



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERANCANGAN INHIBITOR M2 PROTON CHANNEL VIRUS
INFLUENZA A SUBTIPE H1N1 MELALUI *DOCKING* DAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKUL**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister sains

**MOCHAMAD REZA RAHDIANSYAH
0806477182**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI ILMU KIMIA
DEPOK
NOVEMBER 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Mochamad Reza Rahdiansyah

NPM : 0806477182

Tanda Tangan : ...

Tanggal : ...

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Mochamad Reza Rahdiansyah
NPM : 0806477182
Program Studi : Ilmu Kimia
Judul Tesis : Perancangan Inhibitor M2 Proton Channel Virus
Influenza A Subtipe H1N1 Melalui *Docking* dan
Simulasi Dinamika Molekul

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Usman Sumo F.T (.....)
Penguji : Prof. Dr. Sumi Hudiyono PWS (.....)
Penguji : Dr. Asep Saefumillah (.....)
Penguji : Prof. Dr. Soleh Kosela (.....)
Penguji : Dr. Herry Cahyana (.....)

Ditetapkan di :
Tanggal :

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains Program Studi Ilmu Kimia pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Prof. Dr. Usman Sumo F.T., selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan tesis ini;
- (2) Dr. Jarnuzi Gunlazuardi, selaku dosen pembimbing akademis yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam menjalankan kuliah di Pascasarjana Kimia FMIPA Univesitas Indonesia;
- (3) Dr. Endang Saepudin, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kimia FMIPA UI;
- (4) Dr. Ridla Bakri selaku Ketua Departemen Kimia FMIPA UI;
- (5) Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral;
- (6) Semua dosen Departemen Kimia yang telah membagikan ilmu kepada penulis;
- (7) Tim Bioinformatika S3 (Pak Idrus, Pak Rame), S2 (Mas Inal, Harry, Rizki, Mbak Dila, Mbak Evi) dan S1 (Agus, Raima, Nissia, Didit, Noval, Kanti, Irwan, dan Tirta) yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis



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

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

Nama : Mochamad Reza Rahdiansyah
NPM : 0806477182
Program Studi : Ilmu Kimia
Departemen : Ilmu Kimia
Fakultas : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Tesis

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

**Perancangan Inhibitor M2 Proton Channel Virus Influenza A Subtipe H1N1
Melalui *Docking* dan Simulasi Dinamika Molekul**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, 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 :

Yang menyatakan

(Mochamad Reza Rahdiansyah)

ABSTRAK

Nama : Mochamad Reza Rahdiansyah
Program Studi : Ilmu Kimia
Judul : Perancangan Inhibitor M2 Proton Channel Virus Influenza A Subtipe H1N1 Melalui *Docking* dan Simulasi Dinamika Molekul

Baru-baru ini penyebaran virus influenza A subtipe H1N1 telah menjadi wabah pandemik dari virus influenza *strain* baru yang diidentifikasi pada bulan April 2009, yang sering kita sebut penyakit flu babi (*swine flu*). Protein *M2 channel* virus influenza A subtipe H1N1 merupakan target dari obat anti influenza amantadine dan rimantadine. Akan tetapi, kedua obat tersebut kehilangan 90% bioaktivitasnya karena mutasi virus yang terjadi selama dua puluh tahun belakangan ini. Terjadinya resistansi virus influenza A terhadap amantadine perlu dilakukan pengembangan obat antivirus *adamantane-based drugs* yang lebih efektif. Beberapa penelitian menggunakan metode *molecular docking* telah dilakukan untuk merancang dan menemukan ligan yang dapat berperan sebagai inhibitor potensial untuk protein *M2 channel* sehingga dapat menghambat replikasi virus influenza A. Pada penelitian ini dipelajari dan dievaluasi interaksi ligan terhadap enzim dalam keadaan terhidrasi menggunakan metode simulasi dinamika molekul pada dua temperatur berbeda. Analisis interaksi ligan menunjukkan bahwa ligan AM-L6-R6 merupakan ligan yang memiliki afinitas paling baik terhadap protein dibandingkan ligan T-R6-L6, T-L6-R12 dan standar. Ditunjukkan dengan interaksi ligan terhadap sisi aktif enzim yang tetap terbentuk selama simulasi dilakukan. Pada akhir simulasi temperatur 300 K, ligan AM-L6-R6 memiliki kontak residu dengan Arg45 dan berikatan hidrogen dengan Asp44. Kemudian pada akhir simulasi temperatur 312 K, ligan AM-L6-R6 dapat berikatan hidrogen dengan Asp44. Perubahan konformasi yang terjadi pada enzim memperlihatkan dinamisasi protein dalam pelarut dan adanya pengaruh kehadiran inhibitor.

Kata Kunci : amantadine, *M2 channel*, virus H1N1, *molecular docking*, simulasi dinamika molekul
xiv + 180 halaman : 17 gambar ; 13 tabel
daftar pustaka : 42 (1999-2010)

ABSTRACT

Name : Mochamad Reza Rahdiansyah
Program Study : Chemistry
Title : Designing Inhibitors of M2 Proton Channel Influenza A Virus (H1N1) Using Molecular Docking and Dynamics Approach

Recently, the outbreak of H1N1 influenza A virus is a pandemic of a new strain of influenza virus identified in April 2009, commonly referred to as "swineflu". M2 proton channel of H1N1 Influenza A virus is the target protein anti-flu drugs amantadine and rimantadine. However, the two once powerful adamantane-based drugs lost their 90% bioactivity because of mutations of virus in recent twenty years. The resistance of influenza A virus to amantadine need to develop more effective adamantane-based drugs. Several researchs by molecular docking method have been conducted to design and discover ligand which become potential inhibitors for the M2 channel protein of influenza virus in order to inhibit the replication of influenza virus. In this research was studied and evaluated the interaction of ligands towards the protein in the hydrated state using molecular dynamics simulations at two different temperatures. Analysis of ligand interaction yields that AM-L6-R6 ligand has best affinity towards the protein than the T-R6-L6, T-L6-R12 and the standard ligand. It is shown by the ligand interaction on the enzyme active site which remains to be formed during the simulation performed. At the end of simulation temperature of 300 K, AM-L6-R6 ligand has a residue contact with the Arg45 and formed hydrogen bond with Asp44. Then at the end of simulation temperature of 312 K, AM-L6-R6 ligands also could form a hydrogen bond with Asp44. Conformational changes of protein which occur during simulation showed the dynamicization of an protein in the presence of solvent and inhibitor.

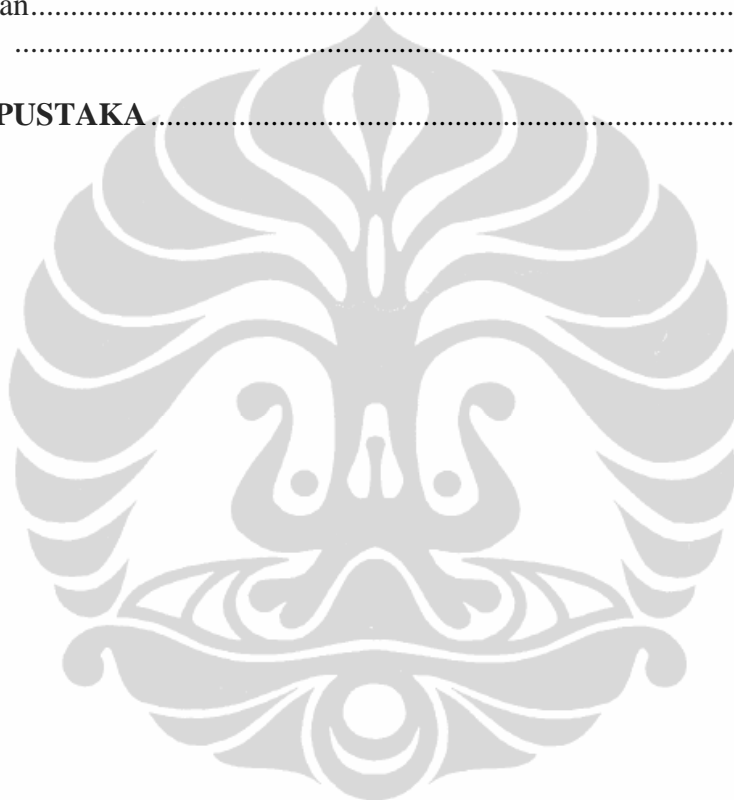
Keywords : amantadine, M2 channel, H1N1 virus, molecular docking, molecular dynamics
xiv+180 pages : 17 pictures; 13 tables
Bibliography : 42 (1999-2010)

DAFTAR ISI

| | |
|--|----------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS..... | ii |
| LEMBAR PENGESAHAN | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH | vi |
| ABSTRAK..... | vii |
| DAFTAR ISI..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR..... | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 2. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Virus Influenza..... | 4 |
| 2.2 Virus Influenza H1N1 | 5 |
| 2.2.1 Hemagglutinin (H) | 8 |
| 2.2.2 Neuraminidase (N) | 9 |
| 2.2.3 <i>Polymerase A Protein (PA), Polymerase B1 Protein (PB1), dan Polymerase B2 Protein (PB2)</i> | 9 |
| 2.2.4 <i>Protein M2 Channel</i> | 10 |
| 2.2.5 <i>Protein NS1 dan NS2</i> | 11 |
| 2.3 Asam Folat | 11 |
| 2.4 Bioinformatika..... | 13 |
| 2.5 Database | 13 |
| 2.6 <i>Influenza Virus Resource</i> | 14 |
| 2.7 <i>Multiple Sequence Alignment</i> | 14 |
| 2.8 <i>Conserved Region</i> | 14 |
| 2.9 <i>Protein Data Bank (PDB)</i> | 15 |
| 2.10 <i>Homology Modeling</i> | 15 |
| 2.11 <i>Drug Design and Drug Development</i> | 16 |
| 2.12 <i>Molecular Modeling</i> | 17 |
| 2.13 <i>Molecular Docking</i> | 17 |
| 2.14 <i>Molecular Dynamics</i> | 18 |
| 2.15 <i>Parameter Simulasi Molecular Dynamics</i> | 19 |
| 2.15.1 <i>Forcefield</i> | 19 |
| 2.15.2 <i>Ensemble</i> | 19 |
| 2.16 <i>Tahapan Simulasi Molecular Dynamics</i> | 20 |
| 2.17 <i>Kombinasi Molecular Docking dan Molecular Dynamic</i> | 21 |
| 2.18 <i>Molecular Operating Environment (MOE)</i> | 21 |

| | |
|---|-----------|
| 3. METODE PENELITIAN | 22 |
| 3.1 Persiapan Protein <i>M2 Channel</i> | 22 |
| 3.1.1 Pencarian Sekuen <i>M2 Channel</i> Virus Influenza A..... | 22 |
| 3.1.2 Multiple Sequence Alignment..... | 22 |
| 3.1.3 <i>Homology Modeling</i> dan Identifikasi <i>Template</i> | 22 |
| 3.1.4 Visualisasi Sisi Aktif <i>M2 Channel</i> | 22 |
| 3.1.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi | 23 |
| 3.2 Persiapan Ligan | 23 |
| 3.2.1 Penentuan Ligan sebagai Inhibitor | 23 |
| 3.2.2 Perancangan Struktur Tiga Dimensi Ligan | 23 |
| 3.2.3 Optimisasi Geometri dan Minimasi Energi..... | 24 |
| 3.3 <i>Molecular Docking</i> | 24 |
| 3.4 Analisis <i>Molecular Docking</i> | 24 |
| 3.5 Simulasi Dinamika Molekul..... | 25 |
| 3.5.1 SDM pada Temperatur 300 K..... | 25 |
| 3.5.2 SDM pada Temperatur 312 K..... | 25 |
| 3.6 Analisis Simulasi Dinamika Molekul..... | 26 |
| 3.6.1 Interaksi Ligan..... | 26 |
| 3.6.1.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K..... | 26 |
| 3.6.1.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K..... | 26 |
| 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 27 |
| 4.1 Persiapan Protein <i>M2 Channel</i> | 27 |
| 4.1.1 Pencarian Sekuen <i>M2 Channel</i> Virus Influenza A..... | 27 |
| 4.1.2 Multiple Sequence Alignment..... | 27 |
| 4.1.3 <i>Homology Modeling</i> dan Identifikasi <i>Template</i> | 28 |
| 4.1.4 Visualisasi Sisi Aktif <i>M2 Channel</i> | 28 |
| 4.1.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi | 30 |
| 4.2 Persiapan Ligan | 31 |
| 4.2.1 Penentuan Ligan sebagai Inhibitor | 31 |
| 4.2.2 Perancangan Struktur Tiga Dimensi Ligan | 32 |
| 4.2.3 Optimisasi Geometri dan Minimasi Energi..... | 33 |
| 4.3 <i>Molecular Docking</i> | 34 |
| 4.4 Analisis <i>Molecular Docking</i> | 35 |
| 4.4.1 Analisis Docking Tiga Ligan Terbaik..... | 35 |
| 4.4.2 Penentuan Nilai log P dan Berat Molekul Ligan..... | 36 |
| 4.4.3 Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi | 37 |
| 4.5 Simulasi Dinamika Molekul..... | 44 |
| 4.5.1 SDM pada Temperatur 300 K..... | 46 |
| 4.5.2 SDM pada Temperatur 312 K..... | 46 |
| 4.6 Analisis Simulasi Dinamika Molekul..... | 47 |
| 4.6.1 Interaksi Ligan..... | 48 |
| 4.6.1.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K..... | 48 |
| 4.6.1.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K..... | 51 |

| | |
|--|----|
| 4.6.1.3 Perbandingan Interaksi Ligan Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K dan 312 K | 54 |
| 4.7 Analisa Konformasi Selama Simulasi Dinamika Molekul..... | 56 |
| 4.8 Analisa <i>Docking</i> Asam Folat..... | 57 |
| 4.9 Analisa <i>Multiple Ligand Docking</i> | 58 |
| 4.9.1 Analisa <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat | 59 |
| 4.9.2 Analisa <i>Docking</i> Asam Folat-Ligan | 62 |
| 4.9.3 Perbandingan Interaksi <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat dan Asam Folat-Ligan..... | 64 |
| 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 66 |
| 5.1 Simpulan..... | 66 |
| 5.2 Saran | 66 |
| 6. DAFTAR PUSTAKA | 68 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.1. Struktur virus influenza | 5 |
| Gambar 2.2. Daur Hidup Virus Influenza | 6 |
| Gambar 2.3. Struktur Hemaglutinin | 7 |
| Gambar 2.4. Struktur Neuraminidase | 8 |
| Gambar 2.5. Struktur <i>M2 Channel</i> | 10 |
| Gambar 2.5. Struktur Kimia Asam Folat | 12 |
| Gambar 4.1. Visualisasi Sisi Aktif <i>M2 Channel</i> | 29 |
| Gambar 4.2. Visualisasi <i>Binding Sites M2 Channel</i> | 29 |
| Gambar 4.3. Struktur Dasar Senyawa Turunan Amantadine | 33 |
| Gambar 4.4. Interaksi Ligan Hasil <i>Docking</i> | 41 |
| Gambar 4.5. Visualisasi Interaksi Ligan AM-L6-R6 dengan <i>M2 Channel</i> | 43 |
| Gambar 4.6. Visualisasi Interaksi Ligan T-L6-R12 dengan <i>M2 Channel</i> | 43 |
| Gambar 4.7. Visualisasi Interaksi Ligan T-R6-L6 dengan <i>M2 Channel</i> | 44 |
| Gambar 4.8. Interaksi Ligan Hasil Simulasi Dinamika Molekul 300 K | 51 |
| Gambar 4.9. Interaksi Ligan Hasil Simulasi Dinamika Molekul 312 K | 54 |
| Gambar 4.10. Interaksi Asam Folat Hasil <i>Docking</i> | 58 |
| Gambar 4.11. Interaksi Ligan Hasil <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat | 61 |
| Gambar 4.12. Interaksi Ligan Hasil <i>Docking</i> Asam Folat-Ligan | 64 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabel 4.1. | Struktur Dasar <i>Adamantane-Based Drugs</i> | 31 |
| Tabel 4.2. | Struktur Gugus Fungsi | 32 |
| Tabel 4.3. | Hasil Docking Tiga Ligan Terbaik..... | 36 |
| Tabel 4.4. | Spesifikasi Tiga ligan Terbaik..... | 36 |
| Tabel 4.5. | Harga $\Delta G_{\text{binding}}$ dan pK_i Hasil <i>Docking</i> | 38 |
| Tabel 4.6. | Interaksi Setelah Proses Docking | 42 |
| Tabel 4.7. | Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 300 K..... | 48 |
| Tabel 4.8. | Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 312 K..... | 52 |
| Tabel 4.9. | Perbandingan Interaksi Ligan Setelah Simulasi Dinamika Molekul Kedua Temperatur | 55 |
| Tabel 4.10. | Hasil <i>Docking</i> Asam Folat dengan <i>M2 Channel</i> | 57 |
| Tabel 4.11. | Perbandingan Interaksi Hasil <i>Docking</i> dan <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat..... | 60 |
| Tabel 4.12. | Perbandingan Interaksi Hasil <i>Docking</i> dan <i>Docking</i> Asam Folat-Ligan..... | 62 |
| Tabel 4.13. | Perbandingan Interaksi Hasil <i>Docking</i> dan <i>Multiple Ligand Docking</i> | 65 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1. Bagan Kerja Penelitian | 72 |
| Lampiran 2. Pencarian Sekuen dalam <i>Database</i> NCBI | 73 |
| Lampiran 3. Hasil Pencarian Sekuen <i>M2 Channel</i> | 74 |
| Lampiran 4. Pensejajaran Sekuen dengan ClustalW | 75 |
| Lampiran 5. Hasil Pensejajaran Sekuen <i>M2 Channel</i> | 76 |
| Lampiran 6. Score Pensejajaran Sekuen <i>M2 Channel</i> | 79 |
| Lampiran 7. Sekuen <i>M2 Channel</i> Influenza A Denmark | 112 |
| Lampiran 8. Penentuan <i>Template M2 Channel</i> dengan Swiss Model | 113 |
| Lampiran 9. Struktur <i>M2 Channel</i> Hasil <i>Homology Modeling</i> | 114 |
| Lampiran 10. Backbone Asam Amino <i>M2 Channel</i> | 116 |
| Lampiran 11. Permukaan Katalitik <i>M2 Channel</i> | 117 |
| Lampiran 12. Desain Senyawa Turunan Amantadine dengan ACD Lab | 118 |
| Lampiran 13. Hasil <i>Docking</i> 1447 Ligan dengan <i>M2 Channel</i> | 119 |
| Lampiran 14. Hasil <i>Docking</i> 100 Ligan dengan <i>M2 Channel</i> | 142 |
| Lampiran 15. Hasil <i>Docking</i> 20 Ligan dengan <i>M2 Channel</i> | 144 |
| Lampiran 16. Hasil <i>Docking</i> 10 Ligan dengan <i>M2 Channel</i> | 145 |
| Lampiran 17. Hasil <i>Docking</i> 3 Ligan dengan <i>M2 Channel</i> | 146 |
| Lampiran 18. Senyawa Turunan Amantadine sebagai 20 Ligan Terbaik | 147 |
| Lampiran 19. Tiga Ligan Terbaik Hasil <i>Docking</i> | 153 |
| Lampiran 20. <i>Score</i> Kontak Residu Ligan AM-L6-R6 dengan <i>M2 Channel</i> | 156 |
| Lampiran 21. <i>Score</i> Kontak Residu Ligan T-R6-L6 dengan <i>M2 Channel</i> | 158 |
| Lampiran 22. <i>Score</i> Kontak Residu Ligan T-L6-R12 dengan <i>M2 Channel</i> | 160 |
| Lampiran 23. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> pada 300 K | 162 |
| Lampiran 24. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan AM-L6-R6 pada 300 K..... | 164 |
| Lampiran 25. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan T-R6-L6 pada 300 K | 166 |
| Lampiran 26. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan T-L6-R12 pada 300 K..... | 168 |
| Lampiran 27. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> pada 312 K | 170 |
| Lampiran 28. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan AM-L6-R6 pada 312 K..... | 172 |
| Lampiran 29. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan T-R6-L6 pada 312 K | 174 |
| Lampiran 30. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein <i>M2 Channel</i> dengan T-L6-R12 pada 312 K..... | 176 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Baru-baru ini penyebaran virus influenza A subtipe H1N1 telah menjadi wabah pandemik dari virus influenza *strain* baru yang diidentifikasi pada bulan April 2009, yang sering kita sebut penyakit flu babi (*swine flu*). Hanya dalam waktu empat bulan, wabah pandemik telah menyebabkan banyak kematian hampir di seluruh negara di dunia dan pertama kali dideteksi di negara Meksiko (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/>).

Penyakit flu babi pertama kali terjadi pada tahun 1918 dikenal sebagai “*Spanish Flu*” menyebabkan kematian lebih dari 50 juta manusia di seluruh dunia dan dinyatakan sebagai wabah pandemik dalam kurun waktu satu tahun, yaitu tahun 1918-1919. Pada bulan Juli 2009 WHO (*World Health Organization*) menyatakan penyebaran virus influenza A subtipe H1N1 akan menjadi wabah pandemik yang bersifat global. Kabar yang terburuk dimana dilaporkan beberapa *strain* virus influenza A subtipe H1N1 menunjukkan resistansi terhadap Oseltamivir (Tamiflu). Tentunya untuk menghadapi hal ini dan wabah pandemik di masa yang akan datang, sangat penting untuk mempelajari dan memahami proses interaksi (inhibisi) obat antiviral yang ada pada tingkat molekuler.

Virus influenza A subtipe H1N1 yang ada sekarang merupakan kombinasi dari gen virus influenza pada babi, burung dan manusia. Virus influenza A mempunyai kemampuan untuk mengalami mutasi. Mutasi ini bisa terjadi melalui mekanisme *antigenic drift* maupun *antigenic shift*, dimana akan menghasilkan *strain* virus influenza baru yang lebih resisten. Perbedaan antigenik diantara *strain* virus influenza A, vaksin influenza yang ada sekarang tidak dapat memberikan proteksi terhadap *strain* baru virus influenza A (H1N1). Saat ini ada dua jenis obat anti influenza yaitu, (i) NA inhibitors, oseltamivir dan zanamivir, menghambat

neuraminidase yang berfungsi dalam proses replikasi virus pada tahap terakhir siklus hidup virus; (ii) turunan adamantane, amantadine dan rimantadine, mencegah transfer proton pada *M2 ion channel*.

Protein *M2 channel* virus influenza mempunyai fungsi sebagai protein saluran ion. Protein *M2 channel* itu sendiri merupakan sebuah homotetramer (terdiri dari empat unit M2 identik) dan tiap unit tersebut distabilkan oleh dua ikatan disulfida. Protein *M2 channel* diaktifkan oleh pH rendah. Pada tahap pembentukan endosom di mana virus influenza flu mulai memasuki sel, protein M2 memungkinkan proton (H^+) dari lingkungan asam endosom masuk ke dalam badan virus yang menyebabkan terurainya virus itu sehingga materi genetik RNA virus influenza dapat lepas ke dalam sel yang diinfeksi. Dengan menghambat kerja protein M2, amantadine dan rimantadine menghalangi keluarnya RNA virus ke dalam sel.

Resistensi amantadine sebagai obat antiviral terhadap kerja protein M2 *channel*, membawa kemungkinan pengembangan obat antivirus *adamantane-based drugs* yang lebih efektif. Proses perancangan obat antiviral dilakukan dengan cara memodifikasi atau mengganti gugus fungsi dari obat amantadine. Modifikasi dan pemodelan senyawa amantadine dilakukan dengan pendekatan *molecular docking* dan *molecular modeling*. Dalam hal ini senyawa amantadine bertindak sebagai ligan dan protein *M2 channel* sebagai target. Selama ini simulasi docking hanya melibatkan satu ligan selama proses *docking*. Namun, dalam kenyataannya dalam proses pengenalan molekuler selalu melibatkan lebih dari satu spesies molekuler (Li, et. al., 2010). Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan metode *multiple ligand docking*. *Molecular modeling* dapat merancang dan menampilkan struktur serta sifat-sifat molekul tertentu dengan menggunakan teknik kimia komputasional dan visualisasi grafis (Leach, 2001).

Pada metode *molecular docking* enzim dalam keadaan *rigid*, sedangkan ligan dalam keadaan yang fleksibel. Namun pada kenyataannya, biomolekul seperti protein merupakan sistem yang dinamis (Nurbaiti, 2009). Pada desain suatu obat pengaruh pelarut perlu dipertimbangkan karena obat yang telah dirancang akan dikonsumsi ke dalam tubuh yang kebanyakan mengandung air. Pelarut akan

diikutsertakan dalam sistem sehingga akan terjadi perilaku dinamis pada kompleks enzim-ligan yang memungkinkan terjadinya perubahan interaksi antara keduanya. Metode komputasi yang dapat memberi keadaan fleksibel pada enzim dan ligan serta dapat mempertimbangkan pengaruh pelarut yaitu simulasi dinamika molekul (*molecular dynamics simulation*). Metode *molecular docking* merupakan langkah awal dalam *structure-based drug design*, sedangkan langkah lanjutan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-enzim dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi dinamika molekul.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah perancangan antiviral (*drug design*) baru yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah resistansi obat terhadap virus H1N1 yang terjadi pada saat ini. *Molecular docking* dilakukan untuk memprediksi energi minimum interaksi antara ligan dengan protein *M2 channel*. Simulasi dinamika molekul kompleks protein dengan ligan bertujuan untuk menganalisa interaksi ligan dengan protein dalam keadaan berpelarut, kemudian mengevaluasi interaksi ligan yang terbaik dan menentukan ligan yang potensial untuk dikembangkan sebagai obat.

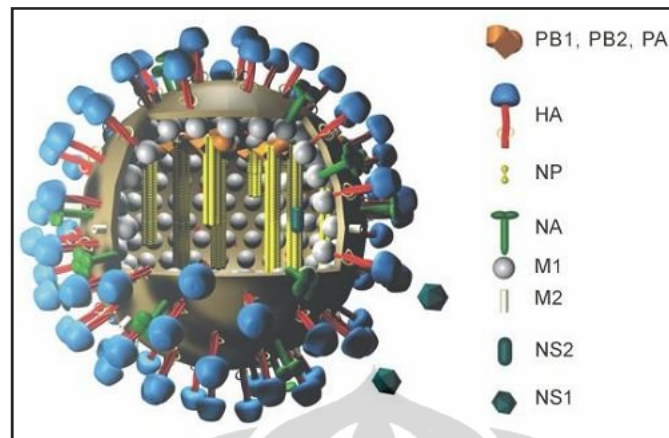
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Virus Influenza

Virus influenza dikelompokkan ke dalam ordo *Mononegavirales*, famili *Orthomyxoviridae*. Berdasarkan *ribonucleoprotein* virus influenza dibagi ke dalam tiga tipe, yaitu tipe A, B, dan C. Influenza A bersifat endemik dan pandemik serta memerlukan inang, influenza B bersifat endemik dan tidak memerlukan inang, sedangkan influenza C merupakan penyakit flu biasa, tidak endemik maupun pandemik. Selain menginfeksi manusia, virus influenza tipe A dapat pula menginfeksi hewan seperti unggas dan mamalia, sedangkan virus tipe B dan C terutama menyerang pada manusia (Menno dan Hien, 2005).

Virus influenza merupakan RNA virus, artinya RNA berfungsi sebagai pembawa informasi genetik. Genom virus adalah (-) ssRNA, memiliki delapan segmen, yaitu *Polymerase Basidic subunit 1* (PB1), *Polymerase Basidic subunit 2* (PB2), *Polymerase Acidic* (PA), *Nucleoprotein* (NP), *Neuraminidase* (N), *Hemagglutinin* (H), protein *Matrix subunit 1* (M1), protein *Matrix subunit 2* (M2), protein *nonstructural subunit 1* (NS1) dan protein *nonstructural subunit 2* (NS2). Antigen virus influenza tersusun dari beberapa komponen. Komponen pertama adalah antigen internal yang terdiri atas genom RNA dan protein M1. Komponen kedua adalah antigen eksternal terdapat pada permukaan virus, yaitu protein *hemagglutinin* (H), *neuraminidase* (N) dan protein *Matrix subunit 2* (M2). Antigen yang terdapat pada lapisan permukaan merupakan pembeda antar virus influenza. Virus influenza A memiliki 16 jenis H dan 9 jenis N (Maasab et. al., 1999). Protein H dan N digunakan sebagai identifikasi kode subtipe virus yang banyak jenisnya. Pada manusia terdapat subtipe H1N1, H2N2, H3N3, H5N1, H9N2, H1N2, H7N7, sedangkan pada babi terdapat subtipe H1N1, H1N2, H3N2, dan H2N3. Kelompok-kelompok tersebut ditetapkan setelah analisis filogenetik terhadap nukleotida dan penetapan sekuen gen-gen H dan N melalui cara deduksi asam amino (Fouchier, et. al., 2005). Struktur virus influenza ditunjukkan pada **Gambar 2.1**.



Gambar 2.1. Struktur Virus Influenza

2.2 Virus Influenza A (H1N1)

Dari tiga kelompok Influenza virus yang biasa menyerang manusia, hanya Influenza virus A (umum) dan C (jarang) yang biasa menyerang babi. Influenza virus A yang menyerang pun hanya subtipe H1N1, H1N2, H3N1, H3N2 dan H2N3. Namun sekarang ini telah muncul subtipe H1N1 yang diduga sudah mengalami modifikasi unsur-unsur genetik.

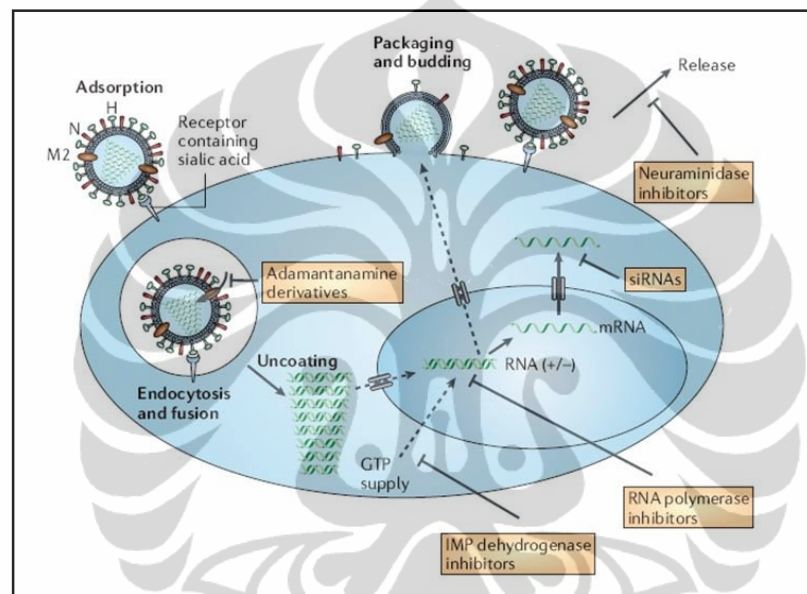
Sebagai contoh adalah virus H1N1 yang diisolasi dari pasien di Amerika, ditemukan tersusun dari unsur-unsur genetik yang berasal dari empat virus flu yang berbeda, yaitu campuran dari virus H1N1 Amerika Utara, H5N1 Amerika Utara, flu manusia dan H1N1 yang biasanya ditemukan di Asia dan Eropa. Virus yang baru ini nampaknya merupakan hasil *reassortment* dari virus flu manusia dan flu babi, dalam keempat *strain* yang berbeda dari subtipe H1N1 (Rungrotmongkol, *et al.*, 2009).

Karakterisasi genetik awal mengungkap bahwa gen hemagglutinin (H) mirip dengan gen H pada virus flu babi yang ada di USA sejak tahun 1999, sedangkan gen neuraminidase (N) dan gen protein matriks (M) merupakan versi *resemble* yang ada pada isolat flu babi Eropa. Enam gen dari flu babi Amerika sendiri merupakan campuran virus flu babi, flu burung dan flu manusia.

Hasil studi kristalografi menjelaskan bahwa virus dapat menginfeksi dan menyebar antar manusia karena adanya perubahan struktur pada H1 dari protein

hemagglutinin membuat virus dapat mengenali reseptor manusia (Gamblin, et. al., 2004; Stevens, et. al., 2004)

Virus H1N1 dapat bertahan hidup di air sampai empat hari pada suhu 22°C dan lebih dari 30 hari pada suhu 0°C. Virus akan mati pada pemanasan 60°C selama 30 menit atau 56°C selama 3 jam atau dengan detergen, desinfektan misalnya formalin, serta cairan yang mengandung iodin. Masa inkubasi virus influenza bervariasi antara 1-7 hari (<http://www.litbang.depkes.go.id/>).



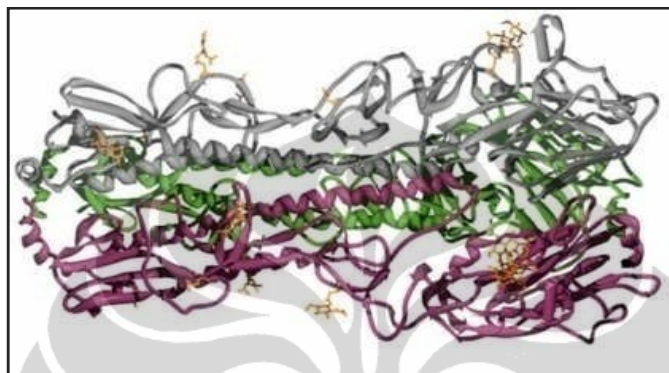
Gambar 2.2 Daur Hidup Virus Influenza A

2.2.1 Hemagglutinin (H)

Hemagglutinin (H), sebuah protein yang mengalami glikosilasi terdiri dari 562-566 asam amino yang terikat pada *envelope* virus dan mempunyai bobot molekul 7600. Hemagglutinin terdapat pada membran dan merupakan bagian utamanya dan memiliki lima antigen yang dominan yang terdapat di permukaan sel. Hemagglutinin ini merupakan homotrimer dan masing-masing merupakan polipeptida tunggal yang terpisah menjadi H1 dan H2 (**Gambar 2.3**).

Hemagglutinin memiliki dua fungsi utama, yaitu untuk mengenali sel target pada vertebrata yang akan berikatan dengan virus dan membantu masuknya genom viral ke dalam sel melalui penggabungan membran endosom pada *host* dengan

membran viral. Hemagglutinin inilah yang nantinya akan berikatan dengan *sialic acid*. Ini adalah antigen yang utama pada virus. Sejauh ini telah diketahui ada 16 jenis antigen hemagglutinin. Subtipe ini diberi nama H1 sampai H16. H16 hanya baru ditemukan pada virus influenza A yang diisolasi dari burung gagak berkepala hitam yang ada di Swedia dan Norwegia.



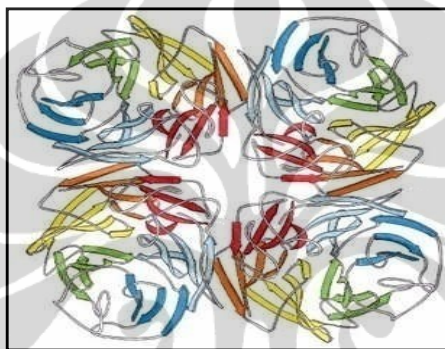
Gambar 2.3 Struktur Hemagglutinin

Namun demikian, sampai saat ini hanya H1, H2, dan H3 yang mampu menyebar antar manusia dan menjadi pandemik. Pelekatan ke protein permukaan sel dari virion-virion virus influenza A tercapai melalui glikoprotein H virus tertrimerisasi yang matang (*mature trimerised viral H glycoprotein*). Stratifikasi pelekatan tersebut didasarkan pada pengenalan spesies asam sialik (N-asetil- atau N-asam glikollineuraminat) ujung akhir yang jelas, tipe hubungan glikosidik ke galaktosa paling ujung (α 2-3 atau α 2-6) dan susunan fragmen yang terletak lebih dalam dari sialil-oligosakarida yang terdapat di permukaan sel (Herrier, et al., 1995; Gambaryan, et al., 2005). Perubahan pengenalan dari *sialic acid* pada glukosanya dari α 2-3 menjadi α 2-6 merupakan penyebab utama dari virus influenza A untuk menginfeksi spesies baru dan merubah *host* (Stevens, et al., 2006). Pada hemagglutinin untuk subtipe H3, dan H2 terdapat dua buah posisi yang menentukan kemampuan pengenalan reseptor, yaitu residu asam amino pada posisi 226 dan 228. Pada virus yang hanya mengenali SA α 2-3 Gal posisi 226 merupakan glutamina (Gln) sedangkan untuk virus yang mampu mengenali SA α 2-6 Gal merupakan leusina

(Leu). Sementara pada posisi 228 pengenalan SA α 2-3 Gal adalah glisina (Gly) dan pengenalan SA α 2-6 merupakan serina (Ser) (Gamblin, *et al.*, 2004).

2.2.2 Neuraminidase (N)

Neuraminidase merupakan glikoprotein yang juga ditemukan pada permukaan virus. Memiliki struktur tetramer dan bobot molekul rerata 220000 (**Gambar 2.4**). Molekul N menampilkan bagian utamanya pada permukaan luar dari sel, menempel pada lipid bilayer, dan memiliki ekor sitoplasma yang kecil (Gurtler, *et al.*, 2007).



Gambar 2.4 Struktur Neuraminidase

Neuraminidase berfungsi sebagai enzim yang memisahkan antara molekul H dengan *sialic acid* dari molekul N yang lain, dan dari glikoprotein dan glikolipid pada permukaan sel. Neuraminidase juga merupakan antigen yang berperan penting pada saat penetrasi virus memasuki lapisan mucin pada epitelium.

Neuraminidase merupakan molekul target dari senyawa inhibitor neuraminidase yang akan memotong reseptor selular residu *sialic acid*. 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 juga dapat memfasilitasi invasi viral bagian atas, kemungkinan dengan memotong *sialic acid* menjadi setengahnya pada mucin yang mengelilingi sel epitel bagian atas. Kemampuan pada keadaan transisi analog dengan *sialic acid* dalam menghambat neuraminidase virus influenza yang pertama kali dikenal pada tahun 1970, namun desain inhibitor yang efektif dapat dilakukan

dengan analisis struktur tiga dimensi neuraminidase virus influenza terbuka baik lokasinya maupun struktur sisi katalitiknya (Moscona, 2005).

Inhibitor neuraminidase mirip dengan substrat alami neuraminidase dan inhibitor ini akan berikatan dengan sisi aktif untuk menghalangi enzim yang akan memotong reseptor sel inang. Dengan demikian, hal ini dapat mencegah infeksi sel-sel inang yang baru dan menghentikan penyebaran infeksi. Dua inhibitor neuraminidase yang berlisensi yaitu zanamivir (Relenza) dan oseltamivir (Tamiflu), memiliki toksisitas yang rendah dan efektif melawan semua subtype neuraminidase. Selain itu obat tersebut mampu melawan semua *strain* virus influenza.

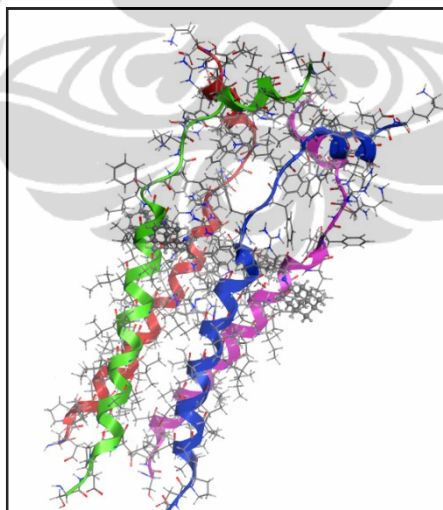
2.2.3 Polymerase A protein (PA), Polymerase B1 protein (PB1), dan Polymerase B2 protein (PB2)

Virus influenza A terdiri atas delapan *negatif native-strand sequence* DNA genom yang dikode oleh sebelas protein. *Polymerase* influenza merupakan sebuah heterotrimerik ~250 kD terdiri atas tiga protein kompleks, yaitu PA, PB1, dan PB2. Protein PA, PB1, dan PB2 merupakan RNA *polymerase* aktif yang mampu melakukan replikasi dan transkripsi. Fungsi dari protein ini adalah sebagai enzim yang akan menggandakan rantai RNA pada virus pada saat terjadi replikasi di dalam sel inang (vRNA→cRNA→vRNA) (Liu, *et al.*, 2009). PB1 merupakan *central* protein, yang akan berinteraksi dengan PA dan PB2 dengan domain yang berbeda (PA-PB1-PB2) (Jung, *et al.*, 2006). PB1 berperan di dalam proses transkripsi dan replikasi viral RNA sebagai *classic polymerase*, yang bertanggung jawab untuk polimerisasi dan pemotongan endonuklease (Lamb & Krug, 2001; Fodor, *et al.*, 2002; Jung, *et al.*, 2006). PB2 mempunyai aktifitas sebagai *cap-binding* (Lamb & Krug, 2001; Fodor, *et al.*, 2002; Fechter, *et al.*, 2003; Neumann, *et al.*, 2004). Sedangkan PA terlibat didalam replikasi, elongasi dan aktivitas endonuklease (Fodor, *et al.*, 2002; Huarte, *et al.*, 2004; Kawaguchi, *et al.*, 2005).

2.2.4 Protein M2 Channel

Protein *M2 channel* virus influenza yang bekerja sebagai protein saluran ion. Saluran itu sendiri adalah sebuah homotetramer (terdiri dari empat unit M2 identik), pada bagian unit yang heliks distabilkan oleh dua ikatan disulfida. Protein *M2 channel* diaktifkan oleh pH rendah. Pada tahap pembentukan endosom di mana virus influenza flu mulai memasuki sel, protein *M2 channel* memungkinkan proton (H^+) dari lingkungan asam endosom masuk ke dalam badan virus yang menyebabkan terurainya virus itu sehingga materi genetik RNA virus influenza dapat lepas ke dalam sel yang diinfeksi. Dengan menghambat kerja protein *M2 channel*, amantadine dan rimantadine menghalangi keluarnya RNA virus ke dalam sel.

Protein M2 channel memiliki peran penting dalam siklus hidup virus influenza. Terletak di *envelope* virus. Hal ini memungkinkan ion hidrogen untuk memasukkan partikel virus (virion) dari endosom sehingga menurunkan pH dalam virus, yang menyebabkan disosiasi protein matriks M1 dari RNP *ribonucleoprotein*. Ini merupakan langkah penting dalam *uncoating* virus dan mengeluarkan isinya ke dalam sitoplasma sel inang.



Gambar 2.5 Struktur M2 Channel

Fungsi dari saluran M2 dapat dihambat oleh obat antivirus amantadine dan rimantadine, yang kemudian menghambat virus dan mengambil alih sel inang.

Molekul obat yang terikat dalam wilayah transmembran, secara sterik memblokir saluran. Hal ini menghentikan proton memasuki virion, yang kemudian tidak hancur. Namun, gen M2 rentan terhadap mutasi. Ketika terjadi penggantian (mutasi) salah satu dari lima asam amino di daerah transmembran, virus akan mengalami resistansi terhadap inhibitor M2 yang ada. Pada penelitian ini protein *M2 channel* merupakan protein target dalam proses docking dengan kandidat ligan *adamantane-based drugs* dan asam folat.

2.2.5 Protein NS1 dan NS2

Protein NS1 merupakan mRNA yang memiliki bobot molekul 26000. Protein ini akan membantu transport viral RNA ke ribosom untuk ditranslasikan. Sedangkan NS2 merupakan molekul yang lebih kecil dengan bobot molekul 11000. Protein ini dipercaya memiliki fungsi memfasilitasi transpor RNP yang baru disintesis dari intisel menuju sitoplasma, untuk mempercepat penggandaan virus.

2.3 Asam Folat

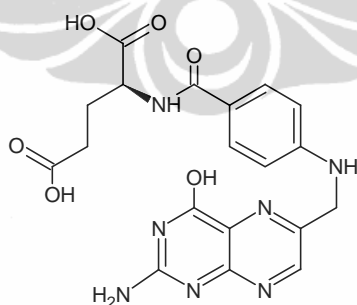
Asam folat (dikenal juga sebagai Vitamin B9 atau Folacin) dan Folat (dalam bentuk alaminya) adalah vitamin B9 yang dapat larut di air. Sifatnya yang larut air membuat asam folat tidak bisa disimpan lama di dalam tubuh, karena setelah diserap tubuh akan terbawa keluar bersama urin. Vitamin B9 sangat penting untuk berbagai fungsi tubuh mulai dari sintesis nukleotida ke remetilasi *homocysteine* (Ural and Serdar, 2008). Vitamin ini terutama penting pada periode pembelahan dan pertumbuhan sel. Anak-anak dan orang dewasa memerlukan asam folat untuk memproduksi sel darah merah dan mencegah anemia. Asam folat mendapatkan namanya dari kata latin folium (daun). Vitamin asam folat ini bisa diperoleh langsung dari sumber-sumber pangan seperti gandum, sereal, roti, kelapa, ragi dan bisa juga diperoleh dari pil-pil vitamin suplemen asam folat.

Asam folat sangat penting untuk kesehatan salah satunya kesehatan ibu hamil dan janin yang dikandung. Menurut salah satu hasil riset di Amerika, trimester pertama kehamilan merupakan fase pembentukan sistem saraf pusat janin, termasuk

otak dan sumsum tulang belakang. Pada masa kehamilan, kebutuhan tubuh akan asam folat meningkat. Hal ini karena asam folat berguna dalam proses metabolisme tubuh, produksi heme untuk menghasilkan hemoglobin

Kekurangan (*deficiency*) asam folat selama kehamilan dapat menyebabkan janin mengalami *anencephaly* (otak janin tidak terbentuk) dan *spina bifida*, suatu *Neural Tube Defects* (NTDs) yaitu adanya celah pada tulang belakang karena gagal tertutupnya tabung saraf tulang belakang pada hari ke-38 pasca konsepsi (pembuahan). Resiko NTDs dapat dikurangi hingga 80 % dengan konsumsi asam folat yang cukup sebelum dan selama kehamilan.

Asam folat juga membantu dalam pembentukan sel-sel otak bayi. Asupan asam folat yang tidak cukup bisa menyebabkan cacat bawaan pada janin, anak menderita keterbelakangan mental, ukuran otak kecil, atau meninggal sesaat setelah dilahirkan. Asam folat juga mampu menjaga sel-sel darah dalam tubuh kita tetap sehat, dan apabila kekurangan asam folat dapat menyebabkan anemia megaloblastik (kekurangan sel-sel darah merah berukuran besar). Konsumsi asam folat selama 12 minggu pertama kehamilan juga mampu menurunkan kadar homocystein. Ini sangat berguna untuk mencegah terjadinya *pre-eclampsia*. Menurunnya kadar *homocystein* juga bisa mencegah penyakit jantung dan pembuluh darah.



Gambar 2.6 Struktur Kimia Asam Folat

Alasan lain mengapa asam folat digunakan sebagai ligan pada proses *multiple ligand docking* karena struktur kimia asam folat yang cukup besar dan mempunyai banyak gugus polar. Asam folat merupakan salah satu vitamin yang bersifat polar

dan larut dalam air. Banyaknya gugus polar pada struktur kimia asam folat diharapkan dapat meningkatkan jumlah ikatan hidrogen dengan sisi aktif dari protein *M2 channel*. Pada proses *multiple ligand docking* akan dilihat pengaruh asam folat terhadap kandidat ligan *adamantane-based drugs* yang dirancang pada penelitian ini. Apakah dengan adanya asam folat akan mempengaruhi interaksi antara kandidat ligan *adamantane-based drugs* dengan sisi aktif protein *M2 channel*. Dalam hal ini interaksi tersebut berupa kontak residu dan ikatan hidrogen yang terjadi antara kandidat ligan dengan sisi aktif protein *M2 channel*.

2.4 Bioinformatika

Bioinformatika adalah aplikasi alat komputasi dan analisis untuk mengintegrasikan data-data biologi. Merupakan pengkombinasian berbagai disiplin ilmu termasuk ilmul komputer, matematika, fisika, biologi dan ilmu kedokteran yang saling menunjang dan bermanfaat satu sama lain (Utama, 2003)

Bioinformatika berperan dalam identifikasi dan klasifikasi virus dengan adanya *database* seperti GenBank yang didirikan oleh *National Center of Biotechnology Information* (NCBI) bersama dengan *DNA Data Bank of Japan* (DDBJ) dan *European Bioinformatics Institute* (EBI) (Baxevanis dan Oullette, 2005). *Software* untuk menganalisis kemiripan sekuen genom virus, seperti *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) merupakan program penelusuran basis data sekuen untuk mencari sekuen asam nukleat maupun protein yang mirip dengan sekuen tertentu yang dimilikinya. Bioinformatika berfungsi untuk menganalisis posisi sejauh mana perbedaan suatu virus dengan virus lainnya menggunakan ClustalW.

Bioinformatika, khususnya pada bidang biologi molekuler, membuka sudut pandang baru dalam menyelesaikan persoalan biologi molekuler (Baxevanis dan Oullette, 2005).

2.5 Database

Database merupakan sekumpulan data sekuen DNA atau protein diperoleh melalui percobaan laboratorium yang disimpan dalam file komputer. Setiap file suatu

sekuen berisi informasi mengenai asal organisme, nama sekuen, dan juga nomor akses yang digunakan untuk mengidentifikasi sekuen tersebut (Mount, 2004). *GenBank FlatFile Format* (GBFF) dan FASTA merupakan format umum digunakan dalam *database* bioinformatika. Tempat menyimpan serta mengelola *database* sekuen DNA suatu gen dan ekspresi asam aminonya disebut *GenBank*. Sekuen DNA dalam *database* diperoleh dari berbagai penelitian.

2.6 Influenza Virus Resource (IVR-NCBI)

Server Influenza Virus Resource (IVR) yang terintegrasi dalam NCBI menyimpan serta mendistribusikan data virus influenza dari *Influenza Genome Sequencing Project* dan *GenBank*.

NCBI didirikan oleh *U.S National Library of Medicine* dan *National Institute of Health* sejak 1988. NCBI merupakan *database* informasi biologi molekuler khususnya terkait kesehatan manusia dan penyakit, selain analisis data *genome*, serta menyimpan dan mendistribusikan informasi biomedis.

2.7 Multiple Sequence Alignment

Multiple sequence alignment merupakan metode penjajaran lebih dari dua sekuens DNA atau asam amino menggunakan algoritma tertentu dengan bantuan komputer, sehingga didapatkan area yang memiliki urutan relatif identik satu sama lain. Metode *alignment* berfungsi mencari kemiripan, konservatifitas, dan homologi antar sekuens nukleotida atau protein didasarkan atas prinsip kesamaan struktural, fungsional, dan sekuen (Claverie dan Notredame, 2003).

2.8 Conserved Region

Conserved region menunjukkan sekuens yang tidak berubah selama proses evolusi, karena sekuens tersebut berperan penting dalam aktivitas biologis makhluk hidup. Walaupun demikian, tidak tertutup kemungkinan bahwa *conserved region* terbentuk dari sekuens nukleotida non-fungsional sehingga menyandakan sekuen tidak berfungsi penting pada protein (Baxevanis dan Oullette, 2005).

2.9 Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank (PDB) adalah sekumpulan file struktur makromolekul. Penentuan struktur molekul protein yang ada pada file PDB umumnya didapatkan dengan menggunakan data eksperimen kristalografi sinar-x atau spektroskopi *nuclear magnetic resonance* (NMR), kemudian dibantu dengan berbagai program komputer untuk membuat model molekul yang paling sesuai dengan data eksperimen (Baxevania dan Oullette, 2005; Schmidt, 2002).

2.10 Homology Modeling

Homology modeling atau *comparative modeling* merupakan teknik untuk memprediksi struktur tiga dimensi protein berdasarkan sekuen asam aminonya. Prediksi struktur tiga dimensi suatu sekuen protein (disebut sebagai protein target) berdasarkan *alignment* terhadap satu atau lebih protein yang strukturnya telah diketahui secara eksperimen menggunakan kristalografi sinar-x dan spektroskopi *nuclear magnetic resonance* (NMR) yang disebut sebagai protein template. Kualitas model tergantung dari tingkat kesamaan antara sekuen protein target dan sekuen protein template. Semakin besar tingkat kesamaan antara sekuen protein target dan sekuen protein template, maka model yang dihasilkan akan semakin baik (Baxevanis dan Oullette, 2005).

Salah satu server yang digunakan untuk *homology modeling* adalah SwissModel. Secara umum, pada server SwissModel terdapat dua metode untuk memprediksi struktur 3D protein, yaitu *First Approach Mode* dan *Optimize Mode*.

Prediksi struktur tersier dengan *First Approach Mode* dilakukan dengan *submit* secara langsung sekuen protein yang akan dimodelkan (target) ke server SwissModel dalam format FASTA. *Homology modeling* dengan *First Approach Mode* akan melakukan *alignment* otomatis terhadap sekuen *template* dan sekuen target.

Prediksi struktur tersier dengan *Optimize Mode* dilakukan dengan bantuan software *DeepView/Swiss-Pdb Viewer*. Struktur protein yang akan dimodelkan tidak dimasukkan melalui *web interface* namun dimasukkan sebagai *modeling-project* dari

software DeepView/SwissPdbViewer. *Optimize mode* memberikan kesempatan untuk memperbaiki *alignment* terlebih dahulu sebelum dimasukkan ke *server* SwissModel. Pengguna *server* dapat melakukan koreksi hasil pemodelan sekuen dari *software DeepView/Swiss-PdbViewer* untuk kemudian dioptimasi menggunakan *Optimize Mode*.

2.11 Drug Design dan Drug Development

Drug design adalah suatu metode perancangan obat yang didasarkan pada analisis biologis dan fisik dari targetnya. Targetnya merupakan molekul-molekul atau bagian dari makro molekulnya yang berperan vital di dalam proses metabolik dari kondisi patologis seseorang akibat penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen. Umumnya obat ini dirancang untuk menginhibisi atau menghentikan makromolekul tersebut dengan cara membentuk ikatan terhadap sisi aktif dari molekul-molekul tersebut sehingga molekul obat berperan sebagai inhibitor. Hal yang harus dipertimbangkan di dalam merancang inhibitor sebagai obat, antara lain adalah spesifitas dan potensi inhibisinya.

Perancangan obat dapat dilakukan secara komputasi (*in silico*). Sebelum teknologi informasi berkembang pesat, metode yang digunakan untuk menemukan inhibitor yang tepat adalah dengan melakukan *screening* berbagai komponen, setelah itu dilakukan pengujian kepada enzim target secara *trial-and-error*. Tetapi kini, dengan mengetahui sisi aktif dan struktur tiga dimensi enzim target, secara *in silico* dapat diprediksi molekul yang dapat berperan sebagai inhibitor sehingga proses *screening* dan pengujian secara eksperimental menjadi lebih rasional dan efisien.

Drug development merupakan suatu proses panjang di dalam penentuan, perancangan, pembuatan, dan penjualan suatu obat. Proses ini termasuk di dalamnya adalah proses penelitian pra-klinis yakni pengujian terhadap mikroorganisme atau hewan dan proses percobaan klinis terhadap manusia. Suatu proses pembuatan obat hingga obat tersebut dapat diproduksi membutuhkan banyak biaya dan waktu.

2.12 Molecular Modelling

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 dengan teknik komputasional untuk menirukan dan memodelkan perilaku molekul sehingga dapat digunakan untuk mempelajari sistem molekuler tertentu (Leach, 2001). Salah satu kunci utama dari *molecular modeling* adalah penghitungan energi konformasi dan interaksi. Energi ini dapat dihitung dengan berbagai metode mulai dari penghitungan mekanika kuantum hingga fungsi empiris energi (Teodoro, *et al.*, 2001).

Salah satu aplikasi dari *molecular modeling* adalah *molecular docking*, yang dalam kaitannya dengan *docking*, evaluasi energi dapat diselesaikan dengan bantuan fungsi *scoring*. Berbagai fungsi *scoring* yang umum biasanya berdasarkan pada *forcefield* yang dirancang untuk mensimulasikan fungsi dari protein. *Forcefield* merupakan fungsi empiris energi potensial permukaan dari suatu protein. *Forcefield* ini didapatkan dengan mengembangkan model melalui kombinasi antara bentuk ikatan (jarak ikatan, sudut ikatan, sudut torsi) dan bentuk tanpa ikatan (van der waals dan elektrostatik) (Teodoro, *et al.*, 2001).

2.13 Molecular Docking

Molecular docking merupakan suatu proses komputasi dalam mencari sebuah ligan yang dapat terikat baik secara geometris dan energisitas terhadap *binding site* dari sebuah protein (Teodoro, *et al.*, 2001). *Molecular docking* bertujuan untuk memprediksikan struktur dari kompleks intermolekul yang terbentuk antara dua atau lebih konstituen molekul.

Saat ini *molecular docking* banyak diaplikasikan di dalam *drug design* untuk memprediksikan orientasi ikatan antara kandidat molekul obat dengan protein target sehingga dapat diketahui afinitas dari molekul obat tersebut. Selama ini simulasi

docking hanya melibatkan satu ligan selama proses *docking*. Namun, dalam kenyataannya dalam proses pengenalan molekuler selalu melibatkan lebih dari satu spesies molekuler. Pengenalan proses molekuler yang mendekati kenyataan dapat dilakukan dengan metode *multiple ligand docking* (Li, et. al., 2010). Terdapat dua aspek penting di dalam *molecular docking*, yaitu *posing* dan *scoring*. *Posing* merupakan proses di dalam menentukan konformasi dan orientasi ligan dapat tepat berikatan dengan sisi aktif enzim. Proses ini merupakan prosedur yang dapat memberikan beberapa alternatif hasil. Sedangkan *scoring* merupakan nilai dari posisi yang terukur pada saat ligan tepat berikatan dengan sisi aktif enzim. Proses *scoring* selama fase posisi biasanya melibatkan perhitungan energi. Selain itu terdapat proses *re-scoring* selanjutnya dapat digunakan untuk mengestimasi secara lebih akurat energi bebas ikatan.

2.14 Molecular Dynamic

Molecular dynamic merupakan tahapan lebih lanjut dari pendekatan *molecular mechanic* dan didasari dari ide bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak. Simulasi *molecular dynamic* menyediakan pendekatan yang baik untuk menentukan konformasi molekul terbaik. Hal ini didapatkan dengan melakukan simulasi dari pergerakan dinamik suatu molekul yang bervibrasi dan berotasi.

Teknik dari *molecular dynamic* ini telah digunakan untuk melihat struktur tiga dimensi dari peptida dan protein kecil. Sebagai tambahan, data struktur, dinamika, dan termodinamika dari *molecular dynamic* telah disediakan untuk melihat ke dalam fungsi hubungan antara afinitas ikatan, mobilitas, dan stabilitas dari protein, asam nukleat, dan makromolekul lainnya.

Simulasi *molecular dynamic* dapat digunakan untuk menentukan konformasi pada energi rendah. Simulasi ini dapat berjalan dengan temperatur yang berbeda-beda untuk mendapatkan konformasi yang berbeda untuk setiap temperatur.

Secara umum, simulasi *molecular dynamic* didasarkan pada integrasi *numeric* terhadap persamaan Newton tentang gerak ($F=ma$). Gaya interaksi antar atom dalam

simulasi *molecular dynamic* hanya bergantung pada posisi atom dan tidak bergantung pada kecepatan yang diekspresikan sebagai gradien dari energi potensial.

Proses pelarutan biomolekul yang akan disimulasikan bertujuan agar proses simulasi mendekati sistem nyata. Dua jenis sistem solvasi yang biasa dipergunakan pada simulasi *molecular dynamic*, yaitu sistem implisit dan eksplisit (Becker, *et al.*, 2001). Pada sistem implisit, molekul pelarut hanya berperan sebagai medium dan tidak terlalu terlibat di dalam suatu proses simulasi. Pada sistem ini pengaruh pelarut dimodelkan dengan menggunakan pelarut kontinyu. Posisi pelarut digantikan dengan suatu tetapan dielektrik kontinyu. Sedangkan pada sistem solvasi eksplisit, molekul protein secara nyata dikelilingi oleh molekul air. Untuk mensimulasikan keadaan tersebut, proses simulasi melibatkan jumlah atom yang tidak sedikit setidaknya sekitar 10^3 - 10^5 atom bahkan lebih.

2.15 Parameter Simulasi *Molecular Dynamic*

2.15.1 *Forcefield*

Forcefield merupakan suatu rangkaian persamaan dan parameter yang menggambarkan potensial permukaan dari suatu molekul. *Forcefield* atau fungsi energi potensial menyediakan hubungan yang baik antara keakuratan dengan komputasi. Kemampuan *forcefield* adalah untuk menghasilkan kembali sifat fisik yang dapat diukur dengan hasil eksperimen yang mencakup data struktural yang diperoleh dari *x-ray crystallography* dan NMR, data dinamis dan yang diperoleh dari spektroskopi neutron hamburan inelastis dan data termodinamika.

2.15.2 *Ensemble*

Ensemble adalah koleksi dari keadaan sistem yang mungkin yang memiliki keadaan mikroskopis berbeda tetapi memiliki keadaan makroskopis sama. Contohnya adalah sistem dengan konfigurasi posisi atau momentum yang berbeda namun memiliki temperatur yang sama (Witoelar, 2002). Terdapat 4 jenis *ensemble*, yaitu :

1. *Microcanonical Ensemble* (NVE)

Merupakan *ensemble* yang memiliki karakteristik jumlah molekul N dan volume V konstan serta energi E konstan. *Ensemble* ini diperoleh dari sistem terisolasi sehingga tidak ada interaksi sistem dengan lingkungan. Dengan demikian energi tidak dapat keluar dan masuk sistem sehingga energi total E memiliki harga yang konstan (Sofyan, 2007).

2. *Canonical Ensemble* (NVT)

Sistem diisolasi dari perubahan mol (N), volum, (V), dan juga temperatur (T). Jenis ini biasa disebut dengan *constant temperature molecular dynamic* (CTMD). Terjadi perubahan energi secara eksotermis mau pun endotermis dengan suhu yang dijaga menggunakan suatu *thermostat*.

3. *Isothermal-Isobaric Ensemble* (NPT)

Sistem diisolasi dari perubahan mol (N), tekanan, (P), dan temperatur (T). Penggunaan desain ini tidak hanya membutuhkan suatu *thermostat*, tetapi juga suatu *barostat* (menjaga agar tekanan selalu tetap). Kondisi ini lebih menyerupai kondisi yang sering digunakan di dalam eksperimen laboratorium.

4. *Generalized Ensemble*

Jenis *ensemble* ini diatur untuk memprediksi pergerakan lambat karena adanya ketidakaturan perputaran (*spin*) dalam sistem. Biasa disebut juga dengan *parallel tempering*. Formulasi *molecular dynamic* ini digunakan untuk mengkaji replika sistem yang bekerja pada perubahan temperatur tertentu.

2.16 Tahapan Simulasi *Molecular Dynamic*

Metode *molecular dynamic* mengkomputasi *phase space trajectory* dari suatu koleksi molekul yang secara individu mengikuti hukum klasik dari pergerakan (Nurbaiti, 2009). Simulasi komputer dari sistem molekuler dapat dibagi menjadi tiga tahapan, yaitu (1) tahap inialisasi, terdiri atas penentuan sistem unit, algoritma dan parameter simulasi dan inialisasi molekul-molekul, (2) tahap ekuilibrasi, diperlukan agar keadaan awal simulasi tidak dominan mempengaruhi analisa dari simulasi, (3)

tahap produksi adalah tahap utama dalam simulasi *molecular dynamic*. Dalam kondisi tertentu bagian ekuilibrasi sudah termasuk ke dalam tahap produksi.

2.17 Kombinasi Simulasi *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamic*

Molecular docking serta simulasi *molecular dynamic* merupakan aplikasi dari *molecular modeling*. *Molecular docking* digunakan untuk tahapan *fast screening* dalam desain obat. Simulasi *molecular dynamic* dapat menjadi alternatif untuk menyempurnakan struktur kompleks hasil *docking*. Simulasi *molecular dynamic* menggabungkan fleksibilitas dari reseptor dan ligan, meningkatkan interaksi dan meningkatkan kelengkapan antara ligan dan reseptor.

Perubahan dari kompleks selama simulasi merupakan indikasi stabilitas dan ketepatan kompleks ligan-enzim. Struktur hasil *docking* yang kurang tepat menghasilkan *trajectory* yang tidak stabil, menyebabkan gangguan pada kompleks. Selain itu, pada simulasi *molecular dynamic* memiliki kemampuan untuk secara eksplisit memasukkan molekul pelarut dan interaksinya ke dalam sistem *docking* sehingga dapat memahami peranan air dan efeknya pada kestabilan kompleks protein-ligan. Oleh karena itu kombinasi dari kedua metode, yaitu *molecular docking* dan simulasi *molecular dynamic* merupakan kombinasi yang sangat penting.

2.18 *Molecular Operating Environment* (MOE)

Molecular operating environment (MOE) merupakan suatu sistem *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.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Persiapan Protein M2 Channel Influenza A (H1N1)

3.1.1 Pencarian Sekuen Data M2 Channel Virus Influenza A (H1N1)

Sekuen *M2 channel* virus influenza A sub tipe H1N1 dapat diunduh dari *database* yang ada di NCBI (*National Center of Biotechnology Information*) melalui situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/> dengan menggunakan perangkat komputer yang terhubung dengan koneksi internet. Sistem operasi yang digunakan adalah *Microsoft Windows 7* dengan *browser Mozilla Firefox 2.0*.

3.1.2 *Multiple Sequence Alignment*

Pencarian sekuen protein *M2 channel* H1N1 2009 dilakukan pada NCBI *database*, dan difokuskan pada seluruh sekuen protein yang ada pada *database* NCBI. Sekuen tersebut dilakukan *multiple sequence alignment* dengan menggunakan program *online*, yaitu ClustalW2 (www.ebi.ac.uk) untuk melihat *conserve region*.

3.1.3 *Homology modeling dan Identifikasi Template*

Hasil dari *multiple sequence alignment* selanjutnya dilakukan *homology modeling*. *Homology modeling* dilakukan dengan menggunakan Swiss-Model Workspace, sehingga didapatkan *template* protein 3D dari *M2 channel* yang sesuai dan mirip. Setelah itu dilakukan pencarian protein 3D tersebut pada *Protein Data Bank* (PDB) melalui alamat situs <http://www.rscb.org/pdb/> dengan menggunakan perangkat komputer yang terhubung dengan internet. Sistem operasi yang digunakan adalah *Microsoft Windows 7* dengan *browser Mozilla Firefox 2.0*.

3.1.4 Visualisasi Sisi Aktif *M2 Channel*

Struktur tiga dimensi dan sisi aktif *M2 channel* divisualisasikan dengan *software* MOE 2008.10. Input yang dimasukkan adalah data *M2 channel* dalam format *pdb*, kemudian diubah dalam format *moe*.

3.1.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi *M2 channel*

Proses optimasi geometri dan minimisasi energi *M2 channel* dilakukan dengan diawali penghilangan molekul air. Lalu selanjutnya dilakukan protonasi dengan *protonate3D*. Kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen pada struktur protein dengan *hydrogen fix* dan pengaturan muatan parsial protein menggunakan *partial charge*, dengan parameter *method* yang digunakan adalah *current force field*. Selanjutnya dilakukan minimisasi energi dengan *force field* MMF94x, solvasi yang digunakan selama proses optimasi adalah *gas phase*, dan RMS gradient 0.05 kcal/Å mol. Parameter yang lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format *moe*.

3.2 Persiapan Ligan

3.2.1 Penentuan Ligan sebagai Inhibitor

Penentuan ligan pada *M2 channel* dilakukan dengan cara memodifikasi gugus aktif dari amantadine dan senyawa turunan amantadine. Gugus aktif dipilih berdasarkan pada inhibitor *M2 channel* yang telah disintesis pada penelitian sebelumnya (Balannik, et al, 2009). Amantadine dan Rimantadine digunakan sebagai ligan pembanding.

3.2.2 Perancangan Struktur Tiga Dimensi Ligan

Ligan yang telah dirancang lalu dimodelkan ke dalam struktur tiga dimensi. Pemodelan ini dilakukan dengan menggunakan *software* ACDlabs. Hasil perancangan ligan dalam bentuk tiga dimensi kemudian disimpan dalam format MDL Molfile. Format penyimpanan ligan kemudian dirubah menjadi MDL Mol dengan menggunakan *software* Vega ZZ. Dalam penyimpanan data dilakukan pada *software* MOE 2008.10 dengan memasukkan semua rancangan ligan ke dalam *MOE database viewer (dv)* dengan format *mdb*.

3.2.3 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan

Optimasi ligan dilakukan pada MOE *database viewer (dv)* dengan format *mdb*. Proses optimasi diawali dengan melakukan *wash* untuk seluruh ligan. Kemudian dilakukan pengaturan muatan parsial ligan menggunakan *partial charge*, dengan parameter *method* yang digunakan adalah MMFF94x. Solvasi yang digunakan selama proses optimasi ligan adalah dalam bentuk *gas phase*. Lalu selanjutnya dilakukan proses minimisasi energi dengan RMS gradient 0.001 kcal/Å mol yang dilakukan pada ligan. Parameter yang lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format *mdb*.

3.3 Molecular Docking

Proses *docking* dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 program MOE-*dock*. *Placement method* yang digunakan adalah *triangle matcher* dengan banyaknya jumlah putaran 2500000. Fungsi *scoring* yang digunakan adalah London dG dengan menampilkan data terbaik sebesar 100. Selanjutnya dari 100 tampilan data terbaik tersebut dilakukan pengukuran ulang (*refinement*) dengan menggunakan *refinement force field* dengan konfigurasi ukuran pengulangan populasi sebesar 1000 sesuai dengan *default* MOE. Tampilan hasil keseluruhan proses *docking* yang dipilih adalah satu data terbaik. Parameter lainnya sesuai dengan *default* dari MOE dan *file output* dalam format *mdb*. Simulasi *docking* dengan menggunakan sistem operasi *Microsoft Windows 7*.

3.4 Analisis Molecular Docking

Kontak residu kompleks ligan-enzim dan ikatan hidrogen hasil *docking* diidentifikasi dan kemudian dilakukan visualisasi dengan menggunakan perangkat lunak MOE 2008.10 dengan program *ligand interaction*. Format *file input* yang digunakan adalah format *moe*. Nilai energi bebas ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$) yang dimiliki tiap ligan tertulis dengan symbol S pada tabel data hasil *docking*. Format data energi bebas ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$) dalam bentuk format *mdb*.

3.5 Simulasi Dinamika Molekul (*Molecular Dynamic Simulation*)

Pada persiapan simulasi dinamika molekul dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi struktur tiga dimensi pada kompleks protein M2 *channel* dan ligan dengan menggunakan *software MOE 2008.10* yang dilakukan pada *single computer Intel Dual Core*. Optimasi geometri *partial charge* kompleks enzim-ligan dilakukan dengan parameter *method* yang digunakan adalah *current forcefield*. Selanjutnya dilakukan minimisasi energi dengan *force field MMFF94x*.

Proses simulasi dinamika molekul terhadap kompleks protein-ligan, dengan ligan standar amantadine dan rimantadine, ligan AM L6 R6, ligan T L6 R12 dan ligan T R6 L6 dengan *software MOE 2008.10* program *MOE-dynamic*. Parameter yang digunakan yaitu *ensemble NVT* (N: jumlah atom; V: volume; T: temperatur) dengan algoritma NPA. *Forcefield* yang digunakan adalah MMFF94.

3.5.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K

Dilakukan simulasi dinamika molekul pada protein dan kompleks ligan-protein dengan suhu 300 K dengan waktu simulasi utama selama 5 nano detik. Inhibitor yang dimaksud adalah ketiga kandidat ligan terbaik. Tahapan selanjutnya dilakukan *cooling* selama 20 piko detik hingga suhu mencapai 1 K. Hasil *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 piko detik. Parameter yang lainnya dilakukan sesuai dengan default *MOE-dynamic*.

3.5.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K

Simulasi dinamika molekul pada protein dan kompleks ligan-protein dilakukan pada suhu 312 K dengan *heating* dari suhu 300 K hingga 312 K dilakukan selama 20 piko detik. Simulasi utama dilakukan selama 5 nano detik, tahapan *cooling* dilakukan selama 20 piko detik hingga suhu mencapai 1 K. Hasil *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 piko detik. Parameter yang lainnya dilakukan sesuai dengan *default MOE-dynamic*. Simulasi dinamika molekul ini dilakukan dengan perangkat computer yang menggunakan sistem operasi *Microsoft Windows 7* dengan Intel Pentium Dual-Core.

3.6 Analisis Simulasi Dinamika Molekul

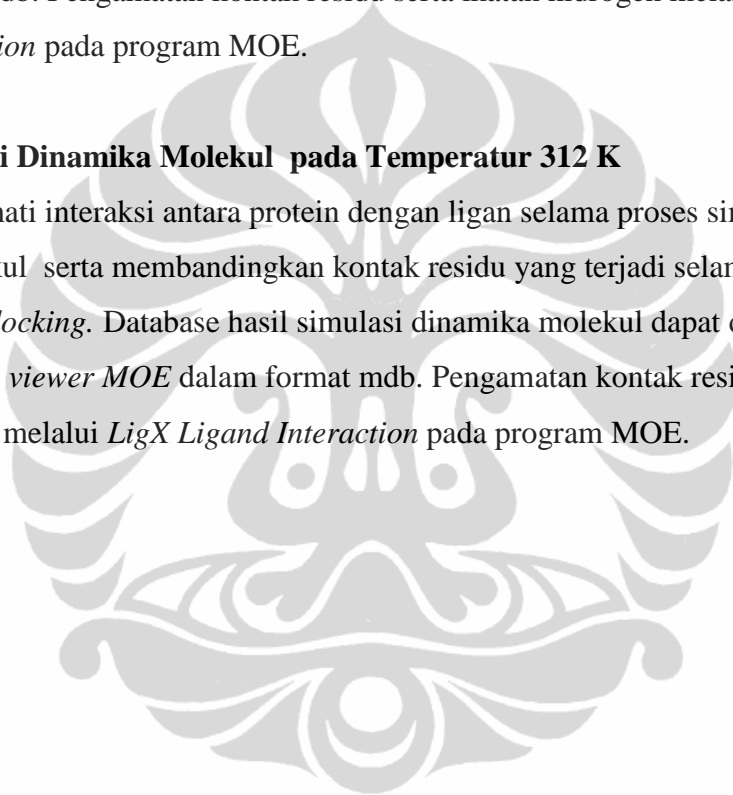
3.6.1 Interaksi Ligan

3.6.1.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K

Hasil kalkulasi dinamika molekul dilihat pada *output database viewer MOE* dalam format mdb. Kemudian dapat diamati interaksi antara protein dengan ligan selama proses *molecular dynamic* dapat dilihat pada *output database viewer MOE* dalam format mdb. Pengamatan kontak residu serta ikatan hidrogen melalui *LigX Ligand Interaction* pada program MOE.

3.6.1.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K

Mengamati interaksi antara protein dengan ligan selama proses simulasi dinamika molekul serta membandingkan kontak residu yang terjadi selama simulasi dengan proses *docking*. Database hasil simulasi dinamika molekul dapat dilihat pada *output database viewer MOE* dalam format mdb. Pengamatan kontak residu serta ikatan hidrogen melalui *LigX Ligand Interaction* pada program MOE.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Persiapan Protein *M2 Channel* Influenza A (H1N1)

4.1.1 Pencarian Sekuen Data *M2 Channel* Virus Influenza A (H1N1)

Sekuen *M2 channel* diunduh dari NCBI melalui situs <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/flu/> (**Lampiran 2**) dengan menggunakan perangkat komputer yang terhubung dengan *internet* dan sistem operasi yang digunakan adalah *Microsoft Windows 7* dengan *browser Mozilla Firefox 2.0*. Data sekuen yang digunakan adalah data dari 1 Juni 2009 sampai dengan 30 Juni 2010. Dari pencarian sekuen dihasilkan 1203 sekuen *full-length* dari 67 sekuen setelah adanya *colapsing* (**Lampiran 3**). Hasil pencarian sekuen neuraminidase Influenza A (H1N1) virus sebagaimana pada Lampiran .

4.1.2 *Multiple Sequence Alignment*

Pensejajaran sekuen dilakukan dengan menggunakan program Clustal W2 yang dapat diakses melalui <http://www.ebi.ac.uk/inc/head>. Data hasil seleksi dimasukkan sebagai input pensejajaran sekuen, sebagaimana dalam **Lampiran 4**. Pensejajaran sekuen digunakan untuk melihat perbedaan sekuen protein dan untuk menentukan satu perwakilan protein *M2 channel* yang akan dijadikan target.

Sekuen *M2 channel* yang dipilih >gi|294862152|gb|ACU00946.2| matrix protein 2 [Influenza A virus (A/Denmark/524/2009(H1N1))

Data NCBI menyebutkan bahwa sekuen >gi|294862152|gb|ACU00946.2| (**Lampiran 7**) merupakan sekuen yang diisolasi dari manusia, berjenis kelamin laki-laki dan berusia 22 tahun berasal dari Denmark. Sekuen ini disubmit pada tanggal 19 April 2010 oleh *WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK*.

4.1.3 Homology modeling dan Identifikasi Template

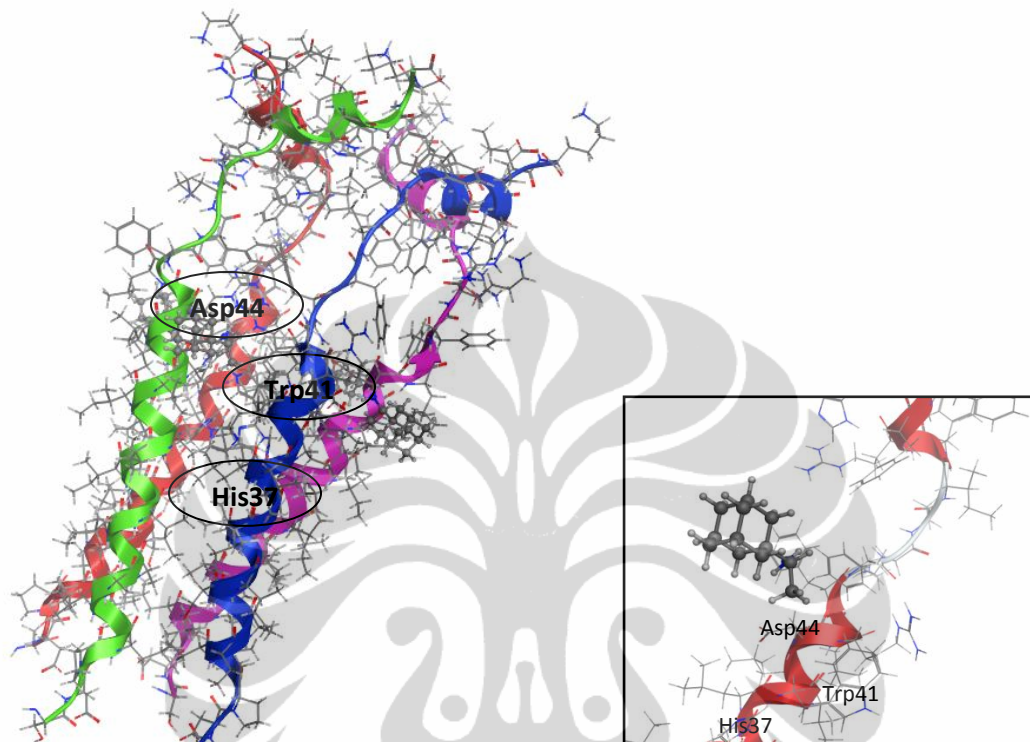
Dari hasil pensejajaran, sekuen Influenza A (H1N1) virus (A/Denmark/524/2009(H1N1)) dijadikan target untuk penentuan *template* struktur tiga dimensi *M2 channel* Influenza A (H1N1) . Penentuan *template* struktur dimensi dari *M2 channel* virus (A/Denmark/524/2009(H1N1)) dengan menggunakan Swiss Model yang dapat diakses melalui <http://swissmodel.expasy.org/SWISS-MODEL.html>, sebagaimana dalam **Lampiran 8**. Hasil Swiss Model menunjukkan bahwa *M2 channel* (A/Denmark/524/2009(H1N1)) memiliki kesamaan 81,579% dengan 2RLF rantai D (PDB Code) yang dimodelkan dari residu 23 sampai dengan residu 60, hasil *homology modeling* dapat dilihat pada **Lampiran 9**.

4.1.4 Visualisasi Sisi Aktif M2 Channel

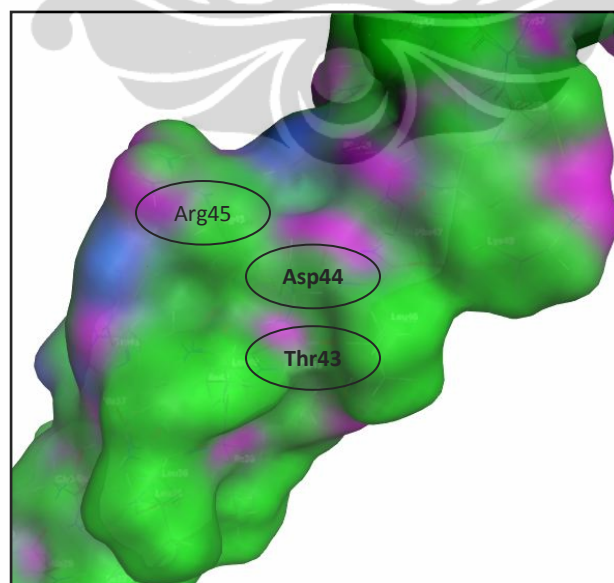
Visualisasi struktur protein *M2 channel* dilakukan untuk melihat posisi residu-residu yang memiliki fungsi penting dan akan digunakan untuk proses docking. Berdasarkan publikasi dari Du et al pada tahun 2010, diketahui bahwa aktivitas protein *M2 channel* ditentukan oleh tiga residu penting yaitu His37, Trp41 dan Asp44 seperti yang terlihat pada **Gambar 4.1**. Ketiga residu tersebut memiliki posisi yang tetap (*highly conserved*) dalam *M2 channel* virus influenza A. Sementara itu tiga residu Thr43, Asp44 dan Arg45 merupakan *binding sites* yang paling mungkin untuk inhibitor (Du et al., 2010), seperti yang terlihat pada **Gambar 4.2**.

Dalam struktur tersier protein atau enzim, residu asam amino yang bersifat *hidrofilik* terdapat di bagian *ekterior* (permukaan) sedangkan residu *hidrofobik* umumnya terdapat di bagian *interior* protein (Lehninger, 2004). Sifat hidrofobitas dan *hydrogen bond* dari *M2 channel* virus influenza A (H1N1) ditentukan dengan menggunakan *software MOE 2008.10*. Hasil penentuan hidrofobitas seperti pada **Gambar 4.2**. Residu *M2 channel* pada **Gambar 4.2** divisualisasikan menggunakan program *map* dalam *software MOE 2008.10* dengan menggunakan permukaan (*surface*) *gaussian contact*. Residu yang bersifat *hidrofob* ditunjukkan dengan warna hijau, residu yang memiliki *H bond* berwarna ungu dan residu bersifat *mild polar*

dengan warna biru. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa protein memiliki *binding site* yang spesifik di daerah sisi aktifnya.



Gambar 4.1 Visualisasi Sisi Aktif *M2 channel*



Gambar 4.2 Visualisasi *Binding Sites M2 channel*

4.1.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi *M2 channel*

Proses optimasi geometri dan minimisasi energi dilakukan dengan menggunakan *software MOE 2008.10*. Sebelum proses dijalankan, ada beberapa parameter yang harus dipilih antara lain *force field*, dan *gradient*. Proses dilakukan menggunakan *potential setup* dengan *force field* MMFF9x yang sesuai untuk peptida, protein dan DNA.

Optimasi protein *M2 channel* dengan menggunakan program *protonate3D* dalam *software MOE 2008.10* dilakukan protonasi terhadap protein dengan tujuan untuk mengubah protein menjadi keadaan terprotonasi. Adanya atom hidrogen ini diperlukan dalam proses *molecular mechanics, dynamics*, ataupun dalam perhitungan interaksi elektrostatis. Protonasi menyebabkan posisi atom hidrogen terlihat pada stuktur kristal protein dan keadaan protein akan berubah menjadi dalam keadaan tingkat ionisasi. Kemudian dilakukan penambahan muatan (*partial charge*) dengan menggunakan parameter *method current force field*. Tujuan penambahan muatan parsial ini untuk meyakinkan bahwa muatan protein terprotonasi tepat dengan keadaan alaminya sehingga proses *docking* akan berjalan sesuai dengan keadaan nyata. Perlakuan *hydrogen fix* digunakan untuk memperbaiki struktur molekul apabila terdapat hidrogen yang hilang.

Proses selanjutnya minimisasi energi protein (*energy minimize*) dengan menggunakan *software MOE 2008.10*. Pengaturan parameter dilakukan pada *potential setup*. Pada pengaturan parameter ditentukan jenis *force field* yang akan digunakan. *Force field* yang sesuai dengan keadaan sistem adalah MMFF94x (*Merck Molecular Force Field 94x*) dengan jenis solvasi *gas phase* karena dalam tahapan *molecular docking* protein dibuat dalam keadaan *rigid* maka perlu dihilangkan energi solvasinya. Penggunaan *force field* MMFF94x dinilai lebih baik dibandingkan *force field* yang lain karena kepekaannya terhadap optimasi geometri protein (enzim) dengan inhibitor cukup tinggi. Saat ini *force field* MMFF94x sangat banyak digunakan dalam *computational biology* karena keakuratannya dan penggunaannya yang luas (Panigrahi, & Desiraju, 2007).

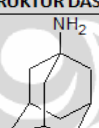
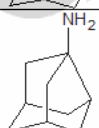
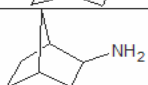
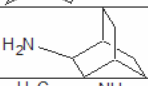
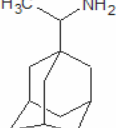
Minimisasi energi dilakukan dengan nilai RMS gradient 0.05 kkal/Å yang sesuai untuk protein. Dilakukan minimisasi energi sehingga dapat menghilangkan interaksi yang tidak disukai (*bad contact*) dari struktur. Algoritma yang digunakan adalah *alpha sphere* yang dapat menyesuaikan molekul kecil sehingga tepat posisi pada makromolekul dan dapat menghitung afinitas pengikatan (Kataoka *et al.*, 2004). Parameter yang lain menggunakan parameter *default MOE*.

4.2 Persiapan Ligan

4.2.1 Penentuan Ligan sebagai Inhibitor

Penentuan ligan pada *M2 channel* dilakukan dengan cara memodifikasi gugus aktif dari amantadine dan senyawa turunan amantadine. Ada tiga senyawa turunan amantadine yang digunakan sebagai struktur dasar dalam proses penentuan ligan (**Tabel 4.1**), sedangkan struktur nomer lima adalah rimantadine yang digunakan sebagai ligan pembanding. Berdasarkan publikasi dari Hu *et al* pada tahun 2009, senyawa turunan amantadine dalam bentuk bisiklik dan trisiklik mempunyai aktivitas inhibisi yang mirip dengan amantadine.

Tabel 4.1 Struktur Dasar Adamantane-Based Drugs

| NOMER | STRUKTUR DASAR |
|-------|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |

Gugus aktif yang digunakan untuk memodifikasi amantadine dan senyawa turunan amantadine dipilih berdasarkan pada inhibitor *M2 channel* yang telah disintesis pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Balannik et al pada tahun 2009. Gugus aktif yang digunakan dapat dilihat pada **Tabel 4.2**. Dari hasil modifikasi gugus aktif dari amantadine diperoleh 1447 kandidat ligan yang akan dilakukan proses *screening* untuk mendapatkan tiga kandidat ligan yang terbaik sebagai inhibitor protein *M2 channel*.

Tabel 4.2 Struktur Gugus Fungsi

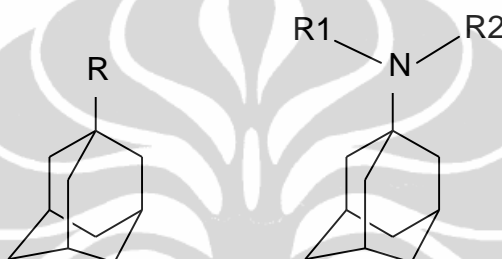
| NOMER | STRUKTUR GUGUS FUNGSI |
|-------|--|
| 1 | $\text{H}_2\text{N}-\text{Cl}$ |
| 2 | $\text{H}_2\text{N}-\text{Cl}-\text{CH}_3$ |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |

4.2.2 Perancangan Struktur Tiga Dimensi Ligan

Desain struktur tiga dimensi modifikasi senyawa turunan amantadine dilakukan dengan menggunakan *ACD Lab*. Desain ini dilakukan untuk mempersiapkan struktur tiga dimensi senyawa turunan amantadine sebagai ligan yang

akan digunakan dalam *molecular docking*. Dengan menggunakan *software ACD lab* dapat menggambarkan posisi gugus senyawa bioaktif sesuai dengan hasil isolasi. Format *ACD Lab* sebagaimana pada **Lampiran 12**.

Visualisasi tiga dimensi senyawa turunan amantadine yang telah dirancang dengan menyimpannya ke bentuk *3D Viewer*. Format penyimpanan rancangan senyawa turunan amantadine dalam bentuk *MDL Molfile*. Agar ligan yang telah dirancang dapat dibaca oleh *software MOE 2008.10*, maka format *MDLmolfile* diubah menjadi format *MDL Mol* menggunakan *software Vegazz*



Gambar 4.3 Struktur Dasar Senyawa Turunan Amantadine

4.2.3 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur Tiga Dimensi Ligan

Ligan yang telah memiliki format *MDL Mol* selanjutnya diimport ke dalam *database viewer (dv) MOE 2008.10* untuk dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi. Optimasi geometri diawali dengan melakukan *wash* yang terdapat pada *database viewer MOE 2008.10* untuk seluruh ligan dengan tujuan untuk memperbaiki posisi atom hidrogen yang terdapat pada ligan dan memperbaiki struktur ligan. Kemudian dilakukan optimasi menggunakan *force field MMFF94x* dan solvasi *gas phase*. Perbaikan atom hidrogen dan *partial charge* dilakukan apabila diperlukan. Proses minimisasi energi pada ligan dilakukan dengan RMS gradient 0,001 kcal/Å dan parameter *method* yang digunakan adalah MMFF94 yang sesuai untuk peptida, protein dan DNA.

4.3 *Molecular Docking*

Molecular docking dirancang untuk mencari konformasi ikatan yang tepat antara ligan dengan reseptor. Pada penelitian ini proses *docking* juga digunakan untuk *screening* dari sejumlah kandidat inhibitor sehingga diperoleh inhibitor terbaik yang dapat terikat secara geometri dan energisitas dengan sisi aktif maupun *binding site* protein (Teodoro et al., 2001) serta potensial untuk dikembangkan sebagai obat.

Pada penelitian ini, proses *docking* dilakukan sebelum proses simulasi dinamika molekul agar ligan dapat berada pada protein dengan konformasi yang paling optimal. *Molecular docking* menggunakan program *dock* yang terdapat pada *software MOE 2008.10*. Proses *docking* dilakukan untuk kelima ligan, yaitu ligan standar amantadine, rimantadine, ligan AM L6 R6, ligan T L6 R12 dan ligan T R6 L6 terhadap sisi aktif protein *M2 channel*. Proses *docking* dilakukan tanpa menentukan sisi aktif tertentu pada reseptor protein *M2 channel* (*blind docking*). Pada proses *docking* protein diberi kondisi yang rigid sedangkan ligan akan dikondisikan pada keadaan yang fleksibel sehingga dapat bebas bergerak maupun berotasi.

Parameter yang diatur dalam proses *docking* meliputi pengaturan fungsi *scoring* menggunakan London dG. Fungsi *scoring* akan mengukur aktifitas biologi berdasarkan ikatan dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan target protein (Nylander, 2007).

Fungsi *scoring* pada *MOE 2008.10* adalah fungsi *scoring force-field based*. Fungsi *scoring* ini biasanya menghitung dua energi, yaitu energi interaksi ligan-reseptor dan energi internal ligan. (Nylander, 2007). Pada proses *scoring* dilakukan *retain* sebanyak 100 dan tanpa duplikasi. *Retain* bertujuan untuk mengatur jumlah konformasi terbaik ligan yang ingin ditampilkan. Parameter lain yang dilakukan dalam proses *docking* dengan menggunakan *software MOE.2008.10* adalah pengaturan *triangle matcher*. *Triangle matcher* merupakan *placement method default* dari MOE yang digunakan untuk menunjukkan gerakan acak (*random*) ligan dalam sisi aktif enzim untuk menghasilkan orientasi ikatan yang optimal. *Triangle matcher* digunakan untuk mengorientasikan ligan pada sisi aktif berdasarkan *charge group* dan *spatial fit* (Cook, et. al.,2009). Selain itu, *placement method triangle matcher*

lebih baik dibandingkan dengan *alpha matcher* karena dapat menghasilkan pose yang lebih sistematis dan akurat (Manavalan, et. al., 2010). Pada *triangle matcher* digunakan pose sebanyak 2.500.000 yang dapat menggambarkan jumlah maksimum evaluasi pose konformasi ligan dengan sisi aktif enzim.

Tahapan *refinement* digunakan untuk melakukan perbaikan lebih lanjut. *Refinement* yang dilakukan menggunakan *force field* dengan alasan hasil yang diperoleh akan lebih akurat bila dibandingkan dengan *GridMin* yang menggunakan kalkulasi elektrostatik pada proses minimisasi (MOE, 2008). Selanjutnya dilakukan *retain* (tampilan) terakhir hasil *refinement* sebanyak satu sehingga diperoleh hanya satu konformasi yang paling optimal dari tiap ligan

4.4 Analisis Molecular Docking

4.4.1 Analisis Docking Tiga Ligan Terbaik

Proses *docking* akan menghasilkan tiga hal, pertama yaitu orientasi dan posisi yang dihasilkan suatu ligan sebagai inhibitor terhadap enzim. Kemudian yang kedua dapat mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas terhadap protein dari *database* senyawa yang tersedia serta yang ketiga merupakan salah satu cara yang dapat memprediksi apakah suatu molekul memiliki afinitas terhadap enzim yang dimaksud. Ketiga hal tersebut berupa fungsi *scoring* yang diestimasi sebagai nilai energi bebas pengikatan $\Delta G_{binding}$ dalam Kcal/mol (dituliskan pada data *docking* sebagai S).

Hasil *docking* menunjukkan bahwa dari 1447 senyawa kandidat ligan diperoleh tiga ligan terbaik yang mampu menginhibisi *M2 channel* dan memiliki energi gibbs ($\Delta G_{binding}$) rendah (**Lampiran 13**). Hasil *docking* tiga ligan terbaik dan standar sebagaimana **Tabel 4.3**.

Tabel 4.3 Hasil docking tiga ligan terbaik dan standar dengan M2 channel

| | mol | mseq | S | E_conf | E_place | E_score1 | E_refine | E_score2 |
|---|-----------------|------|---------|--------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | AM-L6-R6.mol | 1 | -6.6766 | 0.8025 | -46.1135 | -6.9639 | -9.8479 | -6.6766 |
| 2 | T-L6-R12.mol | 3 | -5.7709 | 2.6000 | -27.3326 | -6.8551 | -4.7808 | -5.7709 |
| 3 | T-R6-L6.mol | 2 | -4.9738 | 2.0000 | -54.7478 | -6.9794 | -6.6271 | -4.9738 |
| 4 | rimantadine.mol | 5 | -4.1198 | 0.0000 | -31.1583 | -4.9742 | -8.2649 | -4.1198 |
| 5 | amantadine.mol | 4 | -3.9574 | 0.0000 | -36.5087 | -4.8705 | -5.4396 | -3.9574 |

Kestabilan dan kekuatan interaksi nonkovalen pada kompleks protein-ligan dapat dilihat dari besarnya energi ikatan yang terbentuk. Energi ikatan berasal dari energi bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks protein-ligan terbentuk. Dari **Tabel 4.3** ketiga ligan memiliki nilai S atau $\Delta G_{binding}$ lebih rendah dari standar amantadine dan rimantadine. Tiga struktur ligan terbaik seperti pada **Lampiran 19**.

4.4.2 Penentuan Nilai Log P dan Berat Molekul Ligan

Menurut *Lipinsky's Rule of Five*, rancangan drug yang baik antara lain memiliki berat molekul sekitar 500 g/mol, mempunyai kemampuan H-donor < 5, mempunyai kemampuan H-acceptor < 10, serta memiliki nilai log P < 5.

Tabel 4.4. Spesifikasi Tiga Ligan Terbaik

| Ligan | H donor | H acceptor | log P | Mr |
|----------|---------|------------|-------|---------|
| AM L6 R6 | 2 | 2 | 2,277 | 343,431 |
| T L6 R12 | 2 | 3 | 2,055 | 277,324 |
| T R6 L6 | 2 | 2 | 1,887 | 329,404 |

Nilai Mr (berat molekul), H-donor dan H-acceptor merupakan besaran yang sangat menentukan permeabilitas suatu obat untuk dapat melewati lapisan bilayer dari sel. Nilai log P berhubungan dengan hidrofobisitas molekul *drug*. Semakin besar nilai log P, semakin hidrofobik molekul tersebut. Dari **Tabel 4.4** terlihat bahwa rancangan ligan memiliki nilai log P < 5, yang menandakan bahwa ligan tersebut bersifat cukup hidrofilik.

Dalam transportasinya di dalam tubuh, senyawa ligan sebagai molekul obat tidak boleh terlalu hidrofobik karena dapat tertahan di lapisan *lipid bilayer* tersebut. Molekul *drug* yang terlalu hidrofobik cenderung memiliki toksisitas yang lebih besar karena akan tertahan lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif (kecil) juga tidak disarankan karena jika senyawa obat terlalu hidrofilik maka tidak dapat melewati lapisan *lipid bilayer*.

4.4.3 Energi Ikatan dan Konstanta Inhibisi (K_i)

Nilai $\Delta G_{binding}$ menggambarkan kuat ikatan yang terjadi antara enzim dengan ligan (Irene, & Harrison, 2004). Terdapat hubungan antara nilai energi bebas ikatan ($\Delta G_{binding}$) dengan konstanta inhibitor (K_i) yang nilainya mengikuti persamaan termodinamika berikut (Kitchen et al., 2004) :

$$\Delta G^{\circ} = - RT \ln K_A \quad K_A = \text{Konstanta aktifitas biologis}$$

$$K_A = K_i^{-1} = \frac{[EI]}{[E][I]}$$

Berdasarkan perumusan tersebut, semakin rendah atau terjadi kenaikan nilai negatif dari harga $\Delta G_{binding}$ maka ikatan kompleks enzim-ligan akan semakin kuat. Hal ini karena kestabilan dan kekuatan interaksi nonkovalen pada kompleks enzim-ligan dapat dilihat dari besarnya energi bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks enzim-ligan terbentuk. Pada proses *docking* dihasilkan ligan AM L6 R6 memiliki nilai $\Delta G_{binding}$ paling rendah yang menunjukkan bahwa ligan AM L6 R6 memiliki ikatan yang paling kuat terhadap enzim.

Tabel 4.5 Harga $\Delta G_{binding}$ dan pKi hasil *docking*

| Ligan | Harga $\Delta G_{binding}$ (Kcal/mol) | pKi |
|-------------|---------------------------------------|-------|
| AM L6 R6 | -6,6766 | 6,886 |
| T L6 R12 | -5,7709 | 6,461 |
| T R6 L6 | -4,9738 | 5,998 |
| Rimantadine | -4,1198 | 3,473 |
| Amantadine | -3,9574 | 3,463 |

Terdapat dua karakteristik utama dalam fungsi *scoring* yang diestimasi sebagai harga $\Delta G_{binding}$ yaitu selektifitas dan efisiensi. Selektifitas memungkinkan fungsi *scoring* untuk membedakan antara struktur *docking* yang tepat dan tidak tepat sedangkan efisiensi memungkinkan program *docking* untuk berjalan selama waktu yang beralasan. Fungsi *scoring* berdasarkan pada *forcefield* yang merupakan suatu empiris dari energi potensial permukaan diperoleh dari nilai kombinasi ikatan (jarak ikatan, sudut ikatan, uluran ikatan, dll) dan non-ikatan seperti Van der Waals dan elektrostatis (Teodoro et al., 2001).

Ki disini disebut sebagai konstanta disosiasi penguraian yang dapat memberikan gambaran mengenai afinitas antara ligan dan enzim. Konstanta ini *reciprocal* dari konstanta kesetimbangan, maka Ki dirumuskan sebagai berikut:



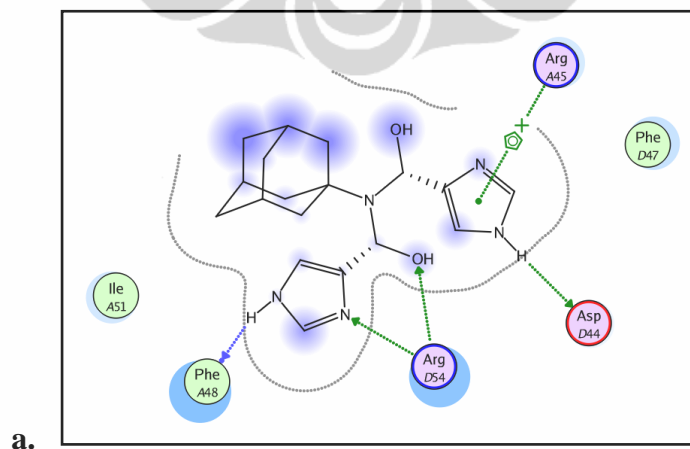
$$K_i = \frac{[E][L]}{[EL]}$$

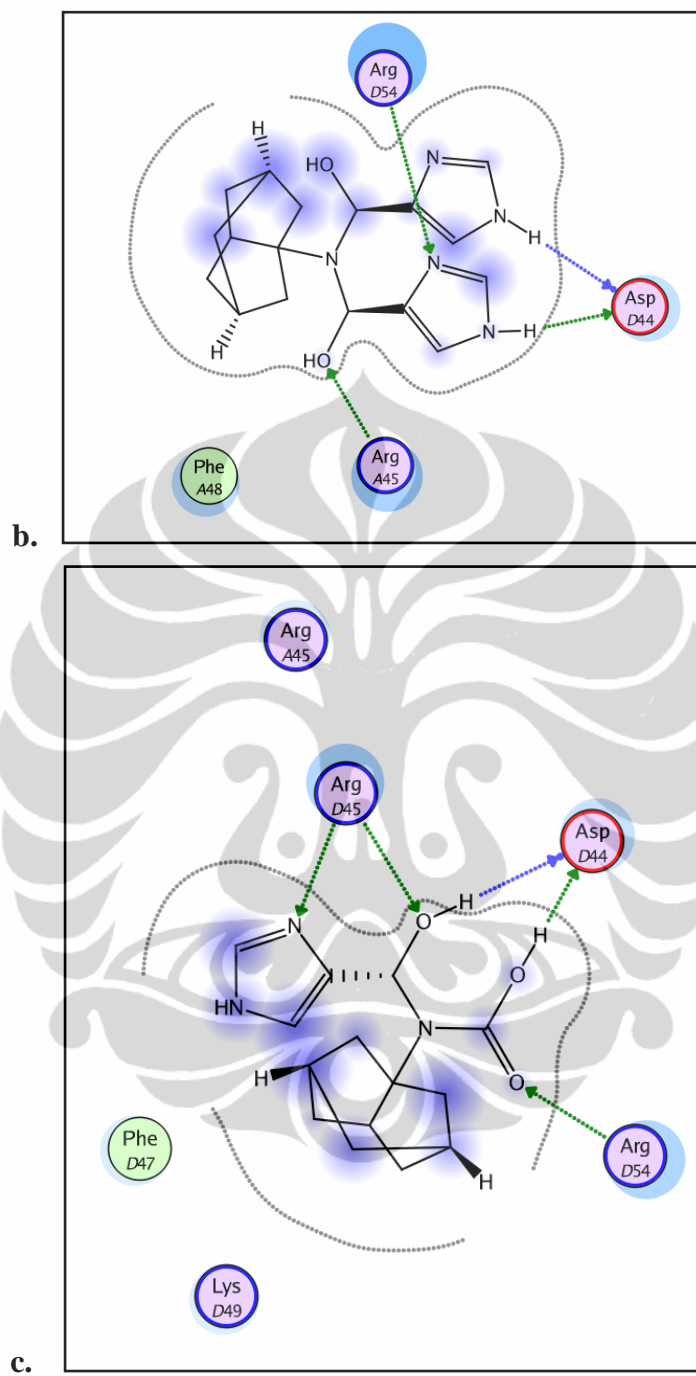
dengan E adalah enzim, L adalah ligan dan EL adalah kompleks enzim-ligan. Semakin kecil nilai Ki, maka kesetimbangan reaksi cenderung ke arah pembentukan

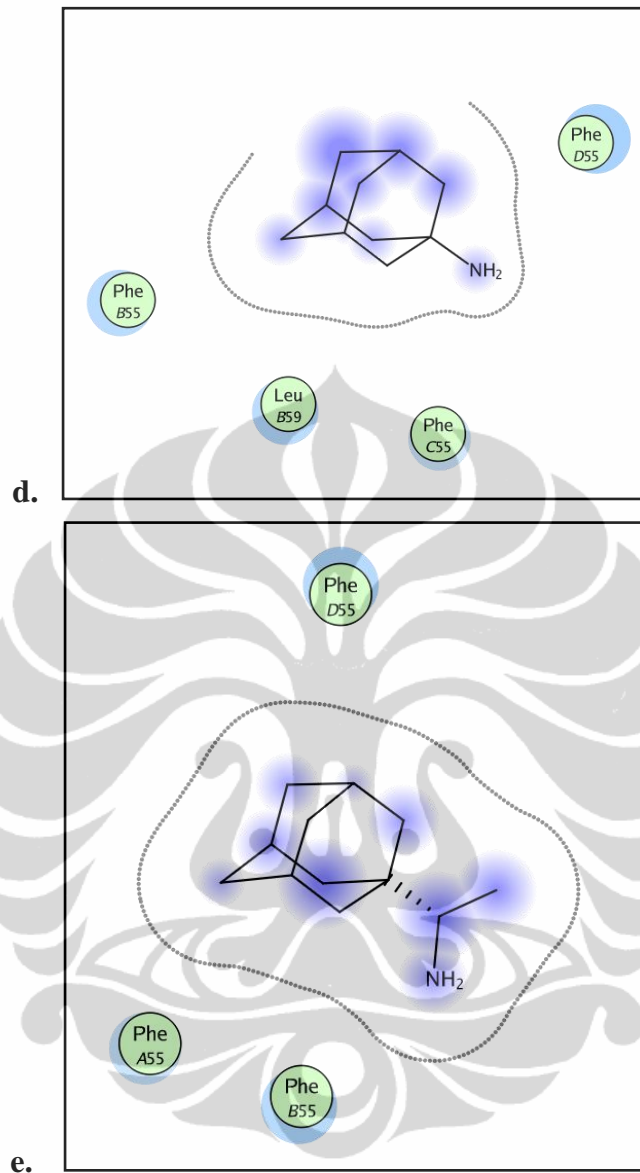
kompleks. Kompleks enzim-ligan dikatakan memiliki afinitas ikatan yang baik jika memiliki nilai K_i pada skala mikromolar. Data hasil *docking* menunjukkan bahwa semua ligan memiliki estimasi nilai K_i pada skala ini. Data *docking* dari *software MOE* menunjukkan nilai konstanta inhibisi dalam pK_i . Artinya semakin besar nilai pK_i , maka ligan memiliki K_i yang kecil. Maka nilai pK_i ini dapat digunakan untuk mengetahui tingkat keefektifan dalam pembentukan kompleks enzim dengan ligan. Dari hasil *docking* nilai pK_i dari ligan AM-L6-R6 yaitu 6,886 μM , nilai ini menunjukkan bahwa ligan AM-L6-R6 memiliki afinitas dan berinteraksi lebih kuat dalam membentuk kompleks dengan M2 *channel* dibandingkan dengan ligan lainnya. Dari **Tabel 6** diketahui bahwa hubungan antara nilai energi ikatan (ΔG°) dengan K_i adalah berbanding lurus dan nilainya mengikuti persamaan termodinamik yang dirumuskan sebagai:

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

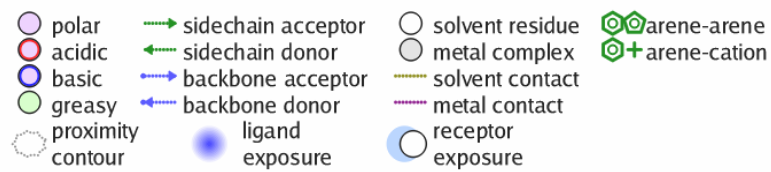
Selain melihat harga $\Delta G_{binding}$ dan pK_i , akan diamati interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim. Interaksi yang diamati berupa kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk antara residu asam amino ligan dengan enzim. Identifikasi kontak residu dilakukan menggunakan program *ligand interaction* pada *software MOE 2008.10*. Tampilan kontak residu yang terjadi antara ligan terhadap enzim dapat dilihat pada **Gambar 4.4**







Keterangan :
 a = ligan AM-L6-R6
 b = ligan T-R6-L6
 c = ligan T-L6-R12
 d = amantadine
 e = rimantadine



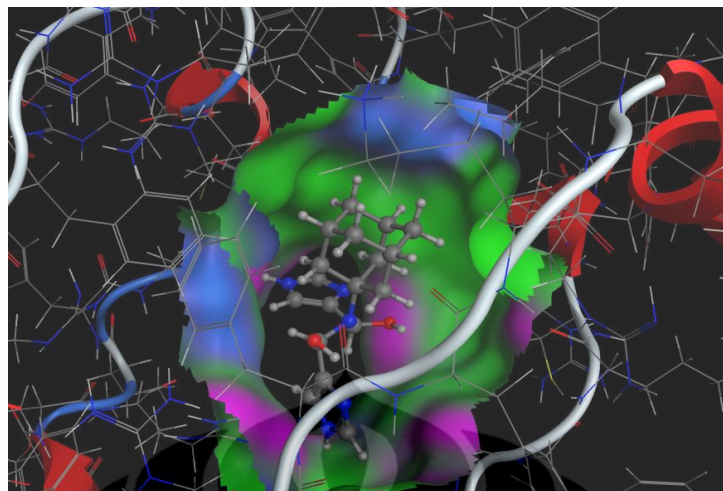
Gambar 4.4 Interaksi ligan hasil docking

Berdasarkan tampilan dua dimensi kontak residu ketiga ligan di atas, diperoleh data kontak residu dan ikatan hidrogen pada **Tabel 4.6**.

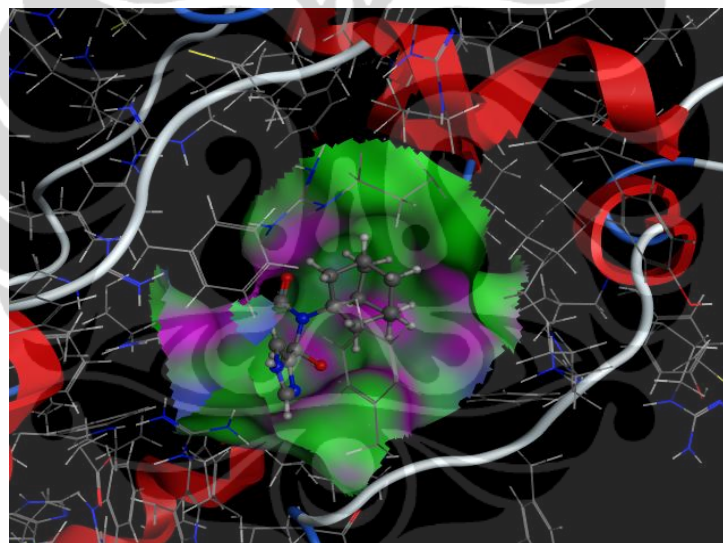
Tabel 4.6 Interaksi setelah proses *docking*

| Ligan | Kontak residu | Ikatan hidrogen |
|-------------|----------------------------|---|
| AM-L6-R6 | Ile51, Phe47 | Asp44 , Phe48, Arg54, Arg54 |
| T-R6-L6 | Phe48 | Asp44 , Asp44 , Arg45, Arg54 |
| T-L6-R12 | Arg45, Phe47, Lys49 | Asp44 , Asp44 , Arg45, Arg45, Arg54 |
| Amantadine | Phe55, Phe55, Phe55, Leu59 | - |
| Rimantadine | Phe55, Phe55, Phe55 | - |

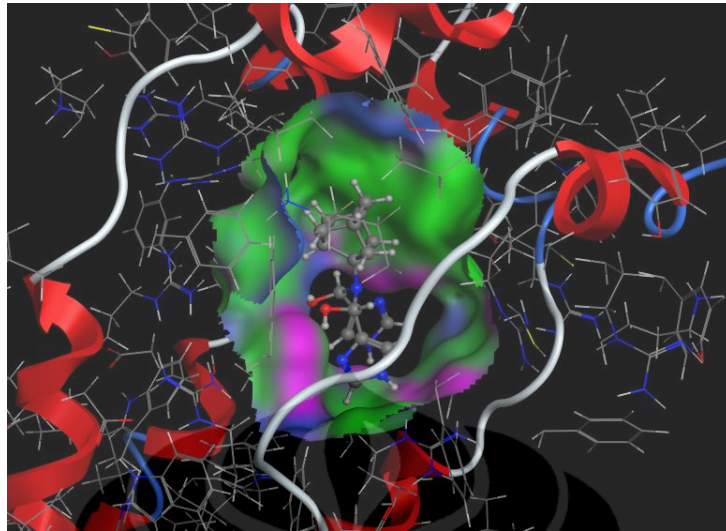
Pada **Tabel 4.6**, huruf dengan cetak tebal menunjukkan residu sisi aktif protein M2 *channel*. Hasil *docking* menunjukkan bahwa ketiga ligan terbaik membentuk interaksi dengan salah satu sisi aktif protein M2 *channel*, yaitu Asp44. Terlihat pada **Gambar 4.4** ligan T-R6-L6 dan T-L6-R12 membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif Asp44. Sedangkan pada ligan standar amantadine dan rimantadine tidak membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif protein M2 *channel*. Ikatan hidrogen tersebut didefinisikan sebagai gaya intermolekul atau intramolekul yang terjadi antara atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi dengan atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada suatu atom elektronegatif (Nurbaiti,2009). Interaksi yang terjadi akan divalidasi dengan keadaan molekul yang terhidrasi menggunakan metode simulasi dinamika molekul.



Gambar 4.5 Visualisai Interaksi Ligan AM-L6-R6 dengan *M2 Channel*



Gambar 4.6 Visualisai Interaksi Ligan T-L6-R12 dengan *M2 Channel*



Gambar 4.7 Visualisasi Interaksi Ligan T-R6-L6 dengan M2 Channel

4.5 Simulasi Dinamika Molekul (*Molecular Dynamic Simulation*)

Pada penelitian ini simulasi dinamika molekul digunakan untuk melengkapi dan meningkatkan metode *molecular docking*. Simulasi dinamika molekul akan memperlakukan ligan dan protein pada keadaan fleksibel dan dapat mempelajari pengaruh adanya pelarut eksplisit dalam sistem kemudian diaplikasikan untuk mengeksplorasi konformasi dari reseptor protein untuk meningkatkan proses desain obat (Alonso, Bliznyuk, & Gready, 2006).

Simulasi dinamika molekul dijalankan menggunakan program *dynamic* pada *software MOE.2008.10* pada ketiga ligan yang telah *didocking*. Algoritma yang digunakan adalah NPA (*Nosé-Poincaré-Anderson*) yang merupakan algoritma paling akurat, paling sensitif, mengatur *ensemble* secara benar dan dapat memastikan bahwa *trajectory* yang dihasilkan yang sesuai dengan kondisi termodinamik yang diinginkan. *Force field* yang digunakan adalah MMFF94x dan *ensemble* NVT (N: jumlah atom; V: volume; T: temperatur yang tetap) serta tekanan sebesar 101 kPa. Berdasarkan studi, *force field* tersebut digunakan dalam simulasi dinamika molekul untuk memastikan geometri planar dari ikatan peptida (Mazur et al., 2009). *Force field* MMFF94x dapat menempatkan atom hidrogen pada posisi yang paling tepat sehingga sangat berguna juga untuk validasi posisi atom hidrogen dalam keadaan

solvasi oleh molekul air (Panigrahi, & Desiraju, 2007). Selain itu *force field* tersebut mengungguli *force field* yang lain dalam hal optimasi energi (Abhishek, & Sunil K., 2007).

Pada penelitian ini, dipilih penggunaan ensemble NVT atau yang disebut dengan ensembel kanonikal karena dalam tingkat makroskopis ataupun laboratorium, temperatur sistem lebih mudah dikendalikan daripada energi total sistem (E), maka simulasi dilakukan pada temperatur konstan (Sofyan, 2007). Berbeda dengan proses *docking* yang menggunakan solvasi *gas phase* sehingga enzim berada dalam keadaan rigid, pada simulasi dinamika molekul menggunakan jenis solvasi yaitu *born*, sehingga energi solvasi (E_{sol}) turut diperhitungkan dalam energi potensial sistem molekular yang merupakan fungsi dari koordinat atom :

$$E(x) = E_{str} + E_{ang} + E_{stb} + E_{oop} + E_{tor} + E_{vdw} + E_{ele} + E_{sol} + E_{res}$$

dimana E_{str} = energi *stretching*, E_{ang} = energi *angular*, E_{stb} = energi *stretching* dan *bending*, E_{oop} = energi operasi, E_{tor} = energi bebas torsional, E_{vdw} = energi intermolecular vdw, E_{ele} = energi elektrostatis, E_{sol} = energi solvasi pelarut, dan E_{res} = energi tiap residu yang bergerak. Terlihat jelas bahwa dalam persamaan tersebut terdapat nilai E_{sol} . Sedangkan dalam proses *docking* persamaan tersebut berlaku, namun tidak mengikutsertakan E_{sol} .

Setelah semua parameter tersebut telah diatur dalam *potensial setup software MOE.2008.10*, dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi kompleks ligan-enzim. Koordinat awal suatu biomolekul umumnya diperoleh dari hasil kristalografi sinar X atau pemodelan struktur 3D, yang jarak antar satu dengan lainnya sangat dekat ataupun sangat jauh dari posisi kesetimbangan. Adanya ketidaksesuaian geometri tersebut menyebabkan terjadinya interaksi yang tidak disukai (*bad contact*) maupun efek-efek sterik berenergi tinggi yang dapat mengakibatkan sistem yang disimulasikan menjadi tidak stabil. Maka setelah parameter simulasi disesuaikan sehingga mendekati keadaan nyata, dilakukan proses minimisasi sehingga posisi geometri atom yang tidak sesuai dapat dikembalikan sehingga dihasilkan energi

potensial terendah bagi sistem (Nurbaiti,2009). Penentuan sistem unit, algoritma dan parameter simulasi tersebut merupakan bagian dari tahapan inisialisasi.

Bagian dari tahapan inisialisasi selanjutnya adalah inisialisasi molekul-molekul yaitu melakukan *run* selama 30 piko detik. Tahapan inisialisasi merupakan suatu tahapan persiapan pelarut sebelum memasuki tahapan selanjutnya dalam proses simulasi dinamika molekul. Inisialisasi molekul melibatkan penentuan posisi awal dan kecepatan awal molekul-molekul (Witoelar,2002). *Output* hasil inisialisasi berupa *database* dengan format *.mdb*.

4.5.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K

Hasil inisialisasi dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K. Pengaturan waktu dilakukan pada *dynamics box* kolom *run* selama 5000 piko detik. Kolom *run* merupakan kolom untuk tahap simulasi utama. Kemudian dilakukan *cooling stage* selama 20 piko detik. Temperatur 300 K merupakan temperatur kamar yang biasanya digunakan untuk melakukan simulasi dinamika molekul (Zuo et al., 2009; Wichapong, et al., 2009). Setelah simulasi utama, sistem akan didinginkan (*cooling stage*) dengan tujuan untuk menemukan energi konformasi terendah dari molekul. Proses tersebut dikenal sebagai *annealing*. *Cooling stage* membuat temperatur simulasi mencapai 1 K. Hasil *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 pikodetik. *Output* hasil simulasi berupa *database* dengan format *.mdb*.

4.5.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K

Perlakuan yang sama dilakukan pada simulasi dinamika molekul pada temperatur 312 K. Temperatur 312 K merupakan temperatur tubuh manusia saat mengalami demam. Hasil inisialisasi dengan parameter yang sama dilanjutkan untuk simulasi pada temperatur ini. Hal yang berbeda pada yaitu mengikutsertakan *heating stage* dari temperatur 300 K hingga temperatur 312 K selama 20 piko detik. *Heating stage* tersebut merupakan kondisi yang digunakan saat menaikkan temperatur sistem

kemudian sistem menuju ke *equilibrium stage*. Tahap ekuilibrasi termasuk dalam kolom *run* yang merupakan tahap simulasi utama. Simulasi utama dilakukan selama 5000 piko detik. Ekuilibrasi tersebut merupakan proses pemerataan kerapatan posisi atom di semua bagian sistem sekaligus memberikan kondisi rileks pada molekul akibat pengekangan ketika sistem dipanaskan (Nurbaiti,2009). Hasil berupa *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 piko detik. Tahapan produksi mengindikasikan tahapan yang dapat menghasilkan *trajectory* dari suatu simulasi. *Trajectory* yang diperoleh merupakan koordinat yang dibentuk dengan merekam perubahan-perubahan struktural dari waktu ke waktu kemudian menunjukkan posisi setiap atom sepanjang serangkaian langkah waktu (Sharma et al.,2009).

Hasil simulasi berupa *database* dengan format *mdb*. Pada *database* berisi data energi total sistem dari hasil pergerakan molekul, temperatur, tekanan, volume, serta entalpi dari sistem. Data yang diperoleh sebagai hasil simulasi dinamika molekul yang dapat dianalisa tersebut termasuk dalam *trajectory*. Berdasarkan data tersebut dapat diamati interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim dengan visualisasi dua dimensi program *LigX Ligand Interaction software MOE 2008.10* serta perubahan konformasi yang terjadi pada enzim.

4.6 Analisis Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul dilakukan pada skala waktu nano detik (10^{-9}) karena pada skala waktu tersebut dapat diamati pergerakan tulang punggung yang relatif kaku (*rigid body motion*) yang meliputi pergerakan untaian α -*helix* dan pergerakan domain enzim (Nurbaiti,2009). Untuk menganalisis dan membandingkan perilaku dinamis ligan terhadap sisi aktif protein *M2 channel* selama simulasi dinamika molekul, dilakukan pengamatan interaksi ligan dengan residu enzim selama periode simulasi hingga akhir simulasi. Interaksi ligan yang diamati meliputi kontak residu dan ikatan hidrogen. Analisis terhadap kontak residu perlu dilakukan untuk mengetahui jenis residu asam amino dari enzim yang berinteraksi dengan ligan karena adanya interaksi nonkovalen yang terjadi antara enzim dan ligan maka dapat

meningkatkan afinitas ligan terhadap enzim. Dilakukan pula perbandingan kontak residu hasil *docking* dan akhir simulasi untuk mengetahui perubahan residu yang terjadi apabila enzim tidak berada dalam keadaan *rigid* seperti saat *docking* dilakukan.

4.6.1 Interaksi Ligan

4.6.1.1 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 300 K

Bila dilakukan perbandingan kontak residu proses *docking* dengan akhir simulasi pada temperatur 300 K, maka terlihat jelas adanya perubahan interaksi yang terjadi. Pada **Tabel 4.7** menyajikan data perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk setelah *docking* dan simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K.

Tabel 4.7 Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada Temperatur 300 K

| Ligan | <i>Docking</i> | Setelah simulasi |
|----------|--|--|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg54, Arg54 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Leu46, Phe47</i> Asp44, Arg45, Arg45, Phe47, Arg54 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Phe47, Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54, Arg54 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
 huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
 huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan

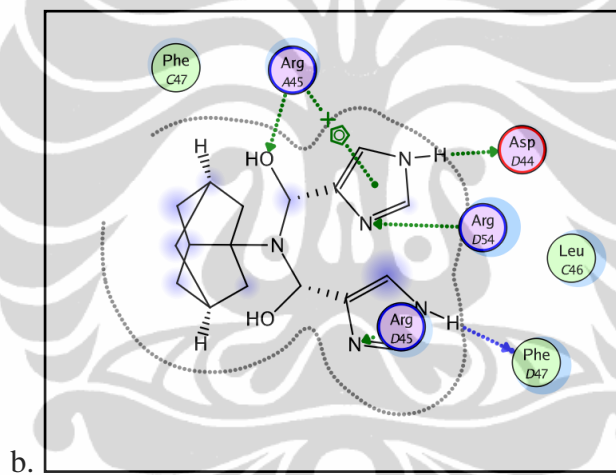
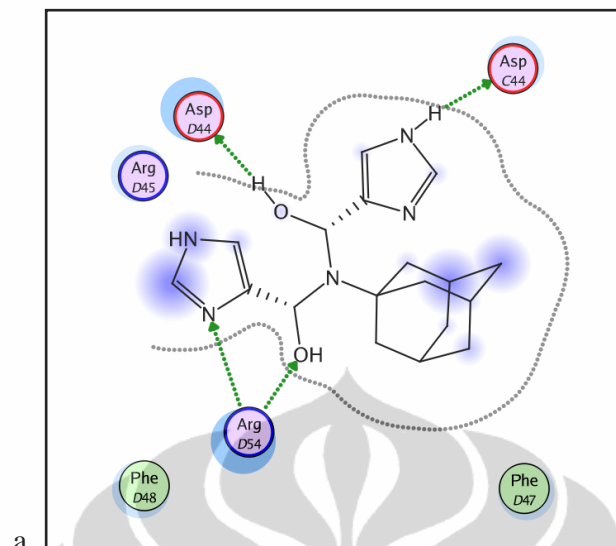
Pada **Tabel 4.7**, huruf cetak merah menunjukkan residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan. Ikatan hidrogen antara ligan dengan protein selama dilakukan simulasi dinamika molekul dapat terbentuk melalui beberapa cara, seperti

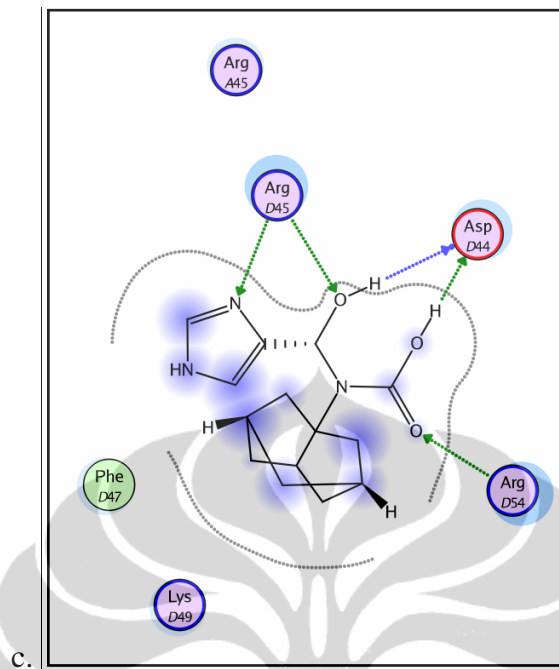
antara rantai samping ligan dengan rantai samping protein, antara rantai samping ligan dengan *backbone* protein, dan antara *backbone* inhibitor dengan *backbone* protein (Wichapong et al., 2009)

Saat proses *docking* ketiga ligan membentuk ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif protein, yaitu Asp44. Setelah simulasi dilakukan, ketiga ligan tersebut tetap membentuk ikatan hidrogen dengan Asp44. Ligan AM-L6-R6 dan T-L6-R12 membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Asp44 setelah proses simulasi dinamika molekul. Namun ligan T-R6-L6 kehilangan satu ikatan hidrogen dengan Asp44 setelah proses simulasi dinamika molekul.

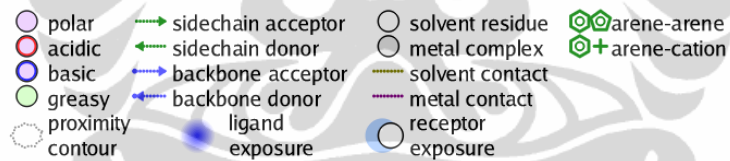
Kontak residu merupakan interaksi residu protein M2 channel dengan ligan (inhibitor). Interaksi yang terjadi antar kompleks protein ligan adalah interaksi hidrogen, selain itu juga terjadi interaksi non kovalen yang sangat mempengaruhi stabilitas protein. Interaksi *hidrofob* yang menyebabkan protein dapat mempertahankan integrasinya karena *folding*, serta interaksi aromatik yang mempengaruhi stabilitas struktur tersier. Dari data kontak residu pada **Tabel 4.7** terlihat ketiga ligan mempunyai kontak residu yang lebih banyak dengan protein M2 channel setelah proses simulasi dinamika molekul. Ligan T-L6-R12 mempunyai kontak residu (Arg45, Phe47, Phe47, Phe48) lebih banyak dibandingkan dengan dua ligan lainnya, yang menandakan bahwa terjadi interaksi nonkovalen antara kedua ligan dengan sisi aktif protein.

Perilaku dinamis kompleks ligan-protein menyebabkan terjadi perubahan interaksi terhadap residu sisi aktif protein yang dialami oleh ketiga ligan selama simulasi. Tampilan kontak residu yang terjadi antara ligan terhadap protein setelah simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K dapat dilihat pada **Gambar 4.8**.





Keterangan :
 a = ligan AM-L6-R6
 b = ligan T-R6-L6
 c = ligan T-L6-R12



Gambar 4.8 Interaksi ligan hasil simulasi dinamika molekul 300 K

4.6.1.2 Simulasi Dinamika Molekul pada Temperatur 312 K

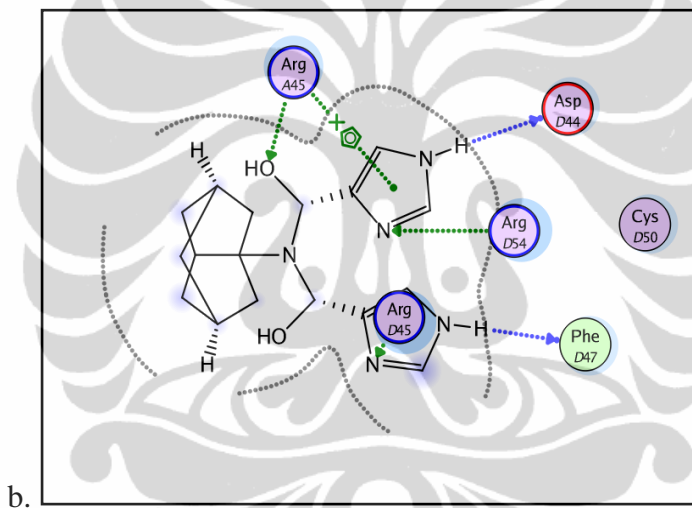
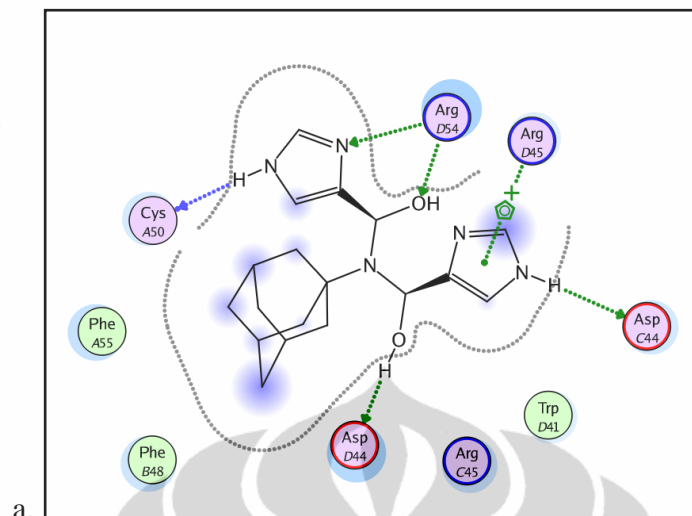
Terdapat perubahan interaksi antara ligan terhadap protein seperti yang terjadi pada simulasi temperatur 300 K. Pada **Tabel 4.8** menyajikan data perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk setelah *docking* dan simulasi dinamika molekul pada temperatur 312 K.

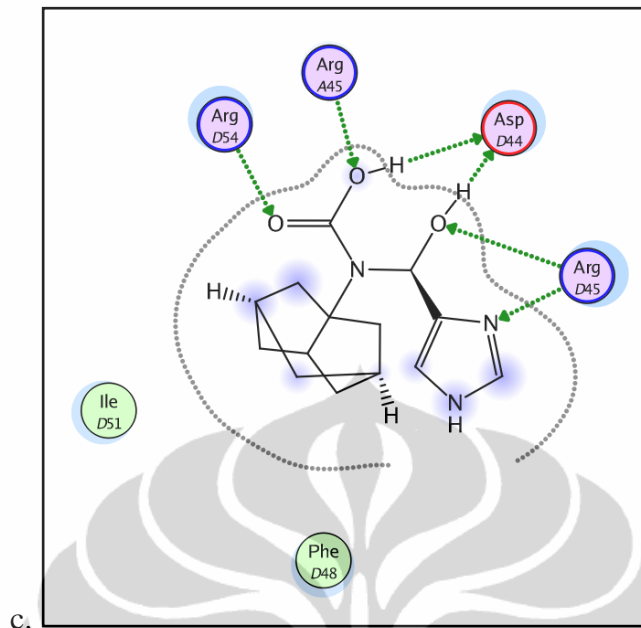
Tabel 4.8. Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 312 K

| Ligan | Docking | Setelah simulasi |
|----------|--|--|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Trp41, Arg45, Phe48, Phe55</i> Asp44, Cys50, Arg54, Arg54 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Cys50</i> Asp44, Arg45, Arg45, Phe47, Arg54 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Phe48, Ile51</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg45, Arg54 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
 huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
 huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan

Pada **Tabel 4.8**, huruf cetak merah menunjukkan residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan. Tidak jauh berbeda dengan hasil simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K, ketiga ligan tetap membentuk ikatan dengan residu sisi aktif protein, yaitu Asp44. Namun hanya ligan T-L6-R12 yang membentuk dua ikatan hidrogen dengan Asp44. Ligan T-R6-L6 kehilangan satu interaksi hidrogen dengan Asp44 setelah proses simulasi. Selain itu terjadi perubahan kontak residu pada ketiga ligan bila dibandingkan dengan kontak residu pada temperatur 300 K. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh tahap *heating* pada interaksi ligan terhadap protein. Ligan AM-L6-R6 memiliki kontak residu (Trp41, Arg45, Phe48, Phe55) yang lebih banyak dibandingkan dua ligan lainnya. Tampilan kontak residu yang terjadi antara ligan terhadap protein setelah simulasi dinamika molekul pada temperatur 312 K dapat dilihat pada **Gambar 4.9**.



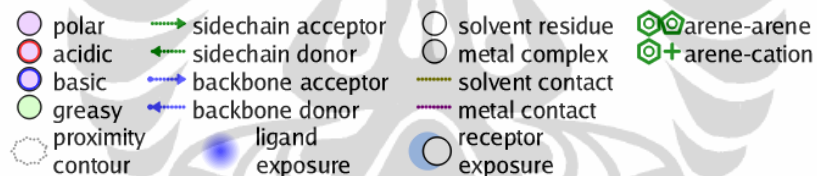


Keterangan :

a = ligan AM-L6-R6

b = ligan T-R6-L6

c = ligan T-L6-R12



Gambar 4.9 Interaksi ligan hasil simulasi dinamika molekul 312 K

4.6.1.3 Perbandingan Interaksi Ligan Simulasi Dinamika Molekul Pada Temperatur 300 K dan 312 K

Untuk menentukan kestabilan interaksi ligan AM-L6-R6, T-R6-L6 dan T-L6-R12 pada kedua suhu simulasi perlu dibandingkan interaksi ligan setelah kedua simulasi dilakukan. Perbandingan ini dapat dilihat pada **Tabel 4.9**.

Tabel 4.9. Perbandingan Interaksi Ligan Setelah Simulasi Dinamika Molekul Kedua Temperatur

| Ligan | Docking | SDM 300 K | SDM 312 K |
|----------|--|--|--|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg54, Arg54 | <i>Trp41, Arg45, Phe48,</i> <i>Phe55</i> Asp44, Cys50, Arg54, Arg54 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Leu46, Phe47</i> Asp44, Arg45, Arg45, Phe47, Arg54 | <i>Cys50</i> Asp44, Arg45, Arg45, Phe47, Arg54 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Phe47,</i> <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54, Arg54 | <i>Phe48, Ile51</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg45, Arg54 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
 huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
 huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan

Dari **Tabel 4.9** terlihat bahwa pada proses *docking*, ketiga ligan AM-L6-R6, T-R6-L6 dan T-L6-R12 membentuk ikatan dengan residu penting Asp44. Ikatan dengan Asp44 ini masih terlihat pada akhir simulasi dinamika molekul 300 K maupun 312 K. Ligan AM-L6-R6 membentuk dua ikatan dengan Asp44 pada akhir simulasi 300 K. Akan tetapi pada akhir simulasi 312 K, ligan AM-L6-R6 hanya membentuk satu ikatan kembali dengan Asp44. Sedangkan ligan T-R6-L6 jika dibandingkan dengan hasil *docking*, kehilangan satu ikatan dengan Asp44 selama proses simulasi dinamika molekul baik 300 K maupun 312 K. Hanya ligan T-L6-R12 yang dapat mempertahankan dua ikatan hidrogennya dengan Asp44 selama proses simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K dan 312 K.

4.7 Analisa Konformasi Selama Simulasi Dinamika Molekul

Dalam konteks protein, konformasi merujuk pada sebuah penyusunan tiga dimensi dari sekelompok atom yang dapat diubah tanpa merupak satupun ikatan kovalen (Bhagavan, 2002). Enzim terdiri dari ratusan bahkan lebih ikatan yang berotasi, sehingga secara teoritis enzim dapat memiliki kemungkinan konformasi dengan jumlah tak hingga. Perubahan konformasi enzim akan diamatai pada trajektori-trajektori yang dihasilkan setelah simulasi dijalankan. Pengamatan perubahan konformasi dilakukan baik pada protein *M2 channel* dan kompleks *M2 channel* ligan.

Perubahan konformasi protein dan kompleks protein-ligan diamati tiap jangka waktu yang ditentukan. Visualisasi dua dimensi pergeseran konformasi protein pada simulasi dinamika molekul 300 K terlihat pada **Lampiran 25**. Pada gambar terlihat dalam kondisi berpelarut protein memiliki pergerakan yang dinamis. Pada tahap inisialisasi, nyaris tidak terlihat dan pada saat simulasi terlihat secara perlahan perubahan konformasi protein. Konformasi protein pada akhir simulasi terlihat berbeda dengan saat awal simulasi. Walaupun demikian protein berhasil mempertahankan bentuk tiga dimensi dan susunan asam aminonya.

Pada **Lampiran 26** terdapat visualisasi pergerakan konformasi protein saat membentuk kompleks dengan ligan AM-L6-R6 pada simulasi dinamika molekul 300 K. terlihat bahwa sama seperti pada saat protein disimulasikan, pada kompleks pun terjadi perubahan konformasi tanpa mengubah struktur tiga dimensi protein. Hasil yang secara kasat mata tidak berbeda pun terlihat pada **Lampiran 27** dan **Lampiran 28** yang merupakan visualisasi tiga dimensi dari perubahan konformasi kompleks protein dengan ligan T-R6-L6 dan T-L6-R12 pada simulasi dinamika molekul 300 K.

Pergerakan protein pada simulasi dinamika molekul 312 K terlihat pada **Lampiran 29**. Pada tahap inisialisasi, nyaris tidak terlihat perubahan konformasi protein. Konformasi protein mulai berubah perlahan pada saat simulasi. Perubahan konformasi yang dihasilkan pada temperatur 312 K mirip dengan perubahan

konformasi pada temperatur 300 K. Hal ini menunjukkan bahwa pada temperatur 312 K, protein belum kehilangan struktur tiga dimensinya.

Perubahan konformasi yang hampir sama diperlihatkan pada simulasi kompleks protein-ligan AM-L6-R6 pada temperatur 312 K yang terlihat pada **Lampiran 30**. Hasil ini hampir serupa dengan perubahan konformasi kompleks protein baik dengan ligan T-R6-L6 maupun T-L6-R12 pada **Lampiran 31** dan **Lampiran 32**.

Pada *database* hasil simulasi dinamika molekul, diperoleh data energi potensial sistem total yang terbentuk selama dilakukan simulasi. Pada **Lampiran 32** merupakan plot korelasi antara energi potensial sistem total dengan waktu simulasi pada tahap simulasi utama hingga tahap *cooling* (akhir simulasi). Kestabilan protein dan kompleks protein-ligan dapat dilihat pada plot korelasi tersebut (**Lampiran 32**). Terlihat bahwa energi potensial sistem total selama simulasi utama mengalami penurunan energi potensial sistem total yang semakin rendah (negatif) yang menunjukkan bahwa konformasi yang dibentuk semakin stabil.

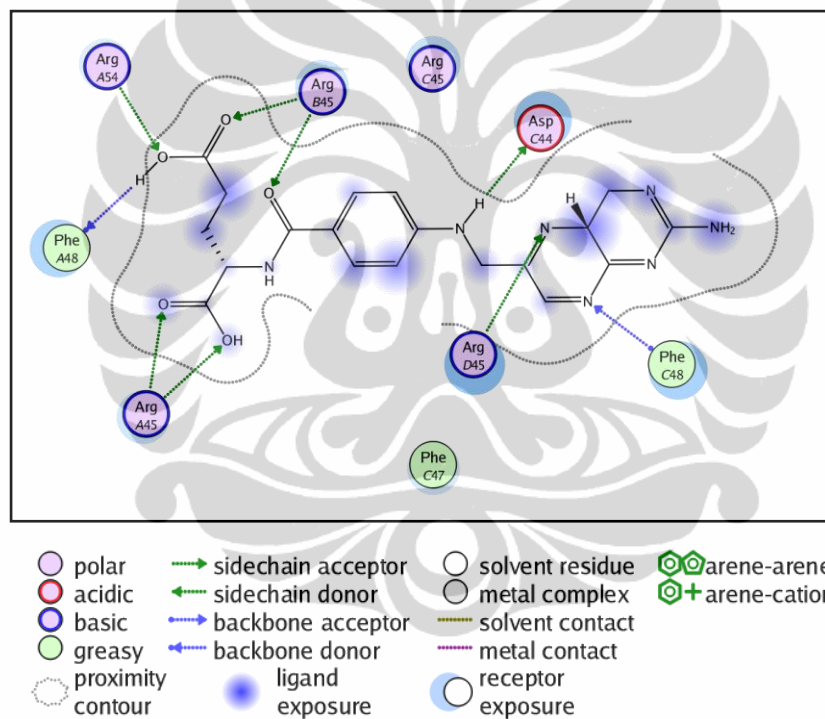
4.8 Analisis Docking Asam Folat

Sebelum melakukan *multiple ligand docking* terlebih dahulu dilakukan proses docking dengan asam folat. Hal ini dilakukan untuk mengetahui interaksi asam folat dengan sisi aktif dari protein *M2 channel*. Data hasil *docking* antara asam folat dengan *M2 channel* ditampilkan pada **Tabel 4.10**.

Tabel 4.10 Hasil docking asam folat dengan M2 channel

| | $\Delta G_{binding}$ (Kcal/mol) | H donor | H acceptor | log P | pKi | Mr |
|------------|------------------------------------|---------|------------|--------|--------|---------|
| Asam Folat | -5,6214 | 2 | 7 | -0,233 | 11,031 | 427,421 |

Dari **Tabel 4.10** dapat kita lihat bahwa asam folat membentuk ikatan hidrogen yang cukup banyak dengan sisi aktif dari protein *M2 channel*, yakni membentuk sembilan ikatan hidrogen. Dengan masing-masing dua donor hidrogen dan tujuh akseptor hidrogen. Jumlah ikatan hidrogen asam folat lebih banyak jika dibandingkan dengan tiga ligan terbaik. Hal ini juga dipengaruhi oleh besarnya struktur asam folat dibandingkan dengan ketiga ligan. Tampilan kontak residu yang terjadi antara asam folat terhadap protein dapat dilihat pada **Gambar 4.10**. Dari **Gambar 4.10** dapat kita lihat bahwa asam folat membentuk ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif protein *M2 channel* yaitu Asp44.



Gambar 4.10 Interaksi asam folat hasil *docking*

4.9 Analisis *Multiple Ligand Docking*

Pada penelitian ini dilakukan *multiple ligand docking* dengan menggunakan dua ligan, yaitu tiga ligan terbaik dan asam folat. Proses *multiple ligand docking* dilakukan secara dua tahap, yaitu docking ligan-asam folat dan docking asam folat-ligan. Tujuan dilakukannya *multiple ligand docking* yaitu untuk melihat kestabilan

dari ligan yang kami rancang apabila ada senyawa lain yang berinteraksi dengan sisi aktif protein *M2 channel*. Dalam hal ini senyawa lain tersebut adalah asam folat. Dari hasil docking asam folat terhadap protein *M2 channel*, diketahui bahwa asam folat seperti halnya tiga ligan lainnya membentuk ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif Asp44 dari protein *M2 channel*. Akan tetapi ikatan hidrogen asam folat dengan residu Asp44 terjadi pada rantai C protein *M2 channel*, sedangkan ketiga ligan terbaik membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp44 pada rantai D. Seperti kita ketahui protein *M2 channel* tersusun atas empat rantai yang identik (tetramer).

4.9.1 Analisis Docking Ligan-Asam Folat

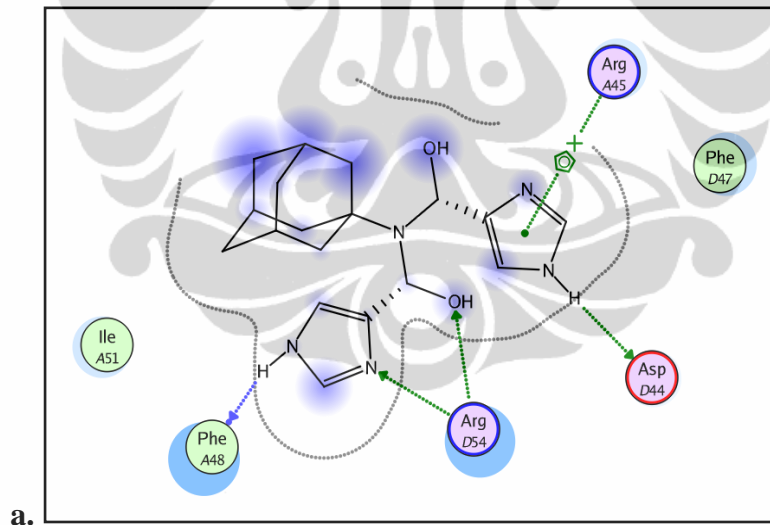
Docking ligan-asam folat dilakukan dengan cara melakukan *docking* terlebih dahulu ketiga ligan terbaik dengan protein *M2 channel*. Lalu struktur kompleks yang terbentuk antara ligan dengan *M2 channel* disimpan, untuk selanjutnya dilakukan proses *docking* dengan asam folat terhadap kompleks ligan-*M2 channel* (ligan-asam folat). Perbandingan interaksi hasil *docking* dengan *multiple ligand docking* ditampilkan pada **Tabel 4.11**. Tampilan kontak residu yang terjadi dari proses *multiple ligand docking* (ligan-asam folat) dapat dilihat pada **Gambar 4.11**.

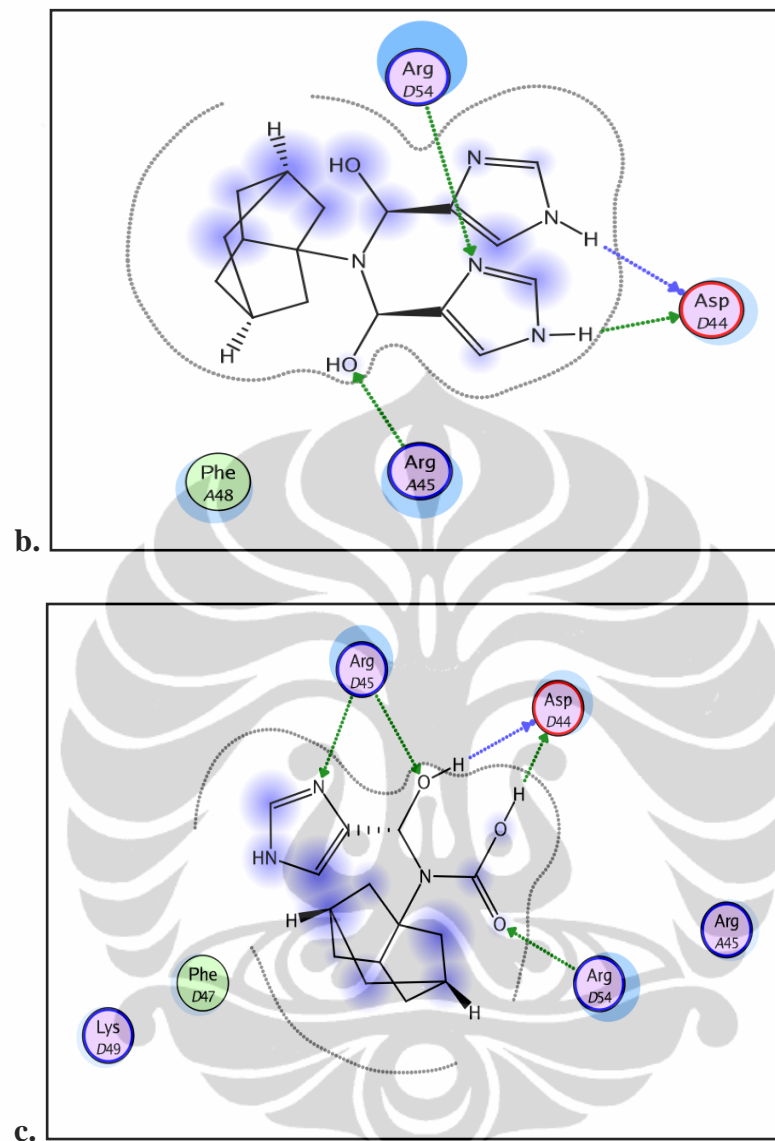
Dari **Tabel 4.11** dapat kita lihat interaksi hasil *docking* ligan-asam folat menunjukkan ketiga ligan tetap berikatan dengan residu aktif Asp44 protein *M2 channel*. Hal ini menunjukkan bahwa kompleks yang terbentuk antara ketiga ligan terbaik dengan protein *M2 channel* cukup stabil meskipun ada senyawa lain, dalam hal ini asam folat, yang juga berikatan dengan sisi aktif dari protein *M2 channel*. Ketiga ligan membentuk ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif protein Asp44 pada rantai D protein *M2 channel*, sedangkan asam folat membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp44 pada rantai C protein *M2 channel*. Sehingga ketiga ligan terbaik tetap membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp44.

Tabel 4.11. Perbandingan Interaksi Hasil *Docking* dan *Docking* Ligan-Asam Folat

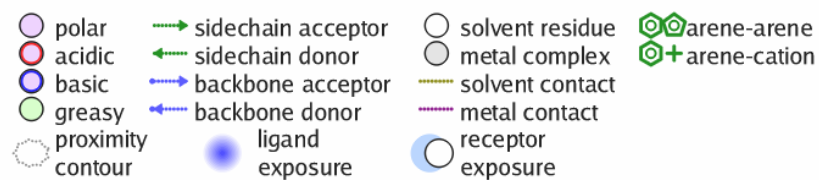
| Ligan | <i>Docking</i> | <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat |
|----------|--|--|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Phe47, Ile51</i> Asp44, Phe48, Arg54 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan





Keterangan :
 a = ligan AM-L6-R6
 b = ligan T-R6-L6
 c = ligan T-L6-R12



Gambar 4.11 Interaksi ligan hasil *docking* ligan-asam folat

4.9.2 Analisis Docking Asam Folat-Ligan

Docking asam folat-ligan dilakukan dengan cara melakukan *docking* terlebih dahulu asam folat dengan protein *M2 channel*. Lalu struktur kompleks yang terbentuk antara asam folat dengan *M2 channel* disimpan, untuk selanjutnya dilakukan proses *docking* ligan terhadap kompleks asam folat-*M2 channel*. Perbandingan interaksi hasil *docking* dengan *multiple ligand docking* (asam folat-ligan) ditampilkan pada **Tabel 4.12**. Tampilan kontak residu yang terjadi dari proses *multiple ligand docking* (asam folat-ligan) dapat dilihat pada **Gambar 4.12**.

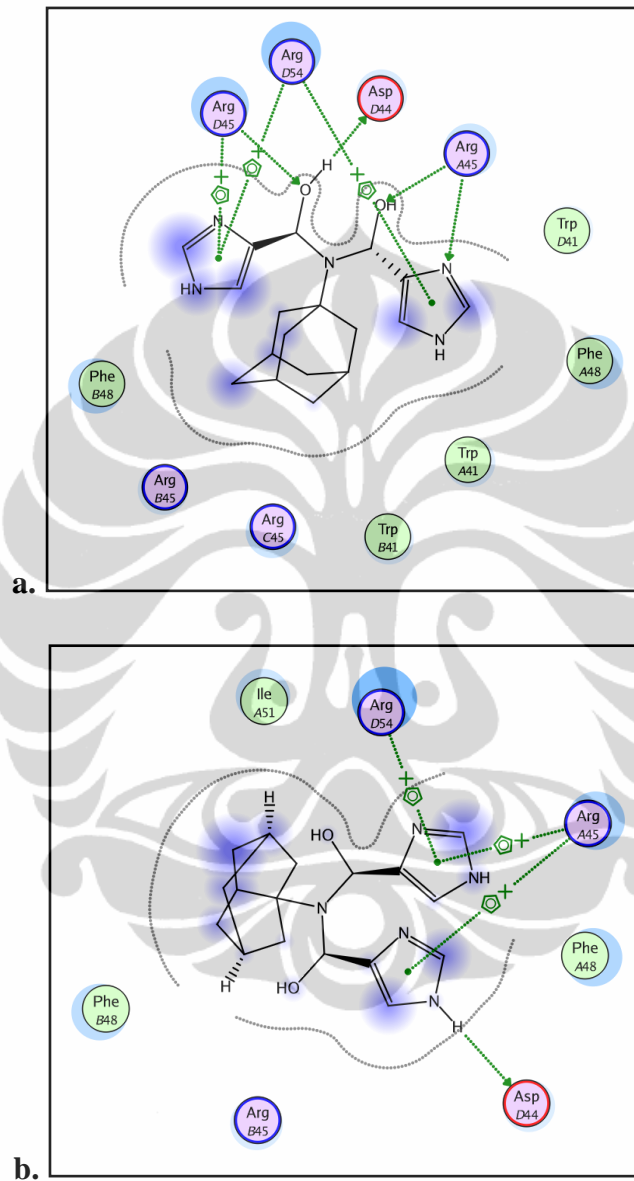
Tabel 4.12. Perbandingan Interaksi Hasil *Docking* dan *Docking* Asam Folat-Ligan

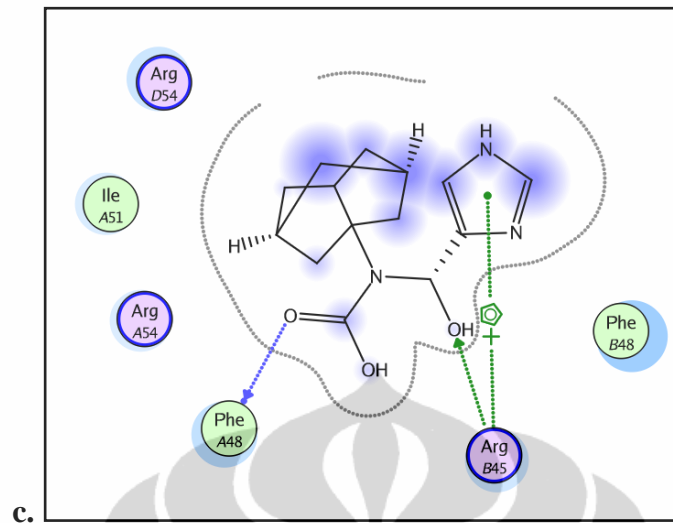
| Ligan | <i>Docking</i> | <i>Docking</i> Asam Folat-Ligan |
|----------|--|---|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Trp41, Trp41, Trp41, Arg45,</i> <i>Arg45, Phe48, Phe48</i> Asp44, Arg45, Arg45, Arg45 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe48, Phe48, Ile51</i> Asp44 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Phe48, Ile51, Arg54, Arg54</i> Arg45, Phe48 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
 huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
 huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan

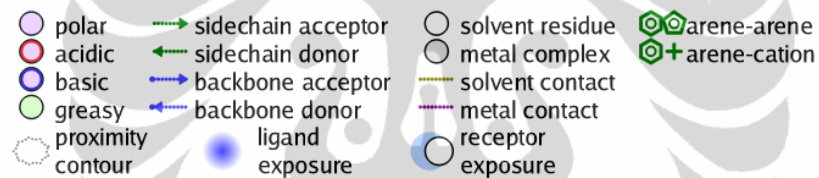
Dari Tabel 4.8 dapat dilihat perbandingan interaksi hasil *docking* dengan *multiple ligand docking* (asam folat-ligan). Ligan AM-L6-R6 membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif Asp44 di akhir proses *multiple ligand docking* (asam folat-ligan). Selain itu kontak residu ligan AM-L6-R6 dengan *protein M2 channel* setelah dilakukan *multiple ligand docking* lebih banyak dibandingkan dengan hasil *docking*. Ligan T-R6-L6 kehilangan satu ikatan hidrogen dengan Asp44 setelah dilakukan *multiple ligand docking* (asam folat-ligan). Ligan T-L6-R12 kehilangan

dua ikatan hidrogennya dengan residu Asp44 setelah dilakukan *docking* dengan asam folat,





Keterangan :
 a = ligan AM-L6-R6
 b = ligan T-R6-L6
 c = ligan T-L6-R12



Gambar 4.12 Interaksi ligan hasil *docking* asam folat-ligan

4.9.3 Perbandingan Interaksi *Docking* Ligan-Asam Folat dan Asam Folat-Ligan

Untuk melihat kestabilan interaksi ligan AM-L6-R6, T-R6-L6 dan T-L6-R12 setelah *docking* dengan asam folat, perlu dibandingkan interaksi ligan setelah *docking* ligan-asam folat dengan asam folat-ligan dilakukan. Perbandingan ini dapat dilihat pada **Tabel 4.13**.

Tabel 4.13. Perbandingan Interaksi Ligan Hasil *Docking* dan *Multiple Ligand Docking*

| Ligan | <i>Docking</i> | <i>Docking</i> Ligan-Asam Folat | <i>Docking</i> Asam Folat-Ligan |
|----------|--|--|---|
| AM-L6-R6 | <i>Ile51, Phe47</i> Asp44, Phe48, Arg54, Arg54 | <i>Phe47, Ile51</i> Asp44, Phe48, Arg54 | <i>Trp41, Trp41, Trp41,</i> <i>Arg45, Arg45, Phe48,</i> <i>Phe48</i> Asp44, Arg45, Arg45, Arg45 |
| T-R6-L6 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Phe48</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe48, Phe48,</i> <i>Ile51</i> Asp44 |
| T-L6-R12 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Arg45, Phe47, Lys49</i> Asp44, Asp44, Arg45, Arg45, Arg54 | <i>Phe48, Ile51, Arg54,</i> <i>Arg54</i> Arg45, Phe48 |

Keterangan : huruf cetak miring = kontak residu dengan protein
 huruf cetak tebal = residu protein yang berikatan hidrogen dengan ligan
 huruf cetak merah = residu sisi aktif protein yang berikatan hidrogen dengan ligan

Dari **Tabel 4.13** terlihat bahwa pada proses *docking*, ketiga ligan AM-L6-R6, T-R6-L6 dan T-L6-R12 membentuk ikatan dengan residu penting Asp44. Ikatan dengan Asp44 ini masih terlihat pada akhir *docking* ligan-asam folat. Hal ini menunjukkan bahwa ketiga ligan tersebut cukup stabil berinteraksi dengan sisi aktif protein *M2 channel* meskipun ada senyawa lain, dalam hal ini asam folat, yang juga berikatan dengan sisi aktif protein *M2 channel*. Dari hasil *docking* asam folat-ligan terlihat ligan T-R6-L6 kehilangan satu ikatan hidrogen dengan Asp44 sedangkan ligan T-L6-R12 kehilangan ikatan hidrogennya dengan residu Asp44.

BAB V

KESIMPULAN

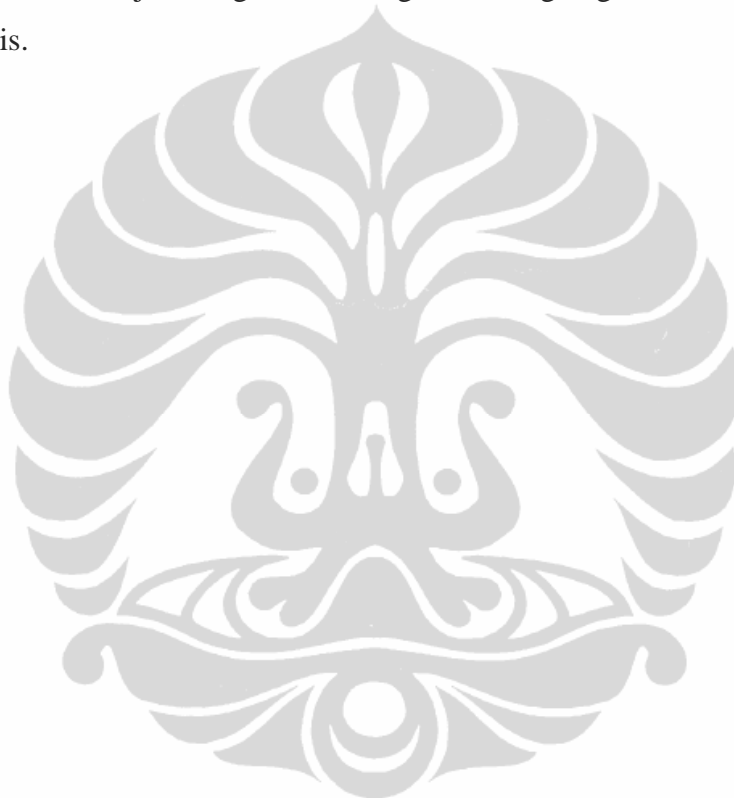
5.1. Kesimpulan

Perancangan senyawa turunan amantadine dengan cara mengganti gugus fungsi amantadine, diperoleh 1447 kandidat ligan. Dalam proses *docking* diperoleh tiga ligan terbaik yang memiliki nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ paling rendah dan interaksi yang paling baik dengan protein *M2 channel* dibandingkan dengan ligan standar amantadine dan rimantadine. Ketiga ligan tersebut adalah ligan AM-L6-R6, T-R6-L6 dan T-L6-R12. Dari hasil *docking* diperoleh data bahwa ketiga ligan tersebut membentuk ikatan hidrogen dengan residu fungsional *M2 channel*, yaitu Asp44. Saat simulasi dinamika molekul pada temperatur 300 K dilakukan diperoleh bahwa ketiga ligan tersebut masih membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp44. Demikian juga pada simulasi dinamika molekul pada temperatur 312 K, ketiga ligan tersebut tetap berikatan dengan residu Asp44.

Hasil *docking* asam folat dengan protein *M2 channel* menunjukkan interaksi dengan residu Asp44. Selanjutnya dilakukan *docking* asam folat terhadap kompleks *M2 channel*-ligan untuk mengetahui kestabilan interaksi yang terjadi antara ligan dengan *M2 channel*. Hasil *multiple ligand docking* menunjukkan ketiga ligan tetap membentuk ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif Asp44. Hal ini dapat terjadi karena asam folat membentuk ikatan hidrogen dengan Asp44 dari rantai C protein *M2 channel*, sedangkan ketiga ligan terbaik membentuk ikatan hidrogen dengan Asp44 pada rantai D protein *M2 channel*. Dari proses *docking* dan simulasi dinamika molekul menunjukkan ketiga ligan tersebut mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai obat anti influenza atau inhibitor *M2 channel*.

5.2. Saran

Perlu dilakukan studi untuk mengetahui efek ADMET dari ligan sehingga diperoleh gambaran yang lebih nyata jika ligan dikembangkan sebagai obat anti influenza. Analisis *docking* dua ligan atau lebih secara bersamaan (*multiple ligand simultaneous docking*) dapat dilakukan untuk mengetahui kemampuan inhibisi suatu ligan dengan adanya senyawa kompetitor. Selain itu perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai kemungkinan ketiga ligan terbaik tersebut untuk disintesis.



DAFTAR PUSTAKA

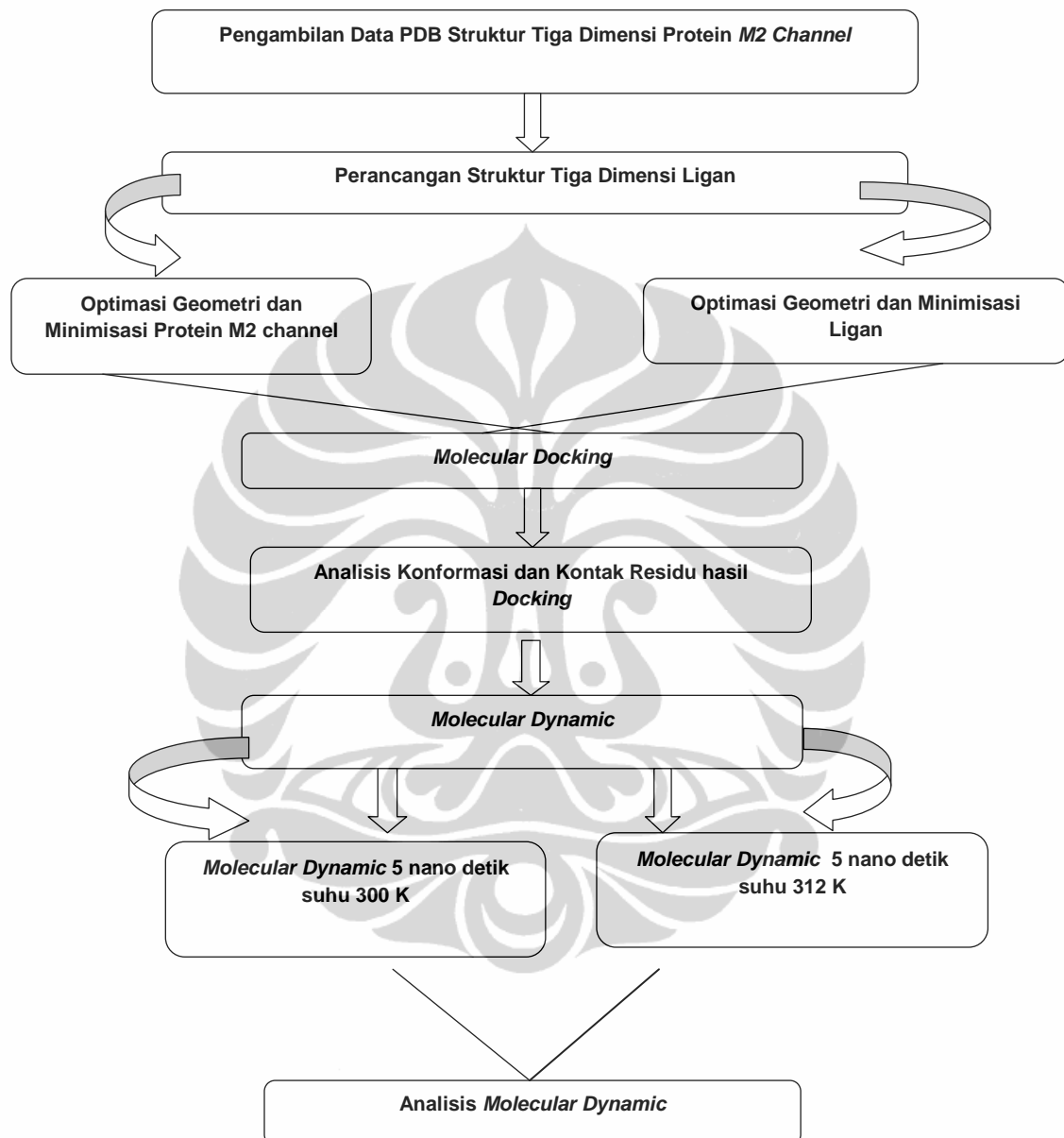
- Balannik, V., Wang, J., Ohigashi, Y., Jing, X., Magavern, E., Lamb, A.R., DeGrado, F.W., Pinto, H.L. (2009). Design and pharmacological characterization of inhibitors of amantadine-resistant mutants of the M2 ion channel of influenza A virus. *Biochemistry*, 48, 11872-11882.
- Baxevanis, A. D., Outlette, B. F. (2001). *Bioinformatics A Pratical Guide to the Analysis of Genes and Protein 2nd Edition*. Wiley Interscience: USA.
- Claverie, J. M., and Notradame, C. (2003). *Bioinformatics for Dummies*. Wiley Publishing Incorporation. New York.
- Fechter, P., Mingay, L., Sharps, J., Chambers, A., Fodor, E. & Brownlee, G. G. (2003). Two aromatic residues in the PB2 subunit of influenza A RNA polymerase are crucial for cap binding. *J Biol Chem.*, 278: 20381-20388.
- Fodor, E. & Brownlee, G. G. (2002). Influenza virus replication. In *Influenza*, pp. 1–30. Edited by C. W. Potter. *Elsevier Science*: Amsterdam
- Fouchier, R. A. M., Munster, V., Wallensten, A., Bestebroer, T. M., Herfst, S., Smith, D., Rimmelzwaan, G.F., Olsen, B., and Osterhaus, A. D. M. E. (2005). Characterization of a Novel Influenza A Virus Hemagglutinin Subtype (H16) Obtained from Black-Headed Gulls. *Journal of Virology*, pp 2814-2822, Vol. 79, No.5.
- Gambaryan, A., Yamnikova, S., Lvov, D., et al. (2005). Receptor specificity of influenza viruses from birds and mammals: new data on involvement of the inner fragments of the carbohydrate chain. *Virology*, 334: 276-83.
- Gamblin, S. J., Haire, L. F., Russel, R. J., Stevens, D. J., Xiao, B., Ha, Y., Vasisht, N., Steinhauer, D. A., Daniels, R. S., Elliot, A., Wiley, D. C., and Skehel, J. J. (2004). The Structure and Receptor Binding Properties of the 1918 Influenza Hemagglutinin. *Journal of Science* Vol 303: 1838-1842.
- Gurtler, et al.. (2007). *Virology of Human Influenza*. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal.

- Herrler, G., Hausmann, J., Klenk, H. D. (1995). Sialic Acid as Receptor Determinant of Ortho-and Paramyxoviruses. In: Rosenberg A (ed), *Biology of the Sialic Acids*, Plenum Press NY, 1995: p. 315-336
- Hu, W., Zeng, S., Li, C., Jie, Y., Li, Z., Chen, L. (2009). Identification of hits as matrix-2 protein inhibitors through the focused screening of a small primary amine library. *J. Med. Chem.* 2, 53, 3831-3834.
- Huarte, M., Falcon, A., Nakaya, Y., Ortin, J., Garcia-Sastre, A. & Nieto, A. (2003). Threonine 157 of influenza virus PA polymerase subunit modulates RNA replication in infectious viruses. *J. Virol.*, 77: 6007-6013.
- Jung , T. E., & Brownlee, G.G. 2006. A new promoter-binding site in the PB1 subunit of the influenza A virus *polymerase*. *General Virology*, 87: 679-688.
- Jung , T. E., & Brownlee, G.G. (2006). A new promoter-binding site in the PB1 subunit of the influenza A virus *polymerase*. *General Virology*, 87: 679-688.
- Kawaguchi, A., Naito, T. & Nagata, K. (2005). Involvement of influenza virus PA subunit in assembly of functional RNA polymerase complexes. *J Virol* 79, 732-744.
- Khurana, E., Peraro, D. M., DeVane, R., Vemparala. S., DeGrado, F. W., Klein, L. M. (2009). Molecular dynamics calculations suggest a conduction mechanism for the M2 proton channel from influenza A virus. *PNAS*, Vol. 106, 4, 1069-1074.
- Lamb, R. A. & Krug, R. M. (2001). *Orthomyxoviridae: the viruses and their replication*. In *Fields Virology*, pp. 1487–1579. Edited by P. M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Laohongspaisan, C., Rungrotmongkol, T., Intharathep, P., Malaisree, M., Decha, P., Aruksakunwong, O., Sompornpisut, P., Hannongbua, S. (2009). Why amantadine loses its function in influenza M2 mutants: MD simulations. *J. Chem. Inf. Model.*, 49, 847-852.
- Leach, A., R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*.
- Lehninger. (2004) *Biochemistry* 4th Edition.
- Li, H., Li, C. (2010). Multiple ligand simultaneous docking : orchestrated dancing of ligands in binding sites of protein. *J. Comput. Chem*, 31, 2014-2022.

- Liu, H., & Yao, X. (2009). Molecular basis of the interaction for an essential subunit PA-PB1 in influenza virus RNA polymerase: insights from molecular dynamics simulation and free energy calculation. *Molecular Pharmaceutics*, 7(1): 75-85
- Maasab, H. F., Cochran, K., Tsunoda, A., and Berlin, B. S. (1999). *Studies on the Antiviral Activity of Amantadine Hydrochloride*. New York Academic Science; 130: pp 432-439.
- McCarthy, D., J. (2009). Challenges of fragment screening. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 23: 449-451.
- Menno, D., J., and Hoen, T., T. (2005). Avian Influenza A (H5N1). *Journal of Clinical Virology*, 951. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York
- MOE tutorial. 2008. Quebec. Canada
- Moscona, A. (2005). Drug Therapy Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *The New England Journal of Medicine*, 353: 1363-1673.
- Mount, D. W., (2004). *Bioinformatics Sequence*
- Neumann, G., Brownlee, G. G., Fodor, E. & Kawaoka, Y. (2004). Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. *Curr Top Microbiol Immunol*, 283, 121–143.
- Nurbaiti, S. (2009). *Stabilitas termal dan pergerakan dinamis klenow-like DNA polimerase I ITB-1 berdasarkan simulasi dinamika molekul*. Disertasi program studi kimia Institut Teknologi Bandung.
- Pielak, M. R., Schnell, R. J., Chou, J. (2009). Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza A M2 channel. *PNAS*, Vol. 106, 18, 7379-7384.
- Pinto, H. L., Lamb, A. R. (2006). Influenza virus proton channel. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 5, 629-632.
- Pinto, H. L., Lamb, A. R. (2007). Controlling influenza virus replication by inhibiting its proton channel. *Mol. BioSyst.*, 3, 18-23.
- Rungrotmongkol, T, *et al.*. 2009. Susceptibility of antiviral drugs against 2009 influenza A (H1N1) virus. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 385: 390-394.
- Schmidt, T., S. (2002). *Banking on Structures*. Bio-IT World, Vol. 1, No. 8.

- Shi du, Q., Huang, B. R., Wang, Q. S., Chou, C. K. (2010). Designing inhibitors of M2 proton channel against H1N1 swine influenza virus. *Plos One*, Volume 5, Issue 2, e9388.
- Sofyan, A. (2007). *Simulasi bulk polyethylene-oxide menggunakan simulasi dinamika molekul* Program studi Teknik Fisika, Fakultas Teknologi Industri Institut Teknologi Bandung.
- Stevens, J., Blixt, O., Tumpey, T. M., Taubenberger, J. K., Palson, J. C., & Wilson, I. A. (2006). Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus. *Science.*, 312: 404-410.
- Tang, Y., Zaitseva, F., Lamb, A. R., Pinto, H. L. (2002). The gate of the influenza virus M2 proton channel is formed by a single tryptophan residue. *The J. Bio. Chem.*, 42, 39880-39886.
- Teodoro, M. L., Phillips, G. N., Kavraki, L. E. (2001). *Molecular docking: a problem with thousands of degrees of freedom.*
- Utama, A. (2003). *Aplikasi Bioinformatika dalam Virologi.*
- Witoelar, A. (2002). *Perancangan dan analisa simulasi dinamika molekul ensemble mikrokkanonikal dan kanonikal dengan potensial lennard jones.* Departemen Teknik Fisika, Fakultas Teknologi Industri Institut Teknologi Bandung.
- Yi, M., Cross, A. T., Zhou, X. H. (2008). A secondary gate as a mechanism for inhibition of the M2 proton channel by amantadine. *J. Phy. Chem.*, 112, 7977-7979.
- <http://www.litbang.depkes.go.id>

Lampiran 1. Bagan Kerja Penelitian



Lampiran 2. Pencarian Sekuen dalam *Database* NCBI

Influenza Virus Resource
Information, Search and Analysis

NCBI

Flu home Database Genome Set Alignment Tree

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 database.

Get sequences by accession

Upload ## 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 | Sequences length | Collection date | Release date |
|----------------------------|----------------|----------------|---------|---------|--|-----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> A | Equine | any | NP | H 5 | Min.: <input type="text"/> | From: 2009 6 | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> B | Ferret | regions | NA | 1 | Max.: <input type="text"/> | To: 2010 6 | <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> C | Giant anteater | Africa | M1 | 2 | <input checked="" type="checkbox"/> Full-length only | Year Month Day | Year Month Day |
| | Human | Asia | M2 | B | | | |

Additional filters: [show](#)

Collapse identical sequences

Lampiran 3. Hasil pencarian sekuen *M2 channel*

NCBI **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

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

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.

Add your own sequences Do multiple alignment Build a tree Download Protein (FASTA) [Customize FASTA define](#)

67 protein sequences after collapsing (1203 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"/> | ADH01960 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Denmark | 2009/12/02 | Influenza A virus (A/Aalborg/INS133/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADA83584 | 96 | Human | M2 | H1N1 | Argentina | 2009/06/05 | Influenza A virus (A/Argentina/HNRG13/2009(H1N1)) | S31N | 5 M | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADH02000 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Greece | 2009/12/29 | Influenza A virus (A/Athens/INS153/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADG42365 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Greece | 2009/12/18 | Influenza A virus (A/Athens/INS159/2009(H1N1)) | S31N | | | 2... |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADG42405 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Greece | 2009/12/20 | Influenza A virus (A/Athens/INS163/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADG42405 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Greece | 2009/12/20 | Influenza A virus (A/Athens/INS163/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD21896 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Australia | 2009/07/20 | Influenza A virus (A/Australia/10/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD22677 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Australia | 2009/07/24 | Influenza A virus (A/Australia/39/2009(H1N1)) | S31N | | | 3... |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD22784 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Australia | 2009/07/29 | Influenza A virus (A/Australia/53/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADC38999 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Kyrgyzstan | 2009/11/28 | Influenza A virus (A/Bishkek/03/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADI48634 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/06/15 | Influenza A virus (A/Boston/103/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADI49364 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/07/08 | Influenza A virus (A/Boston/143/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADI48624 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/06/13 | Influenza A virus (A/Boston/96/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD21796 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/06/23 | Influenza A virus (A/California/VRDL14/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADB89613 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/07/27 | Influenza A virus (A/California/VRDL61/2009(H1N1)) | V27A S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ACU31154 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Canada | 2009/07/01 | Influenza A virus (A/Canada-SK/RV2486/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ACU00946 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Denmark | 2009/06/04 | Influenza A virus (A/Denmark/524/2009(H1N1)) | S31N | 22y | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADE28782 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Nicaragua | 2009/06/21 | Influenza A virus (A/Managua/4514.03/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADE28832 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Nicaragua | 2009/08/18 | Influenza A virus (A/Managua/4757.02/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADG27960 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Mexico | 2009/07/06 | Influenza A virus (A/Mexico city/CIA2/2009(H1N1)) | S31N | | | 12... |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADG28000 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Mexico | 2009/07/24 | Influenza A virus (A/Mexico city/CIA7/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ACY39854 | 97 | Human | M2 | H1N1 | Japan | 2009/07/11 | Influenza A virus (A/Mie/41/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ACZ01957 | 97 | Human | M2 | H1N1 | China | 2009/10/17 | Influenza A virus (A/Nanjing/3/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ACZ17132 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/08/06 | Influenza A virus (A/New York/4761/2009(H1N1)) | S31N | 6Y | | 2... |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD96858 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/10/20 | Influenza A virus (A/New York/5221/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD96888 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/10/22 | Influenza A virus (A/New York/5297/2009(H1N1)) | S31N | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | ADD74630 | 97 | Human | M2 | H1N1 | USA | 2009/11/09 | Influenza A virus (A/New York/5931/2009(H1N1)) | S31N | | | |

Lampiran 4. Pensejajaran Sekuen dengan Clustal W2

The screenshot displays the ClustalW2 web interface. At the top, there is a search bar with 'All Databases' selected and a search input field. Below the search bar is a navigation menu with links for Databases, Tools, EBI Groups, Training, Industry, About Us, and Help. A sidebar on the left contains a 'Help Index' with links to various help topics like General Help, Formats, Gaps, Matrix, References, ClustalW2 Help, ClustalW2 FAQ, Jalview Help, Scores Table, Alignment, Guide Tree, and Colours. Below the sidebar, there are 'Similar Applications' (Align, Kalign, MAFFT, MUSCLE, T-Coffee) and 'ClustalW Programmatic Access' (www.clustal.org). The main content area features a large watermark of a stylized tree and the following text:

ClustalW2

ClustalW2 is a general purpose multiple sequence alignment program for DNA or proteins. It produces biologically meaningful multiple sequence alignments of divergent sequences. It calculates the best match for the selected sequences, and lines them up so that the identities, similarities and differences can be seen. Evolutionary relationships can be seen via viewing Cladograms or Phylograms.
[New users, please read the FAQ.](#)

>> **Download Software**

The interface includes several configuration options for the alignment process:

- YOUR EMAIL:** Input field for user email.
- ALIGNMENT TITLE:** Input field for the alignment title.
- RESULTS:** Dropdown menu with 'interactive' selected.
- ALIGNMENT:** Dropdown menu with 'full' selected.
- KTUP (WORD SIZE):** Dropdown menu with 'def' selected.
- WINDOW LENGTH:** Dropdown menu with 'def' selected.
- SCORE TYPE:** Dropdown menu with 'percent' selected.
- TOPDIAG:** Dropdown menu with 'def' selected.
- PAIRGAP:** Dropdown menu with 'def' selected.
- MATRIX:** Dropdown menu with 'def' selected.
- GAP OPEN:** Dropdown menu with 'def' selected.
- NO END GAPS:** Dropdown menu with 'yes' selected.
- GAP EXTENSION DISTANCES:** Dropdown menu with 'def' selected.
- ITERATION:** Dropdown menu with 'none' selected.
- NUMITER:** Dropdown menu with '1' selected.

At the bottom left, there is a 'Clustal Related' section with a dropdown arrow.

Lampiran 5. Hasil Pensejajaran Sekuen *M2 Channel Influenza A/H1N1*

CLUSTAL 2.0.12 multiple sequence alignment

```

ADH01960      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLIAAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADB89613      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLIAAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADE28832      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACY46487      -SLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 59
ADA83584      -ESLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 59
ACS94485      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42365      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD21896      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADC38999      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD21796      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ01957      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD74630      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD74910      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADA79611      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACY46497      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG96392      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACY46327      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACU00946      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADH02000      MSLLTEVETPTRSEWEYRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42405      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD22677      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF42691      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADI48634      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42854      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ95859      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSNPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD96858      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ16382      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD74650      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADB81423      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ96581      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF10254      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF10363      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACY39876      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ96049      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ96478      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD22784      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG08122      MSLLTEVETHTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42905      MSLLTEVETHTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD75160      MSLLTEVETHTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACS91385      MSLLTEVETHTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD96888      MSLLTEVETXTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADE28782      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF10839      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADI48624      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD98020      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD74830      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACU31154      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42105      MSLLTEVETPTRSGWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG27960      MSLLTEVETPTRSGWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADG42875      MSLLTEVETPTRSVWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ17500      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ16822      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ16392      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADD23417      MSLLTEVETPTRSEWGCRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ17132      MSLLTEVETPTRNEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF27711      MSLLTEVETPTRIEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACZ56084      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADF42701      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADH01980      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ADI49364      MSLLTEVETPTRSEWECRCSDSSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60

```


ADG28000 MSLLETVETPTRSEWEKCRCSDDSDPLVIAANIIGILHLILWITDRLFFKCIYRRFKYGLK 60
ACU27411 MSLLETVETPIRNGWEKCRNDSDDPLIDAASIIGILHLILWIDRLFFKCIYRRFKYGLQ 60
ACU44113 MSLLETVETPIRNEWGCRNDSDDPLVVAASIIGIVHLILWIIDRLFSKSIYRIFKHGLK 60
ACZ81531 MSLLETVETPIRNEWGCRNDSDDPLVVAASIIGIVHLILWIIDRLFSKSIYRIFKHGLK 60
ACV82215 MSLLETVETPIRNEWGCRCSDDSDPLVVAASIIGIVHLILWIIDRLFSKSIYRIFKHGLK 60
ACZ16037 MSLLETVETPIRNEWGCRNDSDDPLVVAANIIGIVHLILWIIDRLFSKSIYRIFKHGLK 60
ACZ81535 MSLLETVETPIRNEWGCRNDSDDPLVVAANIIGIVHLILWIIDRLFSKSIYRIFKHGLK 60
. ***** : * : * . : * * * . ***** : * * * * * : * * * : * . * * :

ADH01960 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADB89613 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADE28832 RGPSTEGVPESXREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACY46487 RGPSTEGVPESXREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 96
ADA83584 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 96
ACS94485 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG42365 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD21896 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADC38999 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD21796 RGSSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ01957 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD74630 RGPSTEGVPESMREGYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD74910 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSVVDVDDGHFVNIELE 97
ADA79611 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACY46497 RGPSTEGVPESMREEYQQEQXSABVDVDDGHFVNIEL- 96
ADG96392 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELK 97
ACY46327 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIEL- 96
ACU00946 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADH02000 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG42405 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD22677 RGPSTEGVPDSMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF42691 RGPSTEGVPKSMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADI48634 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACY39854 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ95859 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD96858 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ16382 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD74650 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADB81423 RGPSTEGVPESMVEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ96581 RGPSTEGVPESMKEEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF10254 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF10363 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACY39876 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ96049 RGPSTEGVPESMREEYQREQQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ96478 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD22784 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG08122 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG42905 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD75160 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACS91385 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD96888 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADE28782 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF10839 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADI48624 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQRAVDVDDGHFVNIELE 97
ADD98020 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQCAVDVDDGHFVNIELE 97
ADD74830 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQNAVDVDDGHFVNIELE 97
ACU31154 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG42105 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG27960 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADG42875 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ17500 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ16822 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ16392 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADD23417 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ17132 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF27711 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ACZ56084 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADF42701 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97
ADH01980 RGPSTEGVPESMREEYQQEQQSABVDVDDGHFVNIELE 97

| | | |
|----------|--|----|
| ADI49364 | RGFSTEGVPESMREEYKQEQQSAVDVDDGHFVNIELE | 97 |
| ADG28000 | RGFSTEGVPESMREEYRQEQQSAVDVDDGHFVNIELE | 97 |
| ACU27411 | RGFSTEGVPESMREEYRQKQQSAVDVDDGHFVNIVLE | 97 |
| ACU44113 | RGFSTEGVPESMREEYREEQQNAVDADDDHFVSIELE | 97 |
| ACZ81531 | RGFSTEGVPESMREEYREEQQNAVDADDDQFVSIELE | 97 |
| ACV82215 | RGFSTEGVPESMREEYREEQQNAVDADDDHFVSIELE | 97 |
| ACZ16037 | RGFSTEGVPESMREEYREEQQNAVDADDDHFVSIELE | 97 |
| ACZ81535 | RGFSTEGVPESMREEYREEQQNAVDADDDGQFVSIELE | 97 |
| | ** . ***** . * : * . : . * . * . * . : . * . * * | |



Lampiran 6. Score Pensejajaran Sekuen *M2 Channel Influenza A/H1N1*

ClustalW2 Results

Scores Table

| SeqA Name | Len (aa) | SeqB Name | Len (aa) | Score |
|------------|----------|-------------|----------|-------|
| 1 ADH01960 | 97 | 2 ADA83584 | 96 | 96 |
| 1 ADH01960 | 97 | 3 ADH02000 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 4 ADG42365 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 5 ADG42405 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 6 ADD21896 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 7 ADD22677 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 8 ADD22784 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 9 ADC38999 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 10 ADI48634 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 11 ADI49364 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 12 ADI48624 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 13 ADD21796 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 14 ADB89613 | 97 | 98 |
| 1 ADH01960 | 97 | 15 ACU31154 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 16 ACU00946 | 97 | 98 |
| 1 ADH01960 | 97 | 17 ADE28782 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 18 ADE28832 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 19 ADG27960 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 20 ADG28000 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 21 ACY39854 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 22 ACZ01957 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 23 ACZ17132 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 24 ADD96858 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 25 ADD96888 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 26 ADD74630 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 27 ADD74650 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 28 ADD74830 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 29 ADD74910 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 30 ADH01980 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 31 ACZ56084 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 32 ADF10254 | 97 | 96 |
| 1 ADH01960 | 97 | 33 ADF10363 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 34 ADF10839 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 35 ACS91385 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 36 ACU44113 | 97 | 80 |
| 1 ADH01960 | 97 | 37 ADD23417 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 38 ACS94485 | 97 | 98 |
| 1 ADH01960 | 97 | 39 ADB81423 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 40 ADA79611 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 41 ADG42105 | 97 | 96 |
| 1 ADH01960 | 97 | 42 ACU27411 | 97 | 87 |
| 1 ADH01960 | 97 | 43 ACY46487 | 96 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 44 ACY46497 | 96 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 45 ACY46327 | 96 | 98 |
| 1 ADH01960 | 97 | 46 ACZ95859 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 47 ACZ96478 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 48 ACZ96581 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 49 ACZ17500 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 50 ACZ96049 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 51 ADF42691 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 52 ADF42701 | 97 | 96 |
| 1 ADH01960 | 97 | 53 ADF27711 | 97 | 97 |
| 1 ADH01960 | 97 | 54 ACZ81531 | 97 | 79 |
| 1 ADH01960 | 97 | 55 ACV82215 | 97 | 81 |
| 1 ADH01960 | 97 | 56 ACZ16037 | 97 | 81 |
| 1 ADH01960 | 97 | 57 ACZ81535 | 97 | 81 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 1 | ADH01960 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 1 | ADH01960 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 3 | ADH02000 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 4 | ADG42365 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 5 | ADG42405 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 6 | ADD21896 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 7 | ADD22677 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 8 | ADD22784 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 9 | ADC38999 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 10 | ADI48634 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 11 | ADI49364 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 12 | ADI48624 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 13 | ADD21796 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 14 | ADB89613 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 15 | ACU31154 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 16 | ACU00946 | 97 | 97 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 17 | ADE28782 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 18 | ADE28832 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 19 | ADG27960 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 20 | ADG28000 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 21 | ACY39854 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 22 | ACZ01957 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 23 | ACZ17132 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 24 | ADD96858 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 25 | ADD96888 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 26 | ADD74630 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 27 | ADD74650 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 28 | ADD74830 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 29 | ADD74910 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 30 | ADH01980 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 31 | ACZ56084 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 32 | ADF10254 | 97 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 33 | ADF10363 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 34 | ADF10839 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 35 | ACS91385 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 36 | ACU44113 | 97 | 79 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 37 | ADD23417 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 38 | ACS94485 | 97 | 97 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 39 | ADB81423 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 40 | ADA79611 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 41 | ADG42105 | 97 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 42 | ACU27411 | 97 | 84 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 43 | ACY46487 | 96 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 44 | ACY46497 | 96 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 45 | ACY46327 | 96 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 46 | ACZ95859 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 47 | ACZ96478 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 48 | ACZ96581 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 49 | ACZ17500 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 50 | ACZ96049 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 51 | ADF42691 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 52 | ADF42701 | 97 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 53 | ADF27711 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 54 | ACZ81531 | 97 | 78 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 55 | ACV82215 | 97 | 80 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 56 | ACZ16037 | 97 | 80 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 57 | ACZ81535 | 97 | 80 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 58 | ACZ16392 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 59 | ADD98020 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 60 | ADG42905 | 97 | 94 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 2 | ADA83584 | 96 | 61 | ADD75160 | 97 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 62 | ACZ16382 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 63 | ADG42875 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 64 | ACZ16822 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 65 | ACY39876 | 97 | 96 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 66 | ADG08122 | 97 | 95 |
| 2 | ADA83584 | 96 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 4 | ADG42365 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 5 | ADG42405 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 6 | ADD21896 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 7 | ADD22677 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 8 | ADD22784 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 3 | ADH02000 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 3 | ADH02000 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 5 | ADG42405 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 6 | ADD21896 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 7 | ADD22677 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 8 | ADD22784 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 4 | ADG42365 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 6 | ADD21896 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 7 | ADD22677 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 5 | ADG42405 | 97 | 8 | ADD22784 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 5 | ADG42405 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 7 | ADD22677 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 8 | ADD22784 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 6 | ADD21896 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 6 | ADD21896 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 8 | ADD22784 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 7 | ADD22677 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 98 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 7 | ADD22677 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 9 | ADC38999 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|---|----------|----|----|----------|----|----|
| 8 | ADD22784 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 98 |
| 8 | ADD22784 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 10 | ADI48634 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 9 | ADC38999 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 9 | ADC38999 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 11 | ADI49364 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 10 | ADI48634 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 10 | ADI48634 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 12 | ADI48624 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 98 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 11 | ADI49364 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 11 | ADI49364 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 13 | ADD21796 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 98 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 98 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 12 | ADI48624 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 14 | ADB89613 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 13 | ADD21796 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 13 | ADD21796 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 15 | ACU31154 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 14 | ADB89613 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 14 | ADB89613 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 16 | ACU00946 | 97 | 98 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 98 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|-----|
| 15 | ACU31154 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 15 | ACU31154 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 17 | ADE28782 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 100 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 100 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 96 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 98 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 97 |
| 16 | ACU00946 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 98 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 18 | ADE28832 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 17 | ADE28782 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 98 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 17 | ADE28782 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 19 | ADG27960 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|-----|
| 18 | ADE28832 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 100 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 18 | ADE28832 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 20 | ADG28000 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 98 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 87 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 19 | ADG27960 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 98 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 19 | ADG27960 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 21 | ACY39854 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 82 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 87 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 20 | ADG28000 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 22 | ACZ01957 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 21 | ACY39854 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 98 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 21 | ACY39854 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 23 | ACZ17132 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |

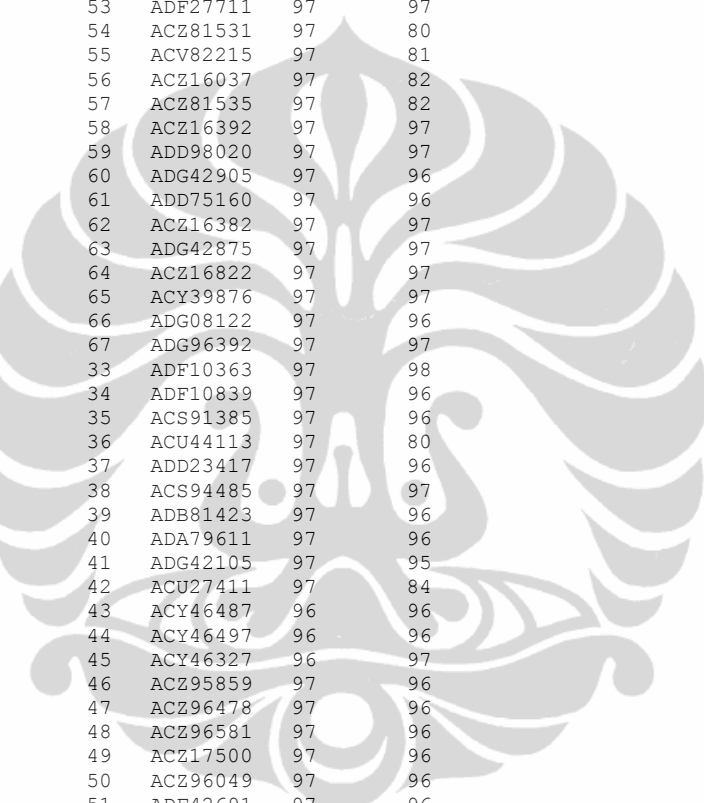
| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 22 | ACZ01957 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 22 | ACZ01957 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 24 | ADD96858 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 82 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 87 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 98 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 23 | ACZ17132 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 25 | ADD96888 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 24 | ADD96858 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 98 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 24 | ADD96858 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 26 | ADD74630 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 98 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 96 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 25 | ADD96888 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 97 |
| 25 | ADD96888 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 27 | ADD74650 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 26 | ADD74630 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 28 | ADD74830 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 27 | ADD74650 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 27 | ADD74650 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 29 | ADD74910 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 82 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 98 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 28 | ADD74830 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 30 | ADH01980 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 29 | ADD74910 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 29 | ADD74910 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 31 | ACZ56084 | 97 | 98 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 82 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 87 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 30 | ADH01980 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 32 | ADF10254 | 97 | 96 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 81 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |



| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 31 | ACZ56084 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 96 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 31 | ACZ56084 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 33 | ADF10363 | 97 | 98 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 97 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 95 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 84 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 97 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 95 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 94 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 95 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 96 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 95 |
| 32 | ADF10254 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 34 | ADF10839 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 33 | ADF10363 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 98 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 33 | ADF10363 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 35 | ACS91385 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 82 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 34 | ADF10839 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 36 | ACU44113 | 97 | 80 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 35 | ACS91385 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 98 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 98 |
| 35 | ACS91385 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 37 | ADD23417 | 97 | 82 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 82 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 82 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 98 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 98 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 98 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 96 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 79 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 81 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 80 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 79 |
| 36 | ACU44113 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 80 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 38 | ACS94485 | 97 | 98 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|-----|
| 37 | ADD23417 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 83 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 37 | ADD23417 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 39 | ADB81423 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 97 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 100 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 97 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 96 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 97 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 98 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 97 |
| 38 | ACS94485 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 98 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 40 | ADA79611 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 39 | ADB81423 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 39 | ADB81423 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 41 | ADG42105 | 97 | 96 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 85 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 40 | ADA79611 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 42 | ACU27411 | 97 | 86 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 97 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 95 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 94 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 95 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 96 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 95 |
| 41 | ADG42105 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 43 | ACY46487 | 96 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 44 | ACY46497 | 96 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 45 | ACY46327 | 96 | 86 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 46 | ACZ95859 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 85 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 42 | ACU27411 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 87 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 86 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 86 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 79 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 79 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 79 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 87 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 84 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 86 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 86 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 85 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 84 |
| 42 | ACU27411 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 85 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 44 | ACY46497 | 96 | 96 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 45 | ACY46327 | 96 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 43 | ACY46487 | 96 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 45 | ACY46327 | 96 | 98 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 46 | ACZ95859 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 44 | ACY46497 | 96 | 67 | ADG96392 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 46 | ACZ95859 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 47 | ACZ96478 | 97 | 98 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|-----|
| 45 | ACY46327 | 96 | 48 | ACZ96581 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 49 | ACZ17500 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 50 | ACZ96049 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 51 | ADF42691 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 52 | ADF42701 | 97 | 97 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 53 | ADF27711 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 58 | ACZ16392 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 59 | ADD98020 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 60 | ADG42905 | 97 | 96 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 61 | ADD75160 | 97 | 97 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 62 | ACZ16382 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 63 | ADG42875 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 64 | ACZ16822 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 65 | ACY39876 | 97 | 98 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 66 | ADG08122 | 97 | 97 |
| 45 | ACY46327 | 96 | 67 | ADG96392 | 97 | 100 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 47 | ACZ96478 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 46 | ACZ95859 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 48 | ACZ96581 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 83 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 47 | ACZ96478 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 49 | ACZ17500 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 48 | ACZ96581 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 48 | ACZ96581 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 50 | ACZ96049 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 81 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 83 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 98 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 49 | ACZ17500 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 51 | ADF42691 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 50 | ACZ96049 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 52 | ADF42701 | 97 | 96 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 79 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 81 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 81 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 51 | ADF42691 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 53 | ADF27711 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 81 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 52 | ADF42701 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 95 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 96 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 95 |
| 52 | ADF42701 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 54 | ACZ81531 | 97 | 80 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 82 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 82 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 82 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 53 | ADF27711 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 55 | ACV82215 | 97 | 97 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 97 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 97 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 79 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 80 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 79 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 78 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 79 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 79 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 80 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 79 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 78 |
| 54 | ACZ81531 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 79 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 56 | ACZ16037 | 97 | 97 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 95 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 81 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 82 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 79 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 80 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 81 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 81 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 82 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 81 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 80 |
| 55 | ACV82215 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 57 | ACZ81535 | 97 | 97 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 82 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 80 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 81 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 80 |
| 56 | ACZ16037 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 58 | ACZ16392 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 82 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 80 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 81 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 81 |

| | | | | | | |
|----|----------|----|----|----------|----|----|
| 57 | ACZ81535 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 80 |
| 57 | ACZ81535 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 81 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 59 | ADD98020 | 97 | 97 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 58 | ACZ16392 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 60 | ADG42905 | 97 | 95 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 96 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 97 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 59 | ADD98020 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 61 | ADD75160 | 97 | 98 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 95 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 95 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 95 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 95 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 60 | ADG42905 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 95 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 62 | ACZ16382 | 97 | 96 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 96 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 96 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 96 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 97 |
| 61 | ADD75160 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |
| 62 | ACZ16382 | 97 | 63 | ADG42875 | 97 | 97 |
| 62 | ACZ16382 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 62 | ACZ16382 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 62 | ACZ16382 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 62 | ACZ16382 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 63 | ADG42875 | 97 | 64 | ACZ16822 | 97 | 97 |
| 63 | ADG42875 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 63 | ADG42875 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 63 | ADG42875 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 64 | ACZ16822 | 97 | 65 | ACY39876 | 97 | 97 |
| 64 | ACZ16822 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 64 | ACZ16822 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 65 | ACY39876 | 97 | 66 | ADG08122 | 97 | 96 |
| 65 | ACY39876 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 97 |
| 66 | ADG08122 | 97 | 67 | ADG96392 | 97 | 96 |

=====

Lampiran 7. Sekuen *M2 Channel* Influenza A/H1N1 Denmark/524/2009

matrix protein 2 [Influenza A virus (A/Denmark/524/2009(H1N1))]
 NCBI Resources How To My NCBI Sign In
 Protein Translations of Life
 Search: Protein Limits Advanced search Help
 Search Clear

matrix protein 2 [Influenza A virus (A/Denmark/524/2009(H1N1))]

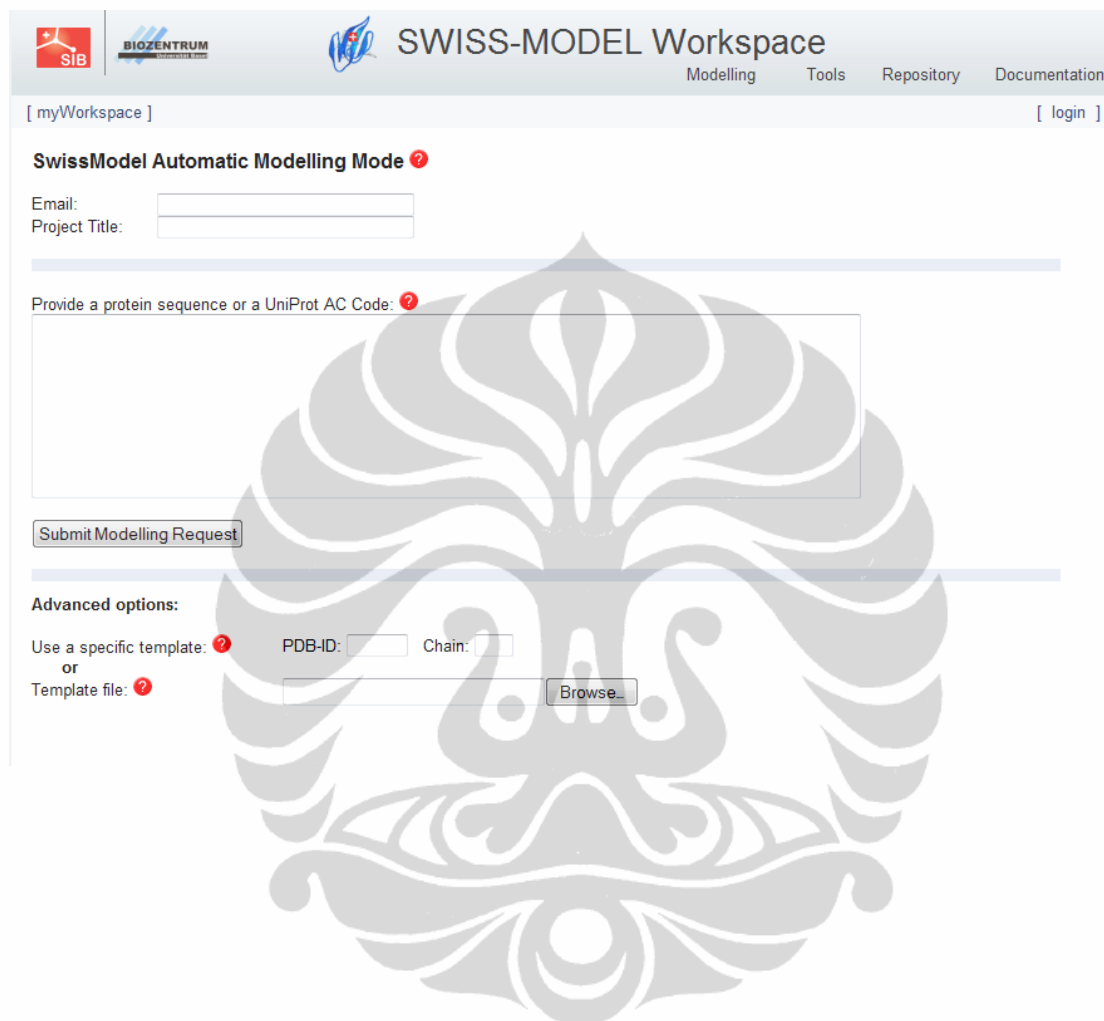
GenBank: ACU00946.2

[FASTA Graphics](#)

Go to:

LOCUS ACU00946 97 aa linear VRL 19-APR-2010
 DEFINITION matrix protein 2 [Influenza A virus (A/Denmark/524/2009 (H1N1))].
 ACCESSION ACU00946
 VERSION ACU00946.2 GI:294862152
 DBSOURCE accession [CY043345.2](#)
 KEYWORDS .
 SOURCE Influenza A virus (A/Denmark/524/2009 (H1N1))
 ORGANISM [Influenza A virus \(A/Denmark/524/2009 \(H1N1\)\)](#)
 Viruses; ssRNA negative-strand viruses; Orthomyxoviridae; Influenzavirus A.
 REFERENCE 1 (residues 1 to 97)
 AUTHORS Gregory,V., Nielson,L., Zheng,X., Whittaker,L., Daniels,R. and Hay,A.
 TITLE Pandemic influenza A(H1N1) virus sequences
 JOURNAL Unpublished
 REFERENCE 2 (residues 1 to 97)
 AUTHORS Gregory,V., Nielson,L., Zheng,X., Whittaker,L., Daniels,R. and Hay,A.
 TITLE Direct Submission
 JOURNAL Submitted (19-APR-2010) WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK
 COMMENT On Apr 19, 2010 this sequence version replaced gi:[255103478](#).
 Method: conceptual translation.
 FEATURES
 Location/Qualifiers
 source 1..97
 /organism="Influenza A virus (A/Denmark/524/2009 (H1N1))"
 /strain="A/Denmark/524/2009"
 /serotype="H1N1"
 /host="human; gender Male; age 22y"
 /db_xref="taxon:[664180](#)"
 /segment="7"
 /lab_host="swine kidney 2, MDCK 2 passage(s)"
 /country="Denmark"
 /collection_date="04-Jun-2009"
 /note="Oseltamivir sensitive, Zanamivir sensitive, Amantidine resistant (31N in M2), lineage: swl"
 Protein 1..97
 /product="matrix protein 2"
 Region 1..97
 /region_name="Flu M2"
 /note="Influenza Matrix protein (M2); pfam00599"
 /db_xref="CDD:[109647](#)"
 CDS 1..97
 /gene="M2"
 /coded_by="join(CY043345.2:1..26,CY043345.2:715..982)"
 ORIGIN
 1 msltvetp trsewecrcs dssdplviaa niigilhlil witdrllfkc iyrrfkygk
 61 rgpstegvpe smreeyqqeq qsavdrvddgh fvniele

Lampiran 8. Penentuan *Template M2 Channel* dengan SWISS MODEL



The screenshot shows the SWISS-MODEL Workspace interface. At the top, there are logos for SIB and BIOZENTRUM, and the text "SWISS-MODEL Workspace" with navigation links for "Modelling", "Tools", "Repository", and "Documentation". Below this is a user area with "[myWorkspace]" and a "[login]" link. The main section is titled "SwissModel Automatic Modelling Mode" with a help icon. It contains two input fields for "Email:" and "Project Title:". A large text area is labeled "Provide a protein sequence or a UniProt AC Code:" with a help icon. Below this is a "Submit Modelling Request" button. The "Advanced options:" section includes "Use a specific template:" with a help icon, "or", and "Template file:" with a help icon. There are also input fields for "PDB-ID:" and "Chain:" with help icons, and a "Browse_" button.

SIB BIOZENTRUM SWISS-MODEL Workspace
Modelling Tools Repository Documentation

[myWorkspace] [login]

SwissModel Automatic Modelling Mode ?

Email:
Project Title:

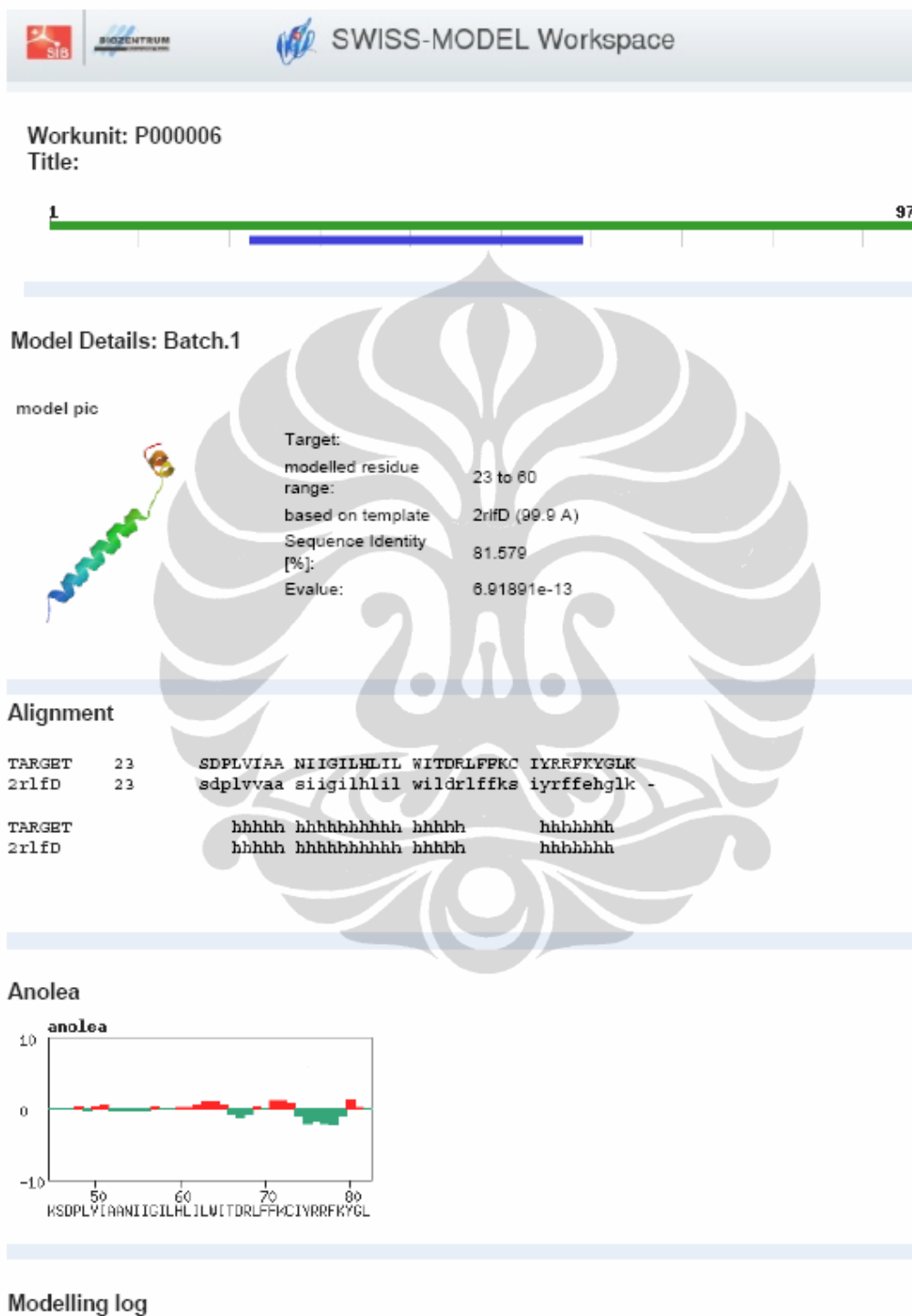
Provide a protein sequence or a UniProt AC Code: ?

Advanced options:

Use a specific template: ?
or
Template file: ?

PDB-ID: Chain:

Lampiran 9. Struktur *M2 Channel* Hasil *Homology Modeling*



```

3.70 (SP3)
Loading Template: 2rlfd.pdb
Loading Raw Sequence
Renummer target sequence starting from (23)
Loading Alignment: ./NXXX.align.submit.fasta
Removing HET groups from template structure
Refining Raw Sequence Alignment
ProModII: doing simple assignment of backbone
ProModII: adding blocking groups
Adding Missing Sidechains
AddPolar H
BuildDeletedLoopsModel
Optimizing Sidechains
Adding Hydrogens
Optimizing loops and OXT (nb = 1)
Final Total Energy:      -941.616 KJ/mol
Dumping Sequence Alignment

```

Template Selection Log:

```

- Start SMR-Pipeline in automated mode on BC2-cluster at Wed Nov 17 09:05:22 2010

- Start BLAST for highly similar template structure identification
- Blast template search was successful, number of templates selected for modeling: 1; entering modeling

- Send 1 target-template alignments for modeling

- ~~~~~
- *****
- building model based on 2rlfd (23-60) was successful
- Workspace Pipeline parameter

Cut-off parameters to model the target based on a BLAST target-template alignment
Evalue : 0.0001
Minimum Template size (aa) for ranking : 25
Minimum Sequence identity : 60

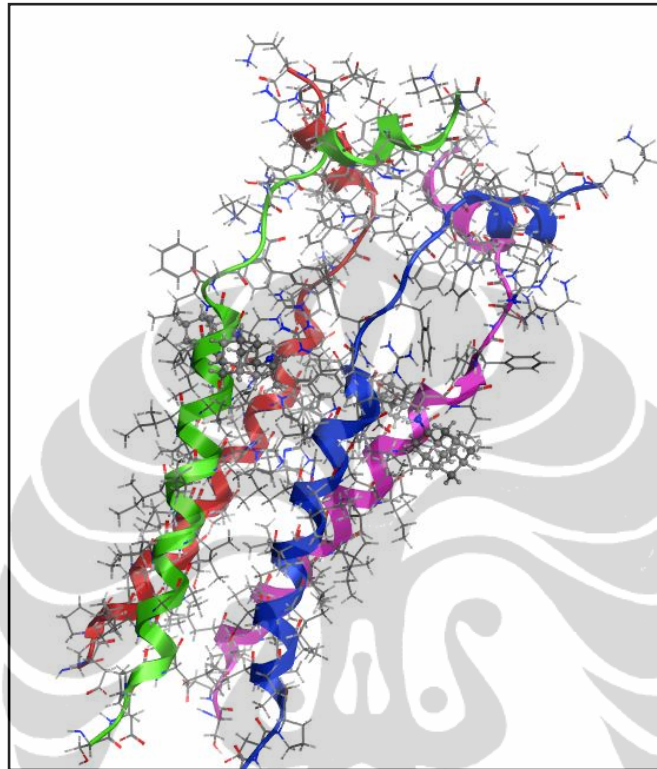
Cut-off parameters to model the target based on a HHSearch target-template alignment
Evalue : 0.0001
Probability : 50
MAC : 0.3

Parameters for model selection
Minimal number of uncovered target
residues after BLAST to run HHSEARCH : 50
Minimal number of uncovered target
residues to model an additional template : 25

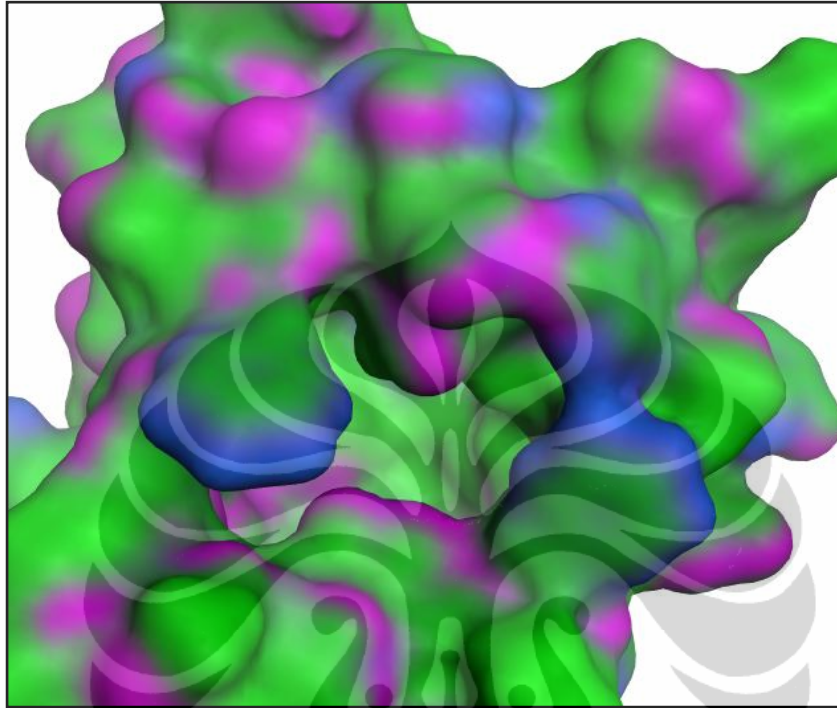
- Finish SMR-Pipeline in automated mode on BC2-cluster at Wed Nov 17 09:05:27 2010

```

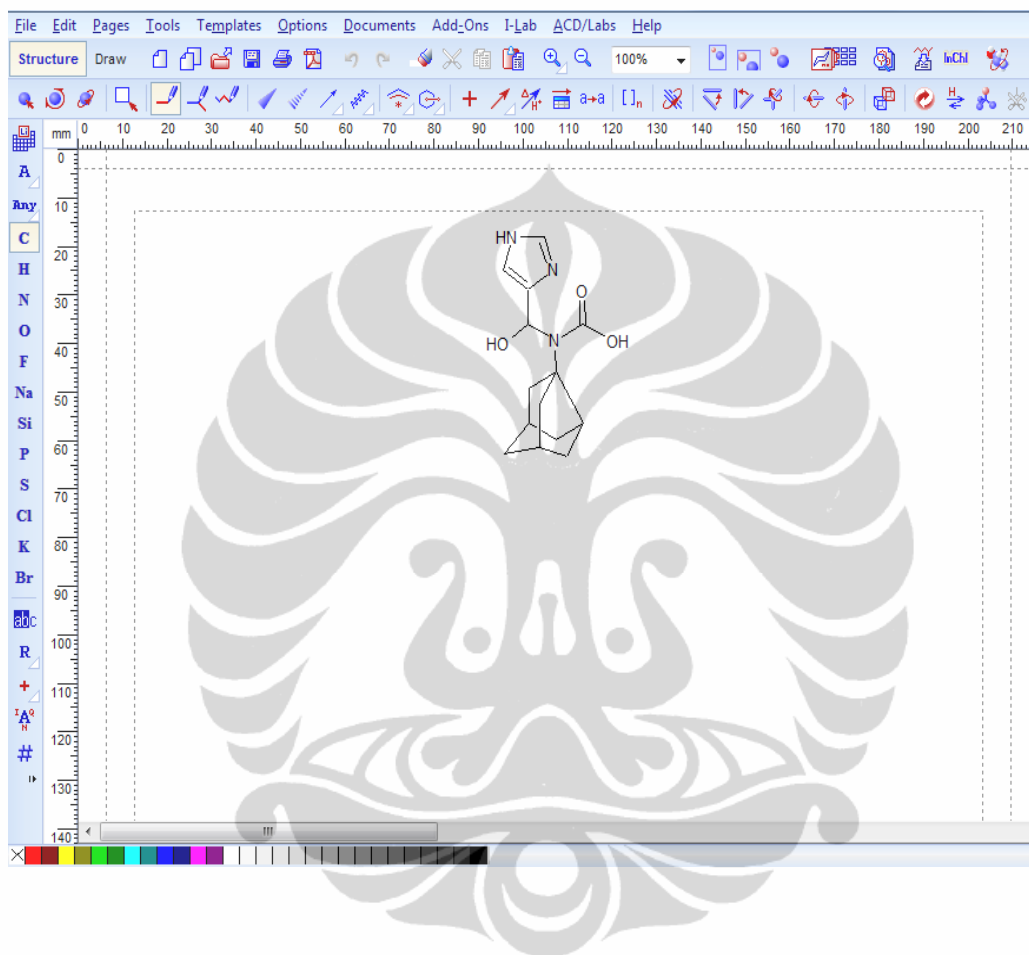
Lampiran 10. *Backbone Asam Amino dari M2 Channel*



Lampiran 11. Permukaan Katalitik *M2 channel*



Lampiran 12. Desain Senyawa Turunan Amantadine dengan ACD lab



Lampiran 13. Hasil *Docking* 1447 Ligan dengan *M2 Channel*



Lampiran 14. Hasil *Docking* 100 Ligan Terbaik dengan *M2 Channel*



Lampiran 15. Hasil *Docking* 20 Ligan Terbaik dengan *M2 Channel*



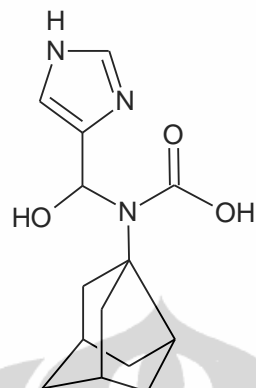
Lampiran 16. Hasil *Docking* 10 Ligan Terbaik dengan *M2 Channel*



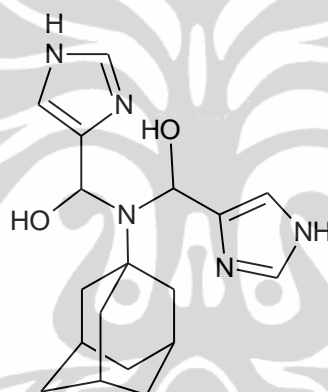
Lampiran 17. Hasil *Docking* 3 Ligan Terbaik dengan *M2 Channel*



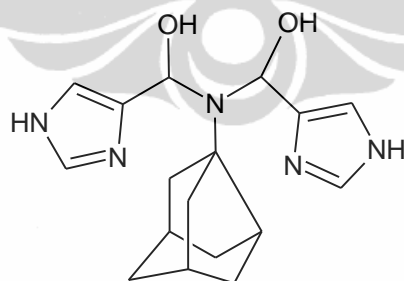
Lampiran 18. Senyawa Turunan Amantadine sebagai 20 Ligan Terbaik



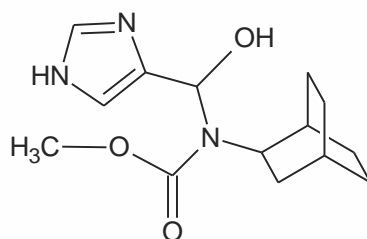
[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ylcarbamic acid



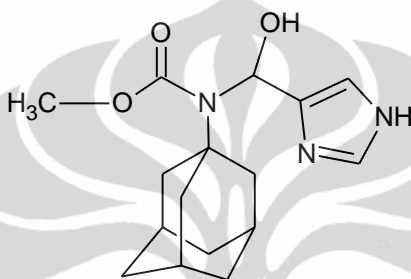
(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylimino)bis(1*H*-imidazol-4-ylmethanol)



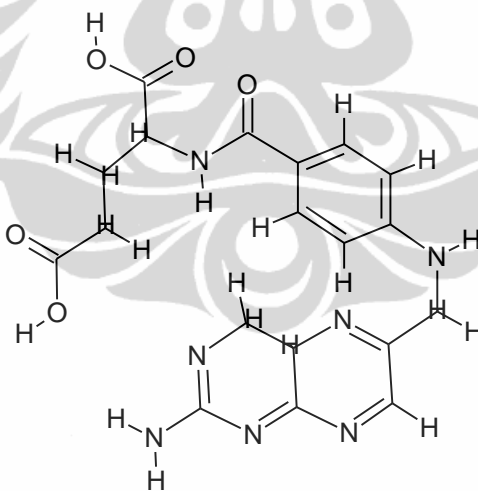
(tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ylimino)bis(1*H*-imidazol-4-ylmethanol)



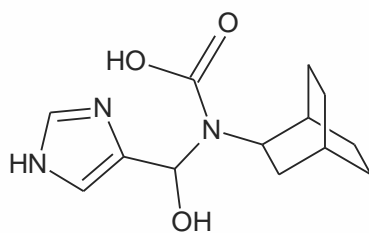
methyl bicyclo[2.2.2]oct-2-yl[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]carbamate



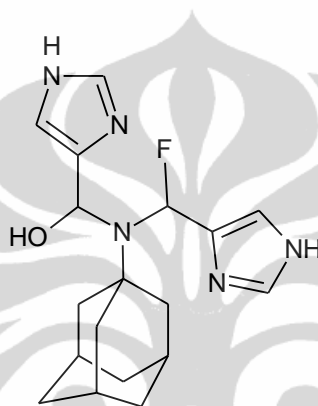
methyl [hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylcarbamate



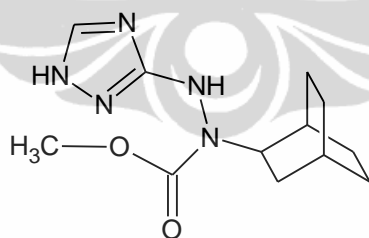
Asam Folat



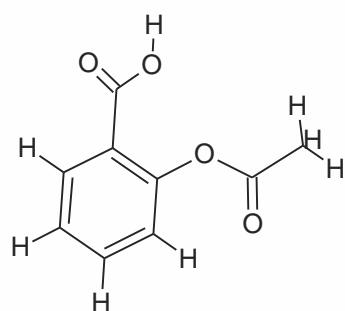
bicyclo[2.2.2]oct-2-yl[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]carbamic acid



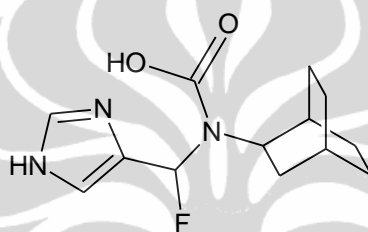
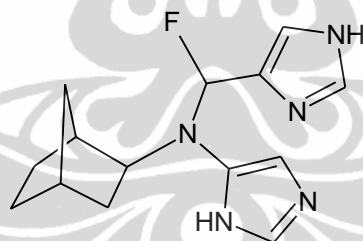
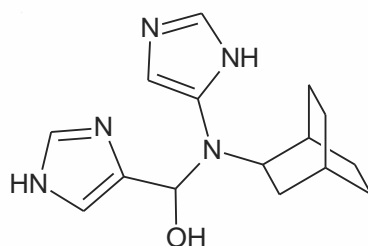
{[fluoro(1*H*-imidazol-4-yl)methyl](tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino}(1*H*-imidazol-4-yl)methanol

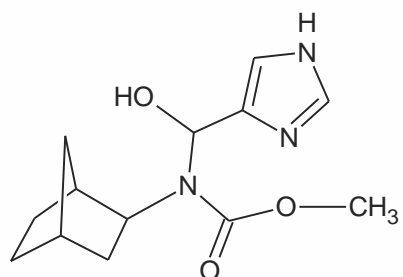


methyl 1-(bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)hydrazinecarboxylate

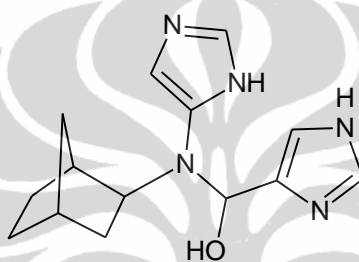


2-(acetyloxy)benzoic acid

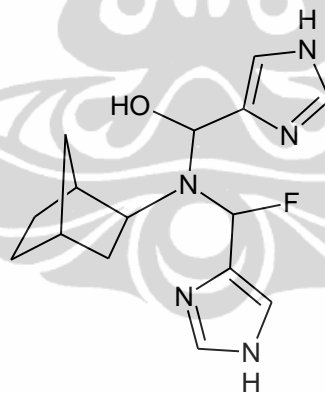
bicyclo[2.2.2]oct-2-yl[fluoro(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]carbamic acid*N*-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-*N*-[fluoro(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-1*H*-imidazol-5-amine[bicyclo[2.2.2]oct-2-yl(1*H*-imidazol-5-yl)amino](1*H*-imidazol-4-yl)methanol



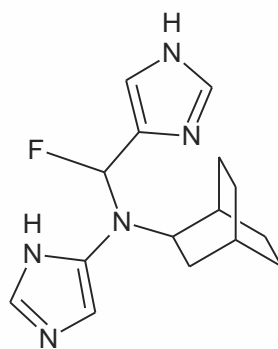
methyl bicyclo[2.2.1]hept-2-yl[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]carbamate



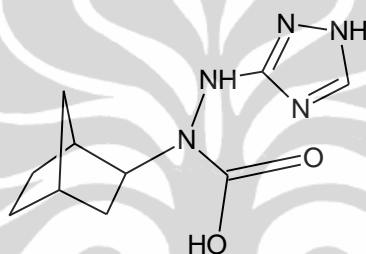
[bicyclo[2.2.1]hept-2-yl(1*H*-imidazol-5-yl)amino](1*H*-imidazol-4-yl)methanol



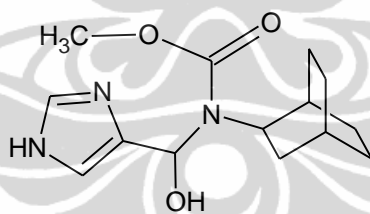
{bicyclo[2.2.1]hept-2-yl[fluoro(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]amino}(1*H*-imidazol-4-yl)methanol



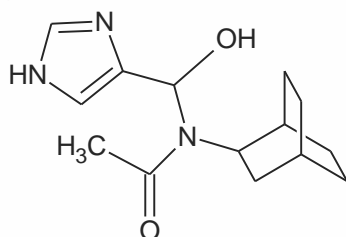
N-(bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-*N*-[fluoro(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-1*H*-imidazol-5-amine



1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)hydrazinecarboxylic acid



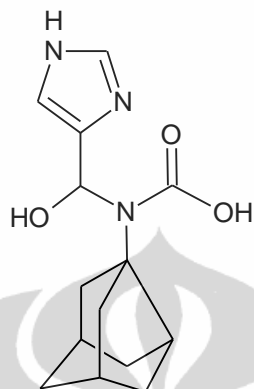
methyl bicyclo[2.2.2]oct-2-yl[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]carbamate



N-(bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-*N*-[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]acetamide

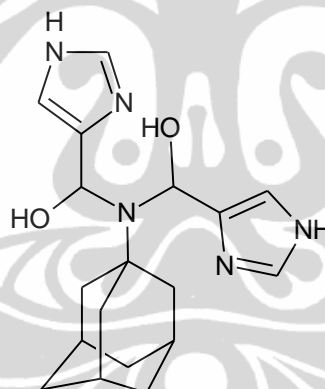
Lampiran 19. Tiga Ligan Terbaik Hasil Docking

AM-L6-R6



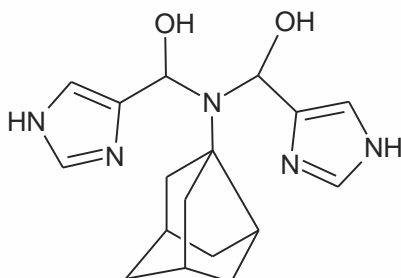
[hydroxy(1*H*-imidazol-4-yl)methyl]tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ylcarbamic acid

T-L6-R12



(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylimino)bis(1*H*-imidazol-4-ylmethanol)

T-R6-L6



(tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-ylimino)bis(1*H*-imidazol-4-ylmethanol)

Lampiran 20. Score Kontak Residu Ligan AM-L6-R6 dengan *M2 Channel*



Lampiran 21. Score Kontak Residu Ligan T-R6-L6 dengan *M2 Channel*



Lampiran 22. Score Kontak Residu Ligan T-L6-R12 dengan M2 Channel



Lampiran 23. Score Kontak Residu Amantadine dengan *M2 Channel*

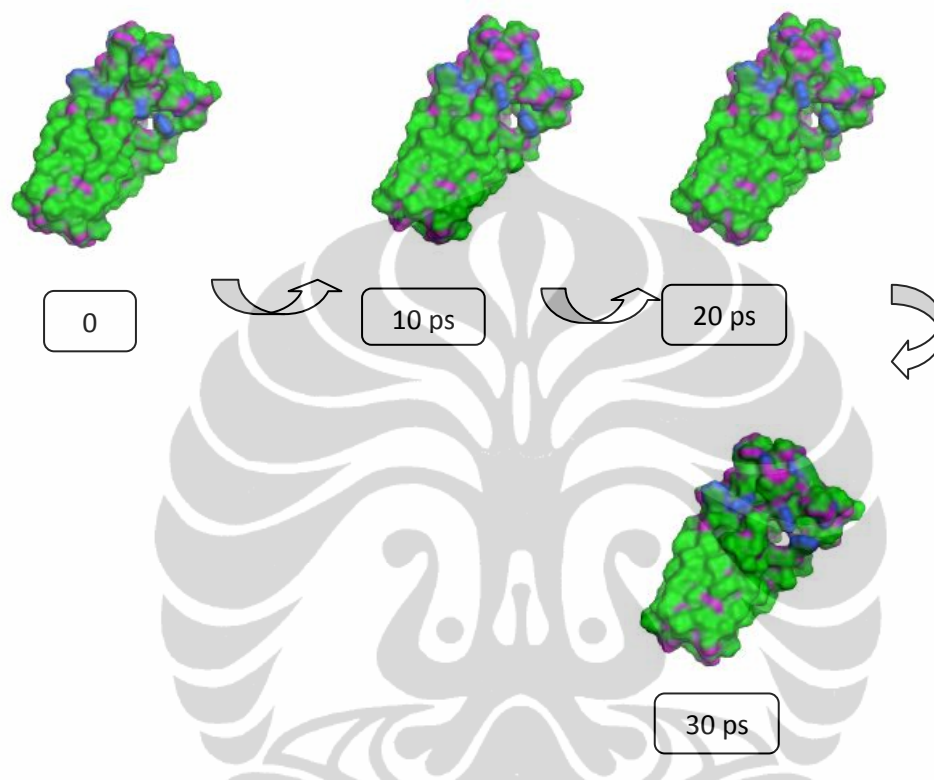


Lampiran 24. Score Kontak Residu Ligan Rimantadine dengan *M2 Channel*

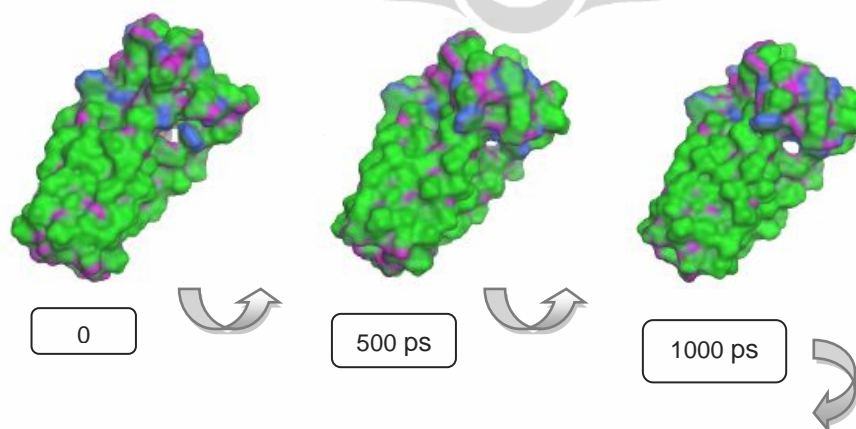


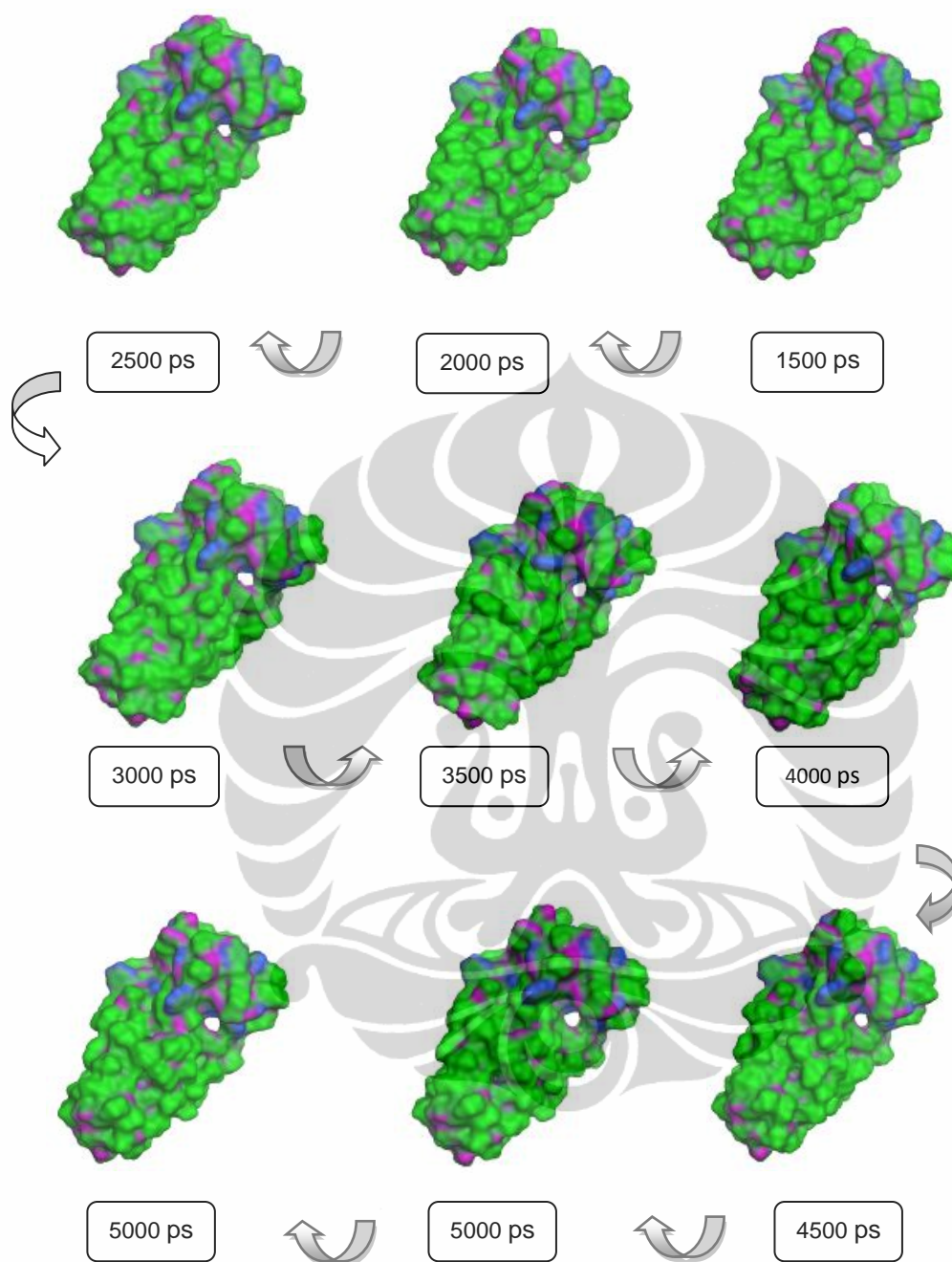
Lampiran 25. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein *M2 Channel* pada 300 K

Tahap Inisialisasi



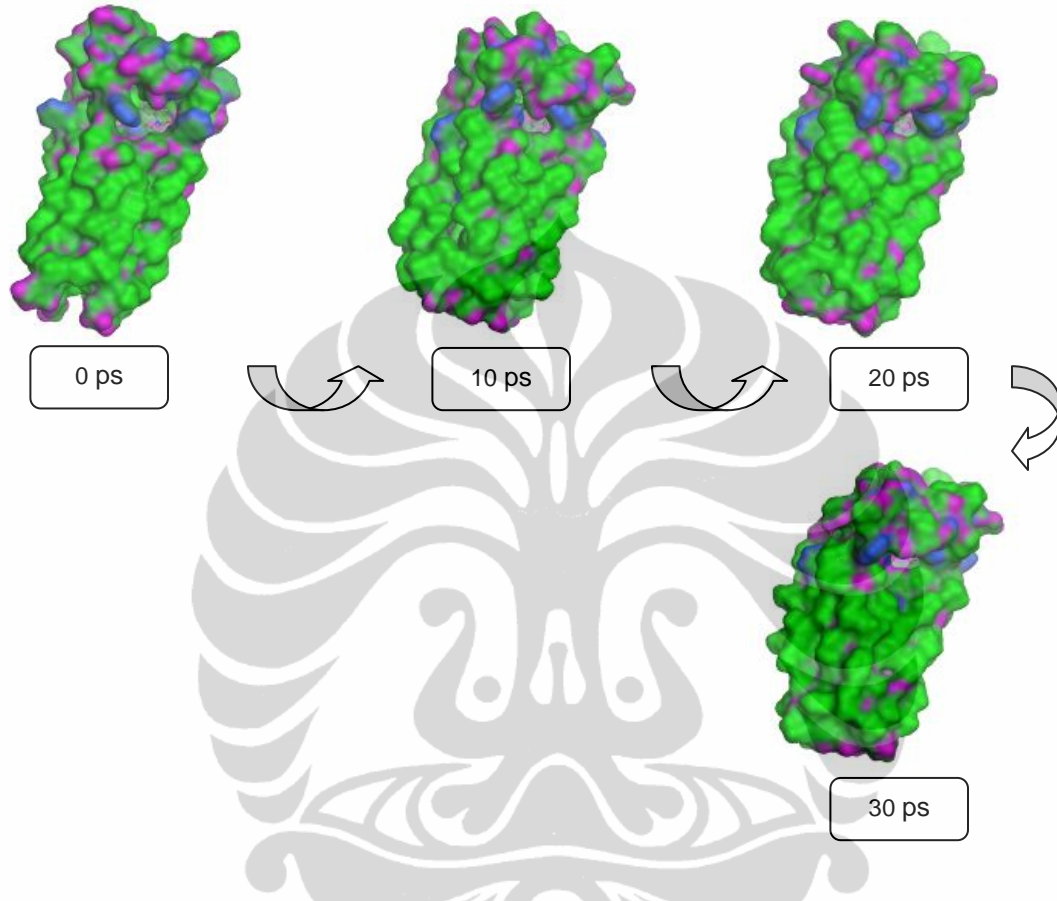
Tahap Simulasi



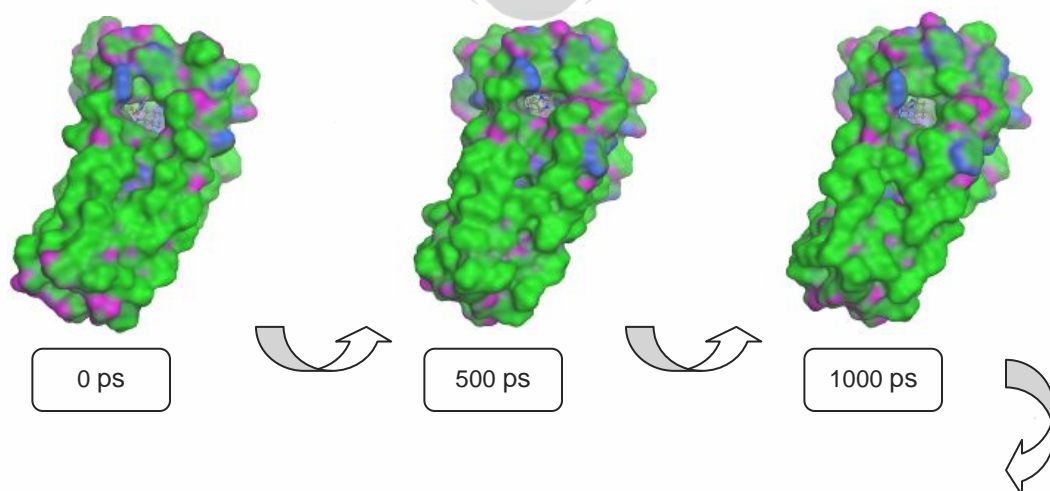


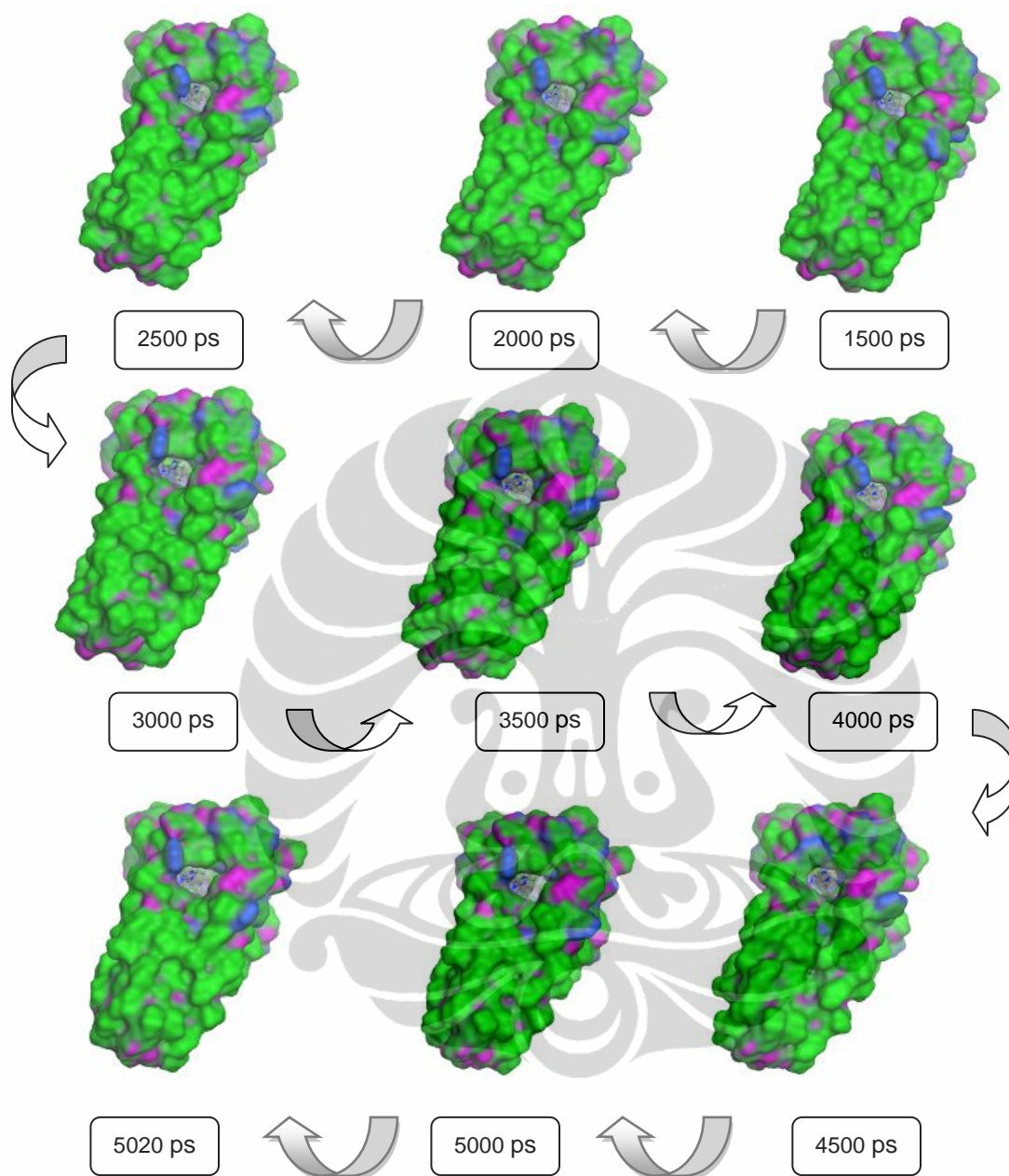
Lampiran 26. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan AM-L6-R6 pada 300 K

Tahap Inisialisasi



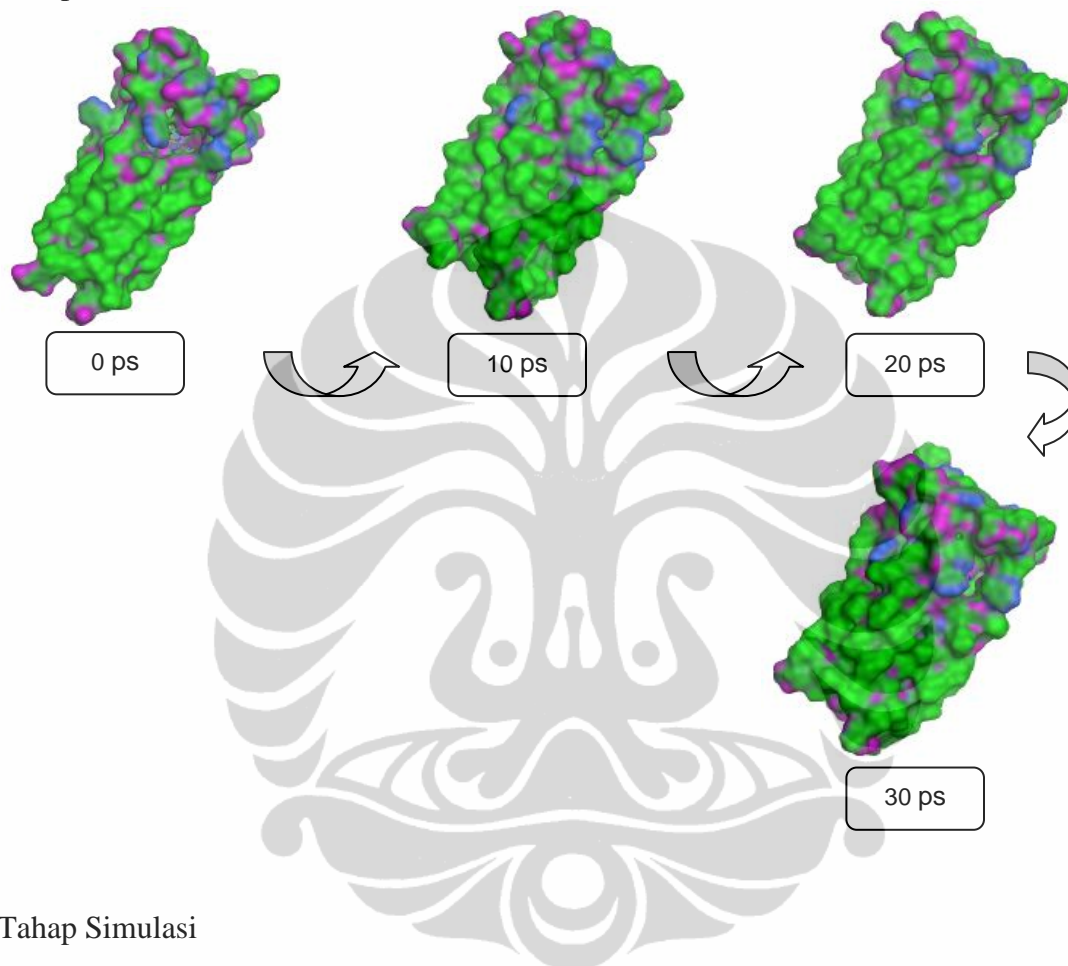
Tahap Simulasi



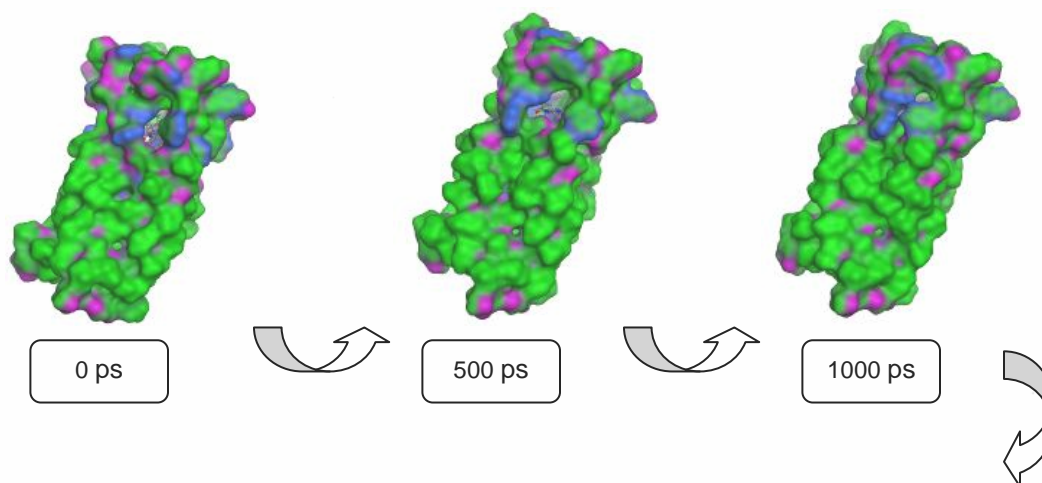


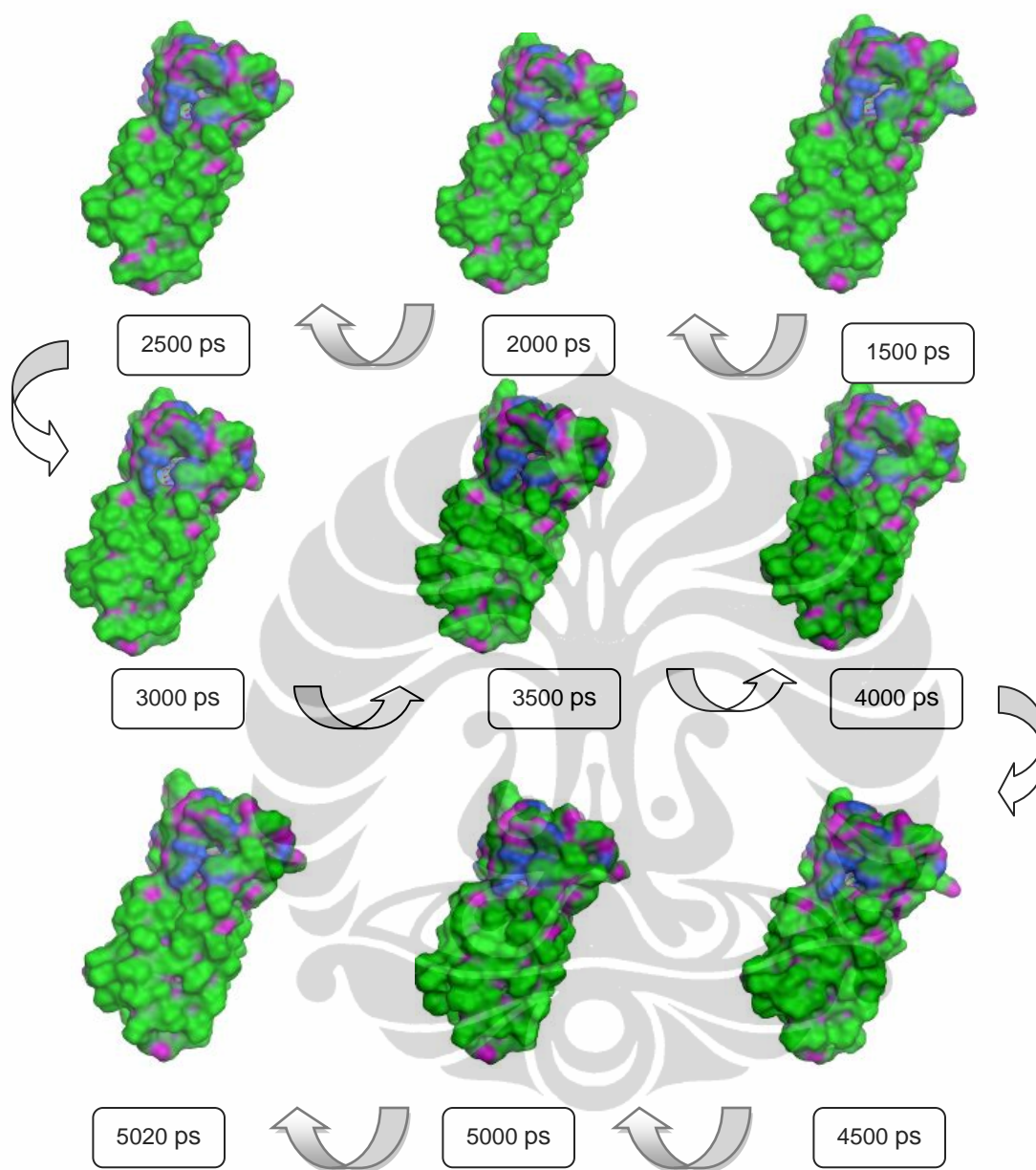
Lampiran 27. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan T-R6-L6 pada 300 K

Tahap Inisialisasi



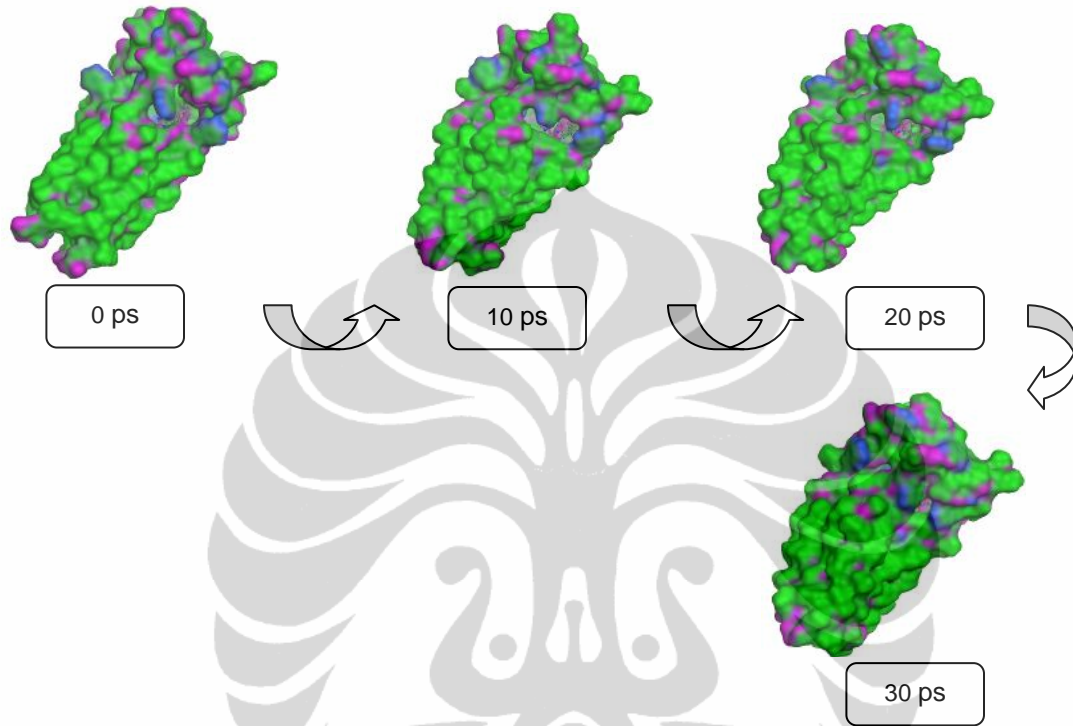
Tahap Simulasi



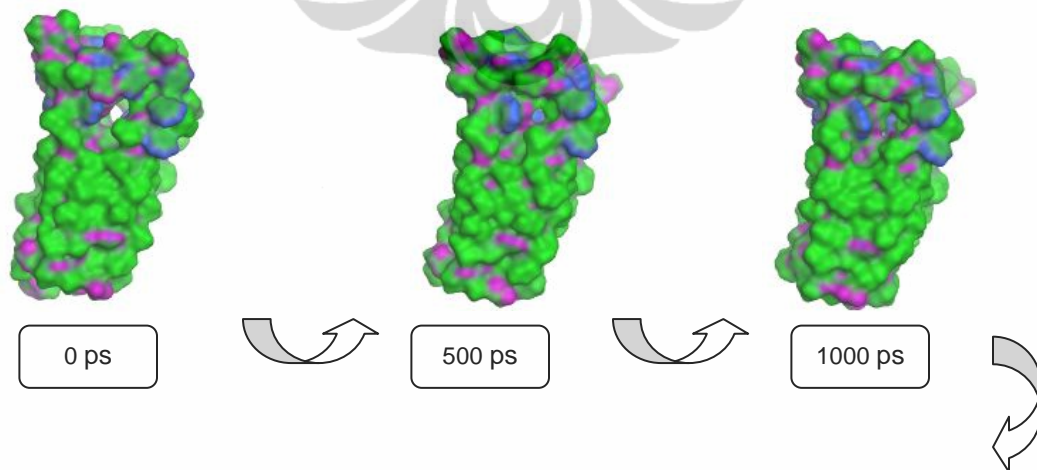


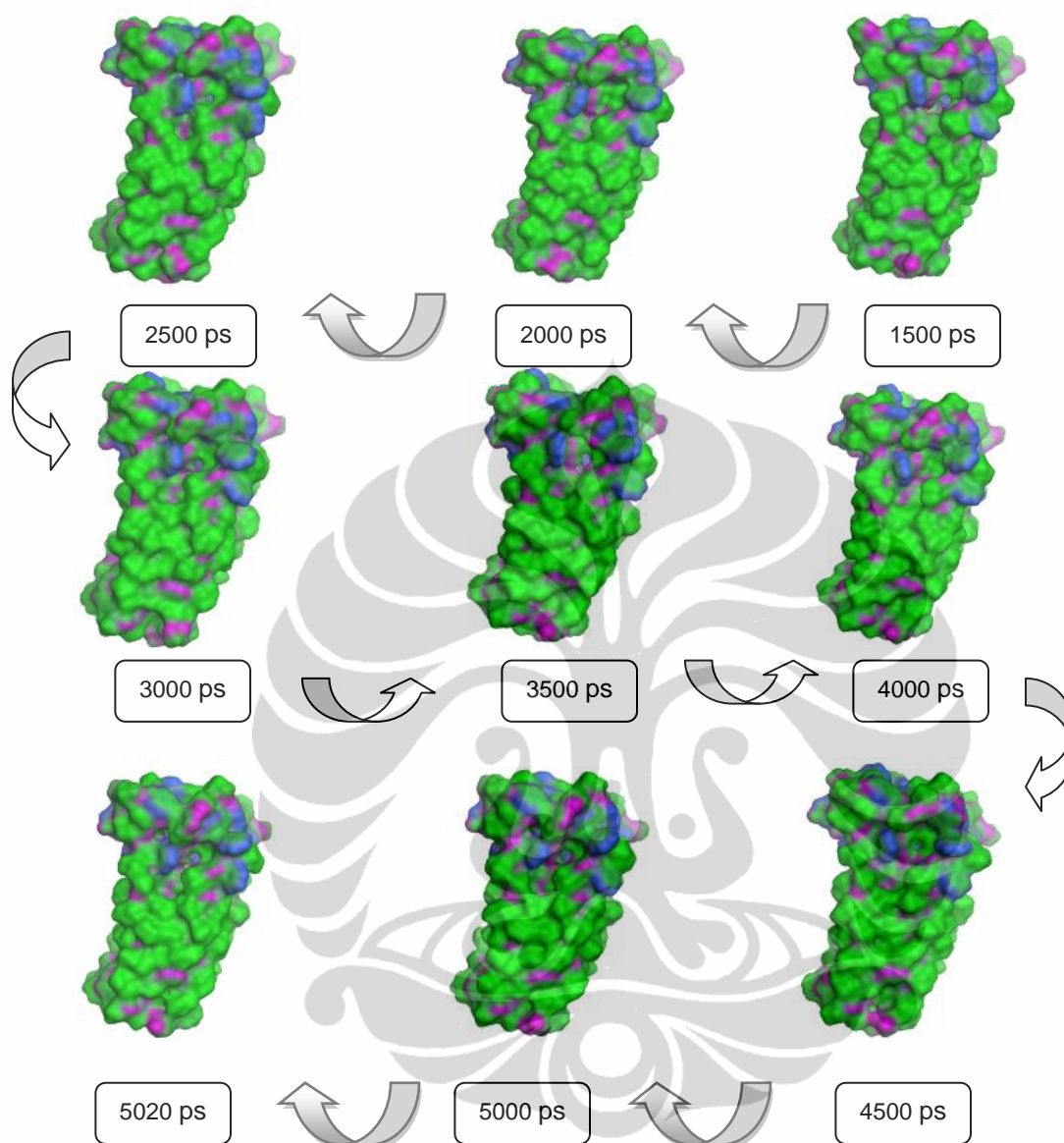
Lampiran 28. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan T-L6-R12 pada 300 K

Tahap Inisialisasi



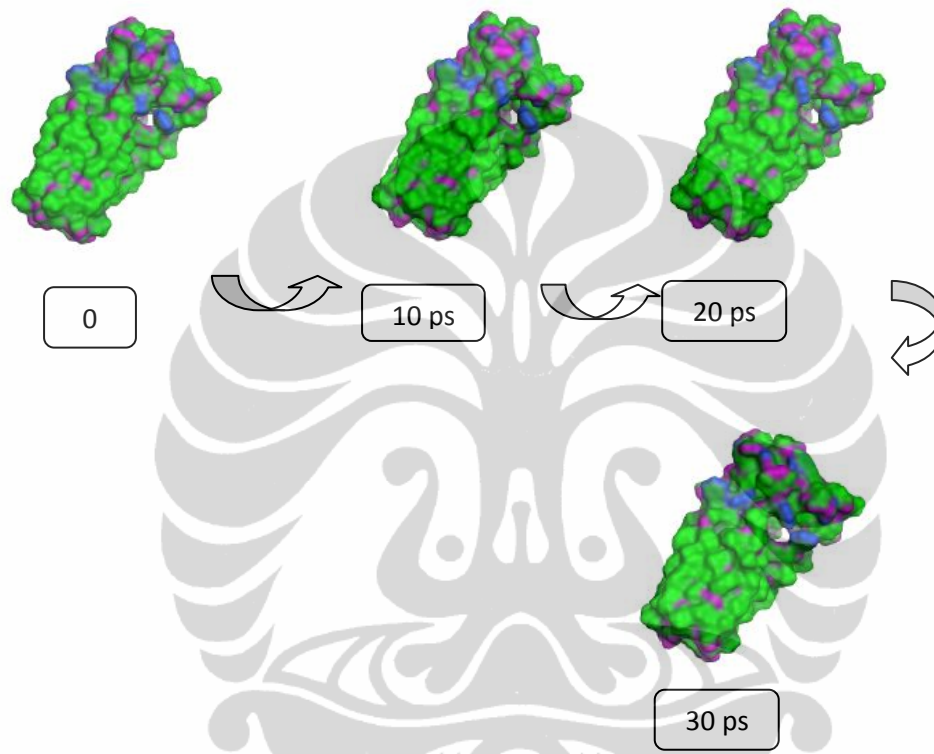
Tahap Simulasi



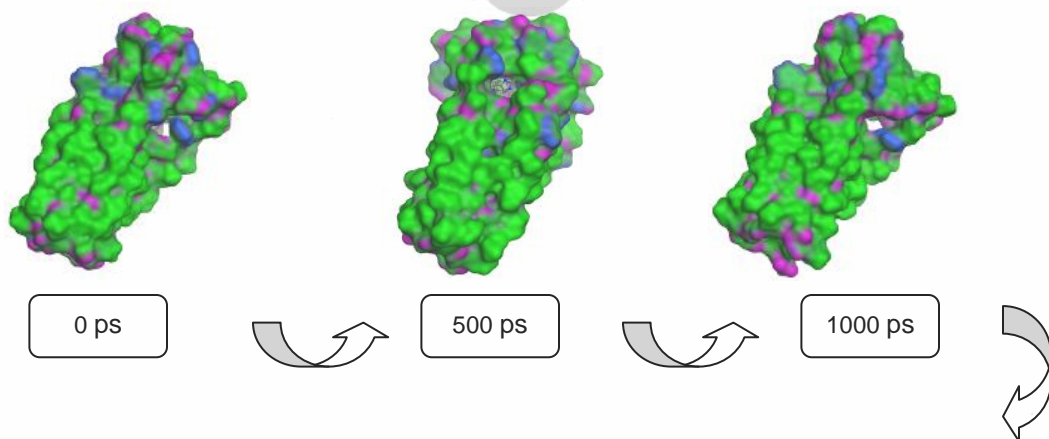


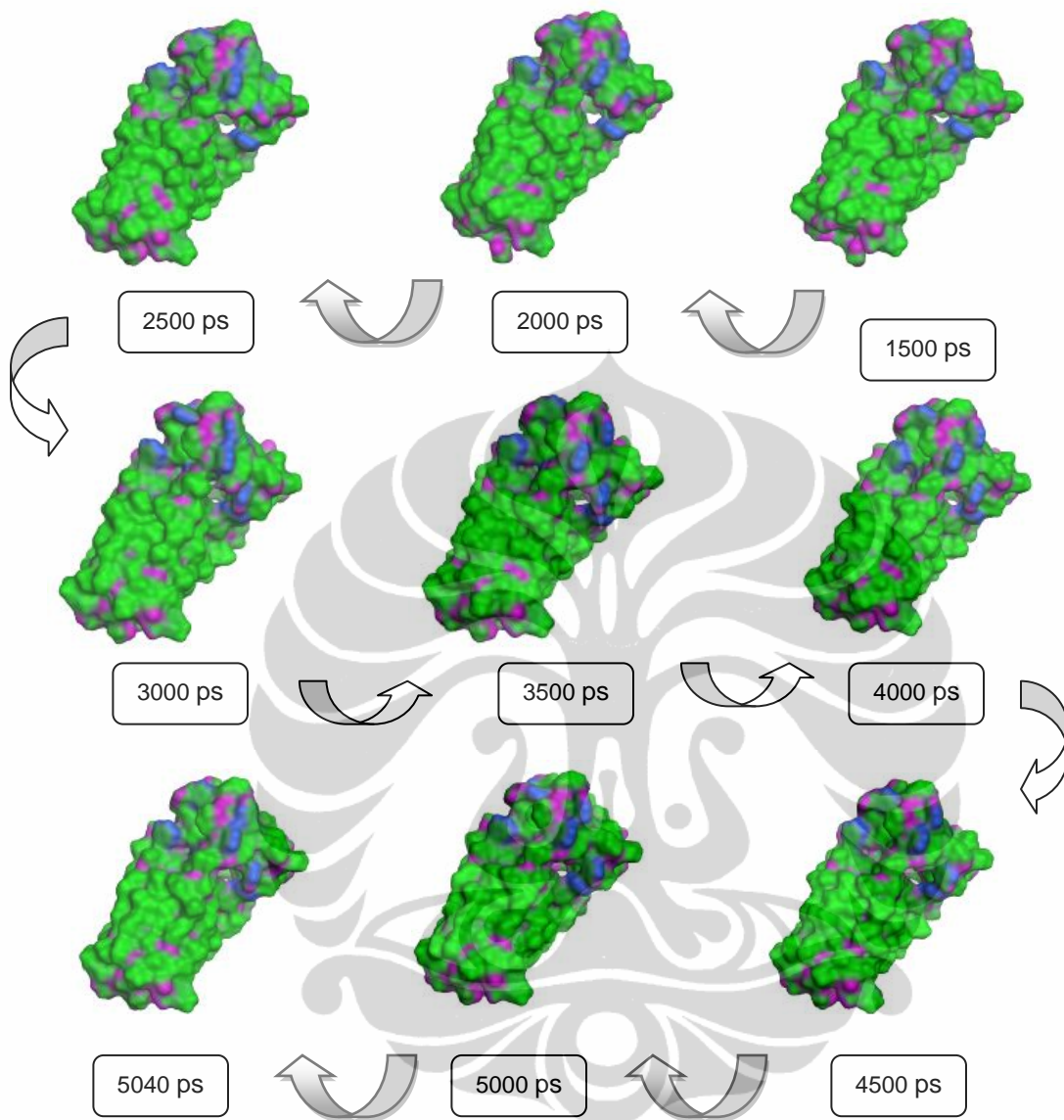
Lampiran 29. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel pada 312 K

Tahap Inisialisasi



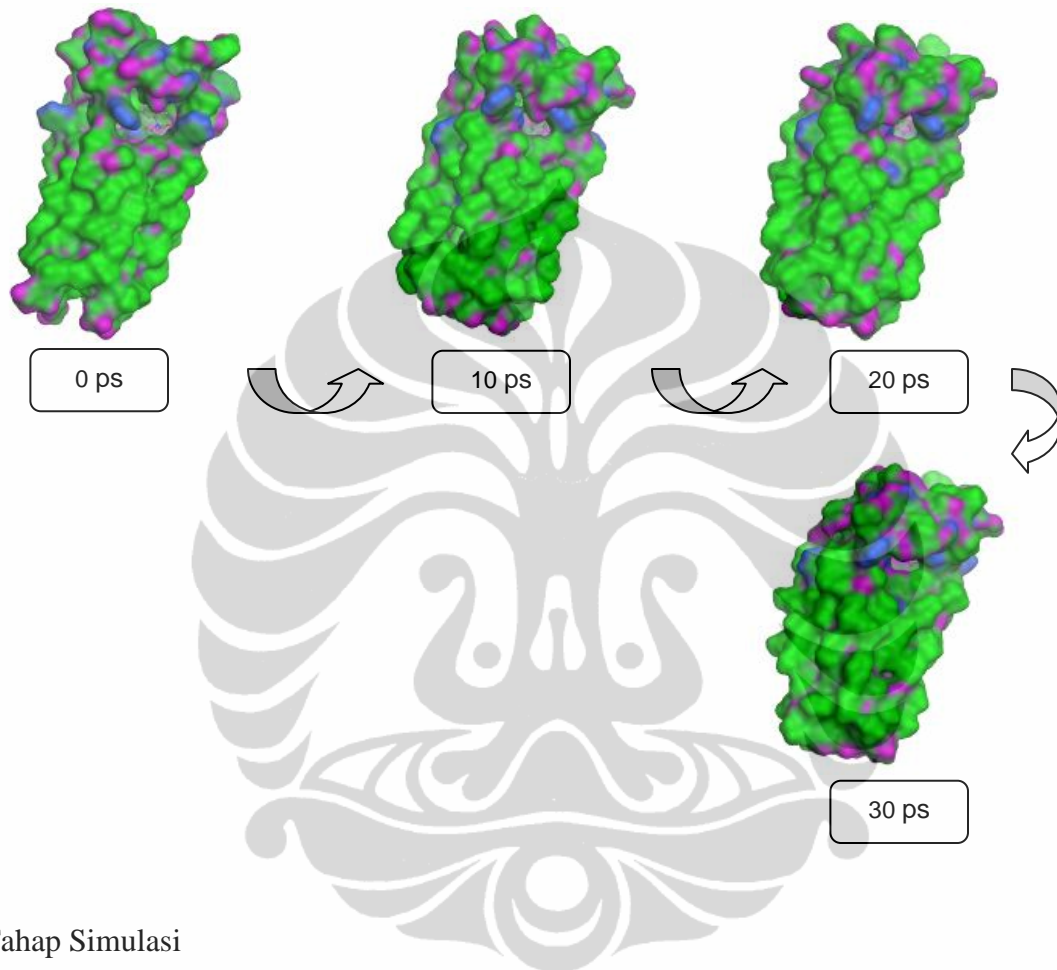
Tahap Simulasi



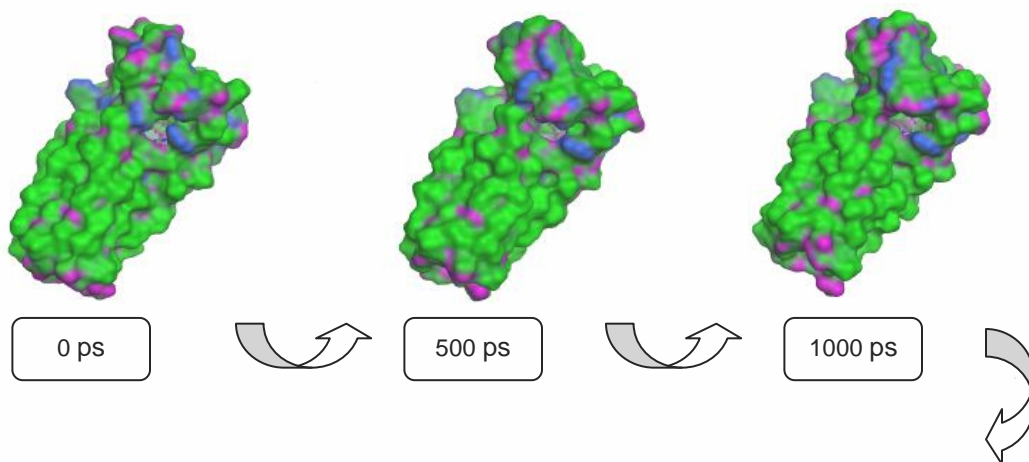


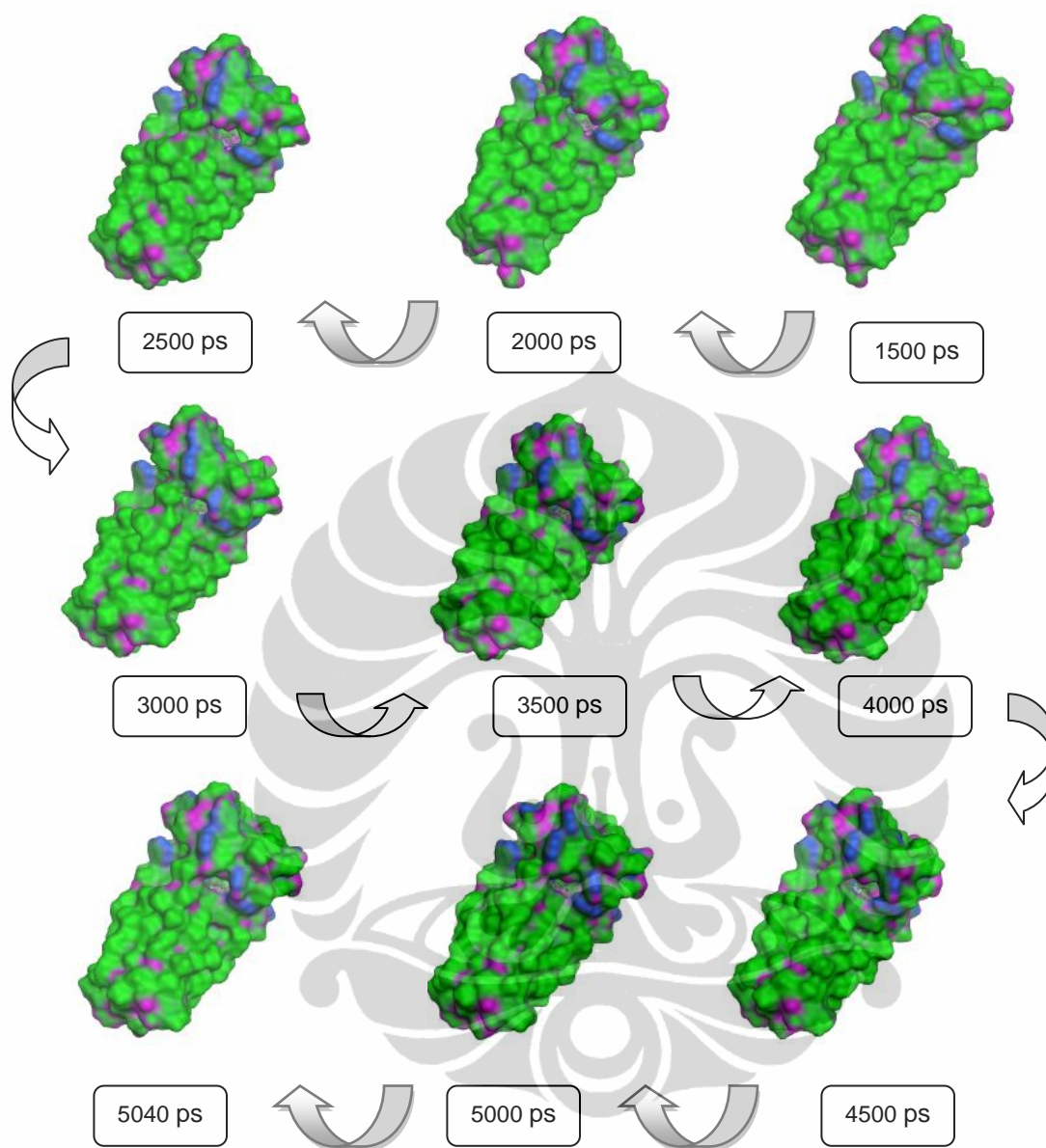
Lampiran 30. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan AM-L6-R6 pada 312 K

Tahap Inisialisasi



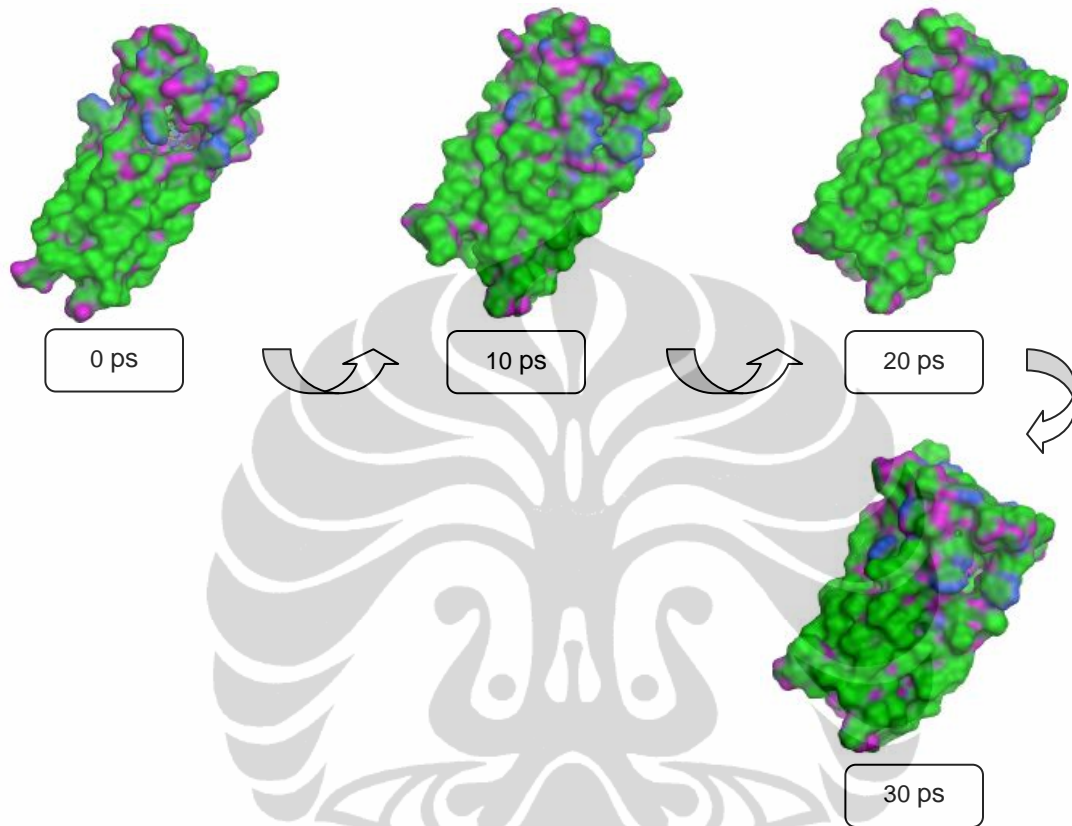
Tahap Simulasi



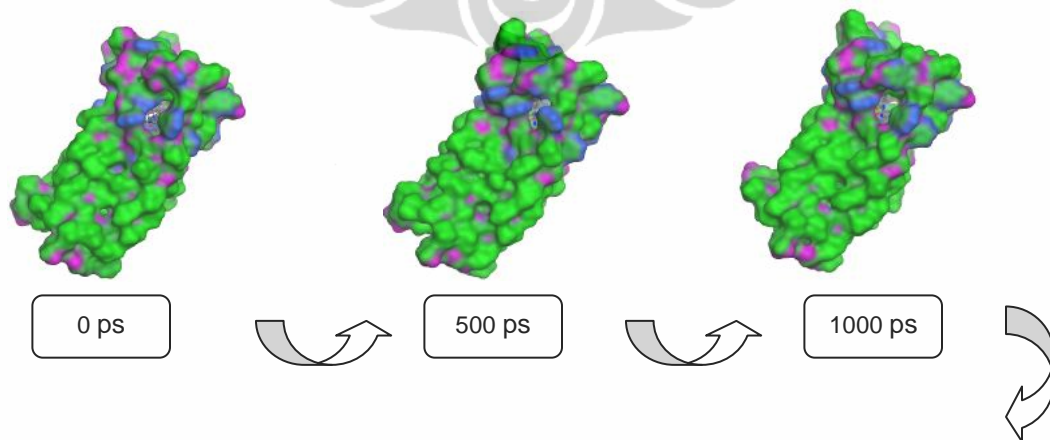


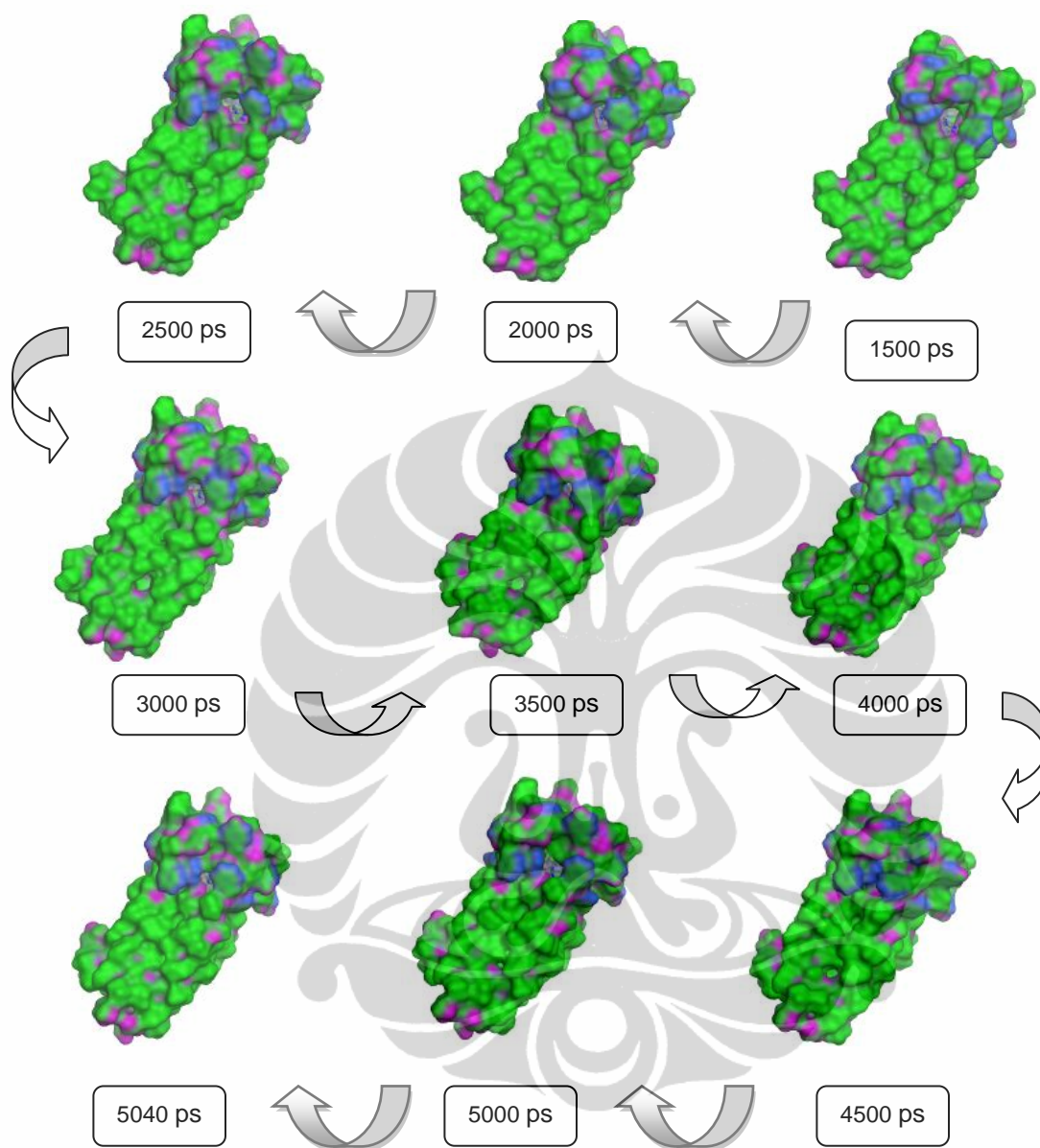
Lampiran 31. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan T-R6-L6 pada 312 K

Tahap Inisialisasi



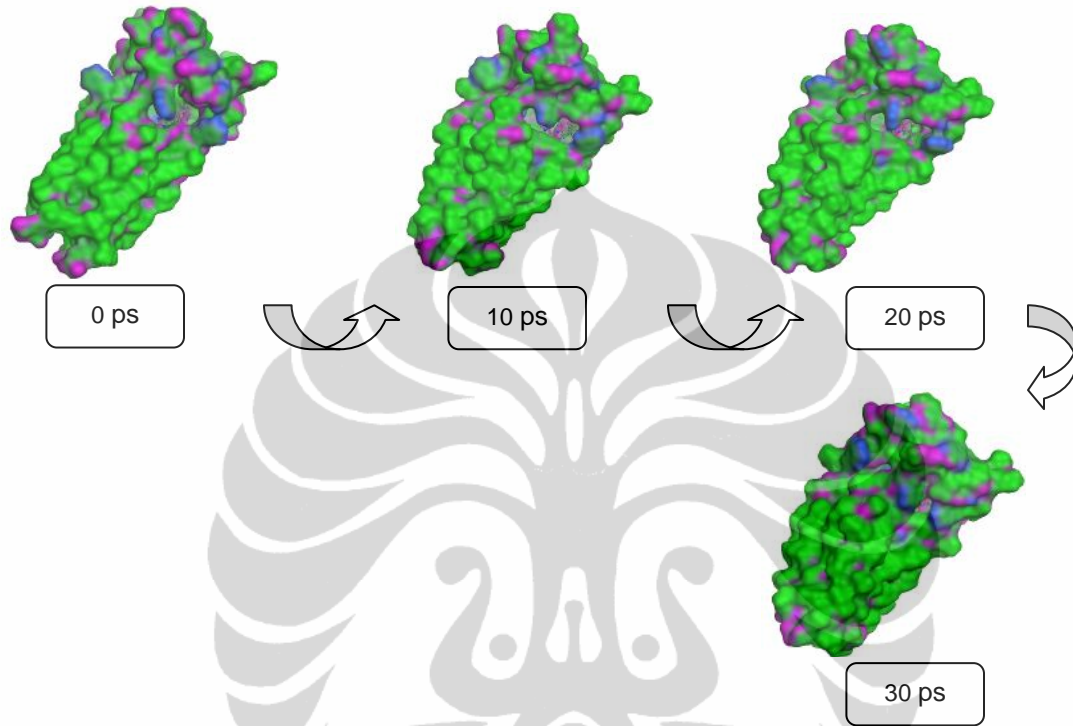
Tahap Simulasi



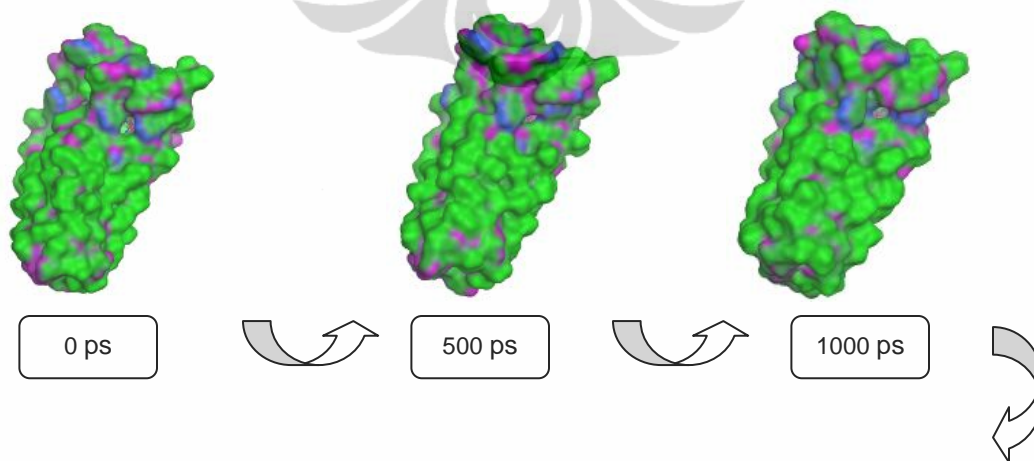


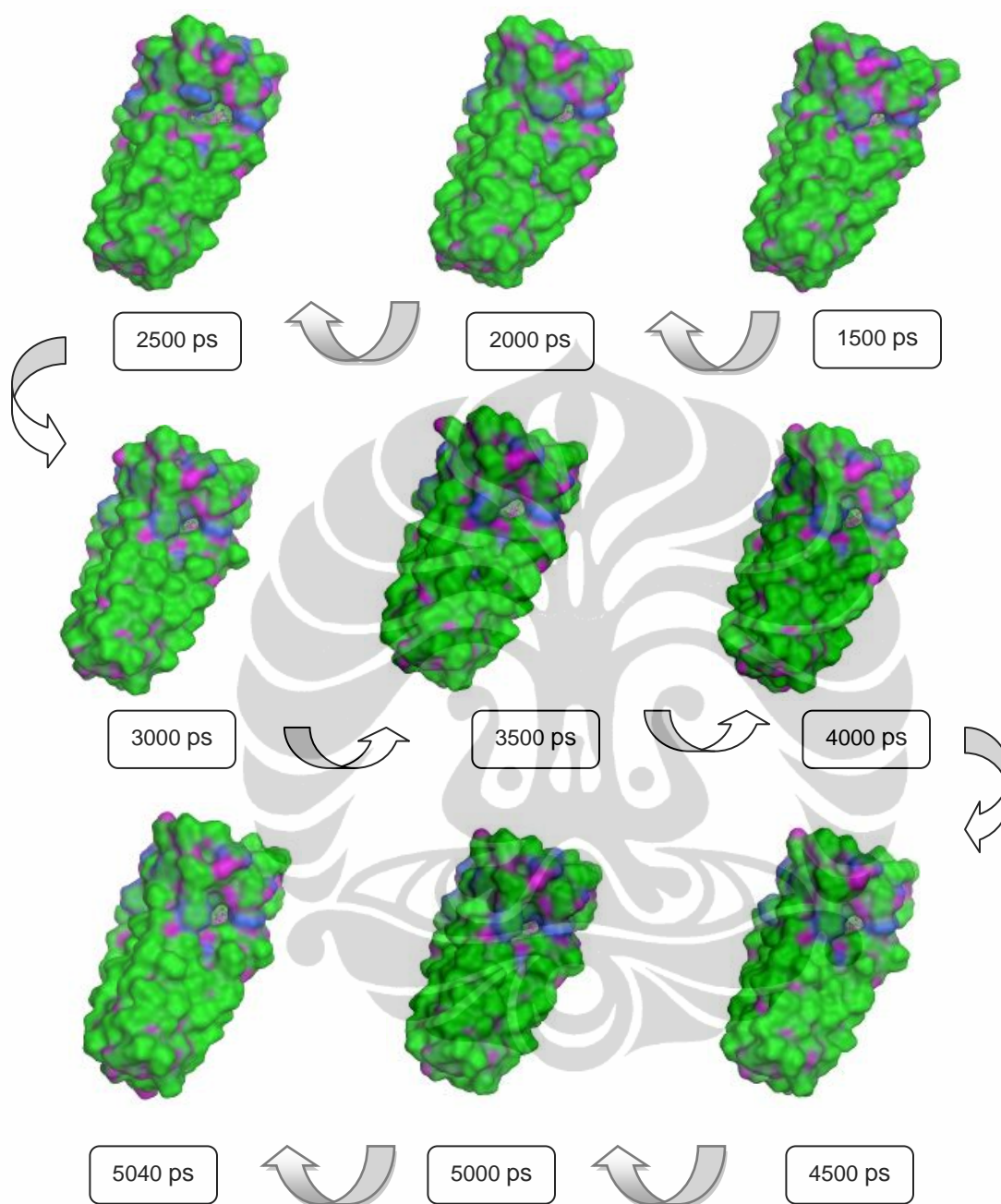
Lampiran 31. Visualisasi Simulasi Dinamika Molekul Protein M2 Channel dengan T-L6-R12 pada 312 K

Tahap Inisialisasi



Tahap Simulasi

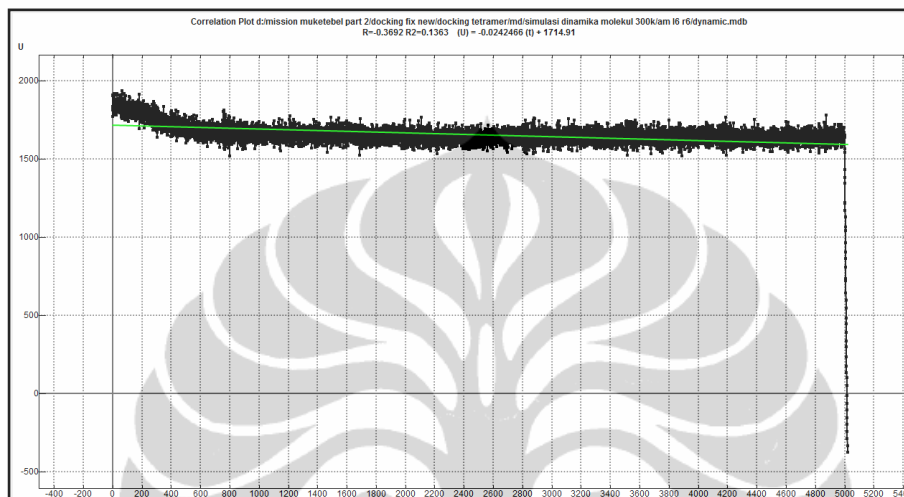




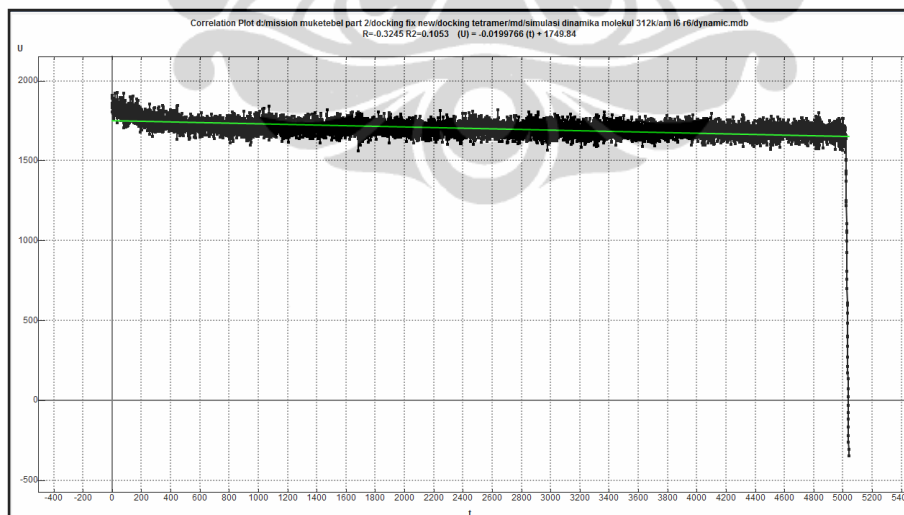
Lampiran 32. Plot Hasil Tahap Simulasi Dinamika Molekul

a. Ligan AM-L6-R6

- 300 K

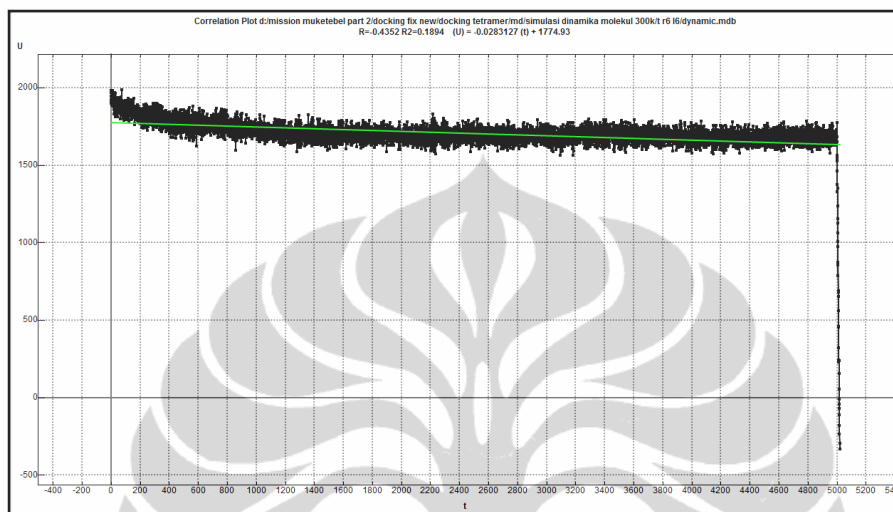


- 312 K

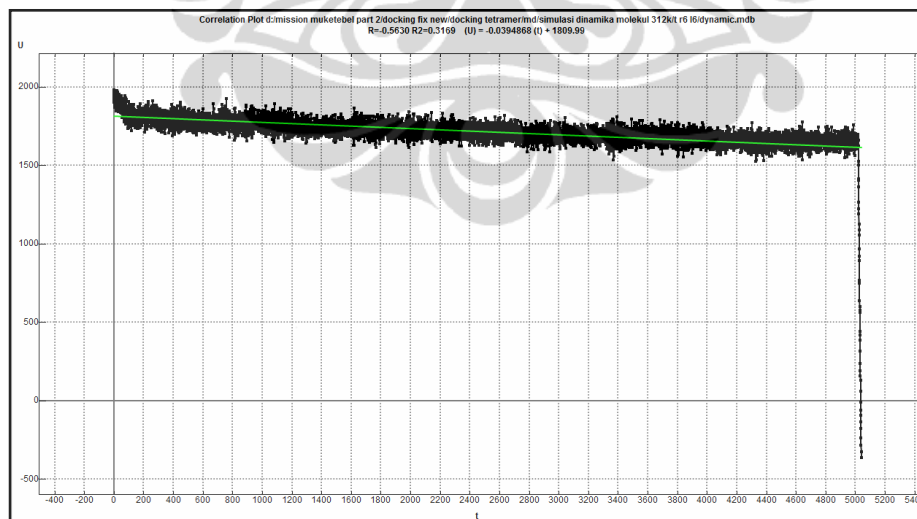


b. Ligan T-R6-L6

- 300 K

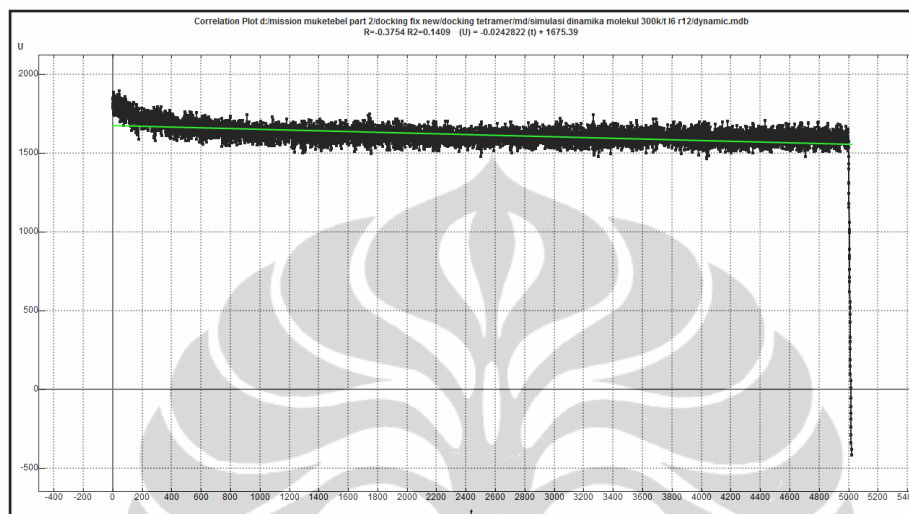


- 312 K



c. Ligan T-L6-R12

- 300 K



- 312 K

