 2021* dan dilakukan *docking* menggunakan *Hpepdock*. Hasil peptide AGAALQIPFAMQMAYR memiliki afinitas paling baik, sehingga dapat dijadikan salah satu basis epitop dalam perancangan vaksin COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, virus SARS-CoV-2, vaksin COVID-19, protein Spike, TLR5

A. Pendahuluan

Wabah COVID-19 disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 yang melanda seluruh dunia dimulai sejak Desember 2019 dimulai dari kota Wuhan, China. Wabah COVID-19 ini merupakan wabah dengan tingkat keparahan yang tinggi karena *World Health Organization* (WHO) mencatat bahwa virus SARS-CoV-2 telah menyebabkan 568.773.510 kasus terinfeksi dan 6.381.643 kematian di seluruh dunia.

Virus SARS-CoV-2 memiliki genom RNA berjumlah 27 kb hingga 32 kb. Genom tersebut berada di dalam kapsid heliks yang terbentuk oleh protein Nukleokapsid (N), protein Membran (M), protein *Envelope* (E) dan protein Spike (S). Protein spike merupakan bagian terpenting bagi virus SARS-CoV-2 sebagai media dalam pelekatan pada reseptor ACE-2 (Li, 2016). Virus SARS-CoV-2 ini memiliki 80% persamaan dengan virus SARS-CoV dan 50% persamaan dengan virus MERS-CoV (Dawood, 2020).

Penularan virus SARS-CoV-2 dapat melalui *droplets* Ketika seseorang yang sedang terinfeksi virus SARS-CoV-2 batuk, bersin ataupun berbicara yang dapat terhirup melalui saluran pernafasan. Selain itu penularan dapat terjadi pada benda mati yang telah terkontaminasi (Setiadi *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) pada sel inangnya. Salah satu sistem imun tubuh yaitu TLR5 yang berperan dalam meningkatkan imunogenisitas terhadap virus dan sebagai sensor kekebalan tubuh. TLR5 diekspresikan pada sistem imun seperti sel dendritik dan monosit yang terletak pada sel epitel pernafasan dan pneumosit manusia (Chakraborty *et al.*, 2020).

Untuk mengurangi pencegahan dan membentuk kekebalan pada tubuh, vaksinasi dipilih karena dinilai sebagai langkah yang paling efektif dan aman. Vaksin COVID-19 dibuat dengan berbagai macam basis, seperti vaksin Pfizer dan Moderna dengan basis mRNA, vaksin Sinovac dan Sinopharm dengan basis virus inaktif, vaksin AstraZeneca dengan basis vector virus dan vaksin Novavax dengan basis subunit protein (Ophinni *et al.*, 2020). Saat ini, terdapat perancangan vaksin virus SARS-CoV-2 berbasis peptida epitop protein Spike.

Berdasarkan latar belakang tersebut diperoleh rumusan masalah urutan peptida manakah yang memiliki afinitas tertinggi dengan protein target TLR5, sehingga dapat dijadikan basis vaksin COVID-19?

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui urutan peptide protein Spike virus SARS-CoV-2 varian B.1.1.529 terbaik untuk dijadikan basis dalam perancangan vaksin COVID-19.

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam proses perancangan vaksin COVID-19 berbasis peptida epitop protein Spike SARS-CoV-2.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *in silico*, diawali dengan pencarian protein target TLR5 pada *website Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB 3ULV, dilanjutkan dengan pencarian urutan kode peptida protein Spike virus SARS-CoV-2 varian B.1.1.529 yang diperoleh dari jurnal ilmiah (Meet *et al.*, 2021) yaitu HVTYVPAQEKNFTTAP, SYQTQTKSHRARSVA dan AGAALQIPFAMQMAYR. Kemudian, pemodelan struktur peptide menjadi struktur 3 dimensi menggunakan *website PEP-FOLD3* (<https://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/PEP-FOLD3/>). Struktur 3 dimensi peptida yang diperoleh untuk identifikasi interaksi antara protein target dengan peptida menggunakan *software Biovia Discovery Studio 2021*. Langkah terakhir dilakukan proses *docking* untuk mengetahui afinitas terbaik dari ketiga peptide yang diteliti pada *website HPEPDock* (<http://huanglab.phys.hust.edu.cn/hpepdock/>) dan dilakukan analisis peptida manakah yang memiliki afinitas terbaik dengan protein target TLR5.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Peptida protein Spike Virus SARS-CoV-2 B.1.1.529

HVTYVPAQEKNFTTAP
 SYQTQTKSHRRARVA
 AGAALQIPFAMQMAYR

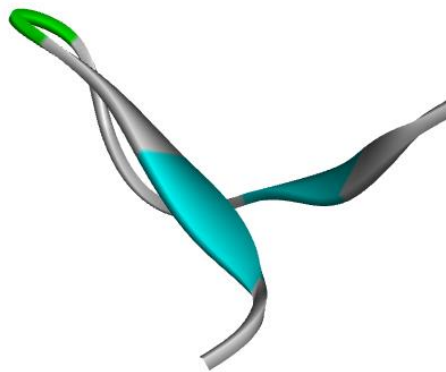
Tabel 1. 1 (Meet et al., 2021)

Ketiga urutan peptida yang diperoleh dilakukan pemodelan peptida bioaktif sehingga menjadi struktur 3 dimensi menggunakan *website PEP-FOLD3* yang merupakan *website* terbaru dan paling efisien untuk memprediksikan struktur peptida antara 5 sampai 50 asam amino secara *de novo* (desain senyawa bioaktif dengan tambahan model ligan di dalam model reseptor) (Lamiabile *et al.*, 2016).

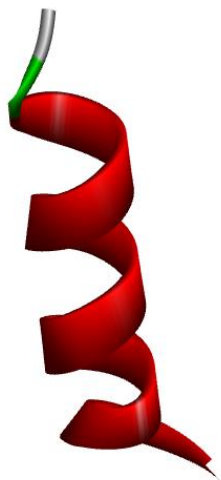
Protein target TLR5 yang diperoleh dari *website Protein Data Bank* dilakukan preparasi menggunakan *software Biovia Discovery Studio 2021* untuk menghilangkan molekul air dan ligan alaminya.



Gambar 1. 1 PEP-1 AGAALQIPFAMQMAYR



Gambar 1. 2 PEP-2 HVTYVPAQEKNFTTAP



Gambar 1. 3 PEP-3 SYQTQTKSHRRARSVA

Identifikasi interaksi peptida dengan protein target TLR5 dilakukan dengan mencari model konfirmasi peptida terbaik yang dipilih berdasarkan energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*) yaitu suatu energi yang terintegrasi pada server *PEP-FOLD3* yang menggmabarkan struktur peptida menyerupai model aslinya, sehingga jika terjadi interaksi antara peptida tersebut dengan TLR5 akan memiliki stabilitas yang baik.

Peptida protein Spike Virus SARS-CoV-2 B.1.1.529	Energi sOPEP
HVTYVPAQEKNFTTAP	-12.0258
SYQTQTKSHRRARSVA	-17.3664
AGAALQIPFAMQMAYR	-26.8493

Tabel 1. 2 Energi sOPEP molekul peptide pemodelan 3D

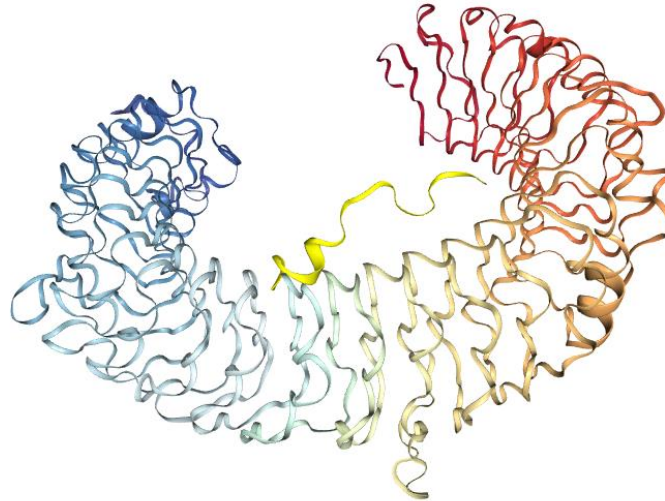
Berdasarkan hasil yang diperoleh seperti pada **Tabel 1.2** dapat diprediksikan peptida yang dapat berikatan pada sisi aktif pengikatan protein target TLR5 ditunjukkan dengan nilai energi sOPEP terendah yaitu -26.8493 (peptida AGAALQIPFAMQMAYR).

Langkah terakhir dari penelitian ini dilakukan pada *website HPEPDock* yang memanfaatkan penambatan molekuler basis protein-peptida. Hal ini bertujuan untuk memperoleh nilai afinitas terbaik diantara ketiga peptida tersebut.

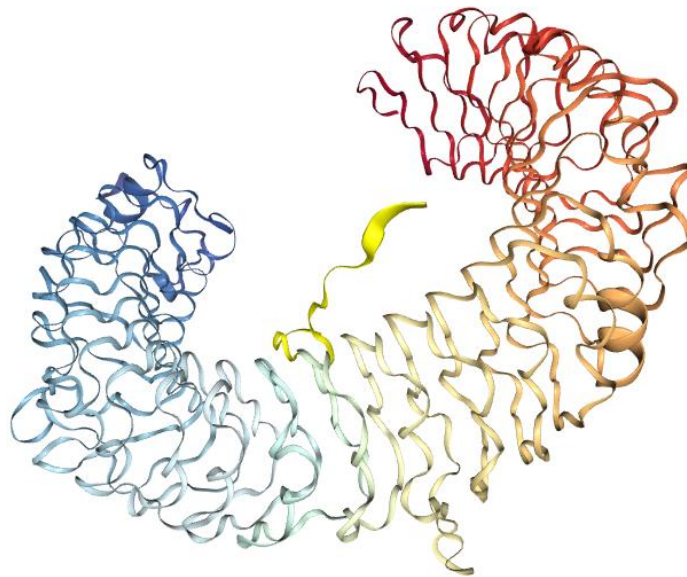
Peptida protein Spike Virus SARS-CoV-2 B.1.1.529	Energi Bebas Ikatan (kJ/mol)
HVTYVPAQEKNFTTAP	-188.672
SYQTQTKSHRRARSVA	-207.243
AGAALQIPFAMQMAYR	-196.063

Tabel 1. 3 Energi bebas ikatan peptida

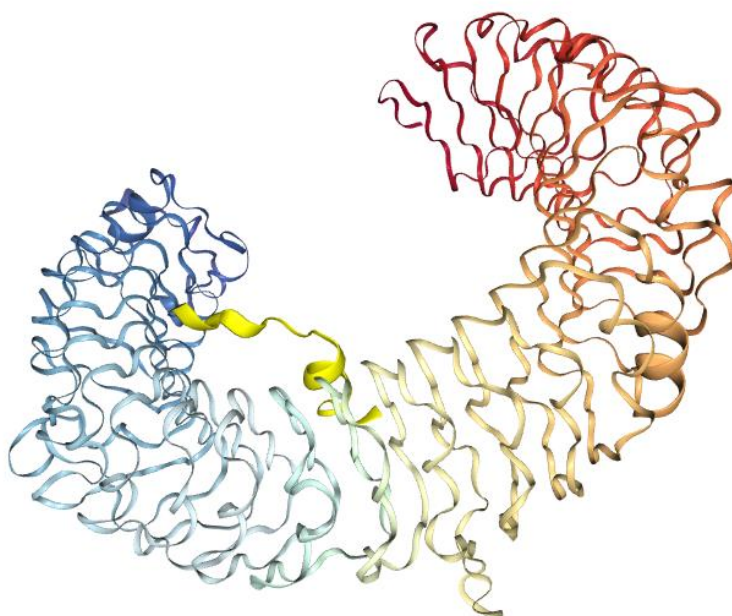
Berdasarkan hasil pada **Tabel 1.3** diperoleh bahwa peptida HVTYVPAQEKNFTTAP adalah peptida yang memiliki afinitas paling baik diantara peptida yang lainnya, peptida ini memiliki nilai energi bebas sebesar -207.243 kJ/mol. Berdasarkan **Gambar 1.5**, bahwa peptida HVTYVPAQEKNFTTAP berada dekat dengan reseptor TLR5.



Gambar 1. 4 Ikatan antara protein TLR5 dengan AGAALQIPFAMQMAYR



Gambar 1. 5 Ikatan protein TLR5 dengan HVTYVPAQEKNFTTAP



Gambar 1. 6 Ikatan antara protein TLR5 dengan SYQTQTKSHRRARLSVA

Berdasarkan nilai afinitas energi bebas terbaik diantara ketiga peptida diatas adalah peptida HVTYVPAQEKNFTTAP dengan nilai -207.243 kJ/mol karena merupakan nilai yang terkecil diantara peptida lainnya. Dengan hal ini dapat disimpulkan bahwa peptida HVTYVPAQEKNFTTAP dapat berpotensi jika digunakan sebagai basis vaksin COVID-19 dan dapat merangsang respon imun tubuh terhadap virus SARS-CoV-2.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, Peptida HVTYVPAQEKNFTTAP dengan nilai afinitas energi bebas ikatan -207.243 kJ/mol berpotensi untuk dijadikan basis dalam perancangan vaksin COVID-19 berbasis peptida.

Acknowledge

Berisi ucapan terima kasih kepada pihak-pihak terkait yang membantu penelitian Anda.

Daftar Pustaka

- Chakraborty, C. *et al.* (2020) 'Consider TLR5 for new therapeutic development against COVID-19', *Journal of Medical Virology*, 92(11), pp. 2314–2315. doi:10.1002/jmv.25997.
- Dawood, A.A. (2020) 'Mutated COVID-19 may foretell a great risk for mankind in the future', *New Microbes and New Infections*, 35. doi:10.1016/j.nmni.2020.100673.
- Lamiable, A. *et al.* (2016) 'PEP-FOLD3: faster denovo structure prediction for linear peptides in solution and in complex', *Nucleic Acids Research*, 44(1), pp. W449–W454. doi:10.1093/nar/gkw329.
- Li, F. (2016) 'Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins', *Annual Review of Virology*, 3, pp. 237–261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301.
- Meet Parmar, Ritik Thumar, Jigar Sheth, D.P. (2021) 'Designing Multi-epitope Based Peptide Vaccine Targeting Spike Protein SARS-CoV-2 B1.1.529 (Omicron) Variant Using Computational Approaches', *Departement of Biological Sciences and Biotechnology, Institute of Advanced Research, Koba Institutional Area, India* [Preprint]. doi:12.23.463990.
- Ophinni, Y. *et al.* (2020) 'COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in

- Indonesia', *Acta medica Indonesiana*, 52(4), pp. 388–412.
- Setiadi, A.P. *et al.* (2020) 'Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), p. 70. doi:10.15416/ijcp.2020.9.1.70.