

Struktur dan Fungsi Gen Aksesori Virus Penyebab Penyakit Jembrana

Surachmi Setyaningsih

Wabah penyakit infeksius pada sapi Bali (*Bos javanicus*) dilaporkan pertama kali terjadi di Kabupaten Jembrana, Bali pada 1964 (Adiwinata 1967). Dalam kurun waktu 1 tahun, penyakit yang dikenal sebagai penyakit Jembrana (*Jembrana Disease*, JD) menyebar ke seluruh wilayah Bali dan mengakibatkan mortalitas yang diperkirakan mencapai 20% (Pranoto dan Pudjiastono 1967; Wilcox *et al.* 1995). Agen penyebab yang awalnya diyakini sebagai rickettsia (Ressang *et al.* 1985), kemudian ditengarai sebagai virus (Wilcox *et al.* 1992). Analisis lebih lanjut menetapkan penyebabnya adalah lentivirus yang berkerabat dekat, secara antigenik maupun genetik, dengan Bovine immunodeficiency virus (BIV) (Burkala *et al.*, 1999; Chadwick *et al.*, 1995a; Desport *et al.* 2005; Kertayadnya *et al.*, 1993;). Konfirmasi melalui infeksi experimental membuktikan bahwa JDV menyebabkan manifestasi klinis dan patologis yang bersifat akut dan parah khususnya pada sapi Bali (Soesanto *et al.* 1990; Dharma *et al.* 1991; Chadwick *et al.* 1998; Desport dan Lewis 2010). Berdasarkan karakteristik genetik, antigenik, jenis inang maupun gejala penyakit yang ditimbulkan, ICTV menetapkan virus penyebab JD sebagai spesies tersendiri dengan nama *Jembrana disease virus* (JDV) (Adams *et al.* 2017)

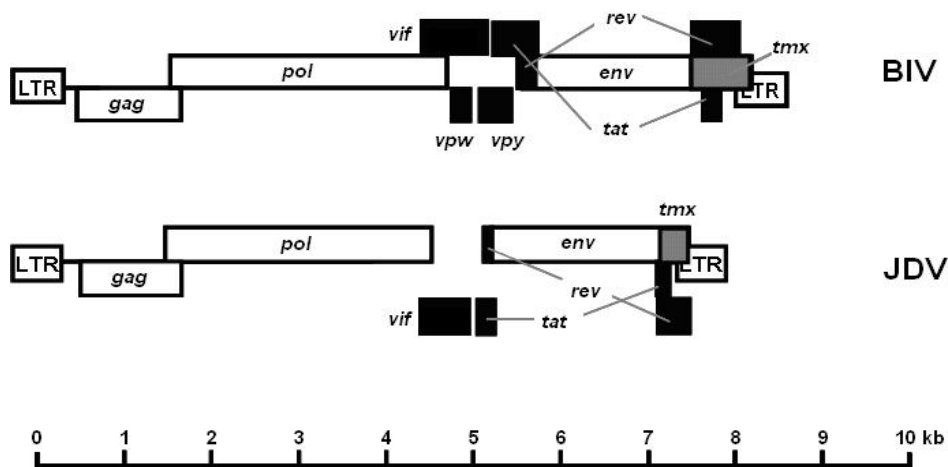
Struktur dan organisasi genom JDV

Ukuran genom sepanjang 7,732 bp menjadikan JDV sebagai lentivirus dengan genom terpendek yang diidentifikasi sejauh ini, serta mempunyai organisasi genom yang lebih sederhana daripada BIV (Gambar 1). Analisis urutan nukleotida DNA provirus JDV memiliki struktur genom khas retroviral berupa gen *gag*, *pol* dan *env* yang diapit oleh *long terminal repeats* (LTR) pada termini 5' dan 3'. Selain itu, JDV memiliki sejumlah gen aksesori dan regulatori *rev*, *tat*, *vif* dan *txr* (Chadwick *et al.* 1995).

Rev

Protein Rev, yang dikodekan oleh 2 exon yang berbeda, merupakan *RNA-binding phosphoprotein* sangat berperan penting pada replikasi dan penyebaran lentivirus. Fungsi utama Rev adalah mengatur transportasi RNA virus dari nukleus ke sitoplasma, di mana proses translasi protein berlangsung. Hal tersebut dilakukan dengan menggandeng faktor

ekspor mRNA seluler, yang bisa berakibat pada penekanan ekspresi gen inang dan fungsi kekebalan tubuh sekaligus memastikan replikasi virus yang efisien. (Marchand et al. 2019).



Gambar 1. Skema organisasi genom proviral DNA dari JDV dan BIV.

Tat

Protein Tat yang dikodekan oleh gen *tat* yang terdiri dari 2 exon, adalah aktivator transkripsi yang meningkatkan ekspresi gen atau pembentukan berbagai protein lentivirus, termasuk replikasi genomnya. JDV Tat terbukti hanya dikode oleh exon-1, walaupun ragam transkrip yang ditemukan berupa hasil penggabungan ke dua exon (Setiyaningsih et al. 2008; Stewart et al. 2008). Tat berfungsi melalui interaksinya dengan elemen trans-activating response (TAR) pada bagian LTR, yang terdapat pada 3' termini setiap transkript (Smith *et al.* 2000).

Vif dan Tmx

Semua retrovirus, kecuali untuk EIAV, memiliki gen yang mengkodekan protein faktor infektivitas virus (*viral infectivity factor*, Vif), yang menangkal efek antivirus dari faktor restriksi inang diantaranya APOBEC3 (A3). Deaminase APOBEC dapat menyebabkan mutasi pada genom RNA virus dan mencegah replikasi virus. JDV Vif telah terbukti mampu mendegradasi merekrut faktor inang dan membantu kompleks ligase ubiquitin E3 yang megakibatkan degradasi faktor antivirus (W. Zhang *et al.* 2014; J. Zhang *et al.* 2014; Su *et al.* 2018). Dengan menangkal mekanisme pertahanan antivirus inang, protein vif membantu JDV untuk menghindari respons imun inang dan membangun infeksi persisten. Sementara itu protein Tmx telah terdeteksi pada BIV dengan fungsi yang masih belum diketahui, demikian juga halnya dengan JDV yang baru diketahui keberadaan transkripnya (Stewart et al. 2008).

Daftar Pustaka

- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Mushegian AR, *et al.* 2017. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 162(8):2505–2538.doi:10.1007/S00705-017-3358-5.
- Adiwinata T. 1967. Some informative notes on a rinderpest-like disease on the island of Bali. OIE–FAO Conference on Epizootics in Asia and the Far-East.
- Chadwick BJ, Coelen RJ, Wilcox GE, Sannels LM, Kertayadnya G. 1995. Nucleotide sequence analysis of Jembrana disease virus: a bovine lentivirus associated with an acute disease syndrome. *J Gen Virol.* 76 (Pt 7):1637–1650.doi:10.1099/0022-1317-76-7-1637.
- Chadwick BJ, Desport M, Brownlie J, Wilcox GE, Dharma DM. 1998. Detection of Jembrana disease virus in spleen, lymph nodes, bone marrow and other tissues by in situ hybridization of paraffin-embedded sections. *J Gen Virol.* 79 (Pt 1):101–106.doi:10.1099/0022-1317-79-1-101.
- Desport M, Lewis J. 2010. Jembrana disease virus: host responses, viral dynamics and disease control. *Curr HIV Res.* 8(1):53–65.doi:10.2174/157016210790416370.
- Desport M, Stewart ME, Sheridan CA, Ditcham WGF, Setiyaningsih S, Tenaya WM, Hartaningsih N, Wilcox GE. 2005. Recombinant Jembrana disease virus gag proteins identify several different antigenic domains but do not facilitate serological differentiation of JDV and nonpathogenic bovine lentiviruses. *J Virol Methods.* 124(1–2):135–142.doi:10.1016/j.jviromet.2004.11.015.
- Dharma DMN, Budiantono A, Campbell RSF, Ladds PW. 1991. Studies on experimental Jembrana disease in Bali cattle. III. Pathology. *J Comp Pathol.* 105(4):397–414.doi:10.1016/S0021-9975(08)80109-0.
- Marchand C, Lemay G, Archambault D. 2019. The Jembrana disease virus Rev protein: Identification of nuclear and novel lentiviral nucleolar localization and nuclear export signals. *PLoS One.* 14(8):e0221505.doi:10.1371/journal.pone.0221505.
- Pranoto RA, Pudjiastono A. 1967. An outbreak of highly infectious disease in cattle and buffaloes on the island of Bali. Diagnosis based on clinical signs and post mortem findings. *Folia Veterinaria Elveka.* 1:10–53.
- Ressang AA, Budiarto IT, Soeharsono S. 1985. Jembrana disease. Its similarity to bovine ehrlichiosis. *Worksh Disease caused by leukocytic Rickettsiae of man and animals.*:14–16.
- Setiyaningsih S, Desport M, Stewart ME, Hartaningsih N, Wilcox GE. 2008. Sequence analysis of mRNA transcripts encoding Jembrana disease virus Tat-1 in vivo. *Virus Res.* 132(1–2):220–225.doi:10.1016/J.VIRUSRES.2007.11.004.
- Smith CA, Calabro V, Frankel AD. 2000. An RNA-binding chameleon. *Mol Cell.* 6(5):1067–1076.doi:10.1016/S1097-2765(00)00105-2.
- Soesanto M, Soeharsono S, Budiantono A, Sulistyana K, Tenaya M, Wilcox GE. 1990. Studies on Experimental Jembrana Disease in Bali Cattle. II. Clinical Signs and Haematological Changes. *J Comp Pathol.* 103(1):61–71.doi:10.1016/S0021-9975(08)80135-1

- Stewart ME, Desport M, Setiyaningsih S, Hartaningsih N, Wilcox GE. 2008. Analysis of Jembrana disease virus mRNA transcripts produced during acute infection demonstrates a complex transcription pattern. *Virus Res.* 135(2):336–339.doi:10.1016/j.virusres.2008.03.017.
- Su X, Wang H, Zhou X, Li Z, Zheng B, Zhang W. 2018. Jembrana disease virus Vif antagonizes the inhibition of bovine APOBEC3 proteins through ubiquitin-mediate protein degradation. *Virology.* 519:53–63.doi:10.1016/J.VIROL.2018.03.028
- Wilcox GE, Chadwick BJ, Kertayadnya G. 1995. Recent advances in the understanding of Jembrana disease. *Vet Microbiol.* 46(1–3):249–255.doi:10.1016/0378-1135(95)00089-s.
- Wilcox GE, Kertayadnya G, Hartaningsih N, Dharma DMM, Soeharsono S, Robertson T. 1992. Evidence for a viral aetiology of Jembrana disease in Bali cattle. *Vet Microbiol.* 33(1–4):367–374.doi:10.1016/0378-1135(92)90064-Z.
- Zhang J, Wu J, Wang W, Wu H, Yu B, Wang J, Lv M, Wang X, Zhang H, Kong W, *et al.* 2014. Role of cullin-elonginB-elonginC E3 complex in bovine immunodeficiency virus and maedi-visna virus Vif-mediated degradation of host A3Z2-Z3 proteins. *Retrovirology.* 11(1):1–14.doi:10.1186/S12977-014-0077-9/TABLES/2.
- Zhang W, Wang H, Li Z, Liu X, Liu G, Harris RS, Yu X-F. 2014. Cellular Requirements for Bovine Immunodeficiency Virus Vif-Mediated Inactivation of Bovine APOBEC3 Proteins. *J Virol.* 88(21):12528–12540.doi:10.1128/JVI.02072-14/ASSET/81BB9889-DD47-4E4B-9DA0-ABBD7A6B3D8A/ASSETS/GRAPHIC/ZJV9990996600010.JPEG.