



UNIVERSITAS INDONESIA

**MODIFIKASI LANINAMIVIR SEBAGAI INHIBITOR
NEURAMINIDASE VIRUS INFLUENZA A SUBTIPE H1N1**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana

JOHANNES SALIM

0706263220

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI KIMIA

DEPOK

JULI 2011

Universitas Indonesia

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Johannes Salim

NPM : 0706263220

Tanda Tangan

: *Johannes*

Tanggal

: 11 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Johannes Salim

NPM : 0706263220

Program Studi : Kimia

Judul Skripsi : Modifikasi Laninamivir sebagai Inhibitor
Neuraminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh Sarjana Sains pada Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

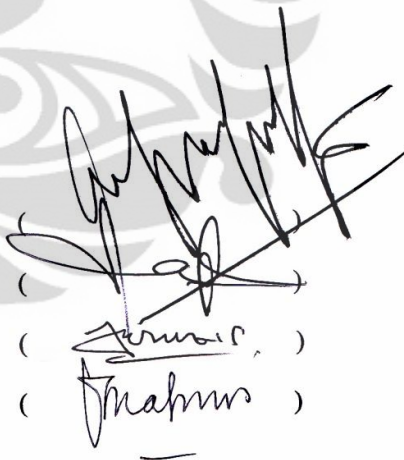
DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Usman Sumo F. Tambunan

Penguji I : Dr Endang Saepudin

Penguji II : Dr. Jarnuzi Gunlazuardi

Penguji III : Dr. Bevina D Handari



(
(
(
(

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 11 Juli 2011

Universitas Indonesia

KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa dan atas berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya sesuai jadwal yang telah ditentukan. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains di jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

Keberhasilan penulis dalam menyelesaikan Skripsi ini adalah berkat bantuan dan dukungan dari banyak pihak. Meskipun penulis banyak mengalami banyak hambatan dan rintangan yang dihadapi, namun hal-hal tersebut dapat menjadi pelajaran dan pengalaman yang berarti.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak terkait yang membantu selama menyelesaikan penulisan skripsi ini. Penulis banyak memperoleh bimbingan, bantuan dan pembelajaran dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Usman Sumo F. Tambunan M.Sc., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan banyak hal yang sangat berarti dan berguna selama menjalani penelitian ini, selalu memberikan bimbingan dengan tujuan membentuk kepribadian yang matang ditinjau dari *softskill* maupun *hardskill* untuk menjadi manusia yang *extraordinary*.
2. Drs. Ridla Bakri selaku ketua Departemen Kimia F-MIPA UI
3. Drs. Tresye Utari selaku koordinator penelitian
4. Pak Rahmat Wibowo M.Sc dan Ir. Widyastuti Samadi M.Si., selaku pembimbing akademis
5. Papa, mama, koko atas dukungan moril maupun materiil
6. Tyas, Iki, kak Tirta dan Arief yang telah berbagi kebersamaan, tekanan, pengajaran dan segala macam hal

Universitas Indonesia

7. Agus L, Kak William, Kak Randy dan Pak Idrus atas bantuan dan kebersamaan dalam menjalani berbagai lika-liku penelitian selama ini.
8. Rifan, Dante, Candra, Rafi, Reka Nova, Rohman, Tegar, Ikor, Riri, Sapi, dan Sisil atas kebersamaan dan teman seperjuangan dalam menjalani kehidupan di kampus ini.
9. Agnes, Karen, Sylvia, Febby V K, Atet, dan Selvia atas perhatian dan kebaikannya.
10. Sally, Yoyo, Halim, Kiki, Vito dan Pepenk yang menjadi sahabat atas kebersamaan dalam suka maupun duka.
11. Teman-teman Kimia 2007 dan Kimia 2008
12. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah ikutserta dalam pengembangan dan kematangan diri penulis semasa kuliah dan meupun penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan sehubungan dengan ketebatasan waktu, kemampuan dan pengetahuan yang penulis miliki, tetapi penulis berusaha untuk membuat yang terbaik. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun sebagai masukan untuk penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhir kata, penulis berharap semoga laporan ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan rekan-rekan mahasiswa lainnya.

Penulis

2011

Universitas Indonesia

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Johannes Salim
NPM : 0706263220
Program Studi : Kimia
Departemen : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembagan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Modifikasi Laninamivir sebagai Inhibitor Neuraminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1


beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada Tanggal : 11 Juli 2011

Yang menyatakan


(Johannes Salim)

Universitas Indonesia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH	iv
HALAMAN PENYATAAN PERSETUJUAN DAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
LAMPIRAN	xiv
PENDAHULUAN	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Virus Influenza	4
2.2 Struktur Virus Influenza A.....	6
2.2.1 Hemaglutinin (HA).....	6
2.2.2 Neuraminidase (N)	7
2.2.3 <i>Polymerase B2 protein (PB2), Polymerase B1 Protein (PB1), dan Polymerase A Protein (PA)</i>	7
2.2.4 Protein M2.....	8
2.2.5 Protein NS1 dan NS2.....	8
2.3 Daur Hidup Virus Influenza	8
2.4 Mekanisme Pengobatan Influenza A	9

2.5	<i>Drug Design</i>	11
2.5.1	Perancangan Obat Inhibitor Neuraminidase	11
2.5.2	Zanavimir	12
2.5.3	Oseltamivir	13
2.5.4	Laninamivir	13
2.6	Modifikasi Gugus Fungsi.....	13
2.7	Bioinformatika.....	14
2.7.1	Definisi.....	14
2.7.2	Perangkat dalam Bioinformatika.....	15
2.7.3	Molecular Operating Enviroment (MOE).....	19
2.8	ToxTree.....	19
METODOLOGI.....		20
3.1	Persiapan Neuraminidase Virus Influenza A (H1N1)	20
3.1.1	Pencarian <i>sequence</i> neuraminidase Virus Influenza A (H1N1).....	20
3.1.2	<i>Sequence alignment</i> neuraminidase Virus Influenza A (H1N1)	20
3.1.3	Pencarian struktur 3 dimensi neuraminidase Virus Influenza A	20
3.1.4	Visualisasi Sisi Katalitik Neuraminidase Influenza A (H1N1).....	20
3.1.5	Optimasi Geometri dan Minimasi Neuraminidase	20
3.2	Perancangan Laninamivir Modifikasi.....	21
3.2.1	Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan.....	21
3.3	<i>Docking</i> antara Neuraminidase Influenza A (H1N1) dengan Ligan	21
3.4	Analisis Docking	22
3.4.1	Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi (Ki)	22
3.4.2	Ikatan Hidrogen	22
3.5	<i>Toxicological Properties</i>	22
HASIL DAN PEMBAHASAN.....		23
4.1	Preparasi Neuraminidase H1N1	23
4.1.1	Penentuan <i>Sequence</i> Neuraminidase H1N1	23
4.1.2	Pencarian Struktur 3D Neuraminidase H1N1	23
4.1.3	Visualisasi Sisi Aktif Enzim Neuraminidase Virus Influenza A	24
4.1.4	Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Neuraminidase H1N1.....	26
4.2	Pemilihan Gugus Fungsi dalam Modifikasi Laninamivir	27
4.2.1	Gugus O-glikosida.....	27



4.2.2	Gugus Furan	27
4.2.3	Gugus Polar Sederhana	27
4.3	Preparasi Ligan Modifikasi Laninamivir	28
4.3.1	Desain Modifikasi Laninamivir Sebagai Ligan.....	28
4.3.2	Optimisasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan.....	28
4.4	Proses <i>Docking</i> antara Neuraminidase Influenza A dengan Ligan	29
4.4.1	Hasil Screening Ligan.....	30
4.5	Analisis Hasil <i>Docking</i>	31
4.5.1	Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi (Ki)	31
4.5.2	Ikatan Hidrogen	32
4.5.3	Visualisasi interaksi ligan dengan enzim	33
4.6	<i>Toxicological Properties</i>	35
KESIMPULAN DAN SARAN.....		37
5.1	Kesimpulan.....	37
5.2	Saran	37
DAFTAR PUSTAKA.....		38

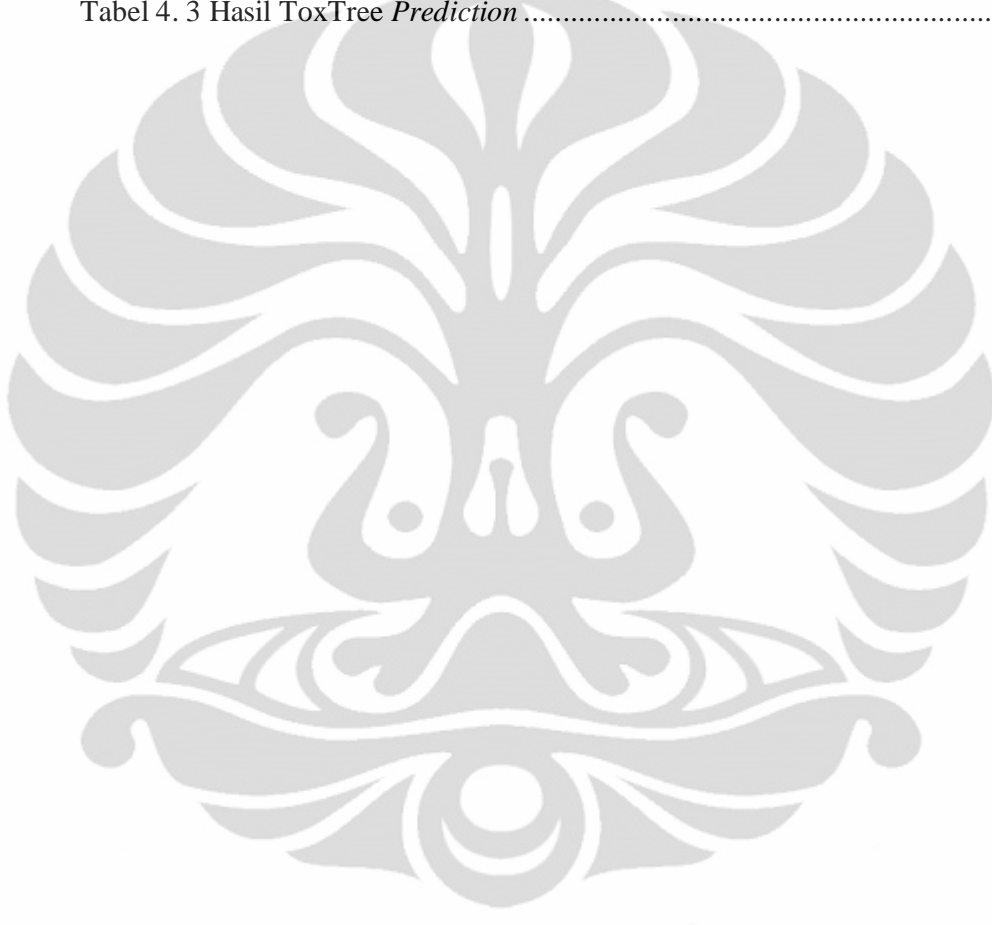
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Virus Influenza.....	5
Gambar 2. 2 Mekanisme Pengandaan Virus dalam Sel Inang	9
Gambar 2. 3 Mekanisme Pengobatan terhadap Influenza A (H1N1).....	10
Gambar 2. 4 Mekanisme Inhibitor Neuraminidase.....	12
Gambar 4. 1 Visualisasi Sisi Katalitik Neuraminidase Virus Influenza A	24
Gambar 4. 2 Visualisasi Tiga Dimensi Neuraminidase Virus influenza A	25
Gambar 4. 3 Interaksi 2D dan 3D antara ligan AM3G1 dan Neuraminidase	34
Gambar 4. 4 Interaksi 2D dan 3D antara ligan CA3G1 dan Neuraminidase	34
Gambar 4. 5 Interaksi 2D dan 3D antara ligan F1G2 dan Neuraminidase	35



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Energi ikatan dan konstanta inhibisi ligan-enzim	32
Tabel 4. 2 Interaksi antara ligan dengan nueraminidase.....	33
Tabel 4. 3 Hasil ToxTree <i>Prediction</i>	36



LAMPIRAN

Lampiran 1 Bagan Kerja	45
Lampiran 2 Parameter Pencarian <i>Sequence</i> Neuraminidase	47
Lampiran 3 Hasil Pencarian <i>Sequence</i> Neuraminidase	48
Lampiran 4 <i>Multiple Sequence Alignment</i> dengan Clustal W2.....	49
Lampiran 5 Hasil <i>Multiple Sequence Alignment</i>	50
Lampiran 6 Neuraminidase (Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1)))]....	60
Lampiran 7 Sequence Neuraminidase dalam Format FASTA	61
Lampiran 8 Hasil <i>Modeling</i> Neuraminidase dengan SWISS-MODEL.....	62
Lampiran 9 <i>Design</i> Modifikasi Laninamivir dan Gugus <i>Substitute</i>	63
Lampiran 10 Tabel <i>design</i> 336 Ligan Modifikasi	64
Lampiran 11 Tabel Hasil <i>Docking</i> 336 Ligan Modifikasi	65
Lampiran 12 Tabel Ligan Hasil <i>Screening</i> Pertama (100 ligan terbaik)	74
Lampiran 13 Tabel Hasil <i>Docking</i> 100 Ligan Modifikasi Terbaik	75
Lampiran 14 Tabel Ligan Hasil <i>Screening</i> Kedua dan Ketiga (20 dan 10 Ligan Terbaik)	78
Lampiran 15 Tabel Hasil <i>Docking</i> 20 dan 10 Ligan Modifikasi Terbaik.....	79
Lampiran 16 Struktur 5 Ligan Terbaik Hasil <i>Docking</i>	80
Lampiran 17 Tiga Ligan Terbaik dan Hasil <i>Docking</i>	81
Lampiran 18 Interaksi Ligan AM3G1 dengan Neuraminidase	82
Lampiran 19 Interaksi Ligan CA3G1 dengan Neuraminidase	85
Lampiran 20 Interaksi Ligan F1G2 dengan Neuraminidase	88

ABSTRAK

Nama : Johannes Salim
Program Studi : Kimia
Judul : Modifikasi Laninamivir sebagai Inhibitor Neuraminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1

Virus influenza A subtipe H1N1 menjadi perhatian kesehatan global karena memiliki patogenisitas yang tinggi disebabkan gen penyusunnya berupa RNA yang mudah mengalami mutasi. Pengobatan dengan antiviral (oseltamivir dan zanamivir) adalah salah satu upaya untuk mencegah pandemik influenza, namun terjadi resistansi terhadap obat antiviral tersebut. Resistansi ini sudah diatasi dengan penemuan laninamivir. Laninamivir terbukti mampu menginhibisi aktivitas neuraminidase virus influenza A dan B, termasuk subtipe N1 sampai N9 dan virus yang resistan terhadap oseltamivir. Penelitian ini akan dilakukan *drug design* berbasis laninamivir, hal ini disebabkan laninamivir dapat menghambat kerja neuraminidase secara efektif, sehingga hasil modifikasi dari laninamivir dapat menghambat kerja neuraminidase lebih efektif daripada laninamivir itu sendiri. Proses *molecular docking* dilakukan untuk mendapatkan 3 ligan terbaik dari 336 ligan modifikasi. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa AM3G1, CA3G1 dan F1G2 memiliki energi bebas ikatan dan interaksi yang lebih baik daripada standar. Selanjutnya dari hasil analisis *toxicological properties* secara keseluruhan ligan AM3G1, CA3G1, dan F1G2 tidak bersifat *carcinogen* dan mutagen

Kata kunci: Virus Influenza A, neuraminidase, laninamivir, *molecular docking*, inhibitor

xiv + 90 halaman: 9 gambar; 3 tabel

Daftar Pustaka: 61 (1990 – 2011)

ABSTRACT

Name : Johannes Salim

Study Program : Chemistry

Title : Modification of Laninamivir as a Potential Inhibitor of
Neuraminidase Influenza A Virus Subtype H1N1

Influenza A virus subtype H1N1 becomes a global concern because it has high pathogenicity, due to the constituent genes of the virus is RNA. Treatment with antiviral (oseltamivir and zanamivir) is the way to prevent pandemic influenza, but influenza virus resistance to antiviral drugs. This resistance has been overcome by laninamivir. Laninamivir proved able to inhibit neuraminidase activity of influenza A and B viruses, including subtypes N1 to N9 and viruses resistant to oseltamivir. This research was conducted to modify laninamivir-based drug design, so that results of modified laninamivir can inhibit neuraminidase more effective than laninamivir itself. Molecular docking was conducted to get 3 best ligand modifications from 336 modifications. Results of molecular docking indicated that AM3G1, CA3G1 and F1G2 have interaction and free binding energy better than standards. Furthermore, the analysis of toxicological properties of the ligand AM3G1, CA3G1, and F1G2 shown that the ligands have non-carcinogen and non-mutagen

Key words: Influenza A Virus, neuraminidase, laninamivir, molecular docking, inhibitor

xiv + 90 pages: 9 pictures; 3 tables

Daftar Pustaka: 61 (1990 – 2011)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Pendahuluan

Influenza A (H1N1) merupakan penyakit pernapasan akut yang dapat menyebabkan kematian pada penderita. Penyakit pernapasan ini disebabkan oleh virus influenza tipe A, dimana virus ini merupakan virus yang penyebarannya sangat tinggi dan patogen yang sering menular pada manusia. Virus influenza tipe A menginfeksi sejumlah besar spesies avian, babi, kuda hewan liar dan manusia (Xu et al., 2008; Easterday et al., 1997). Virus Influenza A diklasifikasikan ke dalam subtipe-subtipe berdasarkan pada antigenitas molekul hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) dan sampai saat ini terdapat 16 subtipe HA dan 9 subtipe NA

Dalam 100 tahun terakhir ini, dalam sejarah manusia sudah terjadi pandemik influenza sebanyak tiga kali: pertama kali pada tahun 1918, kedua pada tahun 1957 (H2N2) dan ketiga di tahun 1957 (H3N2) (Wright, P. F., 2001). Pada tahun 2009, virus influenza tipe A (H1N1) telah menjadi wabah pandemik karena virus ini merupakan virus *strain* baru yang teridentifikasi pada musim semi di Meksiko, umumnya virus H1N1 disebut sebagai “*swine flu*” (Wang et al., 2009) dan WHO mengumumkan wabah pandemik ini pada Juni 2009 (http://www.who.int/media/centre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html). Pada wabah pandemik ini, virus influenza A (H1N1) telah menyebabkan infeksi fatal dan lebih dari 80 kematian di lebih dari 40 negara yaitu dari Meksiko ke beberapa negara lainnya di utara dan selatan Amerika, Eropa, dan Asia (<http://www.who.int.csr/disease/swineflu/en/index.html>).

Saat ini virus influenza subtipe H1N1 menjadi perhatian karena memiliki patogenitas yang tinggi sehingga memungkinkan terbentuknya *strain* virus baru yang mampu menular dari manusia ke manusia dan menjadi pandemik global berikutnya (Peter et al., 2009). Saat ini terdapat dua cara untuk melawan pandemik tersebut, yaitu dengan vaksinasi dan pengobatan dengan antiviral.

Meskipun vaksinasi berperan penting dalam pencegahan influenza, namun cara tersebut belum cukup untuk menghindari dan melawan pandemik virus influenza. Maka, antiviral merupakan cara yang tepat dalam mencegah pandemik influenza. Saat ini, tersedia dua tipe obat anti-virus influenza: *M2 ion channel blockers* (*adamantane*) dan inhibitor neuraminidase (NA). Sejak 2005, Amerika Serikat sudah tidak direkomendasikan penggunaan *adamantane* untuk melawan dan mencegah influenza, hal ini disebabkan terdapat laporan mengenai resistan *adamantane* terhadap virus influenza A (Bright et al., 2006; Gubareva 2009).

Tipe kedua dan sampai sekarang terus dikembangkan untuk melawan virus influenza A adalah inhibitor neuraminidase, dimana inhibitor ini akan berikatan dengan neuraminidase virus influenza yang terbentuk dan mencegah peranan neuraminidase untuk melepaskan virus dari sel *host* (Gubareva, L. V, 2004). Saat ini sudah terdapat dua buah inhibitor neuraminidase yang beredar di pasar, zanamivir (inhalasi, 10 mg/dosis; Relenza) dan oseltamivir (oral, 75 mg/dosis; Tamiflu). Oseltamivir lebih banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengobati virus influenza A, namun terdapat laporan mengenai resistansi oseltamivir dari seluruh belahan dunia. Pengujian pada isolat neuraminidase menunjukkan bahwa 95% isolat neuraminidase dari kuartir keempat tahun 2008 sampai januari 2009 dan hampir semua isolat yang diuji pada sejak Oktober 2008 di Amerika Serikat dilaporkan resistan terhadap oseltamivir. Semua virus-virus tersebut memiliki mutasi H274Y pada gen NA dan menunjukkan reduksi hingga 1000 lipatan dalam kerentanan terhadap oseltamivir yaitu peningkatan konsentrasi penghambatan dari 0,5 nmo/L menjadi 500 nmo/L (Cheng et al., 2009).

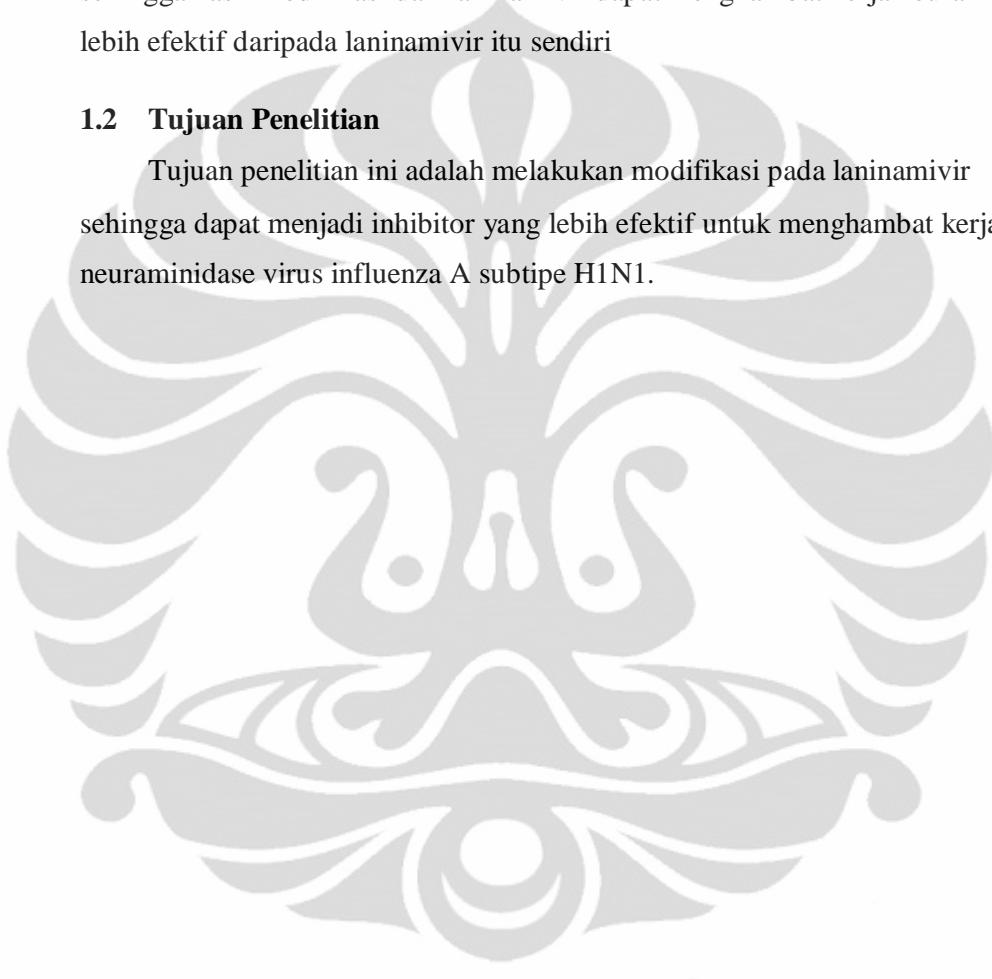
Resistansi oseltamivir sudah diatasi dengan penemuan obat baru yaitu laninamivir (R-125489) dibuat dalam bentuk laninamivir oktanoat (prodrug dari laninamivir). Laninamivir terbukti mampu menginhibisi aktivitas neuraminidase virus influenza A dan B, termasuk sub tipe N1 sampai N9 dan virus yang resistan terhadap oseltamivir (Yamashita et. al, 2009). Studi praklinik laninamivir oktanoat terhadap mencit menunjukkan bahwa pemberian satu kali laninamivir oktanoat sama manjuranya dengan pemberian beberapa kali dari zanamivir atau

oseltamivir (Kubo et al, 2010) dan laninamivir masih berada pada jalur pernapasan pada waktu yang lama (Koyama et al., 2009).

Penelitian ini akan dilakukan *drug design* berbasis laninamivir, hal ini disebabkan laninamivir dapat menghambat kerja neuraminidase secara efektif, sehingga hasil modifikasi dari laninamivir dapat menghambat kerja neuraminidase lebih efektif daripada laninamivir itu sendiri

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah melakukan modifikasi pada laninamivir sehingga dapat menjadi inhibitor yang lebih efektif untuk menghambat kerja neuraminidase virus influenza A sub tipe H1N1.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Virus Influenza

Virus influenza termasuk dalam famili *Orthomyxoviridae*, yang memiliki genom bersegmen tunggal. Famili *Orthomyxoviridae* terdiri dari influenza A, influenza B, influenza C, Thogovirus, dan Isavirus (Klenk et al., 1995; van Regenmortel, 2000). Asam nukleat virus influenza beruntai tunggal dan terdiri atas 8 segmen gen yang mengkode 11 jenis protein. Pada bagian permukaan, virus ini memiliki tonjolan (*spikes*) yang digunakan untuk menempel pada reseptor yang spesifik pada sel-sel hostesnya pada saat menginfeksi sel. Virus influenza memiliki 2 jenis *spikes* yang tersusun dari glikoprotein, yaitu yang mengandung hemagglutinin (HA) dan yang mengandung neuraminidase (NA), yang terletak dibagian terluar dari virion (Horimoto dan Kawaoka, 2001). Antigen yang terdapat pada lapisan permukaan merupakan pembeda atau yang menjadi perbedaan antar virus influenza. Virus influenza A diklasifikasikan ke dalam sub tipe-sub tipe berdasarkan antigenisitas molekul HA dan NA. sampai saat ini, sudah dikenal 16 sub tipe H (H1, H2, dll) (Fouchier et al., 2005) dan 9 sub tipe N (N1, N2, dll).

Ada 3 tipe virus influenza yang telah dikenal banyak orang yaitu influenza A, B dan C. Influenza A dan B memiliki 8 segmen sebagai berikut:

1. *Polymerase B2 protein (PB2)*
2. *Polymerase B1 protein (PB1)*
3. *Polymerase A protein (PA)*
4. Hemagglutinin (H atau HA)
5. *Nucleocapsid protein (NP)*
6. Neuraminidase (N atau NA)

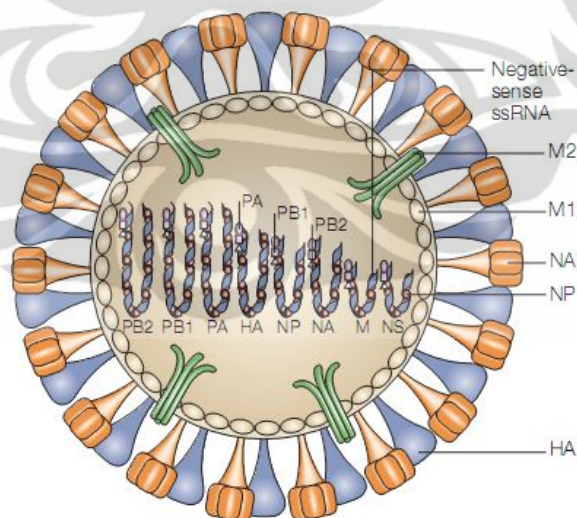
7. Matrik protein (M), terdiri atas M1 yang menyusun matrik; dan hanya terdapat pada virus influenza A, M2 yang berperan sebagai *ion channel* untuk menurunkan atau mempertahankan pH *endosome*.

8. Protein non-struktural (NS) yang terdiri dari NS1 dan NS2

Sedangkan influenza C hanya memiliki 7 segmen yaitu permukaannya hanya terdiri atas satu glikoprotein. Struktur umum virus influenza ditunjukkan dalam Gambar 2.1.

RNA aktif (*RNA polymerase*) yang berfungsi untuk replikasi dan transkripsi tersusun atas PB2, PB1, dan PA. Ini mempunyai aktifitas endonuklease dan terikat pada RNP. Protein NS1 dan NS2 berfungsi dalam regulasi virus di dalam sel yang telah terinfeksi. Virus ini dibungkus oleh membran yang berupa lipid *bilayer* yang terdiri atas hemagglutinin (HA), neuraminidase (NA) dan matrik (Gurtler, 2007).

Subtipe virus influenza A yang telah ditemukan sampai saat ini adalah 105 subtipe dan semuanya endemik pada burung. Namun demikian beberapa subtipe telah ditemukan dalam ayam dan mamalia (Cinati et al., 2007).



Gambar 2. 1 Struktur Virus Influenza

(Horimoto et al., 2005)

2.2 Struktur Virus Influenza A

2.2.1 Hemagglutinin (HA)

Hemagglutinin (HA) adalah glikoprotein homotrimer yang terdiri atas 3 situs glikosilasi, mempunyai berat molekul 76.000. Hemagglutinin terdapat di membran dan merupakan bagian utamanya dan memiliki 5 antigen yang dominan yang terdapat di permukaan. Hemagglutinin ini merupakan homotrimer dan masing-masing merupakan polipeptida tunggal yang terpisah menjadi H1 dan H2. Peranan dari hemagglutinin adalah reseptor yang akan berikatan dengan “*sialic acid*” (*N-acetyl-neuraminic acid*) dan membantu masuknya genom viral ke dalam sel melalui *fusion* antara membran *endosome* inang dengan membran viral (White et al., 1997).

Hemagglutinin adalah antigen yang utama pada virus. Sejauh ini telah diketahui ada 16 jenis antigen hemagglutinin. Subtipe ini diberi nama H1 sampai H16. Namun, sampai saat ini hanya H1, H2, dan H3 yang mampu menyebar antar manusia dan menjadi pandemik. Perubahan pengenalan dari *sialic acid* pada glukosanya yaitu dari $\alpha 2-3$ menjadi $\alpha 2-6$ merupakan penyebab utama dari virus influenza A dapat menginfeksi spesies baru dan merubah inang (Stevens et al., 2006).

Mutasi yang terjadi pada antigen akan mengurangi atau mencegah penetralan oleh antibodi, hal ini memungkinkan terjadinya subtipe baru yang menyebar dalam populasi non-imun. Fenomena ini dikenal dengan “*antigenic drift*”. Respon imun terhadap antigen hemagglutinin diikuti produksi antibodi penetralan yang merupakan dasar penyembuhan infeksi oleh setiap individu (Gurtler et al., 2007).

Antigenic shift merupakan perpindahan antigen yang terjadi pada saat sebuah sel terinfeksi dua virus yang berbeda tipe. Genom ini mengalami pertukaran pada saat terjadi replikasi didalam sel, misalnya H1 yang digantikan oleh H5 yang menghasilkan virus influenza dengan subtipe baru. (Gurtler et al., 2007).

2.2.2 Neuraminidase (N)

Neuraminidase (NA) merupakan suatu glikoprotein seperti hemagglutinin yang juga terdapat pada permukaan virus. Memiliki struktur tetramer dan berat molekul rata-rata 220.000. Molekul NA menampilkan bagian utamanya pada permukaan luar dari sel, menempel pada lipid *bilayer*, dan memiliki ekor sitoplasma yang kecil (Gurtler et al., 2007).

Neuraminidase disebut juga sialidase, karena berfungsi sebagai suatu enzim yang memisahkan antara molekul hemagglutinin dengan “*sialic acid*”, dari molekul NA yang lain, dan dari glikoprotein dan glikolipid pada permukaan sel. NA juga merupakan antigen yang berperan penting pada penetrasi saat virus memasuki lapisan mucin pada *epithelium* (Gurtler et al., 2007) dan proses infeksi, replikasi, pendewasaan dan pengiriman virus influenza (Gong et al., 2007). Karena neuraminidase memiliki aktivitas enzimatik dan sisi aktif enzim ini terletak di dalam kantung pada permukaan masing-masing subunit glikoprotein dan ini dipertahankan oleh asam amino yang *conserved* diantara semua NA pada virus influenza A dan B, hal ini menjadi pertimbangan sebagai target utama untuk mendesain obat untuk melawan virus influenza.

Antigenic drift juga memungkinkan terjadi pada Neuraminidase. Neuraminidase membawa residu asam amino yang penting, dan jika mengalami mutasi dapat bertahan pada N inhibitor (Gurtler et al., 2007). Ketika asam amino arginin (R) pada posisi 292 digantikan oleh lisin (K) misalnya, maka kekebalan akan terbentuk. Mutasi ini terjadi ketika satu nukleotida berubah, yaitu dari AGA menjadi AAA pada gen N. Posisi 292 sangat signifikan karena mutasi pada posisi ini dapat membentuk neuraminidase yang kebal (*resistant*) terhadap inhibitor seperti zanamivir dan oseltamivir (Gurtler et al., 2007).

2.2.3 Polymerase B2 protein (PB2), Polymerase B1 Protein (PB1), dan Polymerase A Protein (PA)

Virus influenza A terdiri atas 8 negatif *native-strand sequence* DNA genom yang dikode oleh 11 protein. *Polymerase* influenza merupakan sebuah *heterotrimeric* ~250 kD terdiri atas 3 protein kompleks, yaitu PA, PB1, dan PB2. Protein PB1, PB2, dan PA merupakan RNA-RNA *polymerase* aktif yang mampu

melakukan replikasi dan transkripsi dan replikasi. Fungsi dari protein ini adalah sebagai enzim yang akan menggandakan rantai RNA pada virus pada saat terjadi replikasi didalam sel inang (Gurtler et al., 2007; Liu, H and Yao, X. 2009).

2.2.4 Protein M2

Protein M2 merupakan protein matrik yang terdapat dibawah kapsid. Fungsi protein M2 pada saat replikasi adalah mempengaruhi keadaan didalam sel seperti pH sehingga proses pemasukkan RNA kedalam inti sel akan berjalan lancar (Gurtler et al., 2007).

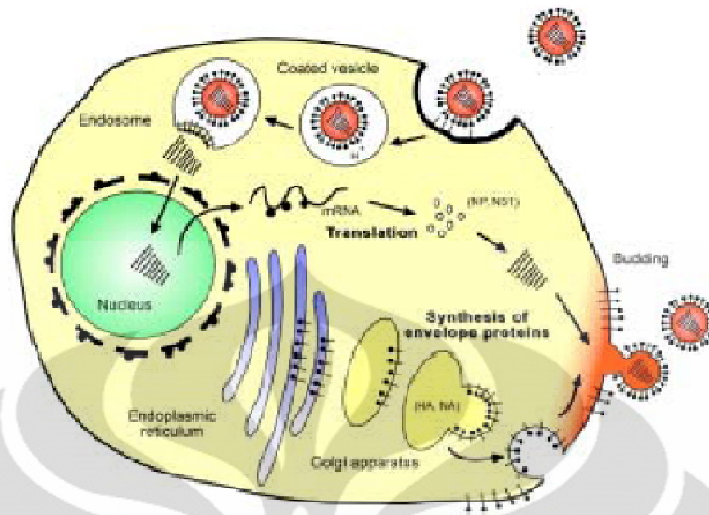
2.2.5 Protein NS1 dan NS2

Protein NS1 merupakan M-RNA yang memiliki berat molekul 26.000. Protein ini akan membantu transport Viral RNA ke ribosom untuk ditranslasikan. Sedangkan NS2 merupakan molekul yang lebih kecil dengan berat molekul 11.000. Protein ini dipercaya memiliki fungsi memfasilitasi *transport* RNP yang baru disintesis dari inti sel menuju sitoplasma untuk mempercepat penggandaan virus (Gurtler et al., 2007).

2.3 Daur Hidup Virus Influenza

Virus influenza memperbanyak diri (replikasi) dengan sangat cepat sehingga mengakibatkan lisis pada sel epitel dan terjadi deskuamasi lapisan epitel saluran pernafasan. Pada tahap infeksi awal, respon imun akan menghambat replikasi virus. Apabila kemudian terjadi pemaparan kembali, respon imun adaptif yang bersifat antigen spesifik mengembangkan memori imunologis yang akan memberikan respon yang lebih cepat. Replikasi virus akan merangsang pembentukan proinflamatori sitokin termasuk IL-1, IL-6 dan TNF-Alfa yang kemudian masuk ke sirkulasi sistemik dan menyebabkan gejala sistemik influenza seperti demam.

Replikasi virus terdiri atas beberapa tahap (Gambar 2.2). Tahap pertama hemaglutinin virus influenza terikat pada gula *sialic acid* pada bagian permukaan sel, umumnya pada bagian hidung dan paru-paru dari mamalia atau burung. Tahap kedua virus masuk kedalam sel melalui endositosis, dalam keasaman endosom hemaglutinin dari virus berdifusi memasuki dan melepaskan molekul viral RNA



Gambar 2. 2 Mekanisme Pengandaan Virus dalam Sel Inang

[Sumber: Kamps et al, 2006: Modified from Cox and Kawaoka, 1997]

(vRNA) protein aksesoris, dan RNA – *polymerase* ke dalam sitoplasma. Tahap ketiga protein yang dilepaskan pada tahap kedua dan vRNA menuju ke inti sel dan RNA *polymerase* mulai mentranskripsikan rantai komplementernya (viral RNA (vRNA) dikopi dari (-) sense menjadi (+) cRNA dan mRNA). Tahap keempat vRNA dikeluarkan kembali ke dalam sitoplasma dan mulai ditranslasikan. Tahap kelima viral protein yang baru terbentuk kembali lagi ke inti sel untuk membentuk vRNA lagi atau Viral protein yang baru terbentuk dikeluarkan menuju aparatus golgi pada permukaan selnya. Tahap keenam vRNA dan inti viral meninggalkan sel dan membentuk virus baru. (Rahmania, 2011)

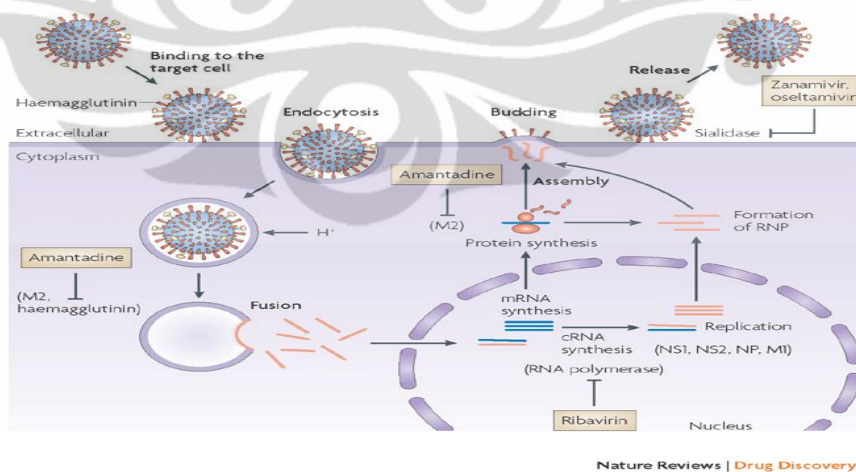
2.4 Mekanisme Pengobatan Influenza A

Saat ini terdapat beberapa jenis obat antiviral untuk pengobatan ataupun pencegahan terhadap influenza, yaitu *amantadine*, *rimantadine*, zanamivir (relenza), oseltamivir (tamiflu) dan laninamivir. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat kerja bagian-bagian virus yang berperan dalam proses penginfeksi sel inang dan replikasi virus, namun obat-obatan ini bekerja dengan menghambat target yang berbeda. Mekanisme kerja *amantadine* dan *rimantadine* adalah obat yang menghambat replikasi virus dengan menghalangi pelepasan komponen virus ke dalam sel inang. *Amantadine* dan *rimantadine* merupakan suatu inhibitor M2

yang menghalangi terbentuknya *ion channel* (Kamps et al, 2006). Namun demikian kedua obat ini sudah tidak ampuh lagi untuk membunuh virus influenza A yang saat ini beredar luas (Beigel et al., 2005). Zanamivir, oseltamivir dan laninamivir merupakan inhibitor neuraminidase. Sebagaimana diketahui bahwa neuraminidase diperlukan oleh virus H1N1 untuk lepas dari sel inang pada fase *budding* sehingga membentuk virion yang infeksi. Bila neuraminidase ini dihambat oleh oseltamivir atau zanamivir, maka replikasi virus tersebut dapat dihentikan. Sedangkan ribavirin merupakan penghalang (*blocker*) *RNA-polymerase* untuk melakukan sintesis cRNA. Mekanisme kerja obat antiviral terhadap influenza sebagaimana **Gambar 2.3**

Namun obat-obatan tersebut sudah tidak mampu bekerja lagi dalam menghambat virus influenza A. seiring dengan berjalannya waktu dimungkinkan virus resisten terhadap obat tersebut karena terjadinya mutasi *antigenic drift* (Beigel et al., 2005; de Jong, et al., 2005).

Masalah resistensi obat terhadap virus H1N1 tersebut dapat diatasi dengan cara memodifikasi obat yang sudah ada. Selain itu dapat dilakukan pencarian obat baru dengan sasaran inhibisi terhadap bagian dari virus yang tidak terlalu sering terjadinya mutasi (Wang et al., 2009). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian



Gambar 2. 3 Mekanisme Pengobatan terhadap Influenza A (H1N1)

[Sumber: Nature Review Drug Discovery: 6,967-974 (Desember, 2007)]

untuk mencari obat baru yang dapat berfungsi sebagai antiviral terhadap infeksi virus H1N1 dengan menggunakan data dari pustaka yang sudah ada.

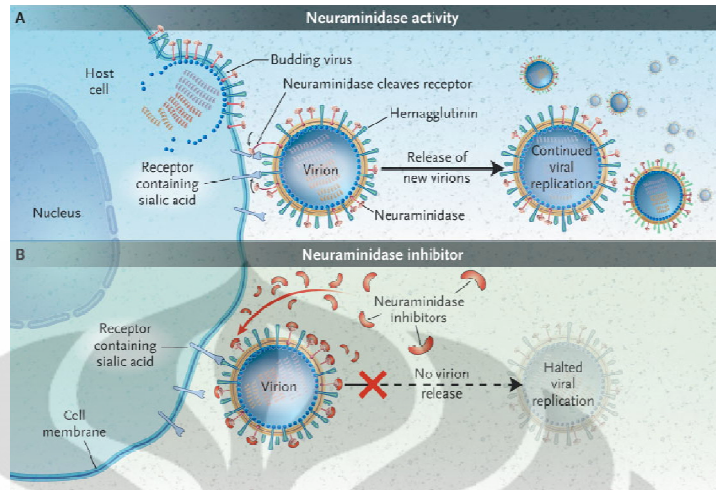
2.5 Drug Design

Drug design adalah suatu metode perancangan obat yang didasarkan pada analisis biologis dan fisik dari targetnya. Targetnya merupakan molekul-molekul atau bagian dari makromolekul yang berperan vital dalam proses metabolik dari kondisi patologis seseorang akibat penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen. Umumnya obat dirancang untuk menghambat atau menghentikan aktivitas makromolekul tersebut dengan cara membentuk ikatan terhadap sisi katalitik dari molekul-molekul tersebut sehingga molekul obat berperan sebagai inhibitor. Hal yang harus dipertimbangkan dalam merancang inhibitor sebagai *drug*, antara lain adalah spesifitas dan potensi inhibisinya. Spesifitas dan potensi inhibisi yang tinggi akan mengurangi efek samping dan tingkat toksisitasnya (Gubernur, 1998).

Perancangan obat dapat dilakukan secara komputasional atau *in silico*. Sebelum teknologi informasi berkembang pesat, metode yang digunakan untuk menemukan inhibitor yang tepat adalah dengan melakukan modifikasi berbagai komponen lalu mengujikannya pada target biologis secara *trial-and-error*. Tetapi kini, dengan mengetahui sisi katalitik dan struktur tiga dimensi target biologis, secara *in silico* dapat diprediksikan molekul yang dapat berperan sebagai inhibitor sehingga proses modifikasi dan pengujian secara eksperimental menjadi lebih rasional dan efisien.

2.5.1 Perancangan Obat Inhibitor Neuraminidase

Neuraminidase merupakan molekul target dari senyawa inhibitor neuraminidase yang akan memotong reseptor selular residu *sialic acid* (Gambar 2.4). Pemotongan ini melepaskan virus-virus, yang nantinya akan menyerang sel-sel baru. Tanpa neuraminidase, infeksi akan dibatasi pada satu putaran replikasi, yang cukup jarang menyebabkan penyakit. Neuraminidase dapat juga memfasilitasi invasi viral bagian atas, kemungkinan dengan memotong *sialic acid* menjadi setengahnya pada mucin yang mengelilingi sel epitel bagian atas.



Gambar 2. 4 Mekanisme Inhibitor Neuraminidase

[Sumber: Moscona, 2005]

Kemampuan analog *sialic acid* pada keadaan transisi dalam menghambat neuraminidase virus influenza yang pertama kali dikenal pada tahun 1970, namun desain inhibitor yang efektif dapat dilakukan ketika analisis struktur tiga dimensi neuraminidase virus influenza terbuka baik lokasinya maupun struktur sisi katalitiknya (Moscona, 2005).

2.5.2 Zanamivir

Zanamivir memiliki bioavailabilitas yang rendah, sehingga dipasarkan dalam bentuk bubuk dan digunakan secara inhalasi (Miller, 1999) supaya langsung menuju ke sistem respirasi. Zanamivir sebagian besar menumpuk pada sistem pernapasan; 10-15 persen dari senyawa aktifnya mencapai paru-paru, dan sisinya berada pada *oropharynx* (Cass et al., 1999). Namun terdapat beberapa laporan mengenai terjadinya komplikasi pernapasan seperti *bronchospasm* yang disebabkan oleh penggunaan zanamivir secara inhalasi (Loughlin et al., 2002; Williamson, 2002).

Zanamivir berinteraksi sesuai dengan residu asam amino *conserved* pada sisi katalitik neuraminidase virus influenza A dan B, dan efek penghambatannya terhadap enzim telah membuktikan bahwa zanamivir dapat digunakan secara inhalasi sebagai obat.

2.5.3 Oseltamivir

Oseltamivir digunakan secara oral dalam bentuk *prodrug* ester, biasanya dalam bentuk oseltamivir karboksilat. Dalam penggunaannya, *prodrug* diproses oleh enzim pada manusia yaitu karboksiesterase menjadi bentuk aktifnya (Reece, 2007).

2.5.4 Laninamivir

Laninamivir merupakan inhibitor pada neuraminidase yang digunakan secara inhalasi untuk mengobati penyakit influenza A (H1N1) yang akan diproduksi oleh perusahaan dari Jepang (Daiichi Sankyo), obat ini sekarang sedang memasuki fasa pengujian pada manusia. Obat ini juga disebutkan lebih efektif daripada obat-obat anti virus yang lainnya (oseltamivir dan zanamivir). (<http://expresslayout.com/pharmaceuticallitigation/?p=74> diakses pada tanggal 21 Januari 2011).

Laninamivir terbukti mampu menghambat aktivitas neuraminidase virus influenza A dan B, termasuk subtipe N1 sampai N9 dan virus yang resistan dengan oseltamivir (Yamashita, et al, 2009). Studi praklinik laninamivir oktanoat terhadap mencit menunjukkan bahwa pemberian satu kali laninamivir oktanoat sama manjurannya dengan pemberian beberapa kali dari zanamivir atau oseltamivir (Kubo et al, 2010). Laninamivir masih terdapat pada jalur pernapasan pada waktu yang lama (Koyama et al, 2009), dan terdegradasi secara perlahan-lahan dari tubuh pasien, sekitar 6 hari atau lebih setelah diberikan (Ishizuka et al., 2009).

2.6 Modifikasi Gugus Fungsi

Kemujaraban suatu obat yang berkurang dapat mengurangi fungsi obat itu sendiri dalam mengatasi suatu penyakit. Kemujaraban obat yang berkurang salah satunya dapat disebabkan oleh adanya resisten terhadap obat tertentu. Menurut Sardjoko (1992) modifikasi struktur obat yang mengalami penurunan kemujaraban yang ditujukan pada suatu eksplorasi dan eksploitasi *lead compounds* yaitu senyawa yang memiliki aktivitas biologis memiliki tujuan salah satunya yaitu untuk mengatur farmakokinetik suatu senyawa. Usaha ini mengatur ketersediaan biologis dengan cara modifikasi molekul, meliputi usaha untuk mengatur hubungan antara dosis dan efek, hubungan antara kadar dan waktu,

distribusi obat pada berbagai kompartemen dan usaha untuk menimbulkan efek yang cepat pada pemberian intravenus. Usaha mengatur distribusi obat dalam berbagai kompartemen target, mempunyai tujuan pula menghindari kompartemen tertentu sebagai kompartemen target. Misalnya senyawa sengaja dibuat sangat hidrofil supaya tidak menembus *barrier* darah-otak, sehingga tidak mempunyai aksi pada susunan syaraf otak.

Gagasan tentang gugus fungsional tertentu dapat memberikan petunjuk aktivitas biologis namun tidak dapat digunakan sebagai aturan umum. Meskipun demikian biasanya dapat digunakan sebagai petunjuk untuk menentukan uji biologis yang cocok bagi senyawa tersebut. Dengan demikian prosedur modifikasi molekul dengan pendekatan pada perubahan gugus fungsional, merupakan pendekatan yang sering dilakukan.

Penggantian gugus fungsi dari obat diharapkan tidak mengalami resistansi terhadap virus H1N1. Sehingga kerja enzim neuraminidase dapat dihambat oleh obat tersebut. Resistansi virus H1N1 terhadap oseltamivir yang sangat merugikan sebagai obat antiviral terhadap kerja enzim neuraminidase, memungkinkan untuk dilakukan modifikasi laninamivir terutama pada gugus-gugus fungsinya.

2.7 Bioinformatika

2.7.1 Definisi

Bioinformatika merupakan penggabungan antara ilmu biologi dan ilmu teknik informatika. Bioinformatika melakukan analisa data genomik atau proteomik yang kompleks, untuk menghasilkan pengetahuan biologi molekuler yang koheren. Bioinformatika merupakan aplikasi dari alat komputasi dan analisis untuk menangkap dan menginterpretasikan data-data biologi. Bioinformatika meliputi pengelolaan informasi biologis yang diperoleh dari berbagai penelitian yang menghasilkan data dalam jumlah banyak dan kompleks seperti pemetaan genom manusia. Bioinformatika mampu memberikan prediksi maupun simulasi dengan mempertimbangkan hubungan serta pola data biologis (Baxevanis dan Oullete, 2001).

Pesatnya perkembangan teknologi informasi dan peningkatan ilmu komputer khususnya pada bidang biologi molekuler, menjadikan bioinformatika sebagai ilmu yang membuka sudut pandang baru dalam menyelesaikan persoalan biologi molekuler (Baxevanis dan Oulette, 2005).

2.7.2 Perangkat dalam Bioinformatika

2.7.2.1 Database

Database adalah kumpulan data yang diatur sedemikian rupa untuk memudahkan penggunaannya. Pada *database* bioinformatika, data yang diatur merupakan data *sequences* DNA atau protein yang didapat melalui percobaan laboratorium yang biasanya disimpan dalam *file* komputer. Setiap *file* dari suatu *sequence* berisi informasi mengenai asal organisme, nama *sequence*, dan juga nomor akses yang digunakan untuk mengidentifikasi *sequence* tersebut (Mount, 2004).

Dalam analisis bioinformatika, keberadaan *database* merupakan syarat utama. *Database* DNA yang utama adalah GenBank di Amerika Serikat, sedangkan *database* untuk protein dapat ditemukan di SWISS-PROT, Protein Information Resource (PIR) dan Protein Data Bank (PDB) (Baxevanis dan Ouellette, 2005).

2.7.2.2 Multiple Sequence Alignment

Pencarian *database* umumnya berdasar hasil *sequence alignment*, baik *sequence* DNA maupun protein. Metode ini digunakan berdasar kenyataan bahwa *sequence* DNA/protein bisa berbeda sedikit tetapi memiliki fungsi yang sama. Misalnya protein hemoglobin dari manusia hanya sedikit berbeda dengan yang berasal dari ikan paus. Kegunaan dari pencarian ini adalah ketika mendapatkan suatu *sequence* DNA/protein yang belum diketahui fungsinya maka dengan membandingkannya dengan yang ada dalam *database* bisa diperkirakan fungsi dari *sequence* tersebut. Algoritma untuk *pattern recognition* seperti *Neural Network*, Genetic Algorithm dan lain lain telah dipakai dengan sukses untuk pencarian *database* ini. Salah satu *software* pencari *database* yang paling berhasil

dan bisa dikatakan menjadi standar sekarang adalah BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) (Woodsmall and Benson, 1993).

Software ini telah diadaptasi untuk melakukan *alignment* terhadap berbagai *sequence* seperti DNA (blastn), protein (blastp). Baru-baru versi yang fleksibel untuk dapat beradaptasi dengan *database* yang lebih variatif telah dikembangkan dan disebut Gapped BLAST serta PSI (Position Specific Iterated). BLAST (Altschul, 1990). Sementara itu *software* yang digunakan untuk melakukan *alignment* terhadap *sequence* terbatas di antaranya yang lazim digunakan adalah CLUSTAL dan CLUSTAL W (Altschul, 1997) dengan menggunakan algoritma HMM (*Hidden Markov Model*).

2.7.2.3 Protein Data Bank

Database struktural menyimpan data mengenai struktur protein. Sumber primer untuk data struktur protein adalah Protein Data Bank (PDB) yang tersedia pada situs <http://www.pdb.org/>. Ini adalah arsip data struktural tunggal tingkat dunia yang dibuat oleh Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RSCB), di Universitas New Jersey di Rutgers (Westhead et al., 2001).

PDB merupakan data yang berisi koleksi struktur tiga dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan *X-ray crystallography* atau NMR spectroscopy. Pada *X-ray crystallography*, sinar-X dipancarkan kepada kristal yang mengandung jutaan salinan suatu molekul. Sinar-X kemudian akan didifraksikan oleh kristal dan membentuk suatu pola yang bila dianalisis secara matematis akan menunjukkan posisi tiap atom dalam molekul. *NMR spectroscopy* menggunakan molekul dalam larutan dan akan memperlihatkan orientasi atom dalam medan magnetik (Baxevanis dan Ouellette, 2005).

Format PDB merupakan format yang dapat dimengerti baik oleh komputer maupun manusia (*machine-human-readable*), dimana di dalam format ini ditampilkan informasi tentang sumber, *sequence*, struktur sekunder dan juga koordinat tiga dimensi protein (Baxevanis dan Ouellette, 2005).

2.7.2.4 *Molecular Modeling*

Molecular modeling merupakan suatu metode untuk merancang dan menganalisis struktur dan sifat-sifat molekul tertentu dengan menggunakan teknik kimia komputasional dan teknik visualisasi grafis yang bertujuan untuk menyediakan struktur geometri tiga dimensi yang sesuai dengan parameter kondisi yang telah ditentukan. *Molecular modeling* merupakan gabungan dari data empiris dan teknik komputasional untuk menirukan dan memodelkan perilaku molekul sehingga dapat digunakan untuk mempelajari sistem molekular tertentu (Leach, 2001).

Salah satu aspek penting dalam *molecular modeling* adalah mekanika molekular yang menggunakan prinsip mekanika Newtonian untuk menjelaskan karakter fisika dari suatu model. Mekanika molekular mengabaikan gerak elektron sehingga sistem yang sebelumnya merupakan sistem kuantum menjadi sistem klasik sehingga sistem menjadi lebih sederhana. Sistem ini memodelkan atom – atom sebagai bola yang terhubung satu sama lain oleh pegas. Dengan demikian energi total (disebut *forcefield*) molekul dapat ditentukan oleh hukum Hooke yang secara umum dinyatakan sebagai:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{str}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{tor}} + E_{\text{oop}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{elec}},$$

dimana E_{total} adalah energi total molekul, E_{str} adalah energi *bond stretching*, E_{bend} adalah energi *angle bending*, E_{tor} adalah energi torsional, E_{oop} adalah energi *out-of-plane*, E_{vdw} adalah energi van der Waals dan E_{elec} adalah energi elektrostatik (Sutarto, 2008).

Energi total molekul berhubungan dengan energi internal sistem atau energi potensial. Molekul berada dalam keadaan atau konformasi paling stabil ketika energi potensialnya mencapai nilai paling minimum. Keadaan ini mempengaruhi karakter molekul dalam peranannya pada proses kimia dan biologi (Leach, 2001). Parameter-parameter yang berhubungan dengan energi total molekul disebut juga sebagai *forcefield*. Terdapat beberapa macam *forcefield* yang penggunaannya disesuaikan dengan molekulnya, seperti MM+ untuk molekul organik dan AMBER untuk peptida, protein dan DNA (Hypercube Inc., 2002).

2.7.2.5 *Molecular Docking*

Molecular docking merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul. *Molecular docking* dapat memprediksikan orientasi dari suatu molekul ke molekul yang lain ketika berikatan membentuk kompleks yang stabil. Terdapat dua aspek penting dalam *molecular docking*, yaitu fungsi *scoring* dan penggunaan algoritma (Funkhouser, 2007).

Fungsi *scoring* dapat memperkirakan afinitas ikatan antara makromolekul dengan ligan (molekul kecil yang memiliki afinitas terhadap makromolekul). Identifikasi ini didasarkan pada beberapa teori seperti teori energi bebas Gibbs. Nilai energi bebas Gibbs yang kecil menunjukkan bahwa konformasi yang terbentuk adalah stabil, sedangkan nilai energi bebas Gibbs yang besar menunjukkan tidak stabilnya kompleks yang terbentuk. Sedangkan penggunaan algoritma berperan dalam penentuan konformasi (*docking pose*) yang paling stabil (*favourable*) dari pembentukan kompleks (Funkhouser, 2007).

Berdasarkan interaksi yang terjadi, terdapat beberapa jenis *molecular docking*, yaitu:

- *Docking* protein – protein
- *Docking* ligan – protein
- *Docking* ligan – DNA

Saat ini *molecular docking* banyak diaplikasikan di dalam *drug design* untuk memprediksikan orientasi ikatan antara kandidat molekul *drug* dengan protein target sehingga dapat diketahui afinitas dari molekul *drug* tersebut. Untuk melakukan *molecular docking*, hal pertama yang dibutuhkan adalah struktur tiga dimensi dari ligan (*drug*) dan protein target. Struktur tiga dimensi ligan dapat dimodelkan dengan menggunakan teknik *molecular modeling* sedangkan struktur tiga dimensi protein target dapat ditentukan secara empiris dengan menggunakan teknik *NMR spectroscopy* dan *X-ray crystallography* yang terdapat pada *database* Protein Data Bank dan secara *in silico* dengan teknik *homology modelling* (Lucientes, 2004).

Ada beberapa *software* untuk *molecular docking*, antara lain:

- AutoDock (<http://www.scripps.edu/pub/olson-web/doc/autodock/>)
- FlexX (<http://www.biosolveit.de/FlexX/>)
- Dock (<http://www.cmpharm.ucsf.edu/kuntz/dock.html>)
- Gold (http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/)

Permasalahan utama untuk pemanfaatan komputer ini adalah keberadaan aplikasi kimia komputasi yang memadai dan lengkap. Salah satu aplikasi kimia komputasi yang cukup memadai untuk penemuan obat adalah Molecular Operating Environment (MOE) yang dikembangkan Chemical Computing Group (www.chemcomp.com). MOE selain menawarkan fasilitas yang cukup lengkap juga user-friendly sehingga cocok digunakan dalam pembelajaran. Hanya saja aplikasi kimia komputasi yang *user-friendly* biasanya mahal sehingga alasan efisiensi biaya tidak lagi relevan.

2.7.3 Molecular Operating Environment (MOE)

Molecular Operating Environment (MOE) merupakan suatu *software* yang dirancang oleh Chemical Computing Group untuk membantu *cheminformatics*, *molecular modeling*, *bioinformatics*, *virtual screening*, *structured-based design* (McCarthy, 2009). Molecular Operating Environment (MOE) menyediakan aplikasi untuk mendesain dan menganalisis senyawa serta merupakan *software* yang terintegrasi kimia komputasi, pemodelan molekul dan *software* aplikasi ilmu informatika.

2.8 ToxTree

Studi toksikologi dengan menggunakan hewan memiliki beberapa keterbatasan seperti waktu, dana yang besar, ketersediaan laboratorium yang memadai dan serta adanya masalah tentang etika dalam penggunaan hewan sebagai bahan uji (Antonio et al., 2009). Untuk membantu mengatasi masalah tersebut, ToxTree adalah *software open source* yang mampu memperkirakan toksikologi dari suatu molekul secara cepat dan murah.

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Persiapan Neuraminidase Virus Influenza A (H1N1)

3.1.1 Pencarian *sequence* neuraminidase Virus Influenza A (H1N1)

Sequence neuraminidase Influenza A diunduh dari *database* yang ada di NCBI melalui situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/flu/>. Sistem operasi yang digunakan adalah Microsoft Windows XP.

3.1.2 *Sequence alignment* neuraminidase Virus Influenza A (H1N1)

Sequence yang diperoleh dari pencarian di NCBI di-*alignment* dengan menggunakan program Clustal W2. Program Clustal W2 tersedia secara *online* dan dapat diakses melalui situs <http://www.ebi.ac.uk/inc/head.html>. Hasil dari *alignment* diinterpretasikan dengan nilai paling tinggi dan digunakan sebagai neuraminidase target, yang akan ditentukan struktur 3 dimensinya.

3.1.3 Pencarian struktur 3 dimensi neuraminidase Virus Influenza A

Pencarian struktur tiga dimensi dilakukan dengan menggunakan SWISS-MODEL yang dapat diakses melalui <http://swissmodel.expasy.org/SWISS-MODEL.html>. *Template* yang dipilih oleh program dalam SWISS-MODEL adalah *template* yang mempunyai kesamaan terhadap *Receptor Binding Domain sequence* neuraminidase yang diperoleh dari hasil *sequence alignment*.

3.1.4 Visualisasi Sisi Katalitik Neuraminidase Influenza A (H1N1)

Visualisasi sisi katalitik neuraminidase Influenza A (H1N1) ditentukan dengan MOE 2008.10 dalam program *surfaces and maps*. Sisi katalitik enzim terdiri atas beberapa sisi yang ditunjukkan dengan adanya beberapa sisi residu.

3.1.5 Optimasi Geometri dan Minimasi Neuraminidase

Optimasi geometri dan minimisasi energi dari struktur tiga dimensi neuraminidase dilakukan menggunakan *software* MOE 2008.10. Mula-mula dilakukan penambahan atom hidrogen dan protonasi dengan aplikasi *protonate*

3D. Setelah itu dilakukan pengaturan muatan *partial* dengan menggunakan *partial charge* dan optimasi dengan *forcefield* MMFF94x. Saat optimasi, solvasi enzim dalam bentuk *gas phase* dan dilakukan *fix charge* dengan *RMS gradient* adalah $0.05 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$, dan parameter yang lain menggunakan *default* yang telah ada di *software* MOE. Kemudian di simpan dalam format *.moe*.

3.2 Perancangan Laninamivir Modifikasi

Pemodelan modifikasi gugus fungsi Laninamivir (ligan) dilakukan dengan menggunakan *software* ACD/ChemSketch. Setelah dilakukan pemodelan dalam bentuk dua dimensi, kemudian diubah kedalam bentuk tiga dimensi dengan aplikasi *3D optimization* pada ACD/ChemSketch. Struktur tiga dimensi disimpan dalam format *.MDL molfile*. Selanjutnya format *.MDL Molfile* diubah kedalam format *.MDL Mol* menggunakan *software* VegaZZ agar sesuai untuk proses *docking*.

3.2.1 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan

Optimasi geometri dan minimisasi energi struktur tiga dimensi ligan menggunakan *software* MOE 2008.10. Kandidat ligan yang sudah dirancang dibuka dengan *software* MOE 2008.10 dalam bentuk *database viewer*. Selanjutnya ligan dilakukan “wash” dalam menu *compute*, dilakukan penyesuaian muatan *partial* ligan dengan “*partial charge*” dan dioptimasi menggunakan *forcefield* MMFF94x. Selanjutnya ligan diminimasi menggunakan *energy minimize* dengan *RMS gradient* adalah $0.001 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$. Parameter lainnya disesuaikan dengan *default* yang ada dalam *software* MOE 2008.10. Kemudian disimpan dalam format *.mdb*

3.3 Docking antara Neuraminidase Influenza A (H1N1) dengan Ligan

Proses simulasi *docking* antara neuraminidase dengan ligan dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 dengan sistem operasi Microsoft Windows XP 2007. Proses ini diawali dengan preparasi *file docking* yang dilakukan dengan membuka *file* enzim dalam format *.moe*, setelah itu memilih residu asam amino yang menjadi target *docking*. Selanjutnya membuka file kandidat ligan dalam format *.mdb*. Setelah proses preparasi selesai, dilakukan *docking* dengan

menggunakan menu *compute-simulation-dock* pada *software* MOE 2008.10. Hasil *docking* disimpan dalam format *.mdb*. Daerah *docking* yang dipilih adalah *selected residues*. Metode penempatan menggunakan *triangle matcher* dengan pengulangan pembacaan energi tiap posisi 1.000 dan parameter yang lain sesuai yang ada dalam MOE 2008.10. Selanjutnya *scoring function* menggunakan London dG, *refinement* menggunakan *forcefield*. Pengulangan yang pertama sebanyak seratus (100) kali dan pengaturan kedua hanya ditampilkan satu dari hasil yang terbaik dari 100 pengulangan.

3.4 Analisis Docking

Hasil perhitungan *docking* dilihat pada output dalam format *.mdb*. Analisis dari hasil *docking* menggunakan beberapa parameter dari interaksi antara ligan – enzim diantaranya:

3.4.1 Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi (Ki)

Energi ikatan dan konstanta inhibisi hasil *docking* dilihat pada output dalam format *viewer.mdb* yang ditambahkan dari hasil minimasi kompleks enzim – ligan. Kompleks enzim-ligan yang dipilih adalah kompleks yang memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terkecil untuk kemudian dilakukan analisis lebih lanjut. Dalam *software* MOE 2008.10 energi *Gibbs* dilambangkan dengan huruf S.

3.4.2 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen yang terjadi pada kompleks enzim – ligan terbaik hasil *docking* diidentifikasi dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 dan sebelumnya dilakukan minimasi energi hasil *docking* pada kandidat ligan dengan nilai S terendah. Hasil minimasi energi disimpan dalam format **.moe*, **.txt* dan **.png* untuk mengetahui ikatan hidrogen.

3.5 Toxicological Properties

Analisis *toxicological properties* dilakukan terhadap tiga ligan terbaik dari hasil *docking*. Parameter yang akan dilihat adalah prediksi tingkat karsinogenisitas dan mutagenisitas dari ligan terbaik, analisis ini menggunakan *software* ToxTree.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Neuraminidase H1N1

4.1.1 Penentuan Sequence Neuraminidase H1N1

Sequence neuraminidase yang menjadi enzim target diperoleh dengan mengunduh dari database *sequence* virus influenza yang terdapat di situs NCBI. Parameter – parameter yang digunakan pada pencarian adalah: tahun pencarian dari tahun 2009 sampai tahun 2010, tipe *sequence* yang dipilih adalah *sequence* protein neuraminidase virus influenza A subtipe H1N1 yang berasal dari seluruh negara, dengan *host* manusia. Dari parameter tersebut didapatkan sebanyak 391 *sequence* protein neuraminidase, seluruh *sequence* yang diperoleh dilakukan *multiple sequence alignment* dengan program Clustal W2 yang diakses melalui <http://www.ebi.ac.uk/inc/head>, *alignment* ini dilakukan dengan tujuan untuk mencari satu *sequence* yang dapat mewakili seluruh 391 *sequence* protein yang akan dijadikan sebagai neuraminidase target, algoritma yang digunakan oleh program Clustal W2 adalah algoritma *Hidden Markov Model* (HMM). *Sequence* protein neuraminidase yang dipilih adalah *sequence* yang memiliki *similarity score* tertinggi (100) yang paling banyak dari tiap perbandingan antar *sequence*. *Sequence* yang menjadi perwakilan adalah *sequence* protein yang berasal dari Auckland, New Zealand pada tahun 2009, >gi|237651250|gb|ACR08499.1| neuraminidase [Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))] dengan *GenBank code*: ACR08499.1.

4.1.2 Pencarian Struktur 3D Neuraminidase H1N1

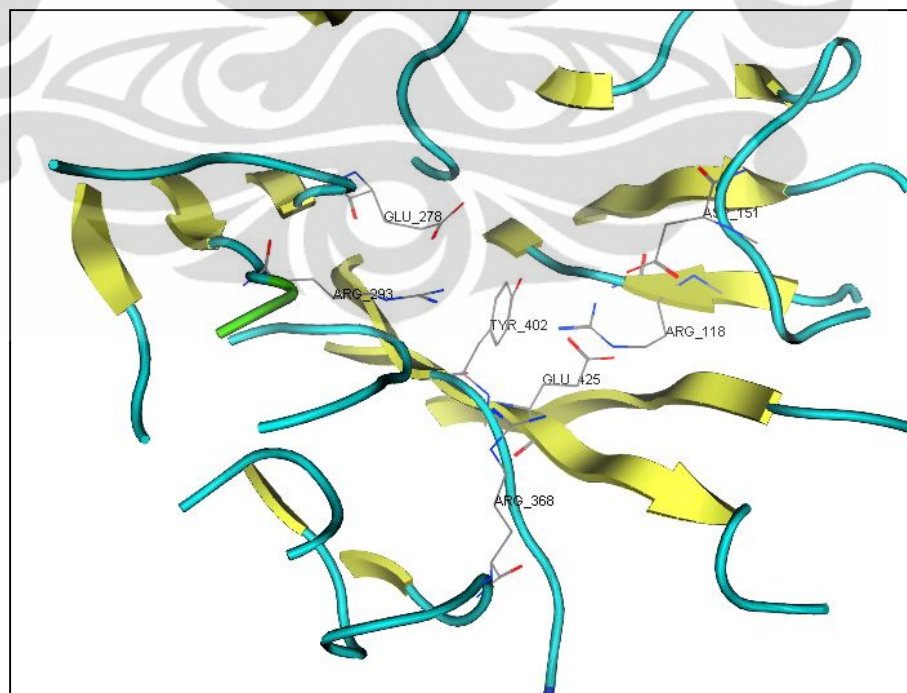
Sequence protein neuraminidase target yang telah ditentukan diunduh dengan format file FASTA, kemudian format FASTA dari protein neuraminidase target dimasukkan ke dalam *software online* SWISS-MODEL, hasil dari pembuatan ini berupa *file* struktur 3 dimensi dengan format .pdb, yang merupakan hasil perbandingan dengan satu *template* dari *database* situs PDB (Protein Data Bank). Hasil yang diperoleh dari SWISS-MODEL memiliki persentase identitas

sebesar 99.479 % dengan neuraminidase 3nssB (PDB Code). Satu kondisi yang perlu diperhatikan dari hasil yang diperoleh yaitu persentase identitas (% *identity*) harus minimal 60% antara struktur yang dibuat dengan template sebagai pembanding. Maka dapat disimpulkan bahwa struktur 3D protein neuraminidase yang dibuat dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

4.1.3 Visualisasi Sisi Aktif Enzim Neuraminidase Virus Influenza A

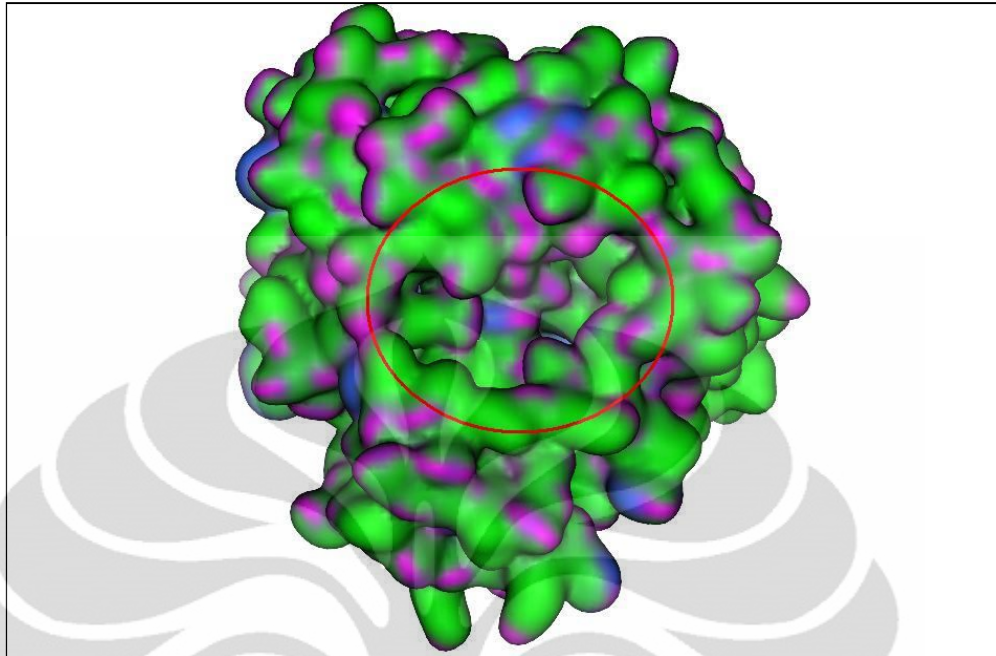
Penentuan sisi katalitik dari neuraminidase yang digunakan diperoleh dari NCBI dengan melihat *GenPept* dari *sequence* neuraminidase target, dengan memasukkan kode *GenBank* dari neuraminidase target yaitu ACR08499.1. Dari informasi yang tersebut didapatkan tujuh residu asam amino yang menjadi sisi katalitiknya, yaitu: Arg 118, Asp 151, Glu 278, Arg 293, Arg 368, Tyr 402 dan Glu 425. Ketujuh residu tersebut akan menjadi residu target dalam proses *docking* (Gambar 4.1).

Setelah ditentukan sisi katalitik pada neuraminidase target, kemudian dilakukan visualisasi terhadap neuraminidase dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 pada aplikasi *Surfaces and Maps* pada menu *compute* sebelumnya



Gambar 4. 1 Visualisasi Sisi Katalitik Neuraminidase Virus Influenza A

Universitas Indonesia



Gambar 4. 2 Visualisasi Tiga Dimensi Neuraminidase Virus influenza A

dilakukan pemilihan residu katalitik pada *Sequences Editor*, lalu pada aplikasi *Surfaces and Maps*, dipilih permukaan (*surface*) *gaussian contact* (Gambar 4.2).

Dalam struktur 3 tersier protein atau enzim, residu asam amino yang bersifat hidrofilik terdapat di bagian eksterior (permukaan) sedangkan residu hidrofobik umumnya terdapat di bagian interior protein (Lehninger, 2004). Hasil dari visualisasi dari neuraminidase menunjukkan bahwa warna hijau menunjukkan residu yang bersifat hidrofobik, warna ungu menunjukkan residu yang memiliki ikatan hidrogen dan warna biru merupakan residu yang bersifat *mild – polar*. *Binding site* neuraminidase ada disekitar Arg 118, Glu 119, Leu 134, Gln 136, Lys 150, Asp 151, Arg 152, Arg 156, Trp 179, Ser 180, Ala 181, Ile 223, Arg 225, Thr 226, Gln 227, Glu 228, Ser 247, Glu 277, Glu 278, Arg 293, Asn 295, dan Tyr 402 yang umumnya residu tersebut cenderung bermuatan positif dan polar sehingga lebih menyukai substrat yang memiliki gugus bermuatan negatif.

4.1.4 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Neuraminidase H1N1

Proses optimasi geometri dan minimisasi energi enzim dilakukan dengan menggunakan *software* MOE 2008.10. Pertama-tama dilakukan protonasi

terhadap enzim dengan menggunakan aplikasi *Protonate 3D* pada menu *compute*. Hal ini dilakukan agar enzim berubah menjadi keadaan terprotonasi (ionisasi) dan posisi atom hidrogen pada enzim terlihat dalam bentuk 3 dimensi dari struktur kristal, penambahan atom hidrogen dilakukan karena pada struktur kristal dari suatu makromolekul (dalam hal ini adalah enzim) terdapat sedikit atau tidak ada koordinat dari atom hidrogen dikarenakan keterbatasan resolusi dari alat. Keberadaan atom hidrogen diperlukan dalam proses *molecular docking, dynamic*, bahkan perhitungan elektrostatik. Setelah itu, dilakukan penambahan muatan (*partial charge*) dengan *method: current forcefield*. Tujuan penambahan muatan adalah agar muatan pada enzim terprotonasi dengan tepat sesuai dengan keadaan alaminya, sehingga proses *docking* berjalan sesuai dengan keadaan nyata.

Kemudian dilakukan minimisasi energi (*Energy Minimize*) pada enzim. Mula-mula dilakukan pengaturan pada aplikasi *potensial setup*, parameter yang digunakan yaitu *forcefield*. *Forcefield* yang sesuai untuk keadaan sistem adalah MMFF94x dengan pemilihan solvasi dalam *gas phase* karena pada tahapan untuk *molecular docking*, enzim dibuat dalam keadaan *rigid* maka perlu dilakukan penghilangan energi solvasi (Fadilah, 2010). Penggunaan *forcefield* MMFF94x dinilai lebih baik dibandingkan *forcefield* yang lain karena memiliki kepekaan terhadap optimasi geometri enzim dengan inhibitor cukup tinggi. Saat ini *forcefield* MMFF94x sangat banyak digunakan dalam *computational biology* karena memiliki keakuratan dan penggunaannya yang luas (Panigrahi & Desiraju, 2007). Proses minimisasi dilakukan dengan nilai *RMS gradient* adalah $0.05 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ yang sesuai untuk protein. Proses minimisasi dilakukan untuk mencari koordinat dari posisi atom agar berada pada keadaan minimum dari energi molekulnya. Proses ini dilakukan dengan menghitung konformasi enzim dimana tidak ada gaya yang bekerja pada antar atom. Algoritma yang digunakan adalah *alpha sphere* yang dapat menyesuaikan molekul kecil sehingga tepat posisi pada makromolekul dan dapat menghitung afinitas pengikatan (Kataoka et al., 2004). Lalu parameter yang lainnya menggunakan parameter *default* pada MOE 2008.10

4.2 Pemilihan Gugus Fungsi dalam Modifikasi Laninamivir

Daerah *binding* dan *catalytic site* dari neuraminidase target, pada umumnya memiliki residu asam amino yang bersifat polar dan hidrofilik. Penentuan gugus yang digunakan dalam modifikasi ini adalah berdasarkan pada sifat-sifat dari residu asam amino pada *binding* dan *catalytic site* dari Neuraminidase.

4.2.1 Gugus O-glikosida

Pemilihan gugus O-glikosida yang digunakan untuk modifikasi laninamivir disebabkan karena struktur substrat dari neuraminidase yaitu *sialic acid* yang memiliki gugus O-glikosida. Sehingga penggunaan gugus O-glikosida dalam modifikasi oseltamivir dapat digunakan sebagai inhibitor kompetitif. (Guo et al., 2002), menyatakan derivatif O-glikosida *sialic acid* dapat digunakan untuk menghambat aktivitas sialidase (neuraminidase) virus influenza. Selain itu gugus O-glikosida juga bersifat hidrofilik dan memiliki kepolaran yang tinggi karena memiliki banyak gugus alkohol yang bersifat hidrofilik

4.2.2 Gugus Furan

Pemilihan gugus furan yang digunakan untuk modifikasi laninamivir berdasarkan pada penelitian Ryu et al., yang menyatakan bahwa senyawa yang mengandung cincin eter beranggotakan 5 menunjukkan aktivitas inhibisi yang lebih tinggi dibanding senyawa lainnya yang tidak mengandung cincin eter beranggotakan lima dalam menghambat aktivitas neuraminidase. Selain itu gugus furan juga memiliki kepolaran yang tinggi dan bersifat hidrofilik karena memiliki gugus alkohol.

4.2.3 Gugus Polar Sederhana

Beberapa gugus-gugus polar sederhana yang digunakan dalam modifikasi gugus fungsi oseltamivir yaitu alkohol, aldehid, keton, asam karboksilat, ester dan amida. Gugus-gugus polar sederhana ini memiliki kepolaran yang berbeda, dimana gugus alkohol merupakan gugus yang paling polar diantara gugus-gugus tersebut. Sedangkan gugus amida merupakan gugus yang kepolarannya paling kecil (Rachmania, 2010).

4.3 Preparasi Ligan Modifikasi Laninamivir

4.3.1 Desain Modifikasi Laninamivir Sebagai Ligan

Desain pada modifikasi laninamivir (ligan) ini dilakukan secara acak dengan mengganti dua dari empat gugus fungsi yang terdapat pada laninamivir, namun struktur stereokimia dari laninamivir tetap dipertahakan. Hasil dari modifikasi ini menghasilkan 336 kombinasi laninamivir modifikasi. Perancangan modifikasi laninamivir menggunakan *software* ACD/ChemSketch, hasil perancangan ini disimpan dalam format .MDLmolfile, kemudian diubah dengan VegaZZ menjadi format .MDLmol, perubahan ini dilakukan supaya ligan hasil modifikasi dapat terbaca dalam *software* MOE 2008.10 yang nantinya akan digunakan untuk *docking* antara enzim dengan ligan

4.3.2 Optimisasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan

Ligan – ligan hasil modifikasi di-*import* kedalam *database viewer* dengan *software* MOE 2008.10. Dalam optimisasi geometri dari ligan, dimulai dengan melakukan *wash* terhadap seluruh ligan, hal ini bertujuan untuk membersihkan struktur ligan seperti memperbaiki posisi atom hidrogen atau menyesuaikan keadaan terprotonasi, supaya setiap struktur ligan berada dalam bentuk yang paling sesuai sehingga proses selanjutnya dapat dilakukan (*docking*). Kemudian optimisasi menggunakan *forcefield* MMFF94x dan perbaikan muatan dalam tiap-tiap atom dengan aplikasi *partial charge*. Minimisasi energi pada ligan dilakukan dengan *RMS gradient* $0.001 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ dan parameter *method* adalah MMFF94x, yang digunakan pada molekul kecil seperti ligan. *RMS gradient* yang digunakan ligan dipengaruhi oleh besarnya molekul, semakin besar molekul, maka *RMS gradient*-nya juga semakin besar. Dalam hal ini ligan memiliki berat molekul yang lebih kecil dibandingkan dengan protein sehingga *RMS gradient*-nya lebih kecil. Hal ini disebabkan semakin besar molekul maka akan memiliki efek sterik yang tinggi sehingga *RMS gradient* harus semakin kecil.

4.4 Proses Docking antara Neuraminidase Influenza A dengan Ligan

Dalam *molecular modelling*, proses *docking* adalah metode untuk memprediksi konfigurasi ikatan yang lebih disukai antara ligan yang berukuran

kecil-sedang dan target makromolekul yang *rigid*, yang biasanya berbentuk protein. Dalam penelitian ini, dilakukan proses *docking* antara ligan modifikasi dan neuraminidase menggunakan *software* MOE 2008.10. Proses *docking* dilakukan pada 336 ligan modifikasi (yang selanjutnya disebut ligan) dan 3 ligan standar yaitu: oseltamivir, zanamivir dan laninamivir terhadap residu sisi aktif dari neuraminidase yaitu: Arg 118, Asp 151, Glu 278, Arg 293, Arg 368, Tyr 402 dan Glu 425, yang dipilih pada aplikasi *sequence editor*. Hal ini bertujuan agar proses *docking* hanya dilakukan pada terhadap ketujuh asam amino tersebut.

Pada *placement method*, digunakan *triangle matcher* merupakan *placement method* yang standar yang *software* MOE 2008.10. Metode ini digunakan untuk menunjukkan gerak acak ligan dalam sisi aktif enzim untuk menghasilkan orientasi ikatan yang optimal berdasarkan *charge group* dan *spatial fit* (Cook et al., 2009). Selain itu, *triangle matcher* lebih baik daripada *alpha matcher* karena dapat menghasilkan pose yang lebih sistematis dan akurat (Manavalan et al., 2010). Fungsi *scoring* yang digunakan adalah London dG dengan *retain* sebesar 100, tanpa duplikasi (Mazur et al., 2009). Fungsi *scoring* akan mengukur aktivitas biologi berdasarkan ikatan dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan target protein (Nylander, 2007). London dG mengestimasi besarnya energi bebas ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$) dari pose ligan terhadap enzim berdasarkan perhitungan:

$$\Delta = c + \sum E_{\text{flex}} + \sum c_{HB} + \sum f_{HB} + \sum \Sigma_{\text{h-bonds}} + \sum c_M + \sum f_M + \sum D_i \Delta ,$$

dimana c = rata-rata entropi rotasi dan translasi yang didapat atau dilepaskan, E_{flex} = energi yang menyatakan berkurangnya fleksibilitas dari ligan, c_{HB} = energi dari ikatan hidrogen ideal, f_{HB} = ukuran ketidaksempurnaan geometri dari ikatan hidrogen, $\Sigma_{\text{h-bonds}}$ menyatakan total ikatan hidrogen yang terbentuk dari interaksi antara ligan dengan enzim, c_M = energi dari *ideal metal ligation*, f_M = ukuran ketidaksempurnaan geometri dari *metal ligations*, dan D_i = energi desolvasi atom ke-i (MOE tutorial, 2008).

Selanjutnya tahapan *refinement* digunakan untuk perbaikan lebih lanjut, *refinement* yang digunakan adalah *forcefield* dengan konfigurasi sesuai *default*. Konfigurasi diatur dengan ukuran pengulangan populasi sebanyak 100. Pengaturan *default* dari *refinement forcefield* menggunakan *pocket cut off 6'*,

Universitas Indonesia

yaitu jarak reseptor yang diikutsertakan pada proses *docking* (Feher et al., 2009). *Retain* terakhir diatur hanya menampilkan satu konfigurasi yang paling sesuai dan terbaik. Menurut Gohlke et al., (2003) *refinement* menggunakan *forcefield* memberikan hasil yang lebih akurat bila dibandingkan dengan yang lain. Hal ini disebabkan *forcefield* menggunakan model *Generalized Born solvation* (GB/VI) pada tahap evaluasi energi akhir. GB/VI menggunakan perhitungan elektrostatik pada proses minimisasi.

4.4.1 Hasil Screening Ligan

Proses *docking* akan menghasilkan tiga hal yaitu: (1) menghasilkan orientasi dan posisi suatu ligan sebagai inhibitor terhadap enzim, (2) mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas terhadap protein dari *database* senyawa yang tersedia, (3) memprediksi afinitas yang dimiliki suatu molekul terhadap enzim. Ketiga hal tersebut berupa fungsi *scoring* (*London dG*) yang dikalkulasi sebagai nilai energi bebas ikatan, $\Delta G_{\text{binding}}$ dalam kkal/mol.

Screening terhadap 336 ligan dilakukan sebanyak 4 kali. Pertama-tama dari 336 ligan dipilih 100 ligan terbaik, pemilihan ligan berdasarkan pada nilai energi bebas pengikatan yang paling rendah. Hasil *docking* diatas digunakan sebagai *screening* pertama. Selanjutnya dari 100 ligan terbaik, dilakukan *docking* ulang untuk mendapatkan 20 ligan terbaik dengan nilai energi bebas pengikatan terendah. Hasil *docking* ini digunakan sebagai *screening* kedua. Kemudian 20 ligan terbaik di-*docking* ulang kembali untuk mencari 10 ligan terbaik yang memiliki energi bebas pengikatan terendah. Hasil 10 ligan terbaik digunakan sebagai *screening* ketiga, 10 ligan terbaik ini dilakukan *docking* kembali untuk mendapatkan 5 ligan terbaik, lalu dari 5 terbaik dilakukan *docking* untuk menentukan 3 kandidat ligan terbaik berdasarkan pada energi bebas ikatan dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor berupa ikatan hidrogen antara ligan dengan residu-residu sisi aktif neuraminidase. Pengulangan ini dimaksudkan agar *refinement* perhitungan energinya makin baik.

4.5 Analisis Hasil Docking

4.5.1 Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi (K_i)

Energi bebas ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$) pada proses *docking* ini merupakan afinitas dari ligan yang berikatan dengan enzim membentuk kompleks enzim-ligan dalam keadaan kesetimbangan. Dengan melihat energi bebas ikatan, kita dapat memperkirakan kestabilan dari kompleks enzim-ligan yang terbentuk. Energi bebas ikatan juga berhubungan dengan harga konstanta inhibisi (K_i), konstanta ini juga memberikan gambaran mengenai afinitas antara ligan dengan enzim. Afinitas ligan-enzim dipengaruhi oleh interaksi intermolekular non kovalen antara dua molekul seperti ikatan hidrogen, interaksi elektrostastik, hidrofobik, dan gaya van der Waals. Persamaan K_i dirumuskan sebagai berikut:

$$K_i = \frac{[E][L]}{[EL]}$$

dengan persamaan $E + L \rightleftharpoons EL$,

dengan E, L, dan EL berturut-turut adalah enzim, ligan, dan kompleks enzim-ligan. Konstanta inhibisi memiliki satuan molar (M), yang berkaitan dengan konsentrasi ligan yang menempati sisi *binding* enzim tertentu [L]. Semakin kecil konstanta inhibisi, semakin kuat penempelan ligan atau semakin tinggi afinitas antara ligan dengan enzim. Lalu hubungan antara energi bebas ikatan dengan konstanta inhibisi adalah sebagai berikut:

$$\Delta G = -RT \ln K_i$$

dengan R dan T berturut-turut adalah tetapan gas ideal dan suhu dalam Kelvin. Semakin kuat ikatan (*binding*) berarti semakin negatif harga ΔG dan semakin kecil harga K_i dan demikian sebaliknya, semakin rendah afinitas berarti semakin kurang negatif harga ΔG dan semakin besar harga K_i dilambangkan S. Berikut ini adalah hasil analisis energi bebas ikatan dan harga pK_i ($pK_i = -\log K_i$) dari 3 kandidat ligan terbaik dibandingkan dengan standar (Tabel 4.1).

Dapat dilihat dari tabel 4.1 bahwa 3 kandidat ligan modifikasi memiliki perkiraan harga pK_i yang lebih baik (lebih besar) dari ligan standar, demikian juga pada energi bebas ikatan yang lebih rendah daripada ligan standar.

Tabel 4. 1 Energi ikatan dan konstanta inhibisi ligan-enzim

	Ligan	$\Delta G_{\text{binding}}$ (kcal.mol ⁻¹)	pK _i
Standar	Oseltamivir	-16.6823	9.499
	Laninamivir	-16.6877	11.474
	Zanamivir	-16.9679	9.745
Modifikasi	AM3G1	-22.1757	13.054
	CA3G1	-27.6636	15.787
	F1G2	-28.0250	14.282

4.5.2 Ikatan Hidrogen

Interaksi antara ligan dan enzim menjadi salah satu parameter untuk menentukan aktivitas dari suatu ligan terhadap enzim. Target dari interaksi ligan terhadap enzim (neuraminidase) adalah residu-residu sisi aktif dari neuraminidase. Hal ini bertujuan agar ligan yang dibuat diharapkan dapat berfungsi sebagai inhibitor pada neuraminidase yang memiliki fungsi enzimatik. Telah diketahui sebelumnya, terdapat tujuh residu asam amino yang menjadi sisi aktif dari neuraminidase, diharapkan bahwa semakin banyak interaksi dari ligan dengan residu sisi aktif neuraminidase maka fungsi ligan sebagai inhibitor semakin baik. Interaksi yang terbentuk antara ligan dengan enzim adalah interaksi ikatan hidrogen, dimana terjadinya ikatan hidrogen adalah jika jarak antara hidrogen dengan atom elektronegatif berada dalam rentang 2.5 – 3.5 Å. Berikut ini adalah tabel interaksi ligan dengan neuraminidase (Tabel 4.2).

Dari tabel tersebut dapat terlihat bahwa ligan AM3G1, CA3G1, dan F1G2 membentuk 8, 11, dan 14 ikatan hidrogen dengan residu asam amino enzim, sedangkan pada ligan standar oseltamivir, laninamivir dan zanamivir hanya membentuk 5, 6, dan 7 ikatan hidrogen. Dalam pengikatan terhadap sisi aktifnya ligan AM3G1, CA3G1, dan F1G2 membentuk 6, 6, dan 9 ikatan hidrogen sedangkan pada ligan standar, terdapat 3 ikatan hidrogen untuk oseltamivir, 2 ikatan hidrogen untuk laninamivir dan 4 ikatan hidrogen untuk zanamivir. Ikatan hidrogen memberikan kontribusi terhadap afinitas ligan dengan enzim, karena terjadinya interaksi elektrostatik antara atom oksigen atau nitrogen ligan dengan atom hidrogen residu asam amino enzim atau sebaliknya (Rachmania 2010).

Tabel 4. 2 Interaksi antara ligan dengan neuraminidase

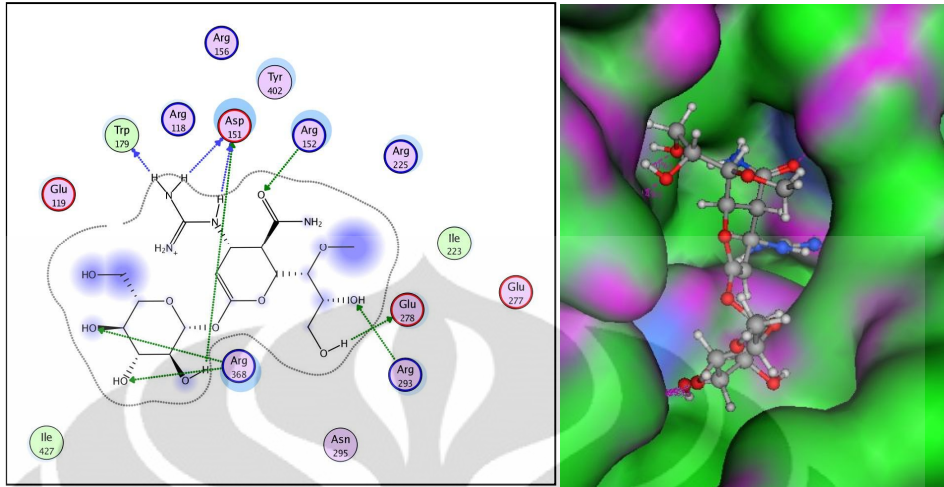
Ligan	Kontak Residu	<i>Binding Site</i>	<i>Active Site</i>
Oseltamivir	119; 151 ; 152; 368 ; 368	5	3
Laninamivir	119; 119; 151 ; 228; 152; 293	6	2
Zanamivir	119; 278 ; 278 ; 152; 152; 293 ; 368	7	4
AM3G1	151 ; 151 ; 151 ; 179; 278 ; 152; 293 ; 368 ; 368	9	6
CA3G1	149; 151 ; 179; 247; 278 ; 151 ; 152; 247; 293 ; 293 ; 368 ;	11	6
F1G2	151 ; 179; 247; 278 ; 344; 402 ; 156; 247; 293 ; 293 ; 368 ; 368 ; 402 ; 402 ;	14	9

Ket: Residu yang dicetak tebal merupakan residu sisi aktif.

4.5.3 Visualisasi interaksi ligan dengan enzim

Untuk visualisasi interaksi antara ligan dengan enzim digunakan aplikasi *surfaces and maps* pada *software* MOE 2008.10. gambar yang ditampilkan berupa gambar dua dimensi dan tiga dimensi. Gambar dibawah ini, merupakan visualisasi dari interaksi antara ligan AM3G1, CA3G1, dan F1G2 dengan enzim. Ligan digambarkan dengan model *ball and stick* (warna abu-abu untuk atom karbon, merah untuk atom oksigen dan biru untuk atom nitrogen), untuk kontak residu *active site* dan *binding site* digambarkan dengan model *line*. Ikatan hidrogen yang terbentuk ditunjukkan dengan garis putus-putus berwarna ungu. Konformasi dari ligan AM3G1, CA3G1 dan F1G2 menutupi dan mengisi rongga *binding site* enzim sehingga ligan-ligan tersebut dapat berperan sebagai inhibitor kompetitif potensial yang dapat berikatan dengan *binding site* enzim dan mengganggu aktivitas sisi aktif neuraminidase.

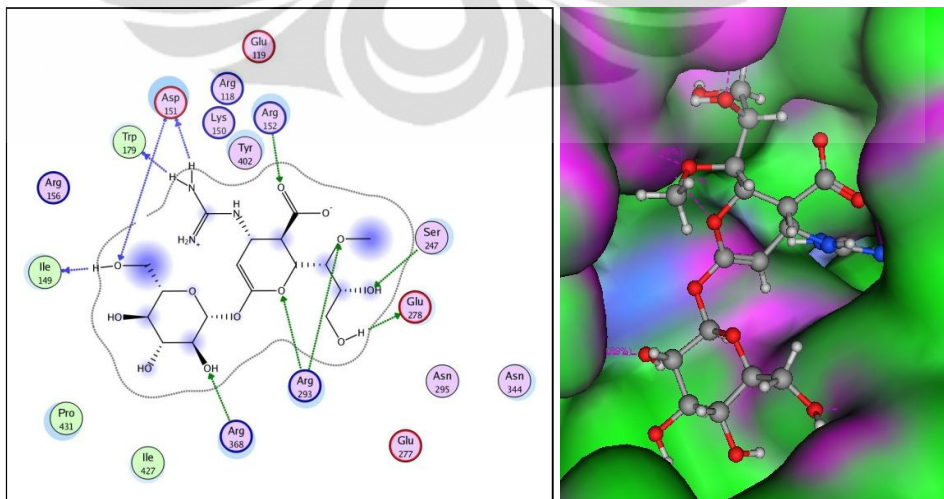
Interaksi yang terbentuk antara ligan AM3G1 dan sisi aktif neuraminidase antara lain: residu Asp 151 dengan atom hidrogen yang terdapat pada gugus



Gambar 4. 3 Interaksi 2D dan 3D antara ligan AM3G1 dan Neuraminidase

glikosida, Glu 278 dengan atom hidrogen pada gugus propanatriol, Arg 293 dengan hidroksi pada gugus propanatriol dengan dan Arg 368 terdapat dua ikatan hidrogen antara atom N pada arginin dengan hidroksi pada gugus glikosida. Selain itu juga terdapat interaksi ligan dengan *binding site* neuraminidase yaitu Trp 179 dan Arg 152.

Pada interaksi antara ligan CA3G1 dan residu sisi aktif neuraminidase mirip dengan interaksi dengan ligan AM3G1 hanya terdapat beberapa interaksi tambahan yaitu: Asp 151 terdapat dua interaksi pertama pada atom nitrogen dengan atom hidrogen pada gugus glikosida dan yang kedua atom oksigen dengan atom hidrogen pada gugus amina, Glu 278 dengan atom hidrogen pada gugus



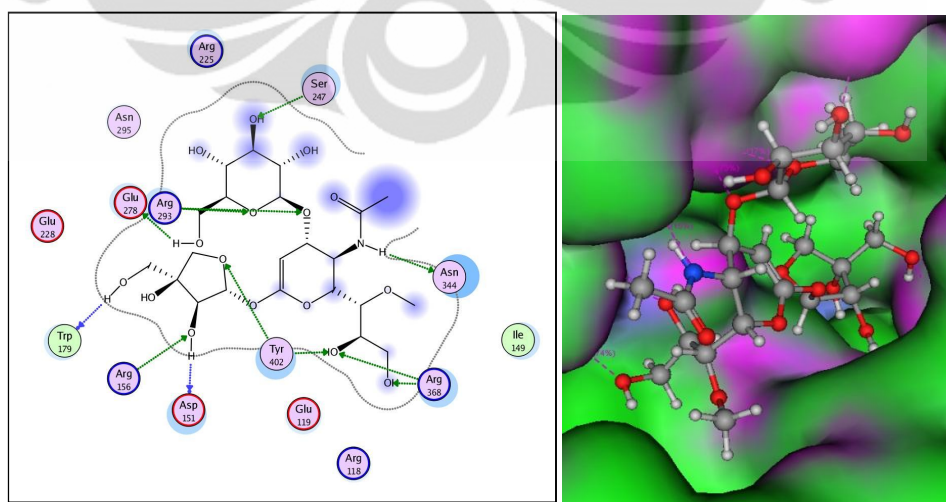
Gambar 4. 4 Interaksi 2D dan 3D antara ligan CA3G1 dan Neuraminidase

hidroksi, Arg 293 juga terdapat dua interaksi ikatan hidrogen yaitu gugus NH dengan atom oksigen pada epoksida dan gugus NH yang lain dengan atom oksigen pada propanatriol dan Arg 368 terdapat ikatan hidrogen dengan hidroksi pada gugus glikosida.

Interaksi ligan F1G2 terjadi lebih merata pada setiap sisi aktif neuraminidase yaitu: Asp 151 dengan atom hidrogen pada furan, Glu 278 dengan atom hidrogen pada gugus glikosida, Arg 293 terdapat dua ikatan hidrogen dengan atom oksigen pada gugus glikosida dan atom oksigen yang lain pada gugus glikosida, Arg 368 juga terdapat 2 interaksi yaitu gugus NH dengan atom oksigen pada propanatriol dan Tyr 402 terdapat tiga ikatan hidrogen dengan 1 ikatan dengan atom oksigen pada gugus furan dan 2 ikatan hidrogen pada gugs propanatriol.

4.6 Toxicological Properties

Dalam desain suatu obat, penentuan sifat toksikologi dalam desain obat perlu diperhatikan. Hal ini bertujuan untuk memprediksi efek yang merugikan bagi suatu spesies makhluk hidup (Antonio et al., 2009). Penentuan sifat toksikologi ini dilakukan dengan menggunakan *software* ToxTree. Sifat toksikologi difokuskan pada *carcinogenicity* dan *mutagenicity* karena menjadi perhatian penting dalam kesehatan manusia dan berhubungan langsung dengan tujuan desain ligan yang merupakan desain obat. Pada ToxTree, dasar penentuan



Gambar 4. 5 Interaksi 2D dan 3D antara ligan F1G2 dan Neuraminidase

sifat toksikologi menggunakan aturan dari *Benigni/Bossa rulebase* untuk *carcinogenicity* dan *mutagenicity* yang dikembangkan oleh Romualdo Benigni dan Cecilia Bossa dari *Instituto Superiore di Sanita, Rome, Italy* dan disetujui oleh *European Chemical Bureau, Institute for Health and Consumers Protection, European Commission-Joint Research Centre (JRC)* pada tahun 2008. Hal yang perlu diperhatikan dalam penentuan sifat toksikologi dengan menggunakan ToxTree antara lain ada atau tidaknya suatu *structural alerts (SAs)* yang bersifat *genotoxic* maupun *nongenotoxic* dan penentuan secara (Q)SARs.

Dari hasil *toxicological prediction* (Tabel 4.3) menggunakan *software* ToxTree terlihat bahwa ketiga ligan tidak memiliki *structural alerts (SAs)* yang bersifat *genotoxic* maupun *nongenotoxic* dan juga dengan pendekatan (Q)SARs tidak bersifat *mutagen* maupun *carcinogen*.

Tabel 4. 3 Hasil ToxTree Prediction

ToxTree Toxicity Prediction	AM3G1	CA3G1	F1G2
<i>Structural alert for genotoxic carcinogenicity</i>	No	No	No
<i>Structural alert for nongenotoxic carcinogenicity</i>	No	No	No
<i>Potential carcinogen based on QSAR</i>	No	No	No
<i>Potential S.typhimurium TA100 mutagen based on QSAR</i>	No	No	No
<i>Negative for genotoxic carcinogenicity</i>	Yes	Yes	Yes
<i>Negative for nongenotoxic carcinogenicity</i>	Yes	Yes	Yes

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Modifikasi pada laninamivir dilakukan untuk mencari inhibitor potensial untuk neuraminidase virus influenza A subtipe H1N1. Modifikasi gugus fungsi pada laninamivir diperoleh 336 laninamivir modifikasi. *Screening* dilakukan sebanyak 4 kali dengan menggunakan proses *docking* sampai didapatkan 3 kandidat ligan terbaik dibandingkan dengan ligan standar. Proses *docking* mendapatkan AM3G1, CA3G1 dan F1G2 menjadi tiga ligan terbaik. Tiga kandidat ligan terbaik ini dilakukan analisis dengan membandingkan nilai $\Delta G_{\text{binding}}$, untuk melihat kestabilan kompleks yang terbentuk antara ligan dengan enzim. Lalu yang kedua dengan melihat interaksi ligan terhadap sisi aktif enzim berupa ikatan hidrogen, untuk menjadi inhibitor pada neuraminidase yang memiliki fungsi enzimatik.

Tiga kandidat ligan terbaik ini, selanjutnya diuji sifat toksikologinya dengan menggunakan ToxTree, untuk melihat *carcinogenicity* dan *mutagenicity* dari kandidat ligan. Dari hasil analisis, secara keseluruhan ligan AM3G1, CA3G1, dan F1G2 tidak bersifat *carcinogen* dan *mutagen*.

5.2 Saran

Perlu dilakukan *molecular dynamic simulation* terhadap 3 kandidat ligan terbaik ini, untuk melihat pengaruh dari pelarut dan suhu pada interaksi ligan dengan neuraminidase, Perlu juga dilakukan analisis ADME dan *bioactivity* dari ligan untuk mengetahui perlakuan dari sistem tubuh manusia terhadap ligan.

DAFTAR PUSTAKA

- Altschul, S.F. 1990. Basic Local Alignment Search Tool. *Journal of Molecular Biology*. 215:403-410.
- Altschul, S.F. 1997. Gapped-BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acid Research*. 25: 3389-3402
- Arnold K., Bordoli L., Kopp J., and Schwede T. (2006). The SWISS-MODEL Workspace: A web-based environment for protein structure homology modelling. *Bioinformatics*, 22,195-201.
- Baxevanis, A.D., and Oulette, B.F.F. 2005. *Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Protein* 2nd Edition. Willey InterScience. USA.
- Baxevanis, Oulette. 2001. "Bioinformartics: A Practical Guide to The Analysis of Genes and Protein, 2nd edition". Wiley Interscience
- Beigel, J.H., Farrar, J., Han, A.M. 2005. Avian influenza infection in humans. *N Engl J Med*. 1374-1385.
- Bright, R. A., D. K. Shay, B. Shu, N. J. Cox, and A. I. Klimov. 2006. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 295:891–894.
- Bright, R. A., D. Shay, J. Bresee, A. Klimov, N. Cox, and J. Ortiz. 2006. High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents—United States, 2005–06 influenza season. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 55:44–46.
- Cass, L., Brown, J., Pickford, M., Fayinka, S., Newman, S., Johansson, C. & Bye, A. 1999. A Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* 36 (Suppl. 1), 21-31.

- Cheng, P.K.C., Leung, T.W.C., Ho, E.C.M., Leung, P.C.K., Ng, A.Y.Y., Lai, M.Y.Y., and Lim, W.W.L. 2009. Oseltamivir and Amantadine-Resistant Influenza Viruses A (H1N1). *Emerging Infectious Disease*. Vol. 15, No. 6 June.
- Cinati, Jr., Inrich, Michaelis, M., and Hans W.D. 2007. The Threat of Influenza A part 1: Epidemiological concern and virulence determinant. *Med Microbiol Immunol*
- Cook, I.T., Leyh, T.S., Kadlubar, S.A., Falany, C.N. 2009. Structural rearrangement of SULT2A1: effects on dehydroepiandrosterone and raloxifene sulfation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 1: 81–87
- de Jong, M.D., Tran, T.T., Truong, H.K., Vo, M.H., Smith, G.J., Nguyen, V.C., Bach, V.C., Phan, T.Q., Do, Q.H., Guan, Y., et al. 2005. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N. Engl. J. Med.* 353, 2667–2672.
- Easterday BC, Hinshaw VS, Halvorson DA 1997. Influenza. In: Calnek BW (ed) *Diseases of Poultry*. Tenth Edition. Pp 583-605. Iowa State University Press.
- Feher, M. & William, C. I. 2009. Effect of input differences on the result of docking calculations. *J. Chem. Model.*, 49, 1704 – 1714
- Fouchier, R. A. M., V. J. Munster, A. Wallensten, T. M. Bestebroer, S. Herfst, D. J. Smith, G. F. Rimmelzwaan, B. Olsen, and A. D. M. E. Osterhaus. 2005. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *Journal of Virology* 79: 2814–2822
- Funkhouser, T. 2007. *Lecture: Protein-ligand docking methods*. Princeton University.
- Gohlke, H., Hendlich, M. and Klebe, G. (2000) Knowledge-based Scoring Function to Predict Protein-Ligand Interactions. *J. Mol. Biol.* 295, 337-356

- Gong, J., W. Xu and J. Zhang. 2007. Structure and Functions of Influenza Virus Neuraminidase. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 113-122.
- Gubareva, L. V. 2004. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res.* 103:199–203.
- Gubareva, L., M. Okomo-Adhiambo, V. Deyde, A. M. Fry, T. G. Sheu, R. Garten, C. Smith, J. Barnes, A. Myrick, M. Hillman, M. Shaw, C. Bridges, A. Klimov, and N. Cox. 2009. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 58:433–435.
- Gubernator, J. 1998. *Modification of the captured volume and the stability of liposomes as drug carriers by resorcinolic lipids and their derivatives.* PhD Thesis, Department of Lipids and Liposomes, University of Wroclaw, Wroclaw.
- Guex, N. and Peitsch, M. C. (1997) SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: An environment for comparative protein modelling. *Electrophoresis* 18: 2714-2723.
- Guo, C. T., Sun, X. L., Kanie, O., Shortridge K.F., Suzuki T., Miyamoto D., Hidari K.I.P., Wong C. H., Suzuki Y. 2002. An O-glycoside of sialic acid derivative that inhibits both hemagglutinin and sialidase activities of influenza viruses. *Glycobiology*, 12, 183-190
- Gurtler. (2007). Influenza report 2006. Flying Publisher
- Horimoto, T., and Kawaoka, Y. 2001. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev.* 14(1): 129-149.
- Ishizuka H, Yoshida S, Okabe H, Yoshihara K. 2009. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*

- Kamps, B.S., Hoffmann C. and Preiser W. Influenza Report. 2006. www. InfluenzaReport.com.
- Klenk, H.D., N.J Cox, et al. 1995. Orthomyxoviridae, virus taxonomy. In: Murphy, F.A. and Fauquet, C.M. (eds), *Virus taxonomy*. Vienna: Springer-Verlag, 293-299.
- Koyama K, Takahashi M, Oitate M, et al. 2009. CS-8958, a prodrug of the novel neuraminidase inhibitor R-125489, demonstrates a favorable long-retention profile in the mouse respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4845–4851.
- Kubo S, Tomozawa T, Kakuta M, Tokumitsu A, Yamashita M. 2010. Laninamivir prodrug CS-8958, a long-acting neuraminidase inhibitor, shows superior anti-influenza virus activity after a single administration. *Antimicrob Agents Chemother*; 54:1256–1264.
- Leach, A.R. (2001) *Molecular Modelling: Principles and Applications*, ISBN 0-582-38210-6.
- Liu H, Yao X, Wang C, Han J. 2010. In silico identification of the potential drug resistance sites over 2009 influenza A (H1N1) virus neuraminidase. *Mol Pharm*. Jun 7;7(3):894-904.
- Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, Cole JA, Cook SE, Rosenberg DM, et al. 2002. Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study. *Clin Ther*;24:1786-1799
- Manavalan, B., Murugapiran S.K., Gwang Lee, Sangdun Choi. 2010. Molecular modeling of the reductase domain to elucidate the reaction mechanism of reduction of peptidyl thioester into its corresponding alcohol in non-ribosomal peptide synthetases. *BMC Structural Biology*. 10:1472-6807
- Mazur P, Magdziarz T, Bak A, Chilmonczyk Z, Kasprzycka-Guttman T, Misiewicz-Krzemińska I, Skupińska K, Polanski J. 2010 Does molecular docking reveal alternative chemopreventive mechanism of activation of

oxidoreductase by sulforaphane isothiocyanates? *J Mol Model.* Jul; 16(7):1205-12.

Miller, J.L. 1999. Inhaled zanamivir approved for influenza treatment. *Am J Health Syst Pharm*; 56:1696.

MOE tutorial. 2008. Quebec. Canada

Moscona, A. 2005. Drug Therapy Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *The New England Journal of Medicine*, 353: 1363-1673.

Moscona, A. 2009. Global Transmission of Oseltamivir-Resistant Influenza. *The New England Journal of Medicine*, 360; 10

Mount, D.W. 2004. Bioinformatics: Sequence and genome analysis. Edisi kedua. New York: CSHL Press.

Nylander, Eva. 2007. *DockControl: a New Integrated Software for Design of Experiments and Molecular Docking: Application to HIV-Protease Inhibitors*. Sweden

Peter, P.K. Cheng, Tommy, W.C. Leung, Eric, C.M. Ho, Peter, C.K. Leung, Anita Y.Y. Ng, Mary, Y.Y. Lai and Wilina, W.L. Lim. 2009. Oseltamivir and Amantadine resistant A (H1N1). *Emerging Infectious Disease*. 15:966-968

Rachmania, R. A. 2010. Tesis: *Modifikasi Oseltamivir sebagai Penghambat Neuraminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1 melalui Docking dan Simulasi Dinamika Molekul*. Depok: Departemen Kimia-FMIPA UI.

Reece PA. 2007. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses. *J Med Virol*; 79: 1577-1586.

Ryu, Y.B., Kim, J.H., Park, S.J., Chang, J.S., Rho, M.C., Bae, K.H., Park, K.H., and Lee W.S. (2010). Inhibition of neuraminidase activity polyphenol compounds isolated from the roots of *Glucyrrhiza uralensis*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 971-974.

Sardjoko. 1992. *Rancangan Obat*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.

Universitas Indonesia

- Schwede T, Kopp J, Guex N, and Peitsch MC (2003) SWISS-MODEL: an automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Research* 31: 3381-3385.
- Stevens, J., Ola, B., Terrence, M.T., Jeffery, K.T., James, C.P., Ian, A.W. 2006. Structure and Receptor Specificity of the Hemagglutinin from Influenza Virus. *Science*. 312.5772: 404 - 410.
- Sutarto. 2008. *Analisis mutasi protease HIV-1 dan pengaruhnya pada resistensi virus terhadap saquinavir menggunakan metode perhitungan mekanika kuantum dan molekular simulasi dinamik*. Universitas Indonesia.
- Van Regenmortel, M.H.V. 2000. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. In: *Virus taxonomy*. San Diego: Academic Press, 1167.
- Wang, S.Q., Q.S. Du, R.B. Huang, D.W. Zhang, and K.C. Chou. 2009. Insights from investigating the interaction of oseltamivir (Tamiflu) with neuraminidase of the 2009 H1N1 swine flu virus. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 386, 432-436.
- Westhead, P., Wright, M., Ucbasaran, D., 2001. The internationalization of new and small firms: a resource-based view. *Journal of Business Venturing* 16(4), 333-358.
- White, J.M., Hoffman, L.R., Arevalo, J.H. 1997. Attachment and entry of influenza virus into host cells. Pivotal roles of hemagglutinin. In *Structural Biology of Viruses*. Chiu W, Burnett RM, and Garcea RL, editors. Oxford University Press, NY. pp80-104.
- Woodsmall, R.M., and Benson, D.A. 1993. Information resources at the National Center for Biotechnology Information. *Bull Med Libr Assoc*. 81: 282-284.
- World Health Organization. 2009. World now at the start of 2009 influenza pandemic. June 2009. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Wright, P. F., and R. G. Webster. 2001. Orthomyxoviruses, p. 1534–1579. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, et al. (ed.), *Fields virology*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA

Xu, X., X. Zhu, R.A. Dwek, J. Stevens, and I. A. Wilson. 2008. Structural Characterization of the 1918 Influenza Virus H1N1 Neuraminidase. *American Society for Microbiology*, Vol. 82, No. 21: 10493-10501.

Yamashita. M., T. Tomozawa, M. Kakuta, A. Tokumitsu, H. Nasu, and S. Kubo. 2009. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:186–192.

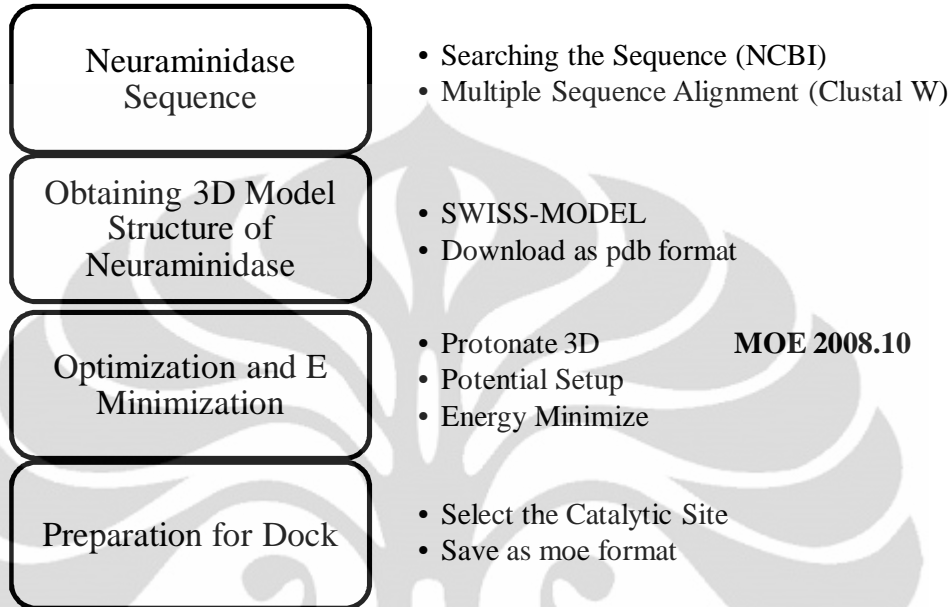
<http://expresslayout.com/pharmaceuticallitigation/?p=74> diakses pada tanggal 21 Januari 2011

<http://www.who.int csr/disease/swineflu/en/index.html> diakses pada tanggal 13 Januari 2011

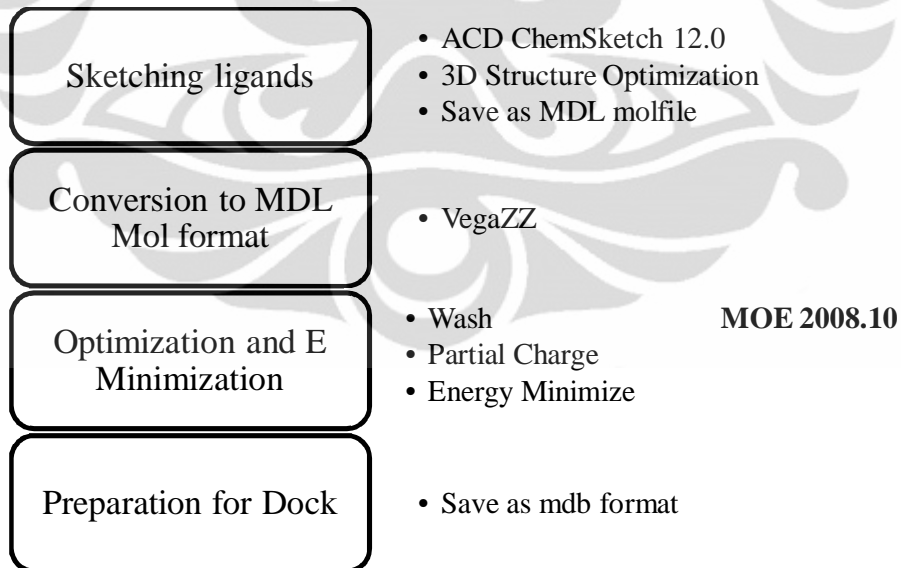
http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html diakses pada tanggal 13 Januari 2011

Lampiran 1 Bagan Kerja

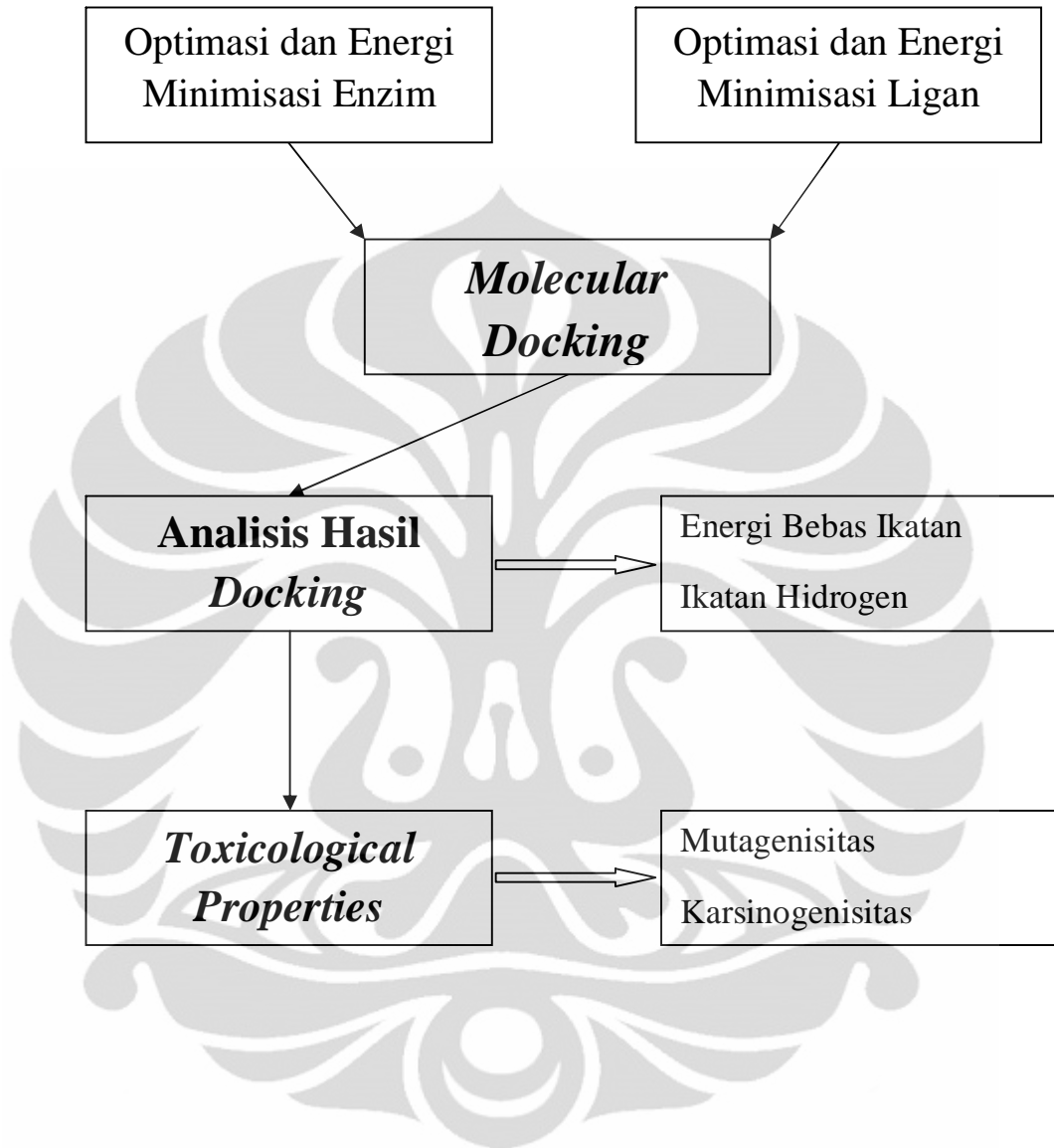
Pencarian sequence neuraminidase



Perancangan ligan (modifikasi laninamivir)



(lanjutan)



Lampiran 2 Parameter Pencarian *Sequence* Neuraminidase

Influenza Virus Resource
Information, Search and Analysis

HOME | SEARCH | SITE MAP | **Flu home** | Database | Genome Set | Alignment | Tree | BLAST | Annotation | FTP | Help | Contact us

Influenza Virus Sequence Database

Protein or nucleotide sequences can be retrieved from the database using GenBank accession numbers or search terms. Multiple queries can be built by clicking the "Add Query" button every time a new query is made, and queries in any combination from the Query Builder can be selected to get sequences in the database. Sequences can be downloaded, and it is possible to analyze them using the multiple sequence alignment or tree building tool integrated to the database. [Permanent link for this query](#)

Get sequences by accession
Upload Browse... ## Enter a comma or space separated list of sequence accessions or upload text file with this list.

Select sequence type:
 Protein Protein coding region Nucleotide

Search for keyword:
Keyword Search in

Define search set:

Type	Host	Country/Region	Protein	Subtype
any	Human	any	NA	H any N any
A	Leopard	regions	M1	1 1
B	Mink	Africa	M2	2 2
C	Muskkrat	Asia	NS1	3 3

Sequences length
Min: Max:
Collection date From: 2009 To: 2010
 Full-length only

Additional filters: [show](#)

Collapse identical sequences

[Disclaimer](#) | [Privacy statement](#) | [Accessibility](#) Last update: Tue, 30 Nov 2010 Rev. 214044

Lampiran 3 Hasil Pencarian *Sequence* Neuraminidase

NCBI Influenza Virus Resource
Information, Search and Analysis

HOME SEARCH LITERATURE Flu home Database Genome Set Alignment Tree BLAST Annotation FTP Help Contact us

Influenza Virus Sequence Database

Query hide [Permanent link for this query](#)

Type	Host	Country or region	Protein	Subtype	Length	Full-length only	Collection date	Release date	Additional filters	Keyword	Number of sequences
A	Human	any	NA	H1N1	any	yes	2009 - 2010	any	details		391

Note: All groups of identical sequences in the dataset will be represented by the oldest sequence in the group. Metadata of the collapsed sequences are not preserved.

Protein (FASTA)

391 protein sequences after collapsing (1403 total)

Hold **ctrl** or **shift** key while clicking on column headers to select/deselect multiple columns for sequential sorting

<input checked="" type="checkbox"/>	Accession	Length	Host	Protein	Subtype	Country	Date	Virus name	Mutations	Age	Gender	#
<input checked="" type="checkbox"/>	AD83034	469	Human	NA	H1N1	Russia	2009	Influenza A virus (A/Abakan/02/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ACU44306	470	Human	NA	H1N1	USA	2009/01/29	Influenza A virus (A/Alaska/01/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32406	469	Human	NA	H1N1	Italy	2010/01/09	Influenza A virus (A/Ancona/01/2010(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32390	469	Human	NA	H1N1	Italy	2009/07/17	Influenza A virus (A/Ancona/15/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32407	469	Human	NA	H1N1	Italy	2009/11/12	Influenza A virus (A/Ancona/254/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32402	469	Human	NA	H1N1	Italy	2009/11/13	Influenza A virus (A/Ancona/274/2009(H1N1))				30
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32403	469	Human	NA	H1N1	Italy	2009/11/16	Influenza A virus (A/Ancona/310/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ADC32405	469	Human	NA	H1N1	Italy	2009/12/31	Influenza A virus (A/Ancona/508/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ACU44276	470	Human	NA	H1N1	USA	2009/02/08	Influenza A virus (A/Arkansas/01/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	ACU44287	470	Human	NA	H1N1	USA	2009/03/01	Influenza A virus (A/Arkansas/02/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	ADG59596	469	Human	NA	H1N1	Russia	2009/11/24	Influenza A virus (A/Astrakhan/CRIE-CHRM/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	ACO42240	447	Human	NA	H1N1	New Zealand	2009/04/25	Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))				
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81943	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/09	Influenza A virus (A/Yamagata/16/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81946	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/17	Influenza A virus (A/Yamagata/26/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81945	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/14	Influenza A virus (A/Yamagata/36/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81950	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/21	Influenza A virus (A/Yamagata/45/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81948	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/26	Influenza A virus (A/Yamagata/51/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81949	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/21	Influenza A virus (A/Yamagata/53/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81952	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/01/31	Influenza A virus (A/Yamagata/55/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81953	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/02/02	Influenza A virus (A/Yamagata/57/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81955	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/02/07	Influenza A virus (A/Yamagata/76/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	BAI81956	470	Human	NA	H1N1	Japan	2009/02/10	Influenza A virus (A/Yamagata/77/2009(H1N1))	H274Y			
<input checked="" type="checkbox"/>	ADG96393	469	Human	NA	H1N1	China	2009/12/19	Influenza A virus (A/Zhoushan/52/2009(H1N1))				

[Disclaimer](#) | [Privacy statement](#) | [Accessibility](#)

Last update: Tue, 30 Nov 2010 Rev. 214044

Lampiran 4 *Multiple Sequence Alignment dengan Clustal W2*

EMBL-EBI [Go](#) [Reset](#) [Advanced Search](#) [Give us feedback](#)

Databases Tools EBI Groups Training Industry About Us Help Site Index

- Help
- FAQ
- Jaview
- Download

• Related Applications

- Multiple Sequence Alignment
- Phylogeny

Clustal related literature

Search for Clustal related literature in Medline... [more](#)

EBI > Tools > Multiple Sequence Alignment > ClustalW2

ClustalW2 - Multiple Sequence Alignment

ClustalW2 is a general purpose multiple sequence alignment program for DNA or proteins.

Use this tool

STEP 1 - Enter your input sequences

Enter or paste a set of sequences in any supported format.

Or, upload a file:

STEP 2 - Set your Pairwise Alignment Options

Alignment Type: Slow Fast

The default settings will fulfill the needs of most users and, for that reason, are not visible.

([Click here, if you want to view or change the default settings.](#))

STEP 3 - Set your Multiple Sequence Alignment Options

The default settings will fulfill the needs of most users and, for that reason, are not visible.

([Click here, if you want to view or change the default settings.](#))

STEP 4 - Submit your job

Be notified by email ([Tick this box if you want to be notified by email when the results are available](#))

If you plan to use these services during a course please [contact us](#).

Please read the [FAQ](#) before seeking help from our support staff.

[Terms of Use](#) [EBI Funding](#) [Contact EBI](#) © European Bioinformatics Institute, 2011. EBI is an Organisation of the European Molecular Biology Laboratory.

Lampiran 5 Hasil *Multiple Sequence Alignment*

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	14	ACR40631	466	100
13	ACR08499	465	15	ACR01020	465	99
13	ACR08499	465	16	ADC38990	469	99
13	ACR08499	465	17	ADC39000	469	99
13	ACR08499	465	18	ACZ97474	469	99
13	ACR08499	465	19	ACT33116	457	99
13	ACR08499	465	20	ACP41107	469	99
13	ACR08499	465	21	ACP41931	469	99
13	ACR08499	465	22	ACT36688	469	99
13	ACR08499	465	23	ACT36692	469	99
13	ACR08499	465	24	ADN24700	469	99
13	ACR08499	465	25	ADN24704	469	99
13	ACR08499	465	26	ADN24706	469	99
13	ACR08499	465	27	ADN24712	469	99
13	ACR08499	465	28	ADN24717	469	99
13	ACR08499	465	29	ADN24718	469	99
13	ACR08499	465	30	ADN24758	469	99
13	ACR08499	465	31	ADN24573	469	99
13	ACR08499	465	32	ACT68161	469	99
13	ACR08499	465	33	ADN24667	469	99
13	ACR08499	465	34	ADN24670	469	99
13	ACR08499	465	35	ADN24572	469	99
13	ACR08499	465	36	ADN24673	469	99
13	ACR08499	465	37	ADN24690	469	99
13	ACR08499	465	38	ADN24696	469	99
13	ACR08499	465	39	ADN24720	469	99
13	ACR08499	465	40	ADN24723	469	99
13	ACR08499	465	41	ADN24726	469	99
13	ACR08499	465	42	ADN24730	469	99
13	ACR08499	465	43	ADN24732	469	99
13	ACR08499	465	44	ADN24770	469	99
13	ACR08499	465	45	ADN24777	469	99
13	ACR08499	465	46	ACT68169	469	99
13	ACR08499	465	47	ACT68170	469	99
13	ACR08499	465	48	ACU31177	469	99
13	ACR08499	465	49	ADN24742	469	99
13	ACR08499	465	50	ADN24744	469	99
13	ACR08499	465	51	ADN24745	469	99

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	52	ACU30158	469	99
13	ACR08499	465	53	ADH29478	469	99
13	ACR08499	465	54	ADG59615	469	99
13	ACR08499	465	55	ACQ83302	456	99
13	ACR08499	465	56	ACR01016	465	99
13	ACR08499	465	57	ACU44294	470	81
13	ACR08499	465	58	ACU44310	470	80
13	ACR08499	465	59	ADV69050	469	99
13	ACR08499	465	60	ADV69051	465	98
13	ACR08499	465	61	ADW01470	465	98
13	ACR08499	465	62	ADW01472	469	99
13	ACR08499	465	63	ADW01471	464	98
13	ACR08499	465	64	ADW01476	469	99
13	ACR08499	465	65	ADW01469	469	99
13	ACR08499	465	66	ACV67209	469	99
13	ACR08499	465	67	ACV67183	469	99
13	ACR08499	465	68	ADD85917	453	79
13	ACR08499	465	69	ADD85918	451	97
13	ACR08499	465	70	ADD85919	453	99
13	ACR08499	465	71	ADD85924	453	99
13	ACR08499	465	72	ADD85925	452	99
13	ACR08499	465	73	ADD85926	451	99
13	ACR08499	465	74	ADD85927	452	100
13	ACR08499	465	75	ADD85928	449	99
13	ACR08499	465	76	ADD85920	449	100
13	ACR08499	465	77	ADD85921	450	99
13	ACR08499	465	78	ADD85922	452	99
13	ACR08499	465	79	ADD85923	449	99
13	ACR08499	465	80	ADD85914	453	99
13	ACR08499	465	81	ADD85916	452	99
13	ACR08499	465	82	ACU56927	469	99
13	ACR08499	465	83	ADN26162	469	99
13	ACR08499	465	84	ADN26163	469	99
13	ACR08499	465	85	ADN26164	469	99
13	ACR08499	465	86	ADN26039	469	99
13	ACR08499	465	87	ADN26040	469	99
13	ACR08499	465	88	ADN26043	469	99
13	ACR08499	465	89	ADN26046	469	99
13	ACR08499	465	90	ADN26047	469	99
13	ACR08499	465	91	ADN26055	469	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	92	ADN26056	469	99
13	ACR08499	465	93	ADN26062	469	99
13	ACR08499	465	94	ADN26065	469	99
13	ACR08499	465	95	ADN26071	469	99
13	ACR08499	465	96	ADN26074	469	99
13	ACR08499	465	97	ADN26094	469	99
13	ACR08499	465	98	ADN26095	469	99
13	ACR08499	465	99	ADN26096	469	99
13	ACR08499	465	100	ADN26102	469	99
13	ACR08499	465	101	ADN26114	469	99
13	ACR08499	465	102	ADN26116	469	99
13	ACR08499	465	103	ADN26127	469	99
13	ACR08499	465	104	ADN26129	469	99
13	ACR08499	465	105	ADN26131	469	99
13	ACR08499	465	106	ADN26133	469	99
13	ACR08499	465	107	ADN26139	469	99
13	ACR08499	465	108	ADN26141	469	99
13	ACR08499	465	109	ADN26142	469	99
13	ACR08499	465	110	ADN26150	469	99
13	ACR08499	465	111	ADN26152	469	99
13	ACR08499	465	112	ADN26158	468	98
13	ACR08499	465	113	ACU44283	470	81
13	ACR08499	465	114	ACR08565	469	99
13	ACR08499	465	115	ACU44302	470	80
13	ACR08499	465	116	ACS72668	469	99
13	ACR08499	465	117	ACS72707	469	99
13	ACR08499	465	118	ACS72708	469	99
13	ACR08499	465	119	ACV67175	469	99
13	ACR08499	465	120	ACS72680	469	99
13	ACR08499	465	121	ACX56269	469	99
13	ACR08499	465	122	ADK64994	469	99
13	ACR08499	465	123	ADK65002	469	99
13	ACR08499	465	124	ADK65018	469	99
13	ACR08499	465	125	ADB90356	469	99
13	ACR08499	465	126	ADB66694	469	99
13	ACR08499	465	127	ADB66697	469	99
13	ACR08499	465	128	ADB90359	469	99
13	ACR08499	465	129	ADB66693	469	99
13	ACR08499	465	130	ADD92528	469	99
13	ACR08499	465	131	ADM53364	450	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	132	ADM53365	450	99
13	ACR08499	465	133	ADG08135	450	100
13	ACR08499	465	134	ADG08136	450	99
13	ACR08499	465	135	ADM53361	450	99
13	ACR08499	465	136	ADM53363	450	99
13	ACR08499	465	137	ACR10227	469	99
13	ACR08499	465	138	ACU44292	470	81
13	ACR08499	465	139	ACU44025	470	80
13	ACR08499	465	140	ACU44231	470	80
13	ACR08499	465	141	ACU44272	470	81
13	ACR08499	465	142	ACX31917	469	99
13	ACR08499	465	143	ACX31921	469	99
13	ACR08499	465	144	BAJ15433	469	99
13	ACR08499	465	145	ACT10319	469	99
13	ACR08499	465	146	ADD21388	469	99
13	ACR08499	465	147	ACT85981	470	80
13	ACR08499	465	148	ACZ97472	469	99
13	ACR08499	465	149	ACR49280	469	99
13	ACR08499	465	150	ACT36681	469	99
13	ACR08499	465	151	ACU44280	470	81
13	ACR08499	465	152	ACU44305	470	80
13	ACR08499	465	153	ACQ76379	469	99
13	ACR08499	465	154	ACS94526	469	99
13	ACR08499	465	155	ACV67185	469	99
13	ACR08499	465	156	ADK98504	469	99
13	ACR08499	465	157	ADK98505	469	99
13	ACR08499	465	158	ADK98506	469	99
13	ACR08499	465	159	ACT85979	470	81
13	ACR08499	465	160	ADJ18172	469	99
13	ACR08499	465	161	ADJ18176	469	99
13	ACR08499	465	162	ADJ18164	469	99
13	ACR08499	465	163	ADJ18162	469	99
13	ACR08499	465	164	ACR15757	457	99
13	ACR08499	465	165	ACT66157	469	99
13	ACR08499	465	166	ACY02998	469	99
13	ACR08499	465	167	ACY02999	448	99
13	ACR08499	465	168	ACY03000	456	99
13	ACR08499	465	169	ACY03001	468	99
13	ACR08499	465	170	ACY03002	467	100
13	ACR08499	465	171	ACY03007	469	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	172	ACY03017	461	100
13	ACR08499	465	173	ACY03021	455	100
13	ACR08499	465	174	ACY03009	466	99
13	ACR08499	465	175	ACY30119	446	98
13	ACR08499	465	176	ACY30121	465	98
13	ACR08499	465	177	ACY30122	468	99
13	ACR08499	465	178	ACY30129	454	100
13	ACR08499	465	179	ACY30131	468	100
13	ACR08499	465	180	ACY30133	453	99
13	ACR08499	465	181	ACY30135	456	100
13	ACR08499	465	182	ACY30138	455	99
13	ACR08499	465	183	ACY30140	453	99
13	ACR08499	465	184	ACY30141	451	99
13	ACR08499	465	185	ADK25943	469	99
13	ACR08499	465	186	ADR32077	469	99
13	ACR08499	465	187	ADR32078	469	99
13	ACR08499	465	188	ADI79260	470	81
13	ACR08499	465	189	ADI79261	470	81
13	ACR08499	465	190	ACU44228	470	80
13	ACR08499	465	191	ACU44227	470	80
13	ACR08499	465	192	ACU44027	470	81
13	ACR08499	465	193	ADM95685	469	99
13	ACR08499	465	194	ADM95674	469	99
13	ACR08499	465	195	ADM95659	469	99
13	ACR08499	465	196	ADM95692	469	99
13	ACR08499	465	197	ADM95696	469	99
13	ACR08499	465	198	ADM95686	469	99
13	ACR08499	465	199	ADM95682	469	99
13	ACR08499	465	200	ADM95676	469	99
13	ACR08499	465	201	ADM95683	469	99
13	ACR08499	465	202	ADM95652	469	99
13	ACR08499	465	203	ADM95661	469	99
13	ACR08499	465	204	ADM95663	469	99
13	ACR08499	465	205	ADM95678	469	99
13	ACR08499	465	206	ADM95688	469	99
13	ACR08499	465	207	ADM95671	469	99
13	ACR08499	465	208	ADM95679	469	99
13	ACR08499	465	209	ADM95680	469	99
13	ACR08499	465	210	ADM95689	469	99
13	ACR08499	465	211	ADM95653	469	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	212	ADM95654	469	99
13	ACR08499	465	213	ADM95672	469	99
13	ACR08499	465	214	ADM95666	469	98
13	ACR08499	465	215	ADM95690	469	99
13	ACR08499	465	216	ADM95655	469	99
13	ACR08499	465	217	ADM95657	469	99
13	ACR08499	465	218	ADM95658	469	99
13	ACR08499	465	219	ADM95677	469	99
13	ACR08499	465	220	ACX56270	469	99
13	ACR08499	465	221	ACQ89891	469	99
13	ACR08499	465	222	ADG58911	468	99
13	ACR08499	465	223	ADG58918	469	99
13	ACR08499	465	224	ADG58919	469	99
13	ACR08499	465	225	ADG58912	469	99
13	ACR08499	465	226	ADG58913	469	99
13	ACR08499	465	227	ADG58915	469	99
13	ACR08499	465	228	ADG59589	469	99
13	ACR08499	465	229	ACR15745	467	99
13	ACR08499	465	230	ACX56271	469	99
13	ACR08499	465	231	ACS94503	469	99
13	ACR08499	465	232	ACS72714	469	99
13	ACR08499	465	233	ACU44269	470	80
13	ACR08499	465	234	ACU44245	470	80
13	ACR08499	465	235	ACU44246	470	80
13	ACR08499	465	236	ACU44253	470	81
13	ACR08499	465	237	ACS72692	469	99
13	ACR08499	465	238	ACQ99631	459	98
13	ACR08499	465	239	ACQ99632	469	100
13	ACR08499	465	240	ACQ99625	469	99
13	ACR08499	465	241	ACQ99634	469	99
13	ACR08499	465	242	ACT67118	469	99
13	ACR08499	465	243	ACT68165	469	99
13	ACR08499	465	244	ACQ89919	469	99
13	ACR08499	465	245	ACQ76395	469	99
13	ACR08499	465	246	ACS72685	469	99
13	ACR08499	465	247	ACU44268	470	81
13	ACR08499	465	248	ACX31903	469	99
13	ACR08499	465	249	ACU44303	470	80
13	ACR08499	465	250	ACR33740	469	99
13	ACR08499	465	251	ADG59599	469	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	252	ADU56206	469	99
13	ACR08499	465	253	ACR46980	469	99
13	ACR08499	465	254	ACT66147	469	99
13	ACR08499	465	255	ACX31925	469	99
13	ACR08499	465	256	ADN26915	470	81
13	ACR08499	465	257	ADN26923	470	81
13	ACR08499	465	258	ADN26927	470	80
13	ACR08499	465	259	ADN26930	470	81
13	ACR08499	465	260	ADN26871	469	99
13	ACR08499	465	261	ADN26872	469	99
13	ACR08499	465	262	BAI53535	469	99
13	ACR08499	465	263	ACZ01955	469	99
13	ACR08499	465	264	ACU44289	470	80
13	ACR08499	465	265	ACU44221	470	80
13	ACR08499	465	266	ACV67181	469	99
13	ACR08499	465	267	ACU44311	470	81
13	ACR08499	465	268	ACU44019	470	80
13	ACR08499	465	269	ACU44229	470	80
13	ACR08499	465	270	ACU44026	470	81
13	ACR08499	465	271	ACQ63207	469	99
13	ACR08499	465	272	ACR18932	469	99
13	ACR08499	465	273	ACU44249	470	81
13	ACR08499	465	274	ACU44278	470	80
13	ACR08499	465	275	ACX31910	469	99
13	ACR08499	465	276	ACR24232	461	99
13	ACR08499	465	277	ACR24231	461	99
13	ACR08499	465	278	ACU44224	470	81
13	ACR08499	465	279	ACU44251	470	81
13	ACR08499	465	280	ADA83036	469	99
13	ACR08499	465	281	ADH29481	469	99
13	ACR08499	465	282	ACU44020	470	81
13	ACR08499	465	283	ACU44236	470	80
13	ACR08499	465	284	ACU44248	470	80
13	ACR08499	465	285	ACP44163	462	100
13	ACR08499	465	286	ADE34186	455	80
13	ACR08499	465	287	ADE34185	457	80
13	ACR08499	465	288	ACV04758	469	99
13	ACR08499	465	289	ACU44304	470	80
13	ACR08499	465	290	ACV67170	469	99
13	ACR08499	465	291	ADG59600	469	99

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	292	ADF42663	469	99
13	ACR08499	465	293	ACT22016	469	99
13	ACR08499	465	294	ACZ37202	463	99
13	ACR08499	465	295	ACU44290	470	81
13	ACR08499	465	296	ACS94520	469	99
13	ACR08499	465	297	ACU44257	470	80
13	ACR08499	465	298	ADG59613	469	99
13	ACR08499	465	299	ADJ67981	465	99
13	ACR08499	465	300	ADJ67982	465	99
13	ACR08499	465	301	ACR78161	465	99
13	ACR08499	465	302	ACR78159	465	99
13	ACR08499	465	303	ACX31898	469	99
13	ACR08499	465	304	ACX31899	469	99
13	ACR08499	465	305	ACX31900	469	99
13	ACR08499	465	306	ACX48482	469	99
13	ACR08499	465	307	ACU68925	469	99
13	ACR08499	465	308	ACU68926	469	98
13	ACR08499	465	309	ACR49231	466	99
13	ACR08499	465	310	ADH29482	469	99
13	ACR08499	465	311	ACZ97471	469	99
13	ACR08499	465	312	ACU44242	470	80
13	ACR08499	465	313	ADK92718	469	98
13	ACR08499	465	314	ADA83037	469	99
13	ACR08499	465	315	ACU27414	470	81
13	ACR08499	465	316	ACU27415	470	81
13	ACR08499	465	317	ACU27416	470	81
13	ACR08499	465	318	ADT91186	469	99
13	ACR08499	465	319	ACV33300	470	81
13	ACR08499	465	320	BAJ10045	469	99
13	ACR08499	465	321	ADQ43774	469	99
13	ACR08499	465	322	ACX31928	469	99
13	ACR08499	465	323	ADD21425	467	81
13	ACR08499	465	324	ADD21426	467	81
13	ACR08499	465	325	ACU44022	470	81
13	ACR08499	465	326	ACU44226	470	80
13	ACR08499	465	327	ADA79742	458	99
13	ACR08499	465	328	ACQ83396	452	99
13	ACR08499	465	329	ACT33127	469	99
13	ACR08499	465	330	ACT22052	458	100
13	ACR08499	465	331	ACY01437	470	81

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	332	ACY01438	470	80
13	ACR08499	465	333	ADV19295	469	99
13	ACR08499	465	334	ACU44219	470	81
13	ACR08499	465	335	ACS94524	469	99
13	ACR08499	465	336	ACT36676	469	99
13	ACR08499	465	337	ACP41947	467	99
13	ACR08499	465	338	ACQ76298	469	99
13	ACR08499	465	339	ACS72683	469	99
13	ACR08499	465	340	ACS72688	469	99
13	ACR08499	465	341	ACS94504	469	99
13	ACR08499	465	342	ACS72702	469	99
13	ACR08499	465	343	ACS72664	469	99
13	ACR08499	465	344	ACS72663	469	99
13	ACR08499	465	345	ACS72718	469	99
13	ACR08499	465	346	ACU44271	470	80
13	ACR08499	465	347	ACV67206	469	99
13	ACR08499	465	348	ACZ81543	470	81
13	ACR08499	465	349	ACZ16015	470	81
13	ACR08499	465	350	ACZ16025	470	81
13	ACR08499	465	351	ACV67049	468	99
13	ACR08499	465	352	ACZ81542	470	81
13	ACR08499	465	353	ACV67046	467	98
13	ACR08499	465	354	ACV67047	464	100
13	ACR08499	465	355	ACV67048	456	100
13	ACR08499	465	356	ADP89163	467	81
13	ACR08499	465	357	ADA83035	469	99
13	ACR08499	465	358	ADB44387	469	99
13	ACR08499	465	359	ADG59609	469	99
13	ACR08499	465	360	ACV72383	470	81
13	ACR08499	465	361	ACR78157	467	100
13	ACR08499	465	362	ACU44263	470	80
13	ACR08499	465	363	ADV69068	469	99
13	ACR08499	465	364	ACU64802	469	99
13	ACR08499	465	365	ACS94505	470	81
13	ACR08499	465	366	ACU44241	470	81
13	ACR08499	465	367	ACS72681	462	99
13	ACR08499	465	368	ACT36678	469	99
13	ACR08499	465	369	ACU78208	469	99
13	ACR08499	465	370	ACU78206	469	98
13	ACR08499	465	371	ACU44220	470	81

Universitas Indonesia

(lanjutan)

SeqA	Name	Length	SeqB	Name	Length	Score
13	ACR08499	465	372	ACU44222	470	81
13	ACR08499	465	373	ACU44021	470	81
13	ACR08499	465	374	ADD84500	469	99
13	ACR08499	465	375	ADD84501	469	99
13	ACR08499	465	376	ADD84502	469	99
13	ACR08499	465	377	ADD84503	469	99
13	ACR08499	465	378	ADD84504	469	99
13	ACR08499	465	379	ADD84505	469	99
13	ACR08499	465	380	ADD84506	469	99
13	ACR08499	465	381	BAI81943	470	81
13	ACR08499	465	382	BAI81946	470	80
13	ACR08499	465	383	BAI81945	470	81
13	ACR08499	465	384	BAI81950	470	81
13	ACR08499	465	385	BAI81948	470	80
13	ACR08499	465	386	BAI81949	470	81
13	ACR08499	465	387	BAI81952	470	81
13	ACR08499	465	388	BAI81953	470	81
13	ACR08499	465	389	BAI81955	470	81
13	ACR08499	465	390	BAI81956	470	81
13	ACR08499	465	391	ADG96393	469	99

Lampiran 6 Neuraminidase (Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1)))

[Display Settings](#) GenPept

neuraminidase [Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))]

GenBank: ACR08499.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

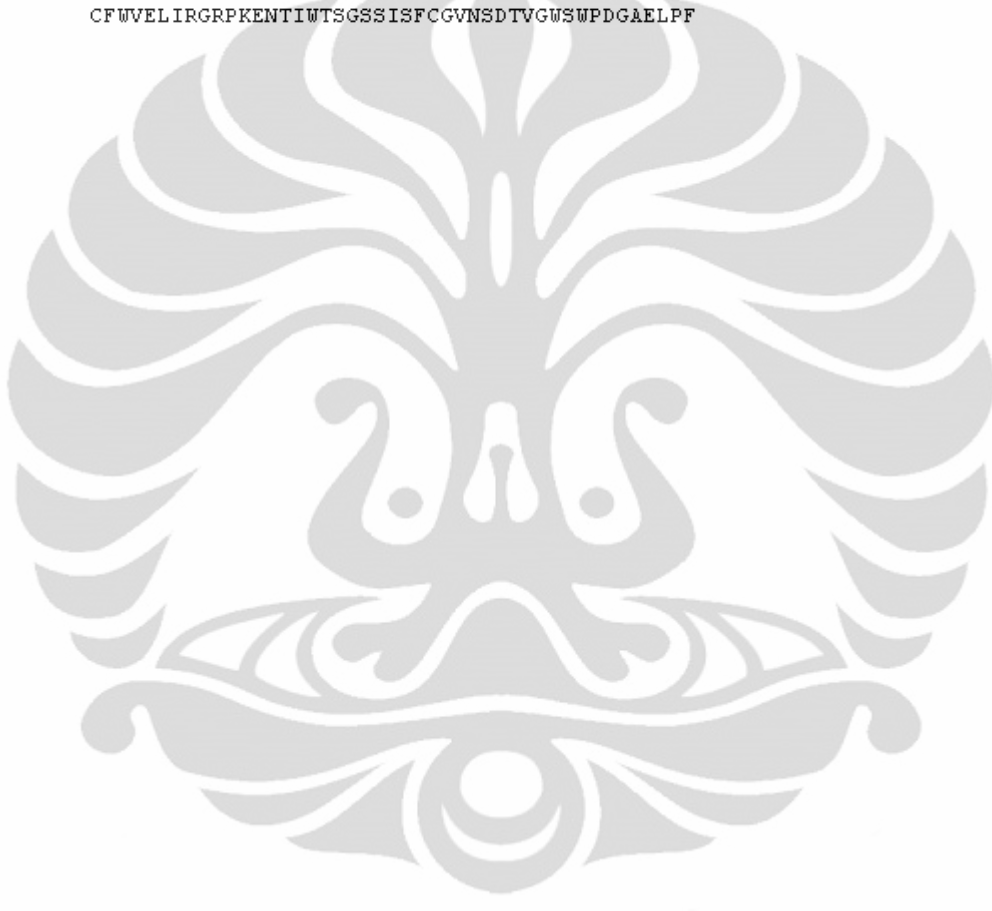
[Go to](#)

LOCUS ACR08499 465 aa linear VFL 15-MAY-2009
DEFINITION neuraminidase [Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))].
ACCESSION ACR08499
VERSION ACR08499.1 GI:237651250
DBLINK Project: 37813
DBSOURCE accession GQ160612.1
KEYWORDS .
SOURCE Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))
ORGANISM Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))
Viruses; ssRNA negative-strand viruses; Orthomyxoviridae;
Influenzavirus A.
REFERENCE 1 (residues 1 to 465)
AUTHORS Komadina,N.
TITLE Direct Submission
JOURNAL Submitted (15-MAY-2009) WHO Collaborating Centre for Reference &
Research on Influenza, Victorian Infectious Diseases Reference
Laboratory, 10 Wreckyn Street, North Melbourne, Victoria 3051,
Australia
COMMENT Method: conceptual translation.
FEATURES
source
1..465
/organism="Influenza A virus (A/Auckland/1/2009(H1N1))"
/strain="A/Auckland/1/2009"
/serotype="H1N1"
/host="Homo sapiens; gender M; age 16"
/db_xref="taxon:542794"
/segment="6"
/country="New Zealand: Auckland"
/collection_date="25-Apr-2009"
1..>465
/product="neuraminidase"
102..448
/region_name="Sialidase"
/note="Sialidases or neuraminidases function to bind and
hydrolyze terminal sialic acid residues from various
glycoconjugates as well as playing roles in pathogenesis,
bacterial nutrition and cellular interactions. They have a
six-bladed, beta-propeller fold....: cd00260"
/db_xref="CD:29333"
order(118,151,278,293,368,402,425)
/site_type="active"
/note="catalytic site [active]"
/db_xref="CD:29333"
order(258..260,262..264)
/site_type="other"
/note="Asp-box motif"
/db_xref="CD:29333"
order(118,151,278,293,368,402,425)
/site_type="active"
/note="catalytic site [active]"
/db_xref="CD:29333"
order(258..260,262..264)
/site_type="other"
/note="Asp-box motif"
/db_xref="CD:29333"
1..465
/gene="NA"
/coded_by="GQ160612.1:1..>1396"
ORIGIN
1 mnpnqkiiti gsvcmTigma nliiqignii siwshsiql gnpqdetcn qsvityennt
61 wvngtyvnis ntnfaagggv vsvklnagsn lcpvsgvay skdnsrigrs kgdvvirep
121 fiscoplecr tffiltqgall ndkhsngtik drsptylms cpigevpapy nrfesvavs
181 asachdginw ltigisgpdn gavavkyng iitdtikswr nnilrtqese cacvngsft
241 vntdgsdqg asykifriek gkivksvenn apnyheecs cypdsseitc vcrdnwhgsn
301 rpvwsfnqnl eyqigycsg ifgdnprpd ktgscgpvss ngangvkgfs fkyngvwig
361 rtkssrsng femiwdpngw tgdnnfsik qdivgineus gysgsfvqhp eltgdicirp
421 cfwvelirgr pkentiwtsg ssisfcgvns dtvgwspdg aelpr
//

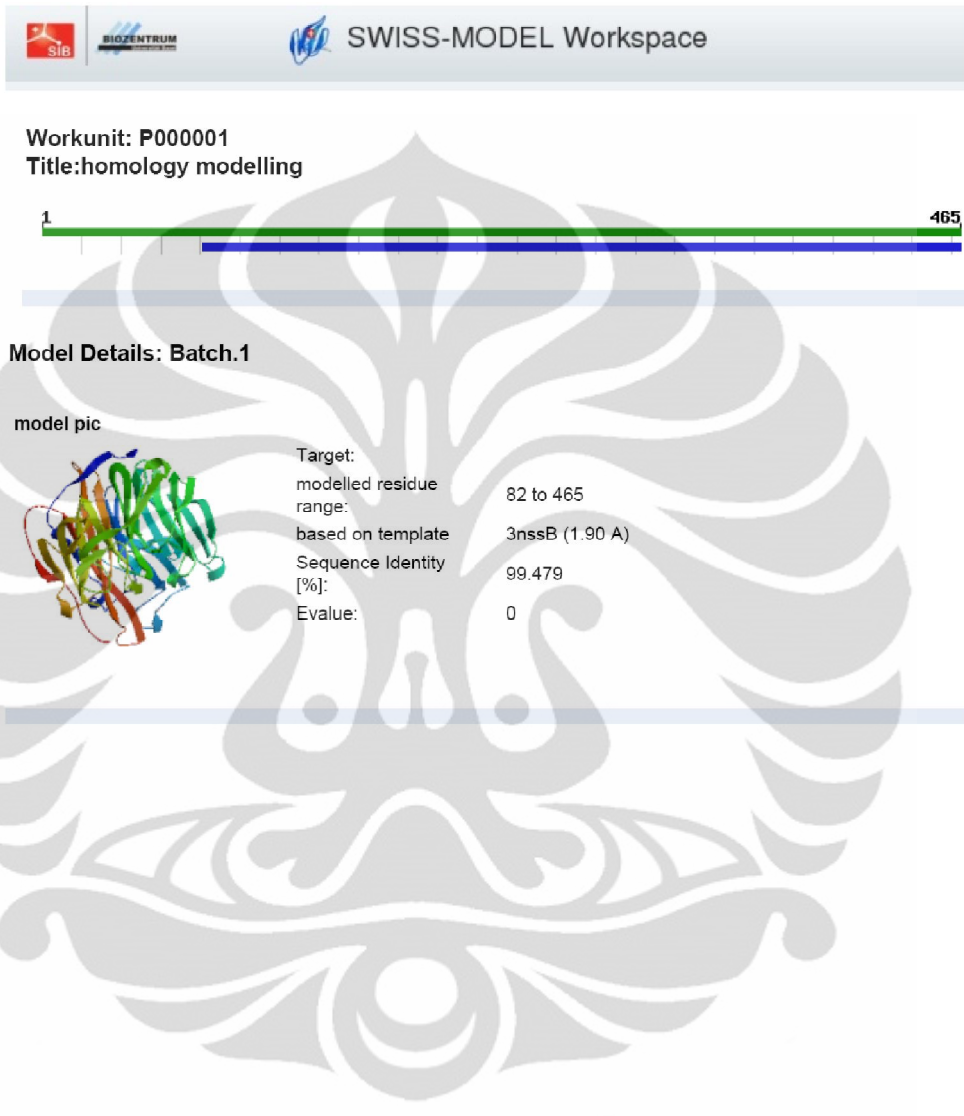
You are here: [NCBI](#) > [Proteins](#) > [Protein Database](#)

Lampiran 7 Sequence Nueraminidase dalam Format FASTA

```
>gi|237651250|gb|ACR08499.1| neuraminidase [Influenza A virus (A/Auckland  
/1/2009 (H1N1))]  
MNPNQKIITIGSVCMTIGMANLILQIGNIISIWISHSIQLGNQNIETCNQSVITYENNTWVNQTYVNI  
S  
NTNFAAGQSVVSVKLAGNSSLCPVSGWAIYSKDNSIRIGSKGDVVFVIREPFISCSPLECRTFFLTQ  
GALL  
NDKHSNGTIKDRSPYRTLMSCPIGEVPSPYNSRFESVAVMSASACHDGINWLTIGISGPDNGAVAV  
LKYNG  
IITDTIKSWRNILRTQESECACVNGSCTVMTDGPSDGQASYKIFRIEKGKIVKSVEMNAPNYHYE  
CS  
CYPDSSEITCVCRDNWHGSRNPVWVFNQLE YQIGYICSGIFGDNPRPNDKTGSCGPVSSNGANG  
VKGFS  
FKYGNVWVIGRTKSISSRNGFEMIWDPNGWTGTDNNFSIKQDIVGINEWSGYSGSFVQHP  
ELTGLDCIRP  
CFWVELIRGRPKENTIWTSGSSISFCGVMSDTVGWSWPDGAE L P F
```

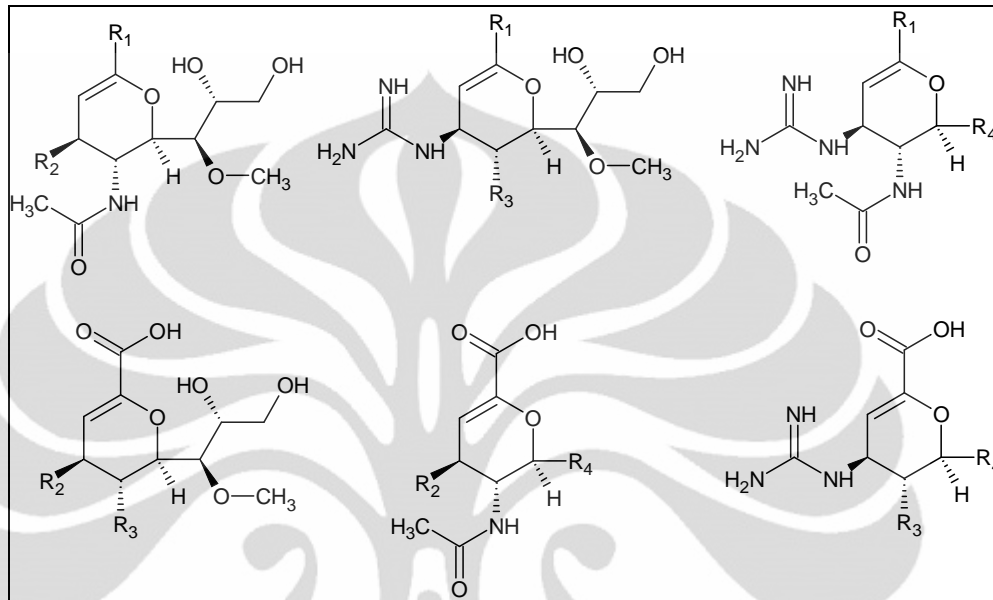


Lampiran 8 Hasil *Modeling* Neuraminidase dengan SWISS-MODEL

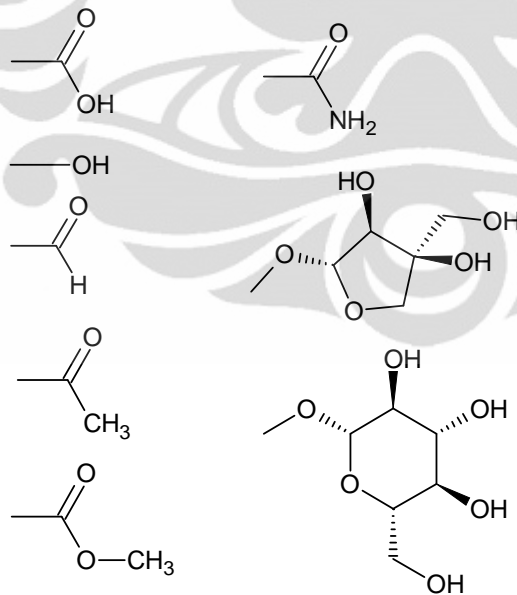


Lampiran 9 *Design* Modifikasi Laninamivir dan Gugus *Substitute*

Design modifikasi ligan



Gugus pengganti:



Lampiran 10 Tabel *design* 336 Ligan Modifikasi

336 Ligan Modifikasi							
CA1OH2	CA3OH1	OH1CHO2	OH3E1	CHO1G2	CHO4F1	K4E1	E4F1
CA1OH3	CA3OH2	OH1CHO3	OH3E2	CHO1G3	CHO4F2	K4E2	E4F2
CA1OH4	CA3OH4	OH1CHO4	OH3E4	CHO1G4	CHO4F3	K4E3	E4F3
CA1CHO2	CA3CHO1	OH1K2	OH3AM1	CHO2K1	CHO4G1	K4AM1	E4G1
CA1CHO3	CA3CHO2	OH1K3	OH3AM2	CHO2K3	CHO4G2	K4AM2	E4G2
CA1CHO4	CA3CHO4	OH1K4	OH3AM4	CHO2K4	CHO4G3	K4AM3	E4G3
CA1K2	CA3K1	OH1E2	OH3F1	CHO2E1	K1E2	K4F1	AM1F2
CA1K3	CA3K2	OH1E3	OH3F2	CHO2E3	K1E3	K4F2	AM1F3
CA1K4	CA3K4	OH1E4	OH3F4	CHO2E4	K1E4	K4F3	AM1F4
CA1E2	CA3E1	OH1AM2	OH3G1	CHO2AM1	K1AM2	K4G1	AM1G2
CA1E3	CA3E2	OH1AM3	OH3G2	CHO2AM3	K1AM3	K4G2	AM1G3
CA1E4	CA3E4	OH1AM4	OH3G4	CHO2AM4	K1AM4	K4G3	AM1G4
CA1AM2	CA3AM1	OH1F2	OH4CHO1	CHO2F1	K1F2	E1AM2	AM2F1
CA1AM3	CA3AM2	OH1F3	OH4CHO2	CHO2F3	K1F3	E1AM3	AM2F3
CA1AM4	CA3AM4	OH1F4	OH4CHO3	CHO2F4	K1F4	E1AM4	AM2F4
CA1F2	CA3F1	OH1G2	OH4K1	CHO2G1	K1G2	E1F2	AM2G1
CA1F3	CA3F2	OH1G3	OH4K2	CHO2G3	K1G3	E1F3	AM2G3
CA1F4	CA3F4	OH1G4	OH4K3	CHO2G4	K1G4	E1F4	AM2G4
CA1G2	CA3G1	OH2CHO1	OH4E1	CHO3K1	K2E1	E1G2	AM3F1
CA1G3	CA3G2	OH2CHO3	OH4E2	CHO3K2	K2E3	E1G3	AM3F2
CA1G4	CA3G4	OH2CHO4	OH4E3	CHO3K4	K2E4	E1G4	AM3F4
CA2OH1	CA4OH1	OH2K1	OH4AM1	CHO3E1	K2AM1	E2AM1	AM3G1
CA2OH3	CA4OH2	OH2K3	OH4AM2	CHO3E2	K2AM3	E2AM3	AM3G2
CA2OH4	CA4OH3	OH2K4	OH4AM3	CHO3E4	K2AM4	E2AM4	AM3G4
CA2CHO1	CA4CHO1	OH2E1	OH4F1	CHO3AM1	K2F1	E2F1	AM4F1
CA2CHO3	CA4CHO2	OH2E3	OH4F2	CHO3AM2	K2F3	E2F3	AM4F2
CA2CHO4	CA4CHO3	OH2E4	OH4F3	CHO3AM4	K2F4	E2F4	AM4F3
CA2K1	CA4K1	OH2AM1	OH4G1	CHO3F1	K2G1	E2G1	AM4G1
CA2K3	CA4K2	OH2AM3	OH4G2	CHO3F2	K2G3	E2G3	AM4G2
CA2K4	CA4K3	OH2AM4	OH4G3	CHO3F4	K2G4	E2G4	AM4G3
CA2E1	CA4E1	OH2F1	CHO1K2	CHO3G1	K3E1	E3AM1	F1G2
CA2E3	CA4E2	OH2F3	CHO1K3	CHO3G2	K3E2	E3AM2	F1G3
CA2E4	CA4E3	OH2F4	CHO1K4	CHO3G4	K3E4	E3AM4	F1G4
CA2AM1	CA4AM1	OH2G1	CHO1E2	CHO4K1	K3AM1	E3F1	F2G1
CA2AM3	CA4AM2	OH2G3	CHO1E3	CHO4K2	K3AM2	E3F2	F2G3
CA2AM4	CA4AM3	OH2G4	CHO1E4	CHO4K3	K3AM4	E3F4	F2G4
CA2F1	CA4F1	OH3CHO1	CHO1AM2	CHO4E1	K3F1	E3G1	F3G1
CA2F3	CA4F2	OH3CHO2	CHO1AM3	CHO4E2	K3F2	E3G2	F3G2
CA2F4	CA4F3	OH3CHO4	CHO1AM4	CHO4E3	K3F4	E3G4	F3G4
CA2G1	CA4G1	OH3K1	CHO1F2	CHO4AM1	K3G1	E4AM1	F4G1
CA2G3	CA4G2	OH3K2	CHO1F3	CHO4AM2	K3G2	E4AM2	F4G2
CA2G4	CA4G3	OH3K4	CHO1F4	CHO4AM3	K3G4	E4AM3	F4G3

Lampiran 11 Tabel Hasil *Docking* 336 Ligan Modifikasi

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	AM1F2	1	-27.5707	1.9072	-86.8489	-12.3527	-27.5707
2	F2G1	208	-27.3542	1.4545	-107.8238	-13.6075	-27.3542
3	CHO2G1	133	-27.0484	1.4048	-86.0039	-13.4798	-27.0484
4	K1F2	223	-26.5020	2.2529	-105.4764	-11.6410	-26.5020
5	OH2F3	293	-26.0681	0.0262	-135.1461	-16.0519	-26.0681
6	F3G2	212	-25.0932	3.6046	-81.1878	-15.2171	-25.0932
7	F1G2	205	-25.0363	3.6030	-103.0007	-14.7123	-25.0363
8	CHO3G1	148	-24.8087	3.4688	-110.0087	-14.1333	-24.8087
9	AM1G3	5	-24.7144	0.0306	-89.3086	-14.3089	-24.7144
10	CA2OH3	65	-24.6826	3.5056	-92.5492	-14.0005	-24.6826
11	OH1F3	275	-24.5568	1.7710	-80.9767	-14.3142	-24.5568
12	F3G4	213	-24.3454	0.3482	-113.6490	-16.5079	-24.3454
13	CHO4F2	161	-24.3041	1.8046	-96.3549	-14.8548	-24.3041
14	OH2G1	295	-24.0641	1.6003	-86.4432	-13.3934	-24.0641
15	AM4F2	20	-24.0049	0.0000	-92.2707	-13.3465	-24.0049
16	F1G3	206	-23.9175	4.1370	-91.0704	-13.8244	-23.9175
17	F3G1	211	-23.8552	1.0085	-94.6287	-14.7537	-23.8552
18	K1G2	226	-23.7260	1.4000	-81.3493	-12.5011	-23.7260
19	F4G2	215	-23.7209	0.0000	-68.4473	-15.2071	-23.7209
20	CHO4G2	164	-23.3886	1.8530	-71.4134	-14.1413	-23.3886
21	CHO3F1	145	-23.2843	3.0000	-79.5698	-13.9461	-23.2843
22	CHO2F1	130	-23.2069	3.2000	-119.9411	-12.4172	-23.2069
23	CHO4G3	165	-23.1980	1.2066	-116.9217	-16.0009	-23.1980
24	OH1G3	278	-23.1473	4.5231	-74.1016	-17.9028	-23.1473
25	CA2G1	58	-23.0054	2.5593	-90.8075	-16.0433	-23.0054
26	E2F1	181	-22.7974	0.6000	-98.1023	-12.2699	-22.7974
27	OH3F2	311	-22.7250	0.0000	-106.2204	-14.4167	-22.7250
28	K2F1	235	-22.6194	1.6000	-136.6885	-15.0462	-22.6194
29	CA3G4	81	-22.3993	2.8694	-87.1042	-17.9909	-22.3993
30	E2G1	184	-22.2154	2.5213	-93.5905	-13.1904	-22.2154
31	CA1G2	37	-21.9643	1.8328	-60.6099	-14.9311	-21.9643
32	CA3F1	76	-21.9157	0.0000	-79.3442	-15.8066	-21.9157
33	AM1G4	6	-21.9023	1.6449	-66.0025	-15.1739	-21.9023
34	K2G1	238	-21.8074	2.0717	-92.9795	-12.9020	-21.8074
35	E2F3	182	-21.7881	0.9375	-64.9937	-14.0598	-21.7881
36	OH4G2	332	-21.2929	1.1730	-100.5990	-14.2807	-21.2929
37	OH1G2	277	-21.2201	2.8057	-99.1007	-13.9407	-21.2201
38	E2G3	185	-21.2016	0.8000	-65.3486	-14.0792	-21.2016
39	OH1F2	274	-21.1755	1.8595	-93.4435	-13.4342	-21.1755
40	K4G2	263	-21.1683	1.1551	-104.3457	-16.4022	-21.1683

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
41	K1G4	228	-21.1393	1.8019	-97.1733	-14.2232	-21.1393
42	OH2G3	296	-21.0006	2.6000	-86.4161	-15.2931	-21.0006
43	E3F2	191	-20.8619	0.8687	-74.4807	-13.8569	-20.8619
44	K3G1	250	-20.7958	2.0235	-77.5263	-16.4732	-20.7958
45	K2G3	239	-20.7578	3.7346	-99.5927	-17.2516	-20.7578
46	AM2F1	7	-20.7072	2.8007	-82.7380	-12.2221	-20.7072
47	AM1G2	4	-20.6003	2.2004	-125.7082	-12.3203	-20.6003
48	CHO2G3	134	-20.6003	1.6539	-95.1146	-13.4198	-20.6003
49	E1F2	172	-20.5979	2.3723	-93.2122	-12.6482	-20.5979
50	OH3G2	314	-20.5857	2.8000	-84.8586	-15.2340	-20.5857
51	OH2F1	292	-20.5759	0.0000	-109.0108	-12.9562	-20.5759
52	OH2G4	297	-20.5286	2.8000	-113.4918	-14.7167	-20.5286
53	F2G4	210	-20.5173	3.1623	-116.1517	-15.9077	-20.5173
54	K4G3	264	-20.5091	0.0000	-77.7947	-15.6676	-20.5091
55	OH3K1	316	-20.4379	2.0000	-95.8756	-13.4231	-20.4379
56	CA3AM2	68	-20.3944	0.8120	-79.6059	-13.2940	-20.3944
57	K3E1	244	-20.3799	2.3448	-81.2931	-13.1961	-20.3799
58	E2F4	183	-20.2414	0.0004	-110.0526	-14.4830	-20.2414
59	K4F1	259	-20.1420	1.2000	-97.9764	-15.8722	-20.1420
60	CHO1G2	118	-20.1206	2.0347	-107.2023	-12.1181	-20.1206
61	OH1G4	279	-20.0723	0.0000	-71.8623	-14.7669	-20.0723
62	E1G4	177	-20.0574	1.8000	-53.4651	-13.4249	-20.0574
63	E1G2	175	-20.0458	1.8001	-80.3775	-11.8008	-20.0458
64	CA4G2	101	-19.9009	4.4815	-90.4747	-16.0491	-19.9009
65	OH3F4	312	-19.7482	1.8000	-108.5431	-15.5029	-19.7482
66	K2AM1	229	-19.6809	1.4099	-63.2301	-10.8052	-19.6809
67	CHO2E1	127	-19.6596	2.9712	-74.7312	-10.6135	-19.6596
68	K1E3	221	-19.5592	1.4000	-96.4306	-13.2717	-19.5592
69	CA1G3	38	-19.5514	2.9325	-85.2762	-14.7928	-19.5514
70	OH1AM3	266	-19.5302	1.0001	-91.1269	-14.0447	-19.5302
71	CA3F4	78	-19.4743	1.8000	-97.9406	-16.8648	-19.4743
72	E4G2	203	-19.4632	1.1839	-88.4518	-13.7166	-19.4632
73	OH3F1	310	-19.4517	1.0112	-101.5886	-17.3650	-19.4517
74	K4G1	262	-19.4354	1.2000	-131.2015	-16.9889	-19.4354
75	AM3G2	17	-19.2849	2.6001	-73.0990	-15.0231	-19.2849
76	AM2G3	11	-19.2576	0.8000	-61.1005	-13.9012	-19.2576
77	CA3G2	80	-19.2505	2.2132	-85.1261	-15.3811	-19.2505
78	CA2K3	62	-19.1989	1.2389	-80.2712	-13.8015	-19.1989
79	AM4F1	19	-19.1910	0.2000	-113.8340	-15.1094	-19.1910
80	CA2AM1	46	-19.1824	1.0000	-71.7059	-13.5073	-19.1824

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
81	OH3G1	313	-19.1821	3.4000	-86.5605	-15.7899	-19.1821
82	CA2G3	59	-19.1737	2.8069	-89.3948	-17.0497	-19.1737
83	CA3G1	79	-19.1196	1.4022	-139.7331	-16.9622	-19.1196
84	CA3K1	82	-19.0103	2.0410	-90.0008	-15.3240	-19.0103
85	AM3G1	16	-18.9913	2.1781	-108.1361	-16.7294	-18.9913
86	AM2G1	10	-18.9891	2.0472	-97.9258	-13.7171	-18.9891
87	CA4F2	98	-18.9151	0.0000	-69.5478	-14.9367	-18.9151
88	E1AM3	170	-18.8542	2.9447	-83.8539	-13.4936	-18.8542
89	E3F1	190	-18.8452	1.6670	-95.1073	-15.3274	-18.8452
90	K1G3	227	-18.8440	0.1711	-95.5537	-14.0857	-18.8440
91	OH1K2	280	-18.8163	4.2452	-59.7026	-10.4999	-18.8163
92	AM4G2	23	-18.7553	3.7604	-86.2543	-14.5596	-18.7553
93	CHO1F3	116	-18.7465	1.8000	-81.2283	-14.1918	-18.7465
94	OH3E1	307	-18.6850	0.9165	-68.9994	-13.5781	-18.6850
95	CA1F4	36	-18.6359	2.8216	-94.2277	-15.0090	-18.6359
96	K1F4	225	-18.6315	1.8000	-115.1232	-13.9826	-18.6315
97	CHO2F4	132	-18.6240	0.0142	-68.4197	-14.2971	-18.6240
98	OH2F4	294	-18.6019	1.1099	-74.4484	-13.9328	-18.6019
99	OH4F2	329	-18.5768	1.8000	-82.4810	-13.9059	-18.5768
100	F4G3	216	-18.5663	1.8037	-96.8466	-17.5806	-18.5663
101	CHO2F3	131	-18.5062	0.8029	-85.5318	-13.5929	-18.5062
102	E3F4	192	-18.4634	0.0000	-91.3256	-15.5240	-18.4634
103	OH2AM1	283	-18.4588	2.8609	-83.3330	-10.5957	-18.4588
104	CA1E3	32	-18.4273	1.6300	-58.6567	-14.6148	-18.4273
105	CHO1AM2	109	-18.3775	1.8893	-81.9745	-10.1503	-18.3775
106	CHO1F4	117	-18.3766	0.0000	-95.2367	-14.1302	-18.3766
107	OH2E1	289	-18.3622	1.8008	-76.3539	-11.5228	-18.3622
108	CHO1G4	120	-18.3460	1.8148	-104.4085	-14.7552	-18.3460
109	CHO1F2	115	-18.3439	0.0000	-83.5422	-12.1298	-18.3439
110	E1F3	173	-18.2871	3.4000	-65.4720	-13.8908	-18.2871
111	OH2K1	298	-18.2775	3.0317	-61.7945	-11.5402	-18.2775
112	OH1CHO3	269	-18.2658	2.6486	-69.0276	-13.8794	-18.2658
113	CA2F1	55	-18.2050	0.8000	-101.6845	-16.2351	-18.2050
114	E1F4	174	-18.2004	2.8019	-135.1370	-14.5654	-18.2004
115	K1E2	220	-18.0468	2.6445	-89.2136	-10.8765	-18.0468
116	CA4K1	103	-17.8856	0.4000	-57.0701	-13.5245	-17.8856
117	K4F2	260	-17.8820	1.0000	-80.4284	-14.0727	-17.8820
118	OH3K2	317	-17.8734	1.6000	-76.9460	-12.2811	-17.8734
119	E4G1	202	-17.8624	2.4000	-75.1374	-15.0505	-17.8624
120	E3G2	194	-17.8500	0.8076	-74.6098	-15.8162	-17.8500

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
121	CHO1K2	121	-17.7818	2.7774	-93.7735	-11.8507	-17.7818
122	OH4F3	330	-17.7648	1.8000	-71.8123	-15.7980	-17.7648
123	CA3CHO1	70	-17.7164	1.1876	-79.4918	-13.5944	-17.7164
124	K3F2	248	-17.7150	0.8451	-67.2276	-13.5709	-17.7150
125	CHO3G4	150	-17.6999	1.8000	-114.7510	-14.8048	-17.6999
126	CA2CHO3	50	-17.6420	0.8000	-74.5737	-13.5506	-17.6420
127	OH3CHO1	304	-17.5789	0.8000	-76.1370	-13.0687	-17.5789
128	CHO2K1	136	-17.5758	0.4000	-56.0914	-11.0966	-17.5758
129	OH1CHO2	268	-17.5698	2.0000	-89.1625	-12.1400	-17.5698
130	K3G4	252	-17.5680	2.8000	-71.4420	-15.2842	-17.5680
131	K4F3	261	-17.5198	0.0000	-101.4040	-16.7455	-17.5198
132	OH2K3	299	-17.5140	2.6413	-61.1565	-12.0868	-17.5140
133	K3AM1	241	-17.4786	2.6824	-72.9548	-13.1635	-17.4786
134	CA3E1	73	-17.4645	3.9288	-73.0766	-14.7999	-17.4645
135	CA1OH4	45	-17.4155	0.0000	-71.8219	-14.4724	-17.4155
136	AM4G1	22	-17.4026	1.6009	-92.6478	-14.6802	-17.4026
137	CA4F3	99	-17.4003	1.8000	-108.6585	-17.7774	-17.4003
138	K2F3	236	-17.3566	2.2206	-79.3446	-13.9454	-17.3566
139	CHO3G2	149	-17.3493	2.6365	-114.4374	-14.2188	-17.3493
140	OH2E4	291	-17.2837	1.0000	-64.1289	-11.6741	-17.2837
141	OH1K3	281	-17.2658	0.9501	-80.3858	-14.4126	-17.2658
142	Laninamivir	337	-17.2641	0.8000	-88.7914	-15.0247	-17.2641
143	CA1CHO4	30	-17.2204	0.4000	-64.0627	-15.6672	-17.2204
144	CA1OH2	43	-17.2149	3.6075	-58.2185	-12.3442	-17.2149
145	E2AM1	178	-17.2030	0.0000	-61.0051	-10.7862	-17.2030
146	OH4E1	325	-17.1642	0.0000	-66.5683	-16.4483	-17.1642
147	CHO1G3	119	-17.1130	1.8183	-56.0077	-13.1612	-17.1130
148	CHO1AM3	110	-17.0883	1.8000	-82.2252	-12.8062	-17.0883
149	OH3CHO2	305	-17.0621	0.0000	-72.8565	-12.9977	-17.0621
150	AM3F1	13	-17.0526	2.7117	-140.6813	-14.8412	-17.0526
151	OH3AM1	301	-17.0357	0.8000	-97.3430	-13.4735	-17.0357
152	K3E2	245	-16.9931	1.6996	-96.5844	-12.5223	-16.9931
153	OH2E3	290	-16.9242	1.8000	-70.9935	-13.4650	-16.9242
154	E2G4	186	-16.8213	0.0361	-78.0811	-15.5543	-16.8213
155	CHO3AM2	140	-16.7874	3.2560	-68.6471	-12.0954	-16.7874
156	OH4G1	331	-16.7867	0.6000	-103.1880	-15.7123	-16.7867
157	CHO4G1	163	-16.7815	2.8000	-93.6617	-14.7477	-16.7815
158	CHO1E4	114	-16.7477	0.4402	-54.4134	-13.1916	-16.7477
159	AM2F4	9	-16.7131	1.2000	-103.6767	-14.4037	-16.7131
160	CA1E4	33	-16.6335	0.1533	-76.5923	-15.2542	-16.6335

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
161	AM2F3	8	-16.6013	0.8027	-66.1424	-13.6808	-16.6013
162	CHO1E2	112	-16.5178	1.1262	-51.8061	-10.1400	-16.5178
163	K3F1	247	-16.5075	0.6000	-95.8493	-14.3585	-16.5075
164	K4E1	256	-16.4981	0.8000	-74.0442	-12.8389	-16.4981
165	CA1K4	42	-16.4570	0.0000	-56.9613	-14.2214	-16.4570
166	E1AM4	171	-16.4303	0.8000	-60.6745	-12.9391	-16.4303
167	CHO4AM1	154	-16.4285	0.4000	-63.8786	-12.7162	-16.4285
168	OH3E2	308	-16.4234	1.8000	-82.4661	-12.4193	-16.4234
169	Zanamivir	339	-16.4073	0.8523	-67.8999	-15.2265	-16.4073
170	CHO4E1	157	-16.3554	0.8000	-56.6106	-12.4933	-16.3554
171	E3G4	195	-16.3483	3.9301	-103.3261	-15.1749	-16.3483
172	K1AM2	217	-16.3087	1.0000	-58.0698	-10.6523	-16.3087
173	E3AM1	187	-16.2828	3.5573	-75.0464	-15.0446	-16.2828
174	OH2CHO1	286	-16.2389	1.8000	-56.9978	-10.6981	-16.2389
175	OH2K4	300	-16.2314	0.0000	-63.8230	-11.3260	-16.2314
176	E4F2	200	-16.2296	1.8004	-107.9743	-13.4007	-16.2296
177	E4G3	204	-16.2221	0.3393	-79.9343	-15.3916	-16.2221
178	OH2CHO3	287	-16.2168	3.5163	-73.3726	-11.7922	-16.2168
179	OH1E3	272	-16.1727	1.9339	-113.8407	-12.9804	-16.1727
180	CA4E2	95	-16.1443	0.0000	-59.6575	-12.9962	-16.1443
181	CA1F2	34	-16.1357	0.8000	-82.8910	-14.0001	-16.1357
182	K3G2	251	-16.0867	1.9302	-102.0718	-13.4305	-16.0867
183	AM4G3	24	-16.0652	1.2535	-117.5570	-15.8936	-16.0652
184	CHO4F1	160	-16.0359	0.2000	-109.4405	-14.3063	-16.0359
185	CHO4K1	166	-15.9799	1.4000	-62.3838	-12.5216	-15.9799
186	OH2CHO4	288	-15.9168	0.0000	-62.0773	-11.6809	-15.9168
187	CA3E2	74	-15.8929	2.7463	-63.7257	-13.5664	-15.8929
188	CHO2G4	135	-15.8744	3.0745	-98.9371	-13.8982	-15.8744
189	OH1AM2	265	-15.8611	2.8593	-82.5443	-12.3687	-15.8611
190	CA1OH3	44	-15.8067	1.6700	-67.1889	-15.1254	-15.8067
191	CA1F3	35	-15.7543	2.0876	-91.9850	-15.7279	-15.7543
192	CHO3F4	147	-15.7503	2.0323	-100.4778	-15.5075	-15.7503
193	CHO2K3	137	-15.7460	1.6291	-72.8696	-11.8583	-15.7460
194	CA2E3	53	-15.7410	0.8000	-82.0127	-13.4320	-15.7410
195	CHO2AM1	124	-15.6976	1.8000	-75.9987	-10.9484	-15.6976
196	K2F4	237	-15.6608	0.0000	-78.0673	-14.0449	-15.6608
197	E1G3	176	-15.6101	1.2744	-72.2950	-15.4104	-15.6101
198	CA2F3	56	-15.5986	0.0000	-62.3310	-14.2319	-15.5986
199	CA1AM3	26	-15.4967	0.8000	-84.4571	-14.4912	-15.4967
200	OH2AM4	285	-15.4392	0.0000	-66.8964	-11.4536	-15.4392

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
201	CA3CHO2	71	-15.4183	0.8000	-75.4333	-13.2963	-15.4183
202	CA1G4	39	-15.3485	1.8000	-69.4021	-16.5806	-15.3485
203	FIG4	207	-15.3335	1.6124	-76.9055	-14.6066	-15.3335
204	CHO1K4	123	-15.3246	1.0000	-74.7504	-12.4316	-15.3246
205	CA3OH4	87	-15.2731	0.0000	-71.6584	-15.4996	-15.2731
206	CHO3E1	142	-15.2152	2.6708	-105.5965	-13.3232	-15.2152
207	AM4F3	21	-15.2104	1.8019	-80.5567	-15.8279	-15.2104
208	OH1F4	276	-15.1467	1.8000	-68.1224	-15.1393	-15.1467
209	K4E2	257	-15.1167	0.0000	-50.1431	-12.1539	-15.1167
210	OH4K1	334	-15.0239	0.0000	-66.4595	-12.7369	-15.0239
211	K1E4	222	-15.0233	0.0000	-76.3871	-12.4151	-15.0233
212	CHO3AM4	141	-14.9229	0.0000	-80.4668	-14.8622	-14.9229
213	AM3F4	15	-14.8562	2.0620	-70.0841	-15.0198	-14.8562
214	CA3OH1	85	-14.8418	2.6090	-100.5136	-14.5333	-14.8418
215	OH4CHO1	322	-14.8344	0.0000	-63.9562	-13.4048	-14.8344
216	E3AM4	189	-14.8318	0.0000	-70.0258	-14.4328	-14.8318
217	AM1F4	3	-14.8097	0.0000	-101.1299	-14.5432	-14.8097
218	E3G1	193	-14.7797	1.3661	-89.2561	-16.3185	-14.7797
219	OH4AM1	319	-14.7299	0.0000	-86.3440	-13.2978	-14.7299
220	CHO2E3	128	-14.6624	2.2000	-78.8700	-12.1527	-14.6624
221	OH3G4	315	-14.6508	1.8000	-72.7666	-15.9011	-14.6508
222	CA3K4	84	-14.6487	0.0000	-63.1685	-14.8812	-14.6487
223	E1AM2	169	-14.6464	0.4000	-84.8763	-10.9206	-14.6464
224	CA2G4	60	-14.6348	3.6038	-107.8307	-15.1032	-14.6348
225	K3F4	249	-14.6333	1.8000	-68.1644	-15.2057	-14.6333
226	OH3AM4	303	-14.6235	0.0000	-87.1358	-14.5476	-14.6235
227	CA4OH1	106	-14.6188	0.0036	-67.6585	-14.9286	-14.6188
228	CHO1AM4	111	-14.6178	0.0000	-72.0359	-11.7409	-14.6178
229	K1AM4	219	-14.6069	0.4000	-71.5461	-12.3661	-14.6069
230	CHO1K3	122	-14.5429	1.6350	-107.4446	-12.9016	-14.5429
231	OH4AM3	321	-14.5357	0.2000	-64.9366	-13.8593	-14.5357
232	CA4CHO3	93	-14.5172	0.0000	-69.0668	-16.8187	-14.5172
233	OH2AM3	284	-14.4845	2.8000	-76.5024	-12.5047	-14.4845
234	CA1AM4	27	-14.4473	0.0000	-66.4888	-14.5106	-14.4473
235	CA1CHO2	28	-14.4271	4.1987	-76.3477	-12.3583	-14.4271
236	OH3K4	318	-14.4107	0.0000	-62.7518	-13.9313	-14.4107
237	CA3K2	83	-14.3545	2.6569	-72.1080	-13.8323	-14.3545
238	AM1F3	2	-14.3077	0.8000	-86.2516	-14.0422	-14.3077
239	CHO1E3	113	-14.2536	2.6086	-84.3938	-12.6778	-14.2536
240	CA2AM4	48	-14.2399	0.0000	-96.8257	-13.5395	-14.2399

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
241	K1AM3	218	-14.2063	3.1829	-79.6888	-13.8114	-14.2063
242	E2AM3	179	-14.2046	0.8062	-72.0625	-14.2856	-14.2046
243	CHO4E2	158	-14.1953	0.4000	-60.5067	-11.8332	-14.1953
244	OH3CHO4	306	-14.1753	0.0000	-68.2813	-13.9996	-14.1753
245	E3AM2	188	-14.1595	1.8257	-76.7704	-11.8943	-14.1595
246	CHO3K1	151	-14.1383	4.3509	-64.7262	-12.6315	-14.1383
247	CA1E2	31	-14.1277	1.0728	-55.5503	-14.1570	-14.1277
248	CHO3F2	146	-14.1239	1.4123	-101.0794	-14.5750	-14.1239
249	OH1E2	271	-14.1095	2.6102	-83.3994	-10.4377	-14.1095
250	OH4E2	326	-14.0939	1.0063	-66.4911	-11.8510	-14.0939
251	K2E1	232	-14.0859	0.2014	-92.8563	-11.4011	-14.0859
252	K2AM3	230	-14.0270	0.8116	-64.7406	-12.0161	-14.0270
253	OH1CHO4	270	-14.0240	0.4068	-68.1708	-12.5910	-14.0240
254	F2G3	209	-13.9954	1.8122	-89.1148	-14.3852	-13.9954
255	CA2F4	57	-13.9463	1.8000	-67.9684	-14.5286	-13.9463
256	OH4G3	333	-13.9322	1.0001	-110.0699	-16.4033	-13.9322
257	Oseltamivir	338	-13.9186	0.7538	-40.7681	-12.4026	-13.9186
258	OH3AM2	302	-13.9115	0.8128	-65.4897	-12.2195	-13.9115
259	K2G4	240	-13.8848	0.0000	-54.3105	-13.3035	-13.8848
260	AM3F2	14	-13.8719	2.0223	-123.5697	-15.8495	-13.8719
261	OH4CHO2	323	-13.8481	1.0000	-61.2924	-12.2867	-13.8481
262	AM2G4	12	-13.8351	0.2000	-77.0571	-13.9374	-13.8351
263	CA1CHO3	29	-13.8284	1.1418	-75.3469	-14.5005	-13.8284
264	CA4E1	94	-13.7978	0.8000	-78.8517	-16.7333	-13.7978
265	CA4F1	97	-13.7809	1.0000	-102.2861	-18.5828	-13.7809
266	CA2OH1	64	-13.6837	1.8335	-78.7632	-12.6494	-13.6837
267	CA1K2	40	-13.6652	1.8000	-84.8837	-13.4199	-13.6652
268	K2E3	233	-13.5752	0.8021	-72.0746	-12.3029	-13.5752
269	AM3G4	18	-13.5727	2.2798	-93.1654	-15.6314	-13.5727
270	CHO4AM2	155	-13.5131	0.2038	-62.8754	-11.3896	-13.5131
271	E4AM2	197	-13.4977	0.0009	-60.4578	-11.9396	-13.4977
272	E2AM4	180	-13.4584	0.0000	-50.8629	-11.7301	-13.4584
273	OH1AM4	267	-13.4516	0.0000	-71.9421	-13.0196	-13.4516
274	CHO4K3	168	-13.4111	0.0000	-76.3216	-14.4728	-13.4111
275	CA3F2	77	-13.3775	1.8000	-98.5123	-14.8488	-13.3775
276	F4G1	214	-13.2660	0.2000	-101.6966	-15.9189	-13.2660
277	K4AM3	255	-13.2350	0.2146	-62.8586	-13.1853	-13.2350
278	K4AM1	253	-13.2246	0.2000	-83.8096	-12.2220	-13.2246
279	OH1E4	273	-13.2158	0.0000	-59.0577	-13.3348	-13.2158
280	CHO3K4	153	-13.1693	0.0000	-63.6147	-13.5722	-13.1693

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
281	OH4AM2	320	-13.1181	1.2000	-65.1790	-11.6306	-13.1181
282	CA3OH2	86	-13.1160	3.4000	-67.4714	-13.3290	-13.1160
283	CA2CHO1	49	-13.0973	1.8000	-52.8067	-11.5240	-13.0973
284	CHO3E4	144	-13.0603	0.0000	-80.0835	-15.7339	-13.0603
285	OH3E4	309	-13.0483	0.0000	-102.2199	-14.4419	-13.0483
286	OH4K2	335	-12.9626	0.0000	-55.3006	-11.7470	-12.9626
287	CHO4F3	162	-12.8836	0.0000	-84.0668	-15.8117	-12.8836
288	OH1K4	282	-12.8087	0.0000	-71.1932	-14.6335	-12.8087
289	OH4E3	327	-12.7614	0.0907	-90.4246	-15.8953	-12.7614
290	CHO3AM1	139	-12.7518	1.8030	-86.1098	-12.4950	-12.7518
291	K4E3	258	-12.7177	0.4265	-77.4632	-14.0358	-12.7177
292	CHO4K2	167	-12.6830	0.0000	-61.0278	-11.9680	-12.6830
293	CA4G3	102	-12.6547	0.7232	-65.1496	-16.4990	-12.6547
294	CHO4E3	159	-12.5815	0.0733	-64.7770	-14.7125	-12.5815
295	K2AM4	231	-12.4853	0.0000	-69.7467	-11.5537	-12.4853
296	CA4OH3	108	-12.4820	0.0000	-74.7828	-16.0462	-12.4820
297	CA3AM1	67	-12.4725	3.2000	-80.9124	-14.1020	-12.4725
298	CHO2AM3	125	-12.4497	1.0312	-81.1999	-12.1162	-12.4497
299	E4AM3	198	-12.4440	0.0000	-78.4129	-14.2821	-12.4440
300	CA1AM2	25	-12.4408	1.2458	-70.8934	-13.7771	-12.4408
301	K3E4	246	-12.4110	0.0000	-60.1001	-13.5788	-12.4110
302	K3AM2	242	-12.4101	1.8391	-90.5491	-11.8543	-12.4101
303	OH4K3	336	-12.2839	0.0000	-65.9507	-13.8600	-12.2839
304	K4AM2	254	-12.2286	0.0000	-55.2782	-11.6079	-12.2286
305	K1F3	224	-12.1455	2.0000	-58.3110	-13.5296	-12.1455
306	E4F3	201	-12.1132	0.0000	-102.0347	-14.9603	-12.1132
307	CA1K3	41	-12.0806	1.0000	-104.7890	-17.4366	-12.0806
308	CA4CHO2	92	-12.0345	0.0000	-69.8614	-14.9536	-12.0345
309	CHO3K2	152	-11.9222	0.0000	-54.0553	-11.5184	-11.9222
310	CA4G1	100	-11.8925	3.0000	-83.7449	-17.7026	-11.8925
311	CHO3E2	143	-11.7662	1.2000	-62.6599	-11.7052	-11.7662
312	E4F1	199	-11.7572	0.2235	-92.0919	-15.2448	-11.7572
313	OH4F1	328	-11.5143	1.0186	-86.3454	-14.4731	-11.5143
314	CA4K2	104	-11.4979	0.0000	-55.9922	-14.5587	-11.4979
315	CA4OH2	107	-11.4922	0.0000	-75.1339	-15.0997	-11.4922
316	CA2OH4	66	-11.4687	1.0000	-73.4245	-13.4017	-11.4687
317	CHO4AM3	156	-11.3897	0.0000	-89.3388	-13.6214	-11.3897
318	CA2CHO4	51	-11.2433	0.4000	-57.2823	-12.2889	-11.2433
319	CA2AM3	47	-11.1672	0.2000	-84.2357	-14.5515	-11.1672
320	CA4E3	96	-11.1425	0.0000	-97.8522	-15.8106	-11.1425

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
321	CHO2K4	138	-11.0555	0.0000	-66.5212	-10.9315	-11.0555
322	CA2E1	52	-11.0248	2.2000	-67.2318	-12.4184	-11.0248
323	CA2E4	54	-10.9606	0.0553	-62.6038	-12.9965	-10.9606
324	E4AM1	196	-10.9037	0.6000	-55.1690	-12.9864	-10.9037
325	CA4CHO1	91	-10.8873	0.0050	-67.8727	-13.4610	-10.8873
326	CHO2AM4	126	-10.6923	0.4000	-66.1779	-12.6457	-10.6923
327	CHO2E4	129	-10.5748	1.0000	-61.2436	-13.5471	-10.5748
328	CA2K1	61	-10.4987	0.0691	-77.0189	-12.8673	-10.4987
329	CA4AM1	88	-10.4340	0.6000	-75.5057	-14.1706	-10.4340
330	CA3E4	75	-10.2935	0.0045	-65.5347	-15.5070	-10.2935
331	K3AM4	243	-10.2328	0.0183	-91.2937	-14.1366	-10.2328
332	CA2K4	63	-10.0566	0.0000	-65.7844	-12.4058	-10.0566
333	OH4CHO3	324	-9.7913	0.0000	-71.2635	-13.5855	-9.7913
334	CA4AM2	89	-9.5610	0.0293	-69.3262	-13.7067	-9.5610
335	CA4AM3	90	-9.5552	0.0000	-75.7796	-15.7112	-9.5552
336	CA3CHO4	72	-9.4369	0.0000	-69.4553	-15.7408	-9.4369
337	CA3AM4	69	-9.2491	0.0000	-88.5045	-15.2451	-9.2491
338	K2E4	234	-8.9361	0.0000	-70.5774	-11.9363	-8.9361
339	CA4K3	105	-8.0151	0.0000	-63.6977	-16.2326	-8.0151

Lampiran 12 Tabel Ligan Hasil *Screening* Pertama (100 ligan terbaik)

100 Ligan Terbaik			
AM1F2	CHO1F2	F1G2	K4G2
AM1G2	CHO1G2	F1G3	OH1AM2
AM1G3	CHO2F1	F1G4	OH1CHO3
AM1G4	CHO2G1	F2G1	OH1F2
AM2F1	CHO2G3	F2G3	OH1F3
AM2F3	CHO2K1	F2G4	OH1G2
AM2G1	CHO3AM1	F3G1	OH1G3
AM2G3	CHO3F1	F3G2	OH1K2
AM3F1	CHO3F2	F3G4	OH2F1
AM3G1	CHO3F4	F4G2	OH2F3
AM4F2	CHO3G1	F4G3	OH2F4
AM4G2	CHO4F2	K1E2	OH2G1
CA1F2	CHO4G2	K1F2	OH2G3
CA1G2	CHO4G3	K1G2	OH2K1
CA1G3	E1F2	K1G3	OH3CHO2
CA1G4	E1G2	K2F1	OH3E2
CA2F1	E2AM1	K2F3	OH3F1
CA2F3	E2F1	K2F4	OH3F2
CA2G1	E2F3	K2G1	OH3G1
CA2OH3	E2G1	K2G3	OH3G2
CA3E1	E2G3	K3AM1	OH3K1
CA3F1	E3F2	K3F1	OH3K2
CA3G1	E3G1	K3G1	OH4F1
CA3G4	E3G4	K4F1	OH4F2
CA3K1	E4G2	K4G1	OH4G2

Lampiran 13 Tabel Hasil *Docking* 100 Ligan Modifikasi Terbaik

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	AM3G1	10	-30.6771	1.8571	-93.0483	-14.2192	-30.6771
2	OH3G1	96	-30.3390	3.0076	-87.1687	-15.4090	-30.3390
3	CA3G1	23	-29.7504	0.0431	-84.4145	-15.5382	-29.7504
4	CHO3F1	33	-29.1966	1.5348	-63.7140	-14.6597	-29.1966
5	OH1G3	84	-28.5308	0.8229	-122.1069	-15.4797	-28.5308
6	K3F1	74	-28.2365	2.8469	-73.4408	-14.5805	-28.2365
7	E3G1	48	-27.6612	1.6353	-84.8060	-13.9847	-27.6612
8	CHO3G1	36	-26.4860	3.0651	-92.3207	-14.5399	-26.4860
9	F2G1	55	-26.0573	3.2734	-81.5537	-12.9356	-26.0573
10	F1G3	53	-25.9836	1.4024	-84.4024	-15.2876	-25.9836
11	F4G2	61	-24.7589	0.1962	-100.8485	-16.5534	-24.7589
12	K4F1	76	-24.5417	0.0200	-103.6446	-14.5502	-24.5417
13	K3G1	75	-24.4611	1.4159	-86.4368	-16.1288	-24.4611
14	AM1G3	3	-24.4597	1.8268	-90.5487	-14.7330	-24.4597
15	CA1G3	15	-24.2008	2.2352	-81.9157	-16.1332	-24.2008
16	OH3F1	94	-24.1382	3.2000	-110.6124	-15.0361	-24.1382
17	K1G4	67	-24.1052	3.2478	-72.3271	-13.2112	-24.1052
18	K2G3	72	-23.2675	1.8000	-93.3902	-13.7389	-23.2675
19	AM1F2	1	-23.0128	2.5467	-58.0451	-11.6795	-23.0128
20	F1G2	52	-22.7380	0.7896	-75.3043	-13.0338	-22.7380
21	OH4F1	100	-22.5677	1.0000	-92.8986	-14.3966	-22.5677
22	F3G2	59	-22.4232	2.8570	-55.6977	-15.1618	-22.4232
23	E1F2	40	-22.2365	0.8170	-80.6616	-11.5899	-22.2365
24	CA1F2	13	-22.2191	1.9747	-107.6353	-15.8652	-22.2191
25	K1G2	65	-22.2091	0.8003	-54.4360	-12.9096	-22.2091
26	CHO2F1	28	-22.0922	1.4000	-68.5205	-12.5963	-22.0922
27	OH1G2	83	-22.0077	2.6576	-99.8380	-12.9612	-22.0077
28	AM2G1	7	-21.8983	1.0209	-95.1794	-12.9244	-21.8983
29	K2F1	68	-21.7682	0.8055	-84.1439	-12.0471	-21.7682
30	F3G4	60	-21.5834	0.0000	-109.6904	-19.8160	-21.5834
31	E2F1	43	-21.5628	1.0026	-86.4810	-13.4922	-21.5628
32	E2G1	45	-21.4897	2.5123	-77.3221	-12.6759	-21.4897
33	CHO1G2	27	-21.4573	0.9898	-80.0380	-11.6901	-21.4573
34	Zanamivir	105	-21.4483	2.7541	-89.2435	-16.5952	-21.4483
35	AM1G4	4	-21.4080	3.4014	-78.1033	-13.6613	-21.4080
36	K2G1	71	-21.3620	0.0493	-64.0520	-12.3160	-21.3620
37	AM2F1	5	-21.2514	1.8000	-83.0180	-12.7997	-21.2514
38	F1G4	54	-21.0429	0.0040	-92.3422	-14.2298	-21.0429
39	OH1F2	81	-20.9403	1.3970	-74.2368	-12.6841	-20.9403
40	OH2G1	89	-20.8402	1.0481	-66.5791	-12.7548	-20.8402

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
41	OH2F1	86	-20.8274	0.2627	-93.7057	-14.0979	-20.8274
42	E3G4	49	-20.8186	0.0986	-65.1860	-14.7124	-20.8186
43	F2G3	56	-20.8169	2.6398	-62.4869	-14.7780	-20.8169
44	CHO1F2	26	-20.7483	3.3497	-72.2255	-11.8055	-20.7483
45	AM1G2	2	-20.5894	2.4802	-99.1324	-13.1277	-20.5894
46	OH3K1	98	-20.5801	2.0000	-87.7599	-13.4936	-20.5801
47	CHO3F2	34	-20.5769	0.0000	-72.6495	-13.3420	-20.5769
48	Oseltamivir	104	-20.4669	1.4000	-55.8667	-14.2907	-20.4669
49	CA2G1	19	-20.4133	3.8349	-58.8098	-14.2110	-20.4133
50	AM2G3	8	-20.4105	0.0000	-80.0508	-14.1886	-20.4105
51	CA3G4	24	-20.3984	0.0023	-72.3341	-16.3448	-20.3984
52	AM2F3	6	-20.3707	1.9148	-101.3327	-14.9182	-20.3707
53	K3AM1	73	-20.3034	1.2000	-78.2559	-12.4660	-20.3034
54	OH2F4	88	-20.1587	0.0000	-88.9839	-14.0211	-20.1587
55	E3F2	47	-20.0703	2.0712	-93.5988	-14.8684	-20.0703
56	E2G3	46	-20.0434	1.1050	-86.1084	-13.7959	-20.0434
57	OH1F3	82	-19.9789	2.6015	-109.3190	-14.9403	-19.9789
58	AM4F2	11	-19.7808	1.0000	-78.8605	-13.0423	-19.7808
59	E1G2	41	-19.6509	2.4456	-67.4273	-12.4530	-19.6509
60	OH2G3	90	-19.5639	1.8538	-91.7527	-14.6882	-19.5639
61	E2AM1	42	-19.3812	0.6364	-64.0216	-10.2331	-19.3812
62	CHO3F4	35	-19.3679	2.2646	-113.4692	-16.1904	-19.3679
63	CA3F1	22	-19.3134	1.8000	-92.0042	-15.4188	-19.3134
64	OH3F2	95	-19.3000	0.0170	-74.5538	-15.0034	-19.3000
65	K2F4	70	-19.2842	1.8000	-66.4687	-13.3303	-19.2842
66	K1F2	64	-19.2776	2.5090	-69.9470	-13.3832	-19.2776
67	OH1AM2	79	-19.2605	1.0000	-55.8518	-11.7510	-19.2605
68	CHO4G2	38	-19.2466	2.0000	-80.4635	-14.6572	-19.2466
69	CA3K1	25	-19.2378	2.3428	-96.7048	-16.6753	-19.2378
70	AM3F1	9	-19.2252	1.6254	-81.3398	-13.7135	-19.2252
71	OH1K2	85	-19.2132	2.8710	-55.2993	-10.4143	-19.2132
72	K2F3	69	-19.1747	1.8003	-85.8591	-13.6873	-19.1747
73	K1G3	66	-18.9106	4.0828	-92.4813	-14.3952	-18.9106
74	OH4G2	102	-18.9032	1.0000	-69.0238	-15.8874	-18.9032
75	E2F3	44	-18.7678	0.8000	-103.5146	-14.1161	-18.7678
76	CA2F1	17	-18.7076	0.6973	-84.1110	-13.6288	-18.7076
77	OH1CHO3	80	-18.6551	1.6017	-57.3696	-14.2226	-18.6551
78	OH3K2	99	-18.5467	0.8494	-73.5710	-11.9156	-18.5467
79	CA1G2	14	-18.4202	3.0020	-72.8849	-13.5649	-18.4202
80	CHO2G1	29	-18.4178	2.2000	-58.1091	-12.0008	-18.4178

Universitas Indonesia

(lanjutan)

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
81	CHO2K1	31	-18.3923	0.4646	-51.4133	-10.3819	-18.3923
82	CHO2G3	30	-18.3645	1.8013	-62.2037	-13.8457	-18.3645
83	CHO4F2	37	-18.2517	2.2000	-88.1446	-12.8010	-18.2517
84	AM4G2	12	-18.2423	2.8028	-84.2170	-13.5676	-18.2423
85	F4G3	62	-18.2254	3.6000	-88.6200	-16.4982	-18.2254
86	CHO3AM1	32	-18.1633	0.8000	-65.7310	-13.3124	-18.1633
87	OH3G2	97	-18.0924	0.8447	-68.5350	-14.6490	-18.0924
88	F3G1	58	-17.9148	1.6162	-71.7814	-14.2753	-17.9148
89	CA1G4	16	-17.6594	2.1151	-71.8713	-15.6470	-17.6594
90	K4G1	77	-17.6074	0.6000	-104.5778	-14.4462	-17.6074
91	Laninamivir	103	-17.5703	1.9847	-70.6849	-15.0692	-17.5703
92	K4G2	78	-17.4981	0.1837	-83.7533	-13.6076	-17.4981
93	OH3E2	93	-17.4761	0.1454	-84.1381	-13.3278	-17.4761
94	OH2F3	87	-17.2043	0.4088	-105.4028	-13.9061	-17.2043
95	OH4F2	101	-17.1497	2.8000	-84.5417	-13.4618	-17.1497
96	E4G2	50	-17.0480	0.0000	-88.8558	-13.4933	-17.0480
97	CA2F3	18	-16.9021	0.8000	-78.3563	-14.6071	-16.9021
98	OH3CHO2	92	-16.2224	1.0000	-91.1777	-12.1828	-16.2224
99	E4G3	51	-16.1591	1.8000	-79.7865	-15.5621	-16.1591
100	CA3E1	21	-15.9479	0.8234	-60.3662	-13.5992	-15.9479
101	K1E2	63	-15.8817	4.1343	-73.6887	-10.4593	-15.8817
102	F2G4	57	-15.7881	0.0000	-106.3538	-14.3793	-15.7881
103	OH2K1	91	-15.5918	3.0012	-83.6601	-12.0587	-15.5918

Lampiran 14 Tabel Ligan Hasil *Screening* Kedua dan Ketiga (20 dan 10 Ligan Terbaik)

20 Ligan Terbaik	
AM1G3	F1G3
AM2G1	F2G3
AM3F1	F4G2
AM3G1	K1F2
CA1G3	K3F1
CA3G1	K4F1
CHO3F1	K4G1
CHO3G1	OH1G3
E3G1	OH3F1
F1G2	OH3G1

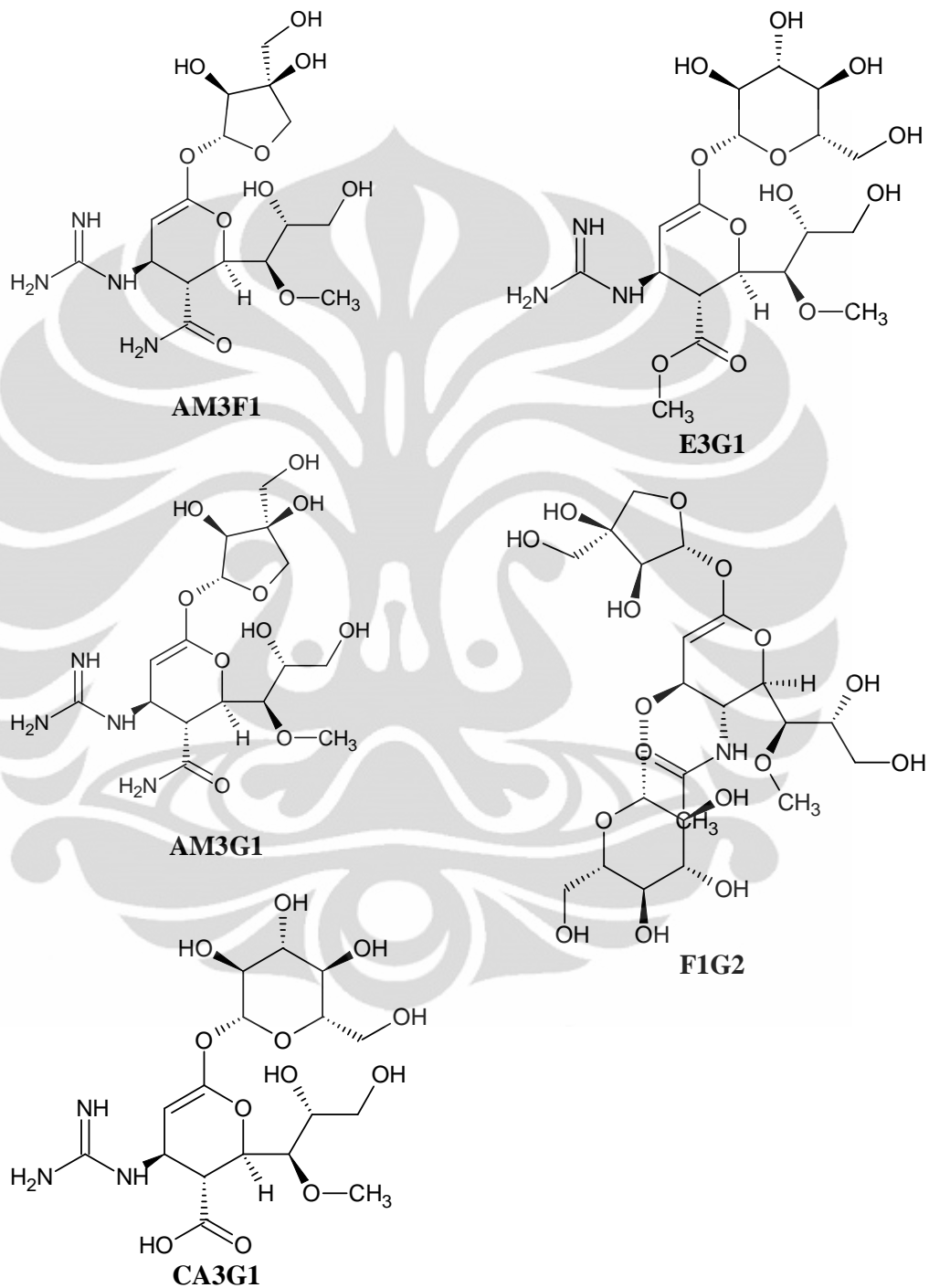
10 Terbaik
AM3F1
AM3G1
CA1G3
CA3G1
CHO3F1
E3G1
F1G2
K3F1
OH3F1
OH3G1

Lampiran 15 Tabel Hasil *Docking* 20 dan 10 Ligan Modifikasi Terbaik

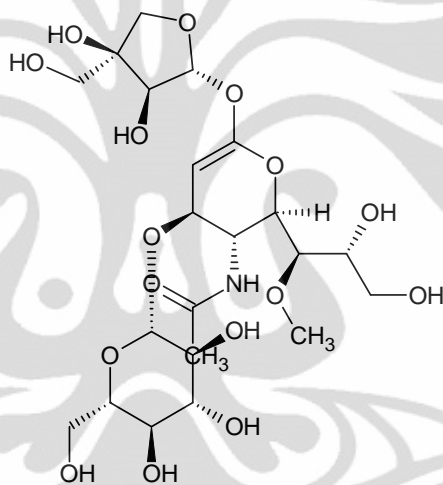
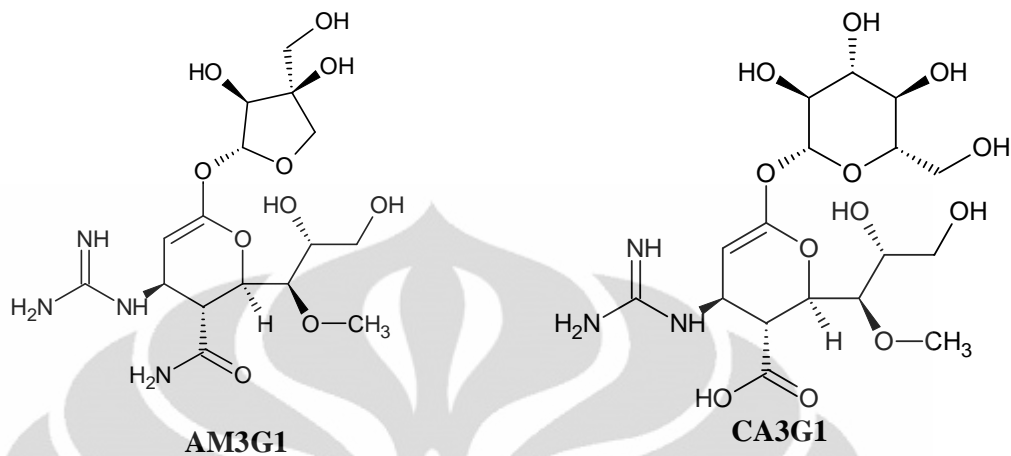
No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	CA3G1	6	-32.1056	3.2533	-122.8755	-13.8038	-32.1056
2	OH3G1	20	-30.8259	3.0075	-82.6202	-13.2461	-30.8259
3	FIG3	11	-29.9182	2.8215	-133.1226	-13.6181	-29.9182
4	AM3F1	3	-29.2684	1.4000	-112.8034	-14.4580	-29.2684
5	K3F1	15	-29.1713	1.8000	-77.4464	-14.9209	-29.1713
6	CHO3F1	7	-28.6864	2.2129	-93.0343	-12.9397	-28.6864
7	K1F2	14	-28.5125	3.0526	-96.1423	-10.2326	-28.5125
8	AM3G1	4	-28.4759	3.8000	-121.3154	-13.5294	-28.4759
9	FIG2	10	-27.8457	0.6214	-87.7854	-10.9905	-27.8457
10	E3G1	9	-27.2354	2.6292	-120.5147	-14.4600	-27.2354
11	CA1G3	5	-26.0591	1.8351	-88.1767	-15.4482	-26.0591
12	AM2G1	2	-25.2501	2.2374	-125.3152	-11.5234	-25.2501
13	CHO3G1	8	-25.0306	1.4090	-110.0546	-13.1081	-25.0306
14	OH3F1	19	-24.0715	2.0000	-91.1763	-13.4355	-24.0715
15	AM1G3	1	-23.1017	1.6854	-87.9795	-14.4232	-23.1017
16	F2G3	12	-22.6765	0.8410	-102.7869	-12.8638	-22.6765
17	K4F1	16	-22.3996	1.6000	-72.0687	-13.6475	-22.3996
18	K4G1	17	-21.3770	1.2000	-76.5696	-12.2701	-21.3770
19	Laninamivir	21	-20.4301	1.6000	-78.3729	-15.0154	-20.4301
20	F4G2	13	-19.8588	1.8000	-89.8759	-14.4904	-19.8588
21	OH1G3	18	-18.8107	1.8000	-105.2835	-13.7832	-18.8107
22	Zanamivir	23	-17.9786	1.6000	-94.6207	-14.4078	-17.9786
23	Oseltamivir	22	-16.5055	0.4059	-79.5575	-10.8421	-16.5055

No.	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	AM3G1	2	-31.2533	2.6622	-94.4500	-12.5073	-31.2533
2	OH3F1	9	-30.0268	1.0000	-93.3012	-12.6958	-30.0268
3	FIG2	7	-29.7804	1.8003	-120.8774	-11.1021	-29.7804
4	K3F1	8	-29.4475	3.4000	-110.9578	-12.8537	-29.4475
5	CA3G1	4	-29.2659	2.4006	-107.1867	-14.1006	-29.2659
6	OH3G1	10	-29.1977	2.0000	-90.9917	-12.8207	-29.1977
7	AM3F1	1	-28.3208	1.5439	-114.6225	-14.2207	-28.3208
8	E3G1	6	-26.1461	4.5463	-117.1336	-15.0091	-26.1461
9	CHO3F1	5	-24.8084	1.9207	-101.3821	-12.7847	-24.8084
10	CA1G3	3	-24.3673	2.3379	-92.4761	-15.1410	-24.3673
11	Laninamivir	11	-18.0303	0.8005	-74.0089	-13.0992	-18.0303
12	Zanamivir	13	-16.0637	0.8000	-79.7868	-13.8004	-16.0637
13	Oseltamivir	12	-14.9957	1.6000	-50.4562	-12.3790	-14.9957

Lampiran 16 Struktur 5 Ligan Terbaik Hasil Docking



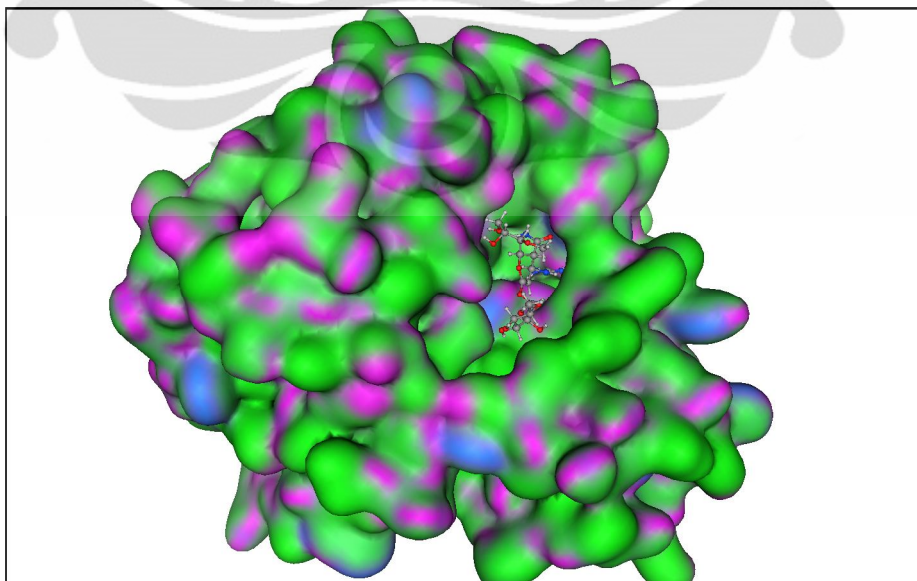
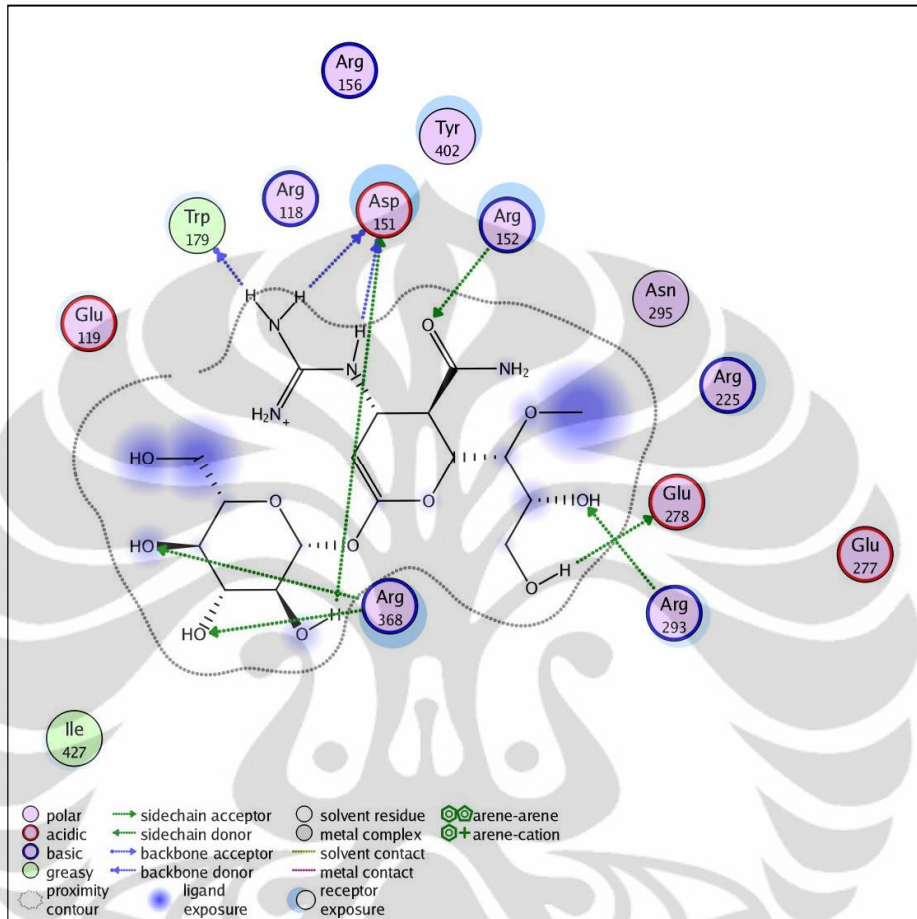
Lampiran 17 Tiga Ligan Terbaik dan Hasil Docking



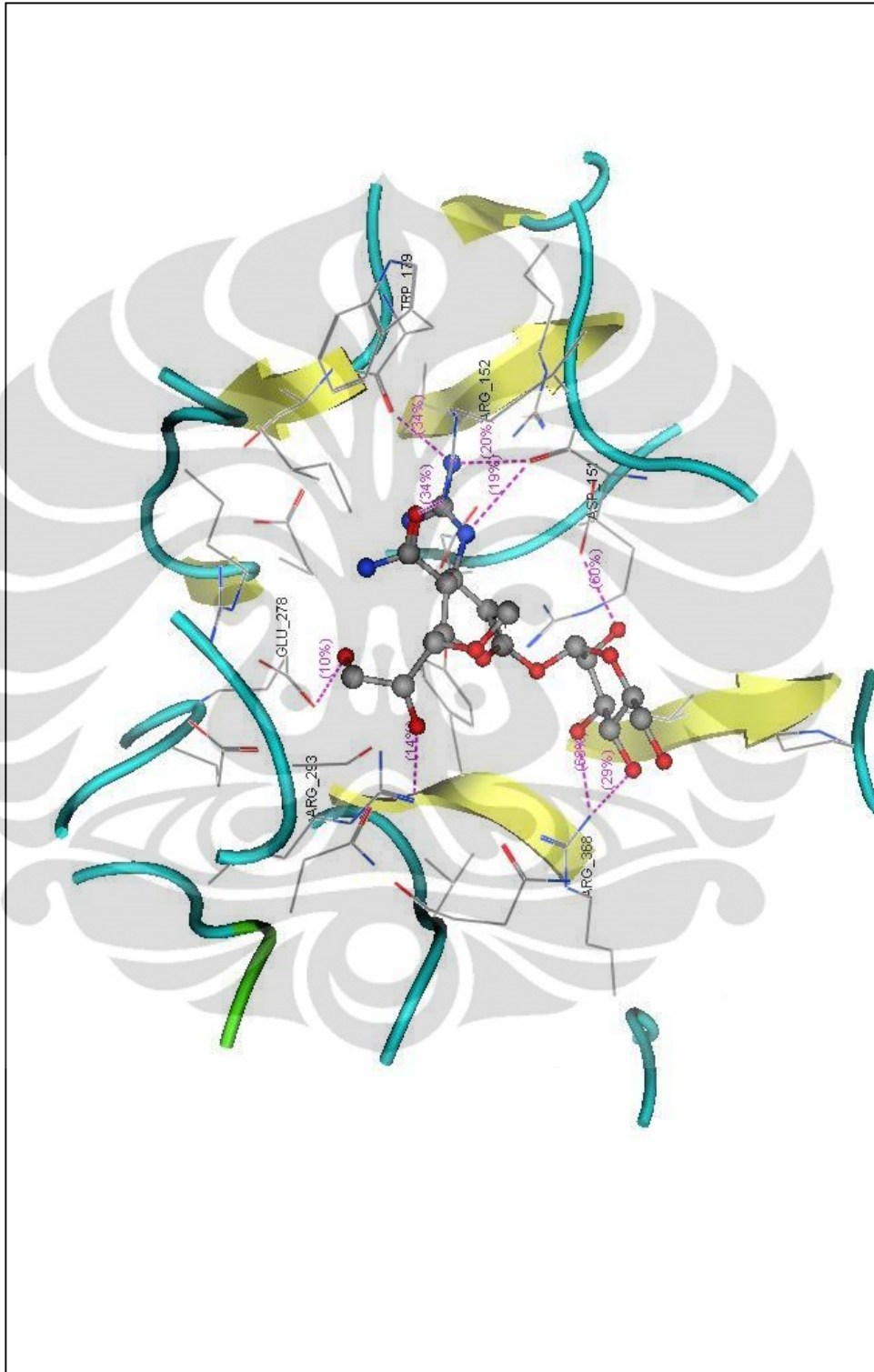
Hasil Docking

	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	F1G2.mol	3	-28.0250	3.4852	-106.4399	-13.5244	-28.0250
2	CA3G1.mol	2	-27.6636	1.6000	-113.6649	-15.2359	-27.6636
3	AM3G1.mol	1	-22.1757	2.5364	-119.8921	-14.7440	-22.1757
4	zanamivir.mol	6	-16.9679	1.0000	-60.9950	-14.1006	-16.9679
5	laninamivir.mol	4	-16.6877	3.6000	-56.8368	-13.4900	-16.6877
6	oseltamivir.mol	5	-16.6823	3.6656	-59.8655	-12.2989	-16.6823

Lampiran 18 Interaksi Ligan AM3G1 dengan Neuraminidase



(lanjutan)



(lanjutan)

Interaction Data

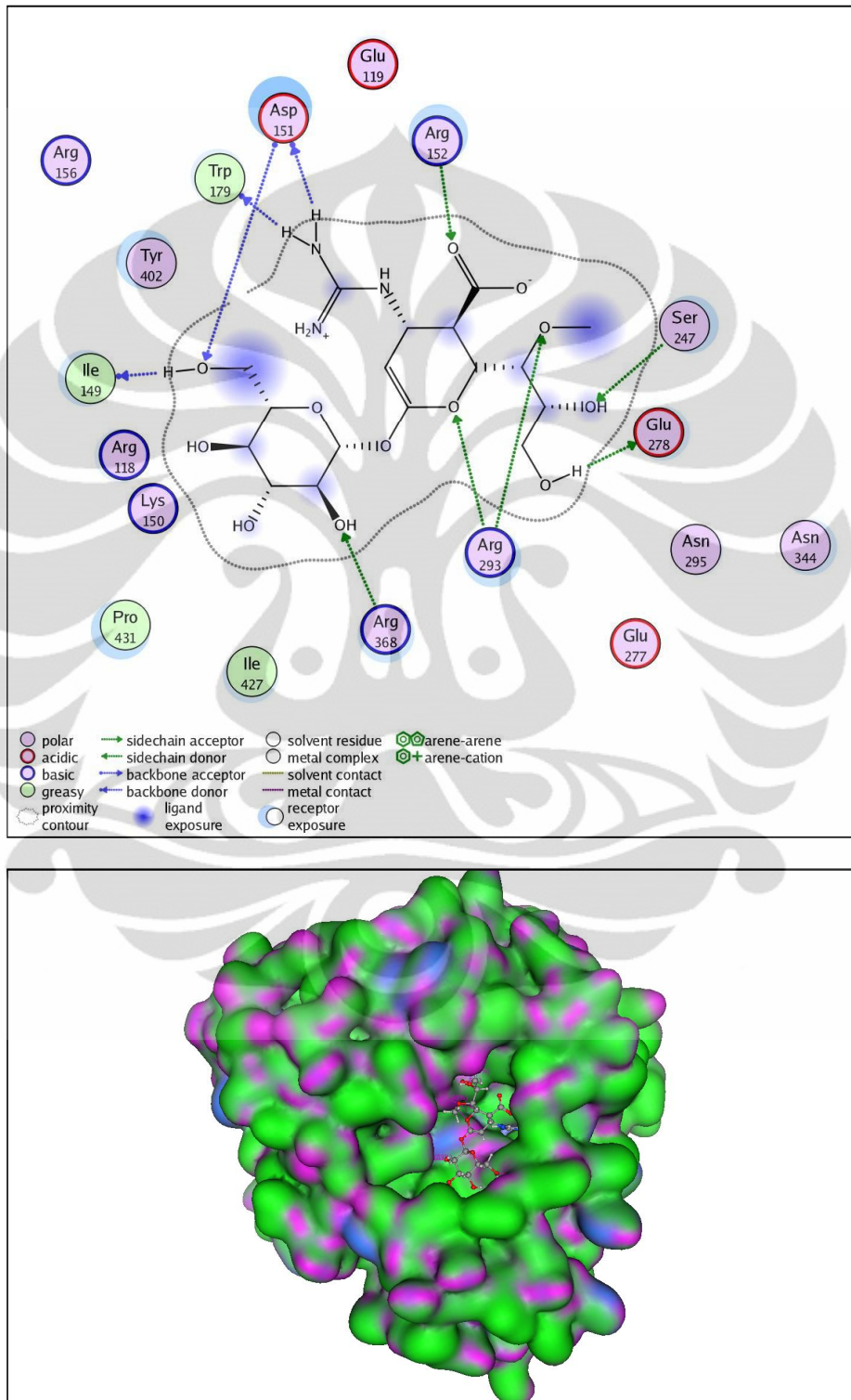
Ligand: AM3G1

Receptor: NA.pdb: SWISS-MODEL SERVER (<http://swissmodel.ex>)

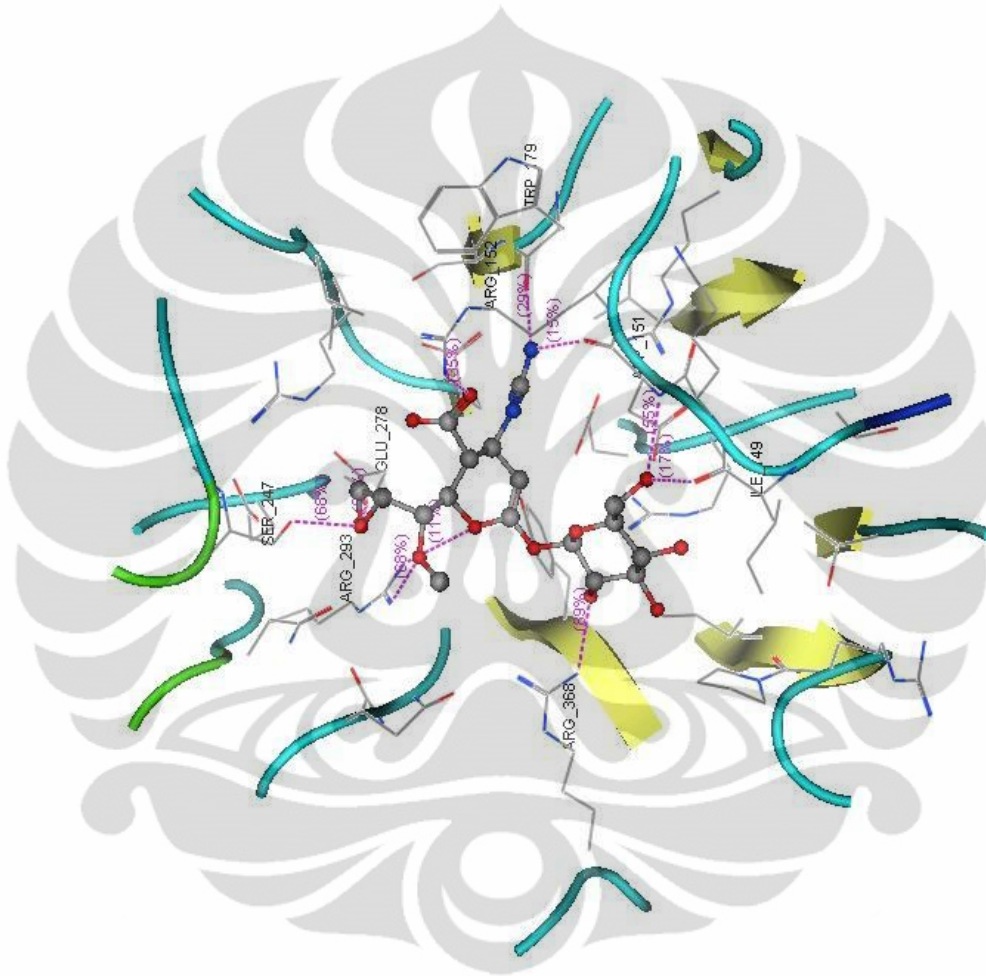
Heavy atoms: ligand = 32, receptor = 2970

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance
H 5818	OD 1065	ASP	151	NA.p 1	H-don 60.0%	1.69
H 5826	O 1059	ASP	151	NA.p 1	H-don 18.7%	2.08
H 5828	O 1059	ASP	151	NA.p 1	H-don 20.2%	1.78
H 5829	O 1489	TRP	179	NA.p 1	H-don 34.5%	1.64
H 5832	OE 2988	GLU	278	NA.p 1	H-don 10.0%	2.23
O 5807	NH 1084	ARG	152	NA.p 1	H-acc 34.0%	2.65
O 5803	NH 3195	ARG	293	NA.p 1	H-acc 14.0%	2.65
O 5785	NH 4306	ARG	368	NA.p 1	H-acc 68.1%	2.64
O 5786	NH 4306	ARG	368	NA.p 1	H-acc 29.2%	2.89

Lampiran 19 Interaksi Ligan CA3G1 dengan Neuraminidase



(lanjutan)



(lanjutan)

Interaction Data

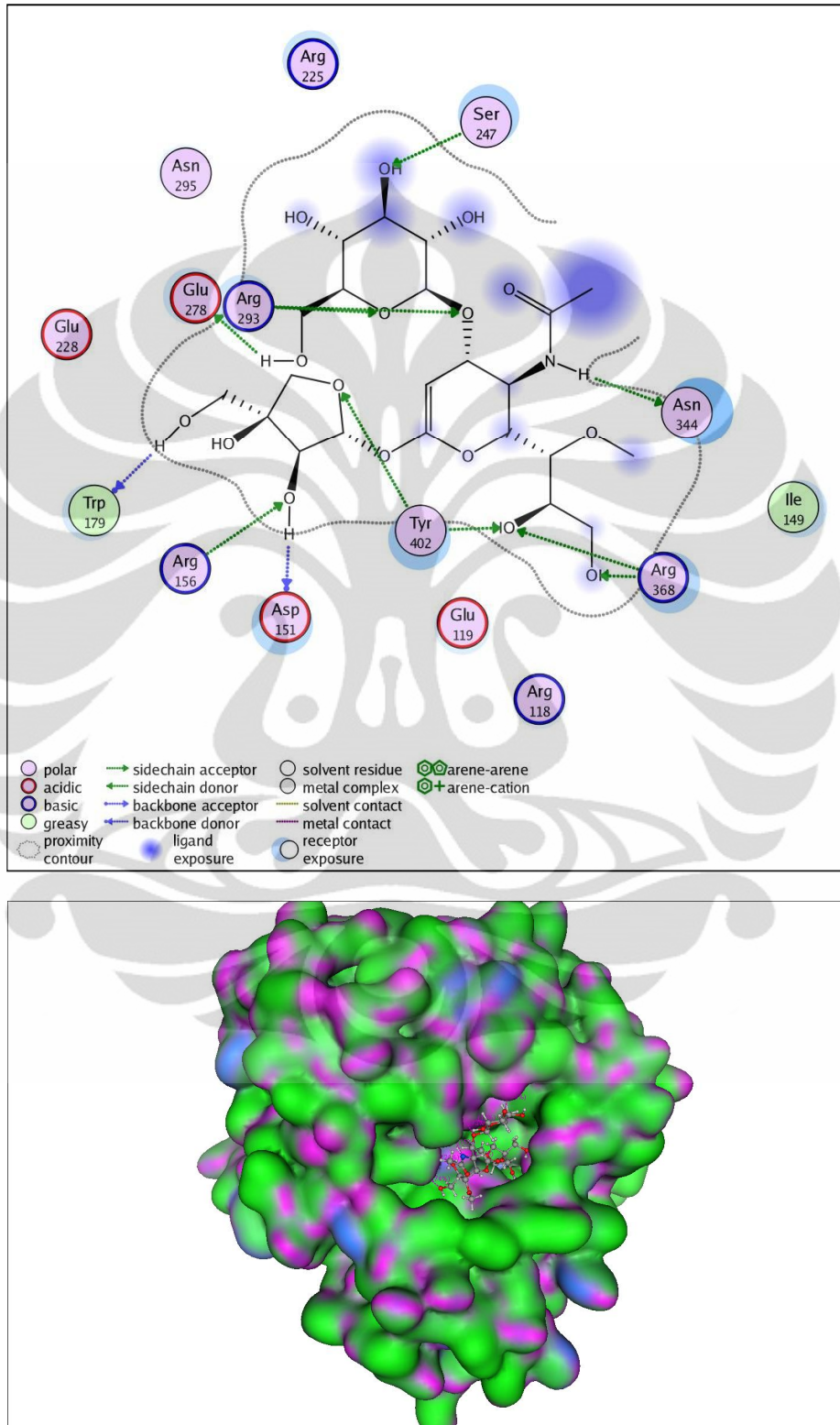
Ligand: CA3G1

Receptor: NA.pdb: SWISS-MODEL SERVER (<http://swissmodel.ex>

Heavy atoms: ligand = 32, receptor = 2970

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance
H 5823	O 1018	ILE 149	NA.p 1	H-don	17.4%	1.92
H 5828	O 1059	ASP 151	NA.p 1	H-don	15.0%	1.75
H 5829	O 1489	TRP 179	NA.p 1	H-don	29.0%	1.70
O 5803	OG 2482	SER 247	NA.p 1	H-don	68.3%	2.71
H 5832	OE 2988	GLU 278	NA.p 1	H-don	62.9%	1.82
O 5788	N 1054	ASP 151	NA.p 1	H-acc	55.5%	2.88
O 5807	NH 1084	ARG 152	NA.p 1	H-acc	34.6%	2.53
O 5803	OG 2482	SER 247	NA.p 1	H-acc	68.3%	2.71
O 5789	NH 3192	ARG 293	NA.p 1	H-acc	10.7%	3.69
O 5804	NH 3195	ARG 293	NA.p 1	H-acc	67.8%	2.68
O 5784	NH 4306	ARG 368	NA.p 1	H-acc	89.0%	2.80

Lampiran 20 Interaksi Ligan F1G2 dengan Neuraminidase



(lanjutan)

Interaction Data

Ligand: F1G2

Receptor: NA.pdb: SWISS-MODEL SERVER (<http://swissmodel.ex>)

Heavy atoms: ligand = 39, receptor = 2970

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance
H 5829	O 1059	ASP 151	NA.p 1	H-don	35.9%	1.81
H 5833	O 1489	TRP 179	NA.p 1	H-don	39.6%	1.92
O 5812	OG 2482	SER 247	NA.p 1	H-don	98.1%	2.63
H 5852	OE 2988	GLU 278	NA.p 1	H-don	47.6%	1.69
H 5836	OD 3932	ASN 344	NA.p 1	H-don	15.1%	2.09
O 5801	OH 4826	TYR 402	NA.p 1	H-don	71.6%	2.75
O 5783	NH 1154	ARG 156	NA.p 1	H-acc	13.0%	2.81
O 5812	OG 2482	SER 247	NA.p 1	H-acc	98.1%	2.63
O 5806	NH 3195	ARG 293	NA.p 1	H-acc	17.3%	3.18
O 5810	NH 3195	ARG 293	NA.p 1	H-acc	73.5%	2.82
O 5800	NH 4306	ARG 368	NA.p 1	H-acc	74.1%	2.60
O 5801	NH 4309	ARG 368	NA.p 1	H-acc	24.4%	3.00
O 5777	OH 4826	TYR 402	NA.p 1	H-acc	96.4%	2.68
O 5801	OH 4826	TYR 402	NA.p 1	H-acc	71.6%	2.75