



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERANCANGAN PEPTIDA SIKLIS DISULFIDA MELALUI SIMULASI
MOLECULAR DOCKING DAN *DYNAMICS* SEBAGAI INHIBITOR
POTENSIAL DARI INTERAKSI ENZIM PA_C-PB1_N *POLYMERASE VIRUS*
H1N1**

TESIS

**HARRY NOVIARDI
0806477144**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERANCANGAN PEPTIDA SIKLIS DISULFIDA MELALUI SIMULASI
MOLECULAR DOCKING DAN *DYNAMICS* SEBAGAI INHIBITOR
POTENSIAL DARI INTERAKSI ENZIM PA_C-PB1_N *POLYMERASE* VIRUS
H1N1**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister sains

**HARRY NOVIARDI
0806477144**

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

Universitas Indonesia

Perancangan peptida..., Harry Noviard, FMIPA UI, 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 : Harry Noviardi
NPM : 0806477144
Tanda Tangan : ...
Tanggal : 21 Desember 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Harry Noviardi
NPM : 0806477144
Program Studi : Ilmu Kimia
Judul Tesis : Perancangan Peptida Siklis Disulfida melalui Simulasi *Molecular Docking* dan *Dynamics* sebagai Inhibitor Potensial dari Interaksi Enzim P_{AC}-P_{B1N} *Polymerase* Virus H1N1

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 : Dr. Jarnuzi Gunlazuardi (.....)
Penguji : Dr. Ivandini Tribidasari (.....)
Penguji : Dr. Herry Cahyana (.....)
Penguji : Dr. Endang Saepudin (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 21 Desember 2010

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah 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) Papa, mama, Nurul Huda dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral;
- (3) 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;
- (4) Prof. Dr. M. Salman A.N., dan Dr. Bambang Sunarko yang telah memberikan motivasi, semangat, dan nasehat dalam penulisan tesis maupun jurnal;
- (5) Dr. Stephen Cusak (Prancis), Dr. Sam-Yong Park (Jepang), Dr. Ervin Fodor (UK), Dr. Misako Nakazawa (Jepang), Dr. Miki Nakano (Jepang), Dr. Miklos Feher (Kanada) dan Prof. Dr. G. Klebe (Jerman), selaku peneliti luar negeri yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh jurnal dan informasi yang saya perlukan;
- (6) Lady Novia Herlly yang telah memberikan semangat yang sangat luar biasa tidak ternilai. Semoga sukses kuliahnya dan selalu mendapatkan yang terbaik.
- (7) sahabat-sahabat S3 (Pa Idrus, Pa Rame), S2 (Reza, Mas Inal, Rizki, Mbak Dila, Mbak Evi, serta mahasiswa S2 lainnya) dan S1 (Agus, Raima, Nissia, Didit, Noval, Kanti, Irwan, dan Tirta) yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Allah 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 : Harry Noviardi
NPM : 0806477144
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 Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**Perancangan Peptida Siklis Disulfida melalui Simulasi *Molecular Docking*
dan *Dynamics* sebagai Inhibitor Potensial dari Interaksi Enzim PA_C-PB1_N
*Polymerase Virus H1N1***

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 mempublikasikan 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 : 21 Desember 2010

Yang menyatakan

(Harry Noviardi)

ABSTRAK

Nama : Harry Noviardi
Program Studi : Ilmu Kimia
Judul : Perancangan Peptida Siklis Disulfida melalui Simulasi
Molecular Docking dan *Dynamics* sebagai Inhibitor Potensial
dari Interaksi Enzim PA_C-PB1_N *Polymerase* Virus H1N1

Perkembangan mutasi virus yang sangat cepat menyebabkan beberapa obat antiviral sudah mulai mengalami proses resistensi terhadap virus tersebut. Oleh karena itu diperlukan untuk mencari pengobatan baru di dalam mengatasi infeksi virus tersebut. RNA-dependent RNA *polymerase* (RdRp), yang terdiri atas *polymerase* A, B1, dan B2, mempunyai peranan terhadap proses replikasi dan transkripsi pada virus. Interaksi yang terjadi antara *polymerase* A dan B1 merupakan daerah target obat potensial baru yang sedang mulai dikembangkan. Pemilihan peptida sebagai kandidat obat karena disebabkan oleh aktifitas dan selektifitas peptida yang cukup baik. Penentuan *sequence* asam amino peptida berdasarkan pada sifat permukaan dari interaksi antara *polymerase* A dan B1. Residu asam amino pada ligan peptida dirancang berdasarkan pada hasil analisis secara *in vivo* terhadap residu asam amino *polymerase* PB1 yang memiliki peranan terhadap interaksi ikatan pada PA. Residu asam amino tersebut merupakan penyusun dari 48 asam amino *polymerase* B1 pada posisi N-terminal. Sebanyak 12 asam amino awal pada *polymerase* B1 memberikan kontribusi terhadap interaksi pengikatan terhadap *polymerase* A. Residu asam amino tersebut digunakan sebagai penyusun ligan peptida. Pembentukan siklisasi disulfida pada peptida bertujuan untuk meningkatkan kestabilan dari peptida tersebut. Hasil perancangan ligan peptida siklis didapatkan sebanyak 1728 ligan kandidat obat. Simulasi *molecular docking* dan *dynamics* dilakukan dengan menggunakan *software* MOE 2008.10. Analisis simulasi *docking* dilakukan terhadap energi bebas ikatan, ikatan hidrogen, kontak residu, dan analisis *drug scan* berdasarkan aturan *Lipinski*. Simulasi *molecular dynamics* dilakukan untuk melihat interaksi kompleks enzim di dalam keadaan terhidrasi. Selain itu melihat pengaruh konformasi kompleks enzim terhadap kehadiran molekul pelarut. Stabilitas konformasi enzim dapat dilihat dari hasil perhitungan perubahan nilai RMSD terhadap waktu simulasi. Berdasarkan pada hasil *molecular docking* dan *dynamics*, hanya terdapat dua ligan peptida siklis yang dapat berinteraksi dengan *polymerase* A dan B1 (PA_C-PB1_N). Ligan tersebut adalah ligan CKTTC dan CKKTC.

Kata Kunci : peptida siklis disulfida, *polymerase* PA-PB1, inhibitor, virus H1N1, *molecular docking*, *molecular dynamics*

xv + 187 halaman : 36 gambar; 12 tabel

daftar pustaka : 68 (1994-2010)

ABSTRACT

Name : Harry Noviardi
Program Study : Chemistry
Title : Designing Cyclic Peptide Disulfide to Inhibit Interaction of Polymerase A and B1 (P_AC-PB₁N) in H1N1 Virus Using Molecular Docking and Dynamics Approach

The influenza A virus is evolving fast, some drug resistance strains are emerging. Thus, it is critical to seek potential alternative treatments. The viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) in influenza A virus consisting of three subunits, PA, PB1, and PB2, has crucial roles in viral replication and transcription. The highly conserved PB1 binding site on PA can be considered as a potential target for the development of new anti-influenza drugs. Peptides are preferable for designing inhibitors because of its high activity and specificity. In this work, the peptide ligands were designed based on the same characteristic with molecular surface of the crystal structure P_AC and PB₁N. Molecular surface of the crystal structure P_AC-PB₁N had the hydrophobic pockets. The N-terminal 48 amino acids of PB1, termed domain α , contain the residues required for binding PA. The first 12 amino acids of PB1 were found to constitute the core of the interaction interface. We made combination from the first 12 amino acids of PB1 to become peptide. We cyclized our peptide ligands by S-S disulfide bridge in order to increase its stability. 1728 cyclopentapeptide inhibitors have already designed in this study. We used MOE 2008.10 software for the molecular docking and dynamics simulation. The docking method was performed to carry out enzyme-inhibitor binding interactions, free energy binding, estimated K_i values and five Lipinski rules. The molecular dynamics simulation was performed to know solvation effect into complex enzyme-ligand, and also to understand the interactions within the inhibitor and the enzyme's binding sites. RMSD was calculated to know the stability of complex enzyme. Conformational changes of enzymes which occur during molecular dynamics simulation showed the dynamicization of an enzyme in the presence of solvent and inhibitor. Based on the docking and dynamics simulation result, only two cyclopentapeptide, namely CKTTC and CKKTC, could be proposed as a potential inhibitor to the interaction polymerase A and B1 (P_AC-PB₁N) in A/2009(H1N1) virus.

Keywords : cyclic peptide disulfide, polymerase P_AC-PB₁N, inhibitor, H1N1 virus, molecular docking, molecular dynamics
xv+187 pages : 36 pictures; 12 tables
Bibliography : 68 (1994-2010)

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.....	9
2. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Virus Influenza	10
2.1.1 Hemagglutinin (HA)	11
2.1.2 Neuraminidase (NA).....	12
2.1.3 <i>Polymerase A Protein (PA), Polymerase B1 Protein (PB1),</i> <i>dan Polymerase B2 Protein (PB2)</i>	14
2.1.4 Protein M2	15
2.1.5 Protein NS1 dan NS2	16
2.2 Tata Nama Virus Influenza	16
2.3 Sejarah Perkembangan Virus Influenza A	16
2.4 Mekanisme Replikasi Virus Influenza.....	18
2.5 Mutasi Virus Influenza	20
2.6 Virus Flu Babi (A/2009(H1N1))	20
2.7 <i>Drug Design dan Drug Development</i>	21
2.7.1 Definisi.....	21
2.7.2 Peptida <i>Drug Design</i>	24
2.8 Bioinformatika	25
2.8.1 Definisi.....	25
2.8.2 Format <i>GenBank Flatfile</i>	26
2.8.3 Format FASTA	26
2.8.4 Protein Data Bank (PDB).....	26
2.8.5 <i>Sequence Alignment</i>	27
2.8.6 <i>Molecular Modelling</i>	28
2.8.7 <i>Molecular Docking</i>	28
2.8.8 <i>Molecular Dynamics (MD)</i>	29
2.8.8.1 Parameter Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	30
2.8.8.1.1 <i>Forcefield</i>	30
2.8.8.1.2 <i>Ensemble</i>	30
2.8.8.1.3 <i>Jari-Jari Cutoff</i>	31

2.8.8.2 Tahapan Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	31
2.8.8.3 Kombinasi Simulasi <i>Molecular Docking</i> dan <i>Molecular Dynamics</i>	32
2.8.9 <i>Molecular operating enviroment</i> (MOE).....	32
3. METODE PENELITIAN	33
3.1 Alat dan Bahan	33
3.2 Lingkup Kerja	33
3.2.1 <i>Multiple Sequence Alignment</i>	33
3.2.2 Penentuan <i>Template</i>	34
3.2.3 Visualisasi <i>Binding site Polymerase PA-PB1</i>	34
3.2.3.1 Struktur 3 Dimensi.....	34
3.2.3.2 Binding Site <i>Polymerase PA-PB1</i>	34
3.2.4 Penentuan <i>Sequences Asam Amino Peptida</i> sebagai Inhibitor	34
3.2.5 Perancangan Struktur 3 Dimensi Peptida Siklis sebagai Ligan.....	35
3.2.6 Preparasi <i>File Molecular Docking</i>	35
3.2.6.1 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi <i>Polymerase PA-PB1</i>	35
3.2.6.2 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi Peptida Siklis	36
3.2.7 <i>Molecular Docking</i>	36
3.2.8 Analisis <i>Molecular Docking</i>	36
3.2.8.1 Nilai Energi Bebas Ikatan ($\Delta G_{binding}$).....	36
3.2.8.2 Ikatan Hidrogen	36
3.2.8.3 Kontak Residu	37
3.2.9 Analisis Ligan.....	37
3.2.9.1 Analisis <i>Drug Scan</i>	37
3.2.9.2 Karakterisasi Ligan	37
3.2.9.3 Prediksi Sifat Farmakologi.....	37
3.2.10 Preparasi <i>File Molecular Dynamics</i>	37
3.2.11 <i>Molecular Dynamics</i>	38
3.2.11.1 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 300 K.....	38
3.2.11.2 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 312 K.....	38
3.2.12 Analisis <i>Molecular Dynamics</i>	39
3.2.12.1 Interaksi Enzim-Ligan.....	39
3.2.12.2 Visualisasi Perubahan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	39
3.2.12.3 RMSD (<i>Root Mean Square Deviation</i>).....	39
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Struktur 3 Dimensi <i>Polymerase PA-PB1</i>	40
4.2 Visualisasi <i>Binding site Polymerase PA-PB1</i>	41
4.3 Penentuan <i>Sequence Ligan Asam Amino Peptida</i>	43
4.4 Perancangan Struktur 3 Dimensi Ligan Peptida Siklis.....	47

4.5 Preparasi <i>File Docking</i>	48
4.5.1 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi <i>Polymerase PA-PB1</i>	48
4.5.2 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi Ligan Peptida Siklis	49
4.6 <i>Molecular Docking</i>	49
4.7 Analisis <i>Docking</i>	51
4.7.1 Energi Bebas Ikatan ($\Delta G_{binding}$)	51
4.7.2 Ikatan Hidrogen	52
4.7.3 Kontak Residu	54
4.8 Analisis Ligan	57
4.8.1 Analisis <i>Drug Scan</i>	57
4.8.2 Karakterisasi Ligan	60
4.8.3 Prediksi Sifat Farmakologi	61
4.9 <i>Molecular Dynamics</i>	62
4.9.1 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 300 K	64
4.9.2 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 312 K	65
4.10 Analisis Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	65
4.10.1 Penentuan Waktu Inisialisasi	66
4.10.2 Analisis Interaksi Ligan	68
4.10.2.1 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 300 K	68
4.10.2.2 Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> pada Temperatur 300 K	73
4.10.3 Konformasi	78
4.10.3.1 Konformasi Enzim dalam Keadaan Bebas	78
4.10.3.2 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan CKTTC	80
4.10.3.3 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan CKKTC	81
4.10.3.4 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan PTLFL	82
4.10.3.5 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Ribavirin	83
4.10.4 Analisis Kuantitatif RMSD	84
5. SIMPULAN DAN SARAN	88
5.1 Simpulan	88
5.2 Saran	88
6. DAFTAR PUSTAKA	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1.	Inhibisi antiviral terhadap virus influenza.....	3
Gambar 1.2.	Struktur oseltamivir (a), amantadine (b).....	4
Gambar 1.3.	Diagram penemuan obat.....	5
Gambar 1.4.	<i>Sequence alignment</i> pada beberapa subtype virus influenza A.....	6
Gambar 1.5.	Influenza <i>polymerase</i> heterotrimer.....	7
Gambar 2.1.	Struktur virus influenza.....	11
Gambar 2.2.	Struktur hemagglutinin.....	12
Gambar 2.3.	Struktur neuraminidase.....	13
Gambar 2.4.	Mekanisme aksi inhibitor neuraminidase.....	14
Gambar 2.5.	Struktur Interaksi PB1 terhadap PA.....	15
Gambar 2.6.	Perkembangan mutasi virus influenza A.....	18
Gambar 2.7.	Mekanisme replikasi virus influenza.....	19
Gambar 2.8.	Proses perancangan obat.....	22
Gambar 2.9.	Proses <i>drug development</i>	23
Gambar 2.10.	Bentuk ikatan peptida.....	24
Gambar 4.1.	Struktur kristal 3 dimensi enzim <i>polymerase</i> A dan B1 (PA-PB1) 3CM8 (a), 2ZNL (b).....	40
Gambar 4.2.	Visualisasi permukaan <i>binding site polymerase</i> PA-PB1.....	42
Gambar 4.3.	Residu target inhibisi pada interaksi enzim <i>polymerase</i> PA dan B1.....	43
Gambar 4.4.	Visualisasi permukaan hidrofobik <i>polymerase</i> PA-PB1.....	44
Gambar 4.5.	Analisis fungsional residu asam amino <i>polymerase</i> B1.....	45
Gambar 4.6.	Struktur ribavirin.....	47
Gambar 4.7.	Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan <i>polymerase</i> PA-PB1.....	54
Gambar 4.8.	Interaksi 2 dimensi kontak residu antara ligan pembanding dan enzim <i>polymerase</i> PA dan PB1.....	56
Gambar 4.9.	Interaksi 2 dimensi kontak residu antara ligan dan enzim <i>polymerase</i> PA dan PB1.....	57
Gambar 4.10.	Visualisasi 3 dimensi permukaan dan <i>folded</i> ligan.....	60
Gambar 4.11.	Kurva penentuan waktu inisialisasi selama 100 ps.....	67
Gambar 4.12.	Visualisasi secara tiga dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim pada temperatur 300 K.....	72
Gambar 4.13.	Visualisasi secara tiga dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim pada temperatur 312 K.....	77
Gambar 4.14.	Konformasi enzim dalam keadaan bebas pada berbagai tahap simulasi.....	79
Gambar 4.15.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada berbagai tahap simulasi.....	81
Gambar 4.16.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada berbagai tahap simulasi.....	82
Gambar 4.17.	Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada berbagai tahap simulasi.....	83
Gambar 4.18.	Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada	

berbagai tahap simulasi	84
Gambar 4.19. Perubahan nilai RMSD. Kompleks enzim-ligan CKTTC (a), kompleks enzim-ligan CKKTC (b)	85
Gambar 4.20. Perubahan nilai RMSD. Kompleks enzim-ligan PTLLFL (a), kompleks enzim-ligan ribavirin (b).....	86
Gambar 4.21. Perubahan nilai RMSD kompleks enzim bebas.....	87

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Virus famili <i>Orthomyxoviridae</i>	10
Tabel 2.2. Kelebihan dan kekurangan peptida sebagai obat	25
Tabel 4.1. Data energi bebas ikatan hasil simulasi <i>docking</i>	52
Tabel 4.2. Ikatan hidrogen ligan dengan residu <i>polymerase A</i> dan <i>B1</i>	53
Tabel 4.3. Kontak residu ligan dengan residu <i>polymerase A</i> dan <i>B1</i>	55
Tabel 4.4. Nilai bobot molekul, log P, donor H, <i>acceptor H</i> , dan <i>molar refractivity</i> peptida siklis.....	59
Tabel 4.5. Hasil analisis karakterisasi ligan.....	61
Tabel 4.6. Hasil prediksi sifat farmakologi.....	62
Tabel 4.7. Kontak residu ligan simulasi <i>molecular dynamics</i> pada temperatur 300 K.....	68
Tabel 4.8. Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 300 K.....	73
Tabel 4.9. Kontak residu ligan simulasi <i>molecular dynamics</i> pada temperatur 312 K.....	73
Tabel 4.10. Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 312 K.....	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Bagan alir penelitian	95
Lampiran 2.	Contoh <i>sequence</i> enzim <i>polymerase A</i>	96
Lampiran 3.	Hasil <i>multiple sequence alignment</i>	100
Lampiran 4.	Struktur dan <i>official codes</i> asam amino	141
Lampiran 5.	Struktur enzim PA _C -PB _{1N} hasil optimasi geometri dan minimisasi energi	142
Lampiran 6.	Struktur tiga dimensi ligan hasil optimasi geometri dan minimisasi energi	143
Lampiran 7.	Identifikasi <i>template</i> SWISS-MODEL	144
Lampiran 8.	Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis	145
Lampiran 9.	Hasil simulasi <i>molecular docking</i>	150
Lampiran 10.	Hasil interkasi ligan-enzim <i>polymerase PA-PB1</i> pada simulasi <i>molecular docking</i>	153
Lampiran 10.1	Hasil interkasi ligan CKTTC-enzim <i>polymerase PA-PB1</i> pada simulasi <i>molecular docking</i>	153
Lampiran 10.2	Hasil interkasi ligan CKKTC-enzim <i>polymerase PA-PB1</i> pada simulasi <i>molecular docking</i>	155
Lampiran 10.3	Hasil interkasi ligan PTLFL-enzim <i>polymerase PA-PB1</i> pada simulasi <i>molecular docking</i>	157
Lampiran 10.4	Hasil interkasi ligan ribavirin-enzim <i>polymerase PA-PB1</i> pada simulasi <i>molecular docking</i>	159
Lampiran 11.	Hasil analisis <i>drug scan Lipinski's Rule of Five</i>	161
Lampiran 12.	Hasil analisis pengenalan sisi pemutusan ligan oleh protease	162
Lampiran 13.	Konformasi enzim pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 300 K	163
Lampiran 14.	Konformasi enzim pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 312 K	165
Lampiran 15.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 300 K	167
Lampiran 16.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 312 K	169
Lampiran 17.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 300 K	171
Lampiran 18.	Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 312 K	173
Lampiran 19.	Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 300 K	175
Lampiran 20.	Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 312 K	177
Lampiran 21.	Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 300 K	179
Lampiran 22.	Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi <i>molecular dynamics</i> 312 K	181
Lampiran 23.	Kurva perubahan energi potensial enzim tanpa ligan pada tahap ekuilibriasi simulasi <i>molecular dynamics</i> ..	183

Lampiran 24.	Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan CKTTC pada Tahap ekuilibrase simulasi <i>molecular dynamics</i> .	184
Lampiran 25.	Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan CKKTC pada tahap ekuilibrase simulasi <i>molecular dynamics</i> ...	185
Lampiran 26.	Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan PTLFL pada tahap ekuilibrase simulasi <i>molecular dynamics</i> ..	186
Lampiran 27.	Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan ribavirin pada tahap ekuilibrase simulasi <i>molecular dynamics</i>	187



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit influenza A merupakan penyakit akut menular yang disebabkan oleh virus influenza tipe A. Virus influenza ini tergolong ke dalam famili *Orthomyxoviridae* yang dapat menginfeksi beragam spesies unggas, babi, kuda, hewan liar dan manusia. Asam nukleat pada virus influenza tipe A beruntai tunggal, terdiri atas 8 segmen gen yang mengkode 11 jenis protein. Virus influenza tersebut mempunyai selubung yang terdiri atas kompleks protein dan karbohidrat. Selain itu virus ini mempunyai tonjolan (*spikes*) yang dapat digunakan untuk menempel pada reseptor yang spesifik di membran sel-sel inang, ketika virus tersebut menginfeksi sel. Virus influenza memiliki dua jenis *spikes*, yaitu *spikes* yang mengandung hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA), yang terletak pada bagian terluar dari virion.

Hemagglutinin merupakan antigen yang diperlukan oleh virus untuk menempel pada reseptor *sialic acid* di membran sel inang, sedangkan neuraminidase merupakan enzim yang berperan penting pada penetrasi virus memasuki lapisan mucin pada ephiteliium (Gurtler *et al.*, 2007). Berdasarkan pada kandungan protein permukaan, yaitu hemagglutinin dan neuraminidase, virus influenza tipe A dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa subtipe. Subtipe virus influenza tipe A tersebut terdiri atas 16 hemagglutinin (HA1-HA16) dan 9 neuraminidase (NA1-NA9). Sehingga secara teoritis terdapat 16 x 9 subtipe virus influenza A. Sampai saat ini telah ditemukan 105 subtipe dari virus influenza A dan beberapa diantaranya telah ditemukan pada ayam dan mamalia (Michaelis *et al.*, 2009).

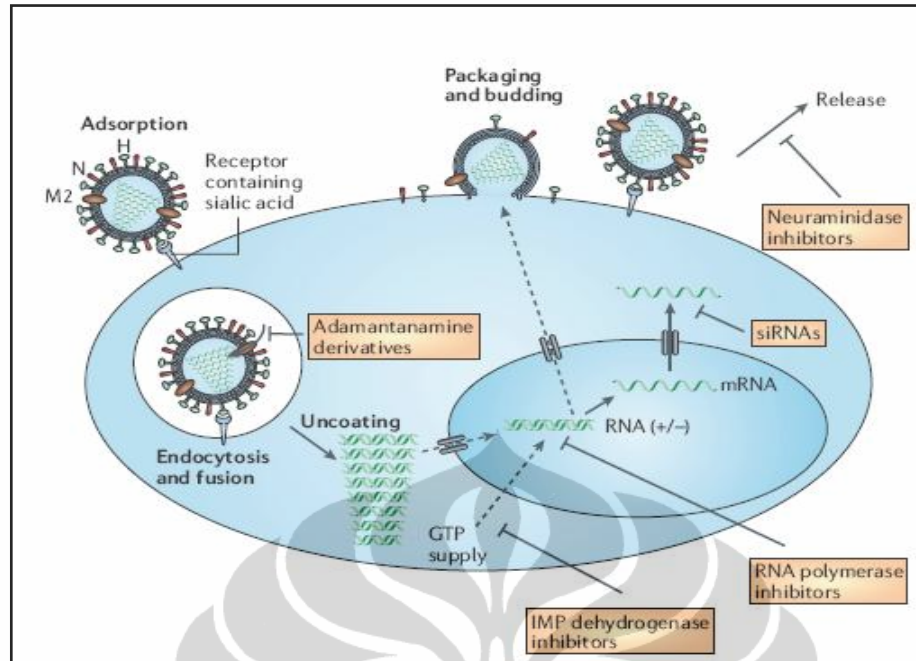
Virus H1N1 merupakan subtipe virus yang termasuk ke dalam tipe virus influenza A. H1N1 merupakan subtipe virus influenza pandemik, yang muncul pertama kali pada tahun 1918. Virus H1N1 tersebut lebih dikenal dengan *Spanish Influenza* (Taubenberger *et al.*, 2006).

Pada saat ini virus influenza A subtipe H1N1 telah menjadi pandemik dan memungkinkan terbentuknya *strain* baru yang dapat menular dari manusia ke

manusia (Peter *et al.*, 2009). Kemampuan adaptasi virus influenza A/(H1N1) pada populasi manusia disebabkan oleh berubahnya sisi penempelan pada membran sel yang mengalami perubahan dari α -2,3 *sialic acid Gal* menjadi α -2,6 *sialic acid Gal*. Pada saat ini, virus tersebut mampu menginfeksi manusia karena virus telah mengenal α -2,6 *sialic acid Gal* sebagai agen pengikat. Pada bulan Maret 2009 telah ditemukan *strain* baru dari H1N1 atau lebih dikenal dengan *Mexican influenza* (flu babi/*swine flu*) (Michaelis *et al.*, 2009; Rungrotmongkol *et al.*, 2009). Virus tersebut merupakan kombinasi dari segmen gen virus influenza dari babi, burung, dan manusia.

Virus influenza A/(H1N1) dapat menyebabkan infeksi akut pada sistem pernapasan manusia. Hal ini memungkinkan terjadinya peningkatan resiko kematian. Berdasarkan pada data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tanggal 23 Juli 2010, jumlah korban meninggal akibat wabah influenza A/(H1N1) di seluruh dunia meningkat menjadi sedikitnya 18.366 orang. Sekitar 8.525 kematian telah terjadi di Amerika, sedangkan setidaknya 4.879 dilaporkan dari Eropa. Empat wilayah WHO lainnya, Pasifik Barat, Asia Tenggara, Laut Tengah Timur dan Afrika, dilaporkan masing-masing 1.852, 1.923, 1.019 dan 168 korban meninggal akibat virus H1N1.

Salah satu pencegahan terhadap infeksi virus H1N1 adalah dengan vaksinasi. Tetapi vaksin yang ada pada saat ini dianggap masih memiliki kelemahan dan kurang sempurna di dalam melindungi tubuh ketika terjadi infeksi virus influenza (Tomassini *et al.*, 1994). Hal ini disebabkan oleh terjadinya mutasi pada virus tersebut. Mutasi ini bisa diakibatkan oleh *antigenic drift* maupun *antigenic shift*. Mutasi tersebut dapat terjadi apabila satu sel terinfeksi 2 jenis virus yang masih dalam satu famili (Gurtler *et al.*, 2007). Strategi vaksinasi saat ini untuk pengendalian dan pencegahan virus H1N1 belum tentu 100% efektif, pasalnya daya proteksi vaksin sangat bergantung pada kemiripan antara virus vaksin dan virus epidemik (Rungrotmongkol *et al.*, 2009). Selain dengan vaksinasi, pengobatan dari infeksi virus influenza H1N1 dapat menggunakan *anti-influenza virus therapeutic agents* (antiviral). Pada saat ini terus dikembangkan berbagai jenis antiviral (**Gambar 1.1**).

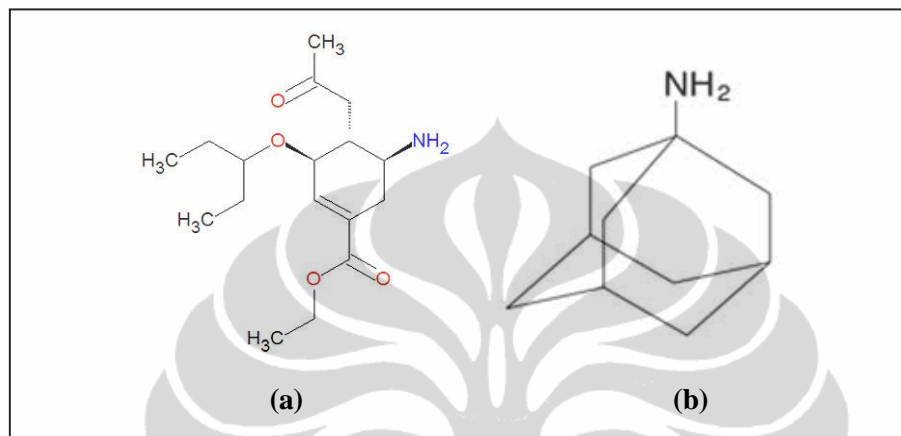


Gambar 1.1. Inhibisi antiviral terhadap virus influenza. [Sumber: Belshe, 2005; de Clercq, 2009].

Salah satu antiviral komersial, yang dapat menghambat perkembangan virus H1N1, dalam hal ini inhibitor terhadap neuraminidase adalah oseltamivir dan zanamivir. Kedua obat antiviral tersebut direkomendasikan oleh *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) dan WHO (Rungrotmongkol *et al.*, 2009), karena dinilai efektif dalam mengobati infeksi virus influenza yang terjadi pada manusia (Lew *et al.*, 2000). Selain itu terdapat pula adamantane, amantadine, dan rimantadine, yang dapat digunakan untuk menginhibisi M2 *ion-channel* (de Clercq, 2006). Akan tetapi seiring dengan berjalannya waktu dimungkinkan virus resistan terhadap obat tersebut karena terjadinya mutasi *antigenic drift* (Beigel *et al.*, 2005; de Jong *et al.*, 2005).

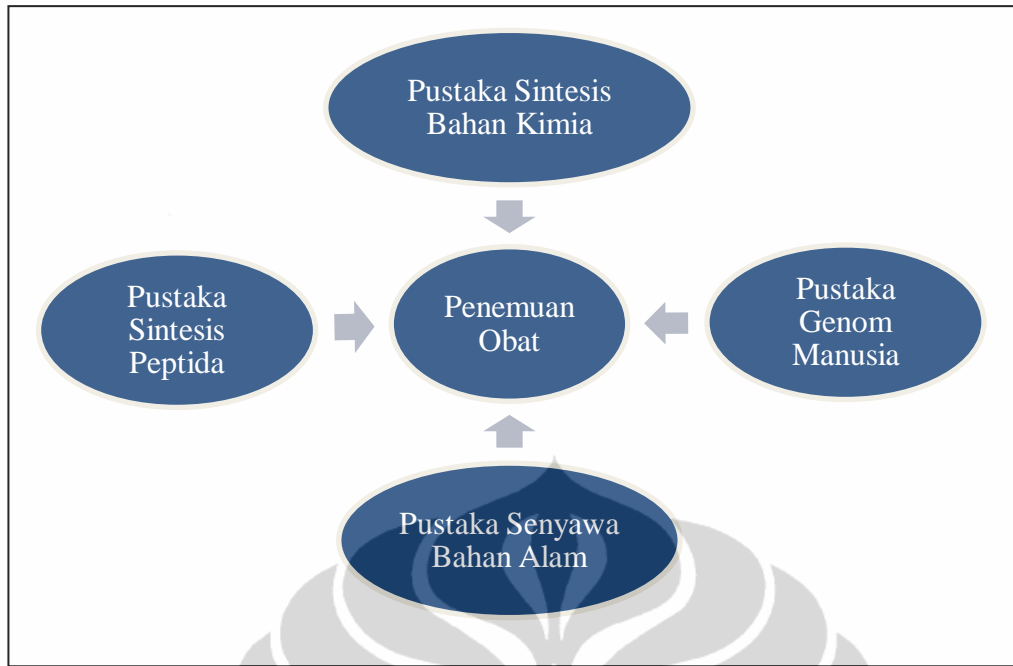
Interaksi antara oseltamivir dengan neuraminidase terjadi pada residu katalitik sisi aktif neuraminidase, ketika kerangka residu menstabilkan struktur enzim. Pada proses tersebut dimungkinkan terjadinya mutasi. Mutasi-mutasi pada residu *conserved framework* neuraminidase mengakibatkan terjadinya resistansi terhadap oseltamivir pada virus influenza H1N1. Mutasi ini terjadi pada residu H274Y dan N294S secara tetap teridentifikasi pada N1, namun yang sangat signifikan resistan terhadap oseltamivir adalah mutasi pada residu H274Y. Selain

itu mutasi juga terjadi pada M2 *ion-channel*. Mutasi tersebut disebabkan oleh adanya mutasi 3 residu pada virus influenza A H1N1, yaitu pada posisi V28I, S31N dan L43T. Diantara ketiga mutasi residu tersebut, mutasi S31N adalah yang paling umum terjadi pada protein M2 *ion-channel* yang dapat menyebabkan resistansi terhadap amantadine (**Gambar 1.2**) (Rungrotmongkol *et al.*, 2009).



Gambar 1.2. Struktur oseltamivir (a), amantadine (b).

Masalah resistansi obat terhadap virus H1N1 tersebut dapat diatasi dengan cara memodifikasi obat yang sudah ada. Selain itu dapat dilakukan pencarian obat baru dengan sasaran inhibisi terhadap bagian dari virus yang tidak terlalu sering terjadinya mutasi (Wang *et al.*, 2010). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mencari obat baru yang dapat berfungsi sebagai antiviral terhadap infeksi virus H1N1 dengan menggunakan data dari pustaka yang sudah ada (**Gambar 1.3**).



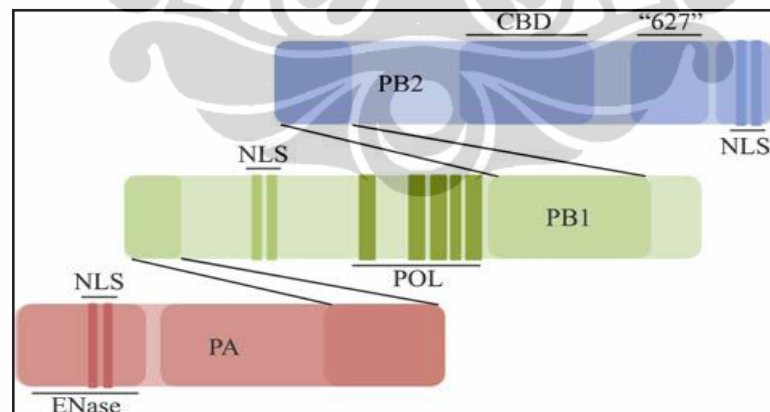
Gambar 1.3. Diagram penemuan obat. [Sumber: modifikasi www.keysep.com. diakses Januari 2010]

Inhibisi virus tidak hanya dapat dilakukan pada *matrix* protein, hemagglutinin, dan neuraminidase. Tetapi dimungkinkan inhibisi dapat dilakukan terhadap RNA *polymerase* pada virus tersebut. RNA *polymerase* pada virus tidak terlalu sering mengalami mutasi. Pada **Gambar 1.4**, dapat dilihat hasil dari *sequence alignment* pada beberapa subtipe virus influenza A. Hasilnya menunjukkan tingkat kemiripan yang hampir sama dari *sequence* RNA *polymerase* pada beberapa subtipe virus influenza A (Liu *et al.*, 2009). Hal ini membuktikan bahwa RNA *polymerase* pada virus tidak terlalu sering mengalami mutasi.

Protein *polymerase* B1 (PB1), *polymerase* B2 (PB2), dan *polymerase* A (PA) (*heterotrimeric complex*) merupakan RNA *polymerase* aktif yang mampu mengkatalisis transkripsi dan replikasi viral RNA. Fungsi dari protein ini adalah sebagai enzim yang akan menggandakan rantai RNA pada virus pada saat terjadi replikasi di sel inang (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*

kristalnya. Liu *et al.* (2009), melakukan penelitian dengan mengamati interaksi PA-PB1 pada RNA *polymerase* secara simulasi molekular. Informasi molekular tersebut dapat dimanfaatkan untuk merancang ligan-ligan terbaik yang dapat menghambat interaksi PA-PB1, sehingga dimungkinkan terhambatnya kinerja dari RNA *polymerase*. *High conservation* PB1 N-terminal *binding site* pada PA merupakan target dari antiviral (YingFang *et al.*, 2009).

Akhir-akhir ini molekul peptida telah dikembangkan dalam *drug design* meskipun memiliki kestabilan yang rendah, tetapi peptida memiliki aktivitas dan spesifitas yang tinggi, toksisitas yang rendah serta relatif tidak terakumulasi di dalam tubuh (Sehgal, 2006). Pada penelitian terdahulu, sintesis dari peptida yang disusun berdasarkan pada 25 residu N-terminal PB1 menunjukkan afinitas ikatan tinggi (*high binding affinity*) terhadap PA_C *in vivo* dan selanjutnya dapat memblokir ikatan antara PA dan PB1 sehingga tidak terbentuk fungsional kompleks (**Gambar 1.5**) (Ghanem *et al.*, 2007; YingFang *et al.*, 2009). Selain itu peptida PTLFL merupakan senyawa *lead* yang terus dikembangkan untuk dapat menghambat RNA *polymerase* pada semua sub tipe dari virus influenza A (Obayashi *et al.*, 2008; YingFang *et al.*, 2009). Pada penelitian ini peptida PTLFL tersebut digunakan sebagai peptida pembandingan.



Gambar 1.5. Influenza *polymerase* heterotrimer. [Sumber: YingFang *et al.*, 2009].

Perancangan peptida dilakukan dengan siklisasi melalui ikatan disulfida dari asam amino sistein karena dengan adanya siklisasi disulfida dapat meningkatkan kestabilan dari peptida tersebut apabila dimasukkan ke dalam tubuh (Hell *et al.*, 2009). Peptida dengan siklisasi ikatan disulfida memiliki interaksi

hidrofobik peptida yang cukup tinggi dan interaksi hidrogen dengan air (pelarut) yang kecil, sehingga mempengaruhi kestabilan dari peptida (Wang *et al.*, 2005).

Peptida yang dibentuk merupakan gabungan dari 5 asam amino membentuk pentapeptida siklis. Pentapeptida siklis relatif aman terhadap gangguan enzim protease yang terdapat pada pankreas (Wang *et al.*, 2005). Inhibitor dengan bentuk tripeptida dan dipeptida menunjukkan aktivitas mikromolar yang rendah (Yin *et al.* 2005), sehingga tidak dirancang peptida dengan bentuk tripeptida maupun dipeptida. Selain itu, tetrapeptida linear baik digunakan sebagai inhibitor, namun tidak stabil di dalam keadaan siklis, bahkan dimungkinkan terjadinya kristalisasi pada saat sintesis (Wang *et al.*, 2005).

Penentuan *sequence* asam amino peptida berdasarkan pada sifat permukaan dari interaksi antara *polymerase A* dan B1. Residu asam amino pada ligan peptida dirancang berdasarkan pada hasil analisis secara *in vivo* terhadap residu asam amino *polymerase* PB1 yang memiliki peranan terhadap interaksi ikatan pada PA (Perez *et al.*, 2001). Residu asam amino tersebut merupakan penyusun dari 48 asam amino *polymerase* B1 pada posisi N-terminal. Sebanyak 12 asam amino awal pada *polymerase* B1 memberikan kontribusi terhadap interaksi pengikatan terhadap *polymerase A*.

Interaksi antara *polymerase A* dan *polymerase* B1 terdapat 3 daerah *binding site*, yaitu (1) Trp 706 dan Phe 411, (2) Phe 710 dan Leu 666, (3) Leu 640, Val 636, Met 595, dan Trp 619. Trp 706 dan Phe 411 merupakan daerah *binding site* yang memiliki kontribusi energi ikatan cukup besar terhadap interaksi *polymerase* PA-PB1 (Liu *et al.* 2009). Oleh karena itu, penelitian ini difokuskan pada daerah *binding site* Trp 706 dan Phe 411.

Pada penelitian ini dilakukan secara komputasi menggunakan metode *molecular docking* yang termasuk dalam *molecular modelling*. Dengan *molecular modelling* dapat dirancang dan ditampilkan struktur serta sifat-sifat molekul tertentu dengan menggunakan teknik kimia komputasional dan visualisasi grafis (Leach, 2001). Metode ini menggabungkan kimia komputasi, biologi komputasi, dan ilmu material dalam mempelajari sistem molekular dari sistem kimia yang kecil sampai molekul biologi yang besar dan material.

Pada metode *molecular docking* enzim dalam keadaan rigid sedangkan ligan dalam kondisi yang fleksibel. Seperti yang diketahui, biomolekul seperti protein dan asam nukleat merupakan sistem yang dinamis (Nurbaiti, 2009). Pada desain obat, pengaruh pelarut perlu dipertimbangkan sebab obat yang telah dirancang akan digunakan ke dalam tubuh yang banyak 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 *molecular dynamics*. 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 *molecular dynamics*.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah merancang residu ligan-ligan peptida terbaik, secara simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamics*, yang dapat menghambat interaksi PA-PB1 pada salah satu *binding site* PA, sehingga dimungkinkan terhambatnya kinerja dari RNA *polymerase*. Selain itu untuk mempelajari interaksi dan stabilitas perubahan konformasi dari inhibitor potensial dengan enzim *polymerase* A dan B1 virus H1N1. Penelitian dilakukan secara *in silico* dengan simulasi *molecular docking* dan *dynamics*. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan beberapa pilihan calon obat yang dapat diimplementasikan ke dalam laboratorium basah (*wet experimental*).

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

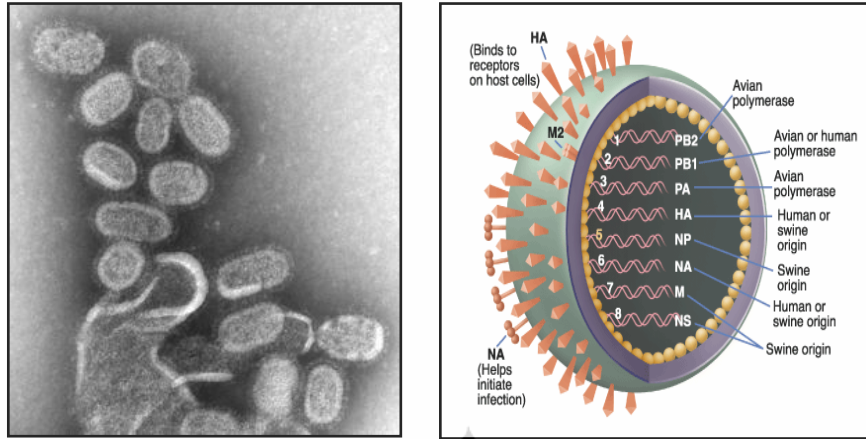
2.1 Virus Influenza

Virus influenza termasuk ke dalam famili *Orthomyxoviridae*, yang terdiri atas dari genom tunggal bersegmen. Antigen virus influenza tersusun dari beberapa komponen. Komponen pertama adalah antigen internal yang terdiri atas genom RNA dan protein M. Komponen kedua adalah antigen eksternal permukaan glikoprotein yang tersusun dari hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA). Antigen yang terdapat pada lapisan permukaan merupakan pembeda atau yang menjadi perbedaan antar virus influenza. Virus Influenza memiliki 3 tipe spesies (**Tabel 2.1**).

Tabel 2.1. Virus famili *Orthomyxoviridae*.

Famili (Subfamili)	Genus	Tipe Spesies	Host
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza A virus</i>	<i>Influenza A virus</i>	Vertebrata
	<i>Influenza B virus</i>	<i>Influenza B virus</i>	Vertebrata
	<i>Influenza C virus</i>	<i>Influenza C virus</i>	Vertebrata

Influenza A dan B memiliki 8 segmen penyusun virus, yaitu (1) *Polymerase A protein* (PA), (2) *Polymerase B1 protein* (PB1), (3) *Polymerase B2 protein* (PB2), (4) Hemagglutinin (HA), (5) Neuraminidase (NA), (6) *Nucleocapsid protein* (NP), (7) *Matrix protein* (M) terdiri atas M1 dan M2, (8) Non-struktural protein, terdiri atas NS1 dan NS2. Sedangkan influenza C hanya memiliki 7 segmen penyusun virus, yaitu permukaannya hanya terdiri atas satu glikoprotein. Struktur virus dapat dilihat pada **Gambar 2.1**.

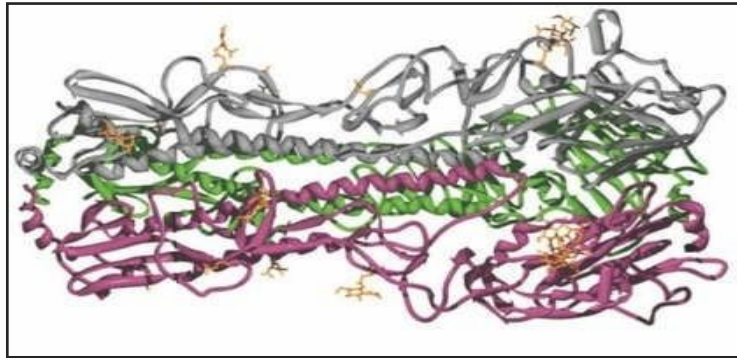


Gambar 2.1. Struktur virus influenza. [Sumber: <http://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2009/12/30/top-10-heart-valve-surgery-blogs-of-2009/> & <http://www.examiner.com/x-8147-Mississippi-Animals-Examiner~y2009m4d26-2009-Swine-Influenza-Virus-A-H1N1-Human-Outbreaks-in-the-United-States> diakses. Januari 2010].

2.1.1 Hemagglutinin (HA)

Hemagglutinin adalah glikoprotein yang terdiri atas 3 situs glikosilasi, mempunyai bobot molekul 7600. Hemagglutinin terdapat pada membran dan merupakan bagian utamanya dan memiliki 5 antigen yang dominan yang terdapat di permukaan sel. Hemagglutinin ini merupakan homotrimer dan masing-masing merupakan polipeptida tunggal yang terpisah menjadi HA1 dan HA2 (**Gambar 2.2**).

Hemagglutinin memiliki 2 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*. Selain itu hemagglutinin merupakan antigen yang utama pada virus. Sejauh ini telah diketahui ada 16 jenis antigen hemagglutinin. Subtipe ini diberi nama HA1 sampai HA16. HA16 hanya baru ditemukan pada virus influenza A yang diisolasi dari burung gagak berkepala hitam yang ada di Swedia dan Norwegia.



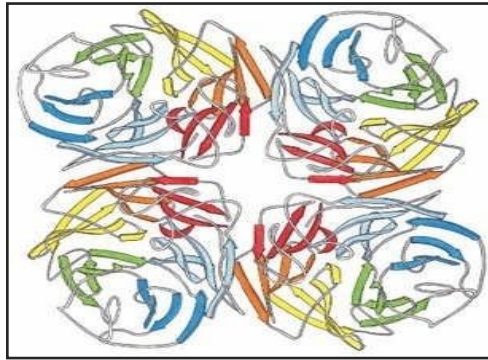
Gambar 2.2. Struktur hemagglutinin. [Sumber: <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html>. diakses Januari 2010].

Namun demikian, sampai saat ini hanya HA1, HA2, dan HA3 yang mampu menyebar antar manusia dan menjadi pandemik. 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 HA3, dan HA2 terdapat dua buah posisi yang menentukan kemampuan pengenalan reseptor, yaitu pada posisi 226 dan 228. Pada virus yang hanya mengenali SA α 2-3 Gal posisi 226 merupakan Gln sedangkan untuk virus yang mampu mengenali SA α 2-6 Gal merupakan Leu. Sementara pada posisi 228 pengenalan SA α 2-3 Gal adalah Gly dan pengenalan SA α 2-6 merupakan Ser (Gamblin *et al.*, 2004).

2.1.2 Neuraminidase (NA)

Neuraminidase merupakan glikoprotein yang juga ditemukan pada permukaan virus. Neuraminidase pada virus memiliki struktur tetramer dan bobot molekul rerata 220000 (**Gambar 2.3**). Molekul NA menampilkan bagian utamanya pada permukaan luar dari sel, menempel pada lipid bilayer, dan memiliki ekor sitoplasma yang kecil (Gurtler *et al.*, 2007).

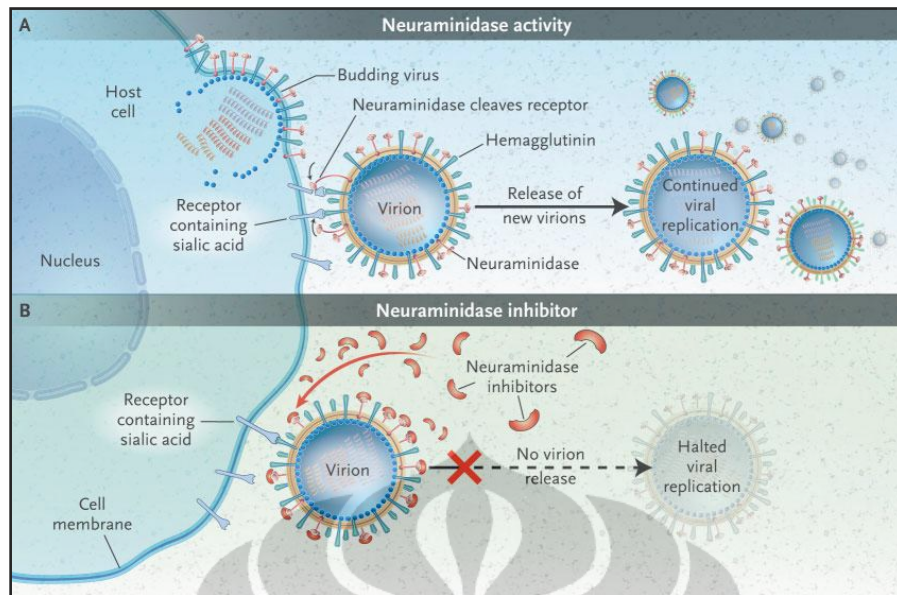
Neuraminidase berfungsi seperti enzim yang memisahkan antara molekul HA dengan "*sialic acid*" dari molekul NA yang lain, dan dari glikoprotein dan glikolipid pada permukaan sel. NA juga merupakan antigen yang berperan penting pada saat penetrasi virus memasuki lapisan mucin pada ephitelium.



Gambar 2.3. Struktur neuraminidase. [Sumber: <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/linda.html>. diakses Januari 2010].

Neuraminidase merupakan molekul target dari senyawa inhibitor neuraminidase yang akan memotong reseptor selular residu *sialic acid* (**Gambar 2.4**). Pemotongan ini melepaskan virus-virus, yang nantinya akan menyerang sel-sel baru. Tanpa neuraminidase, infeksi akan dibatasi pada satu putaran replikasi, yang cukup jarang menyebabkan penyakit. Neuraminidase 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 3 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.



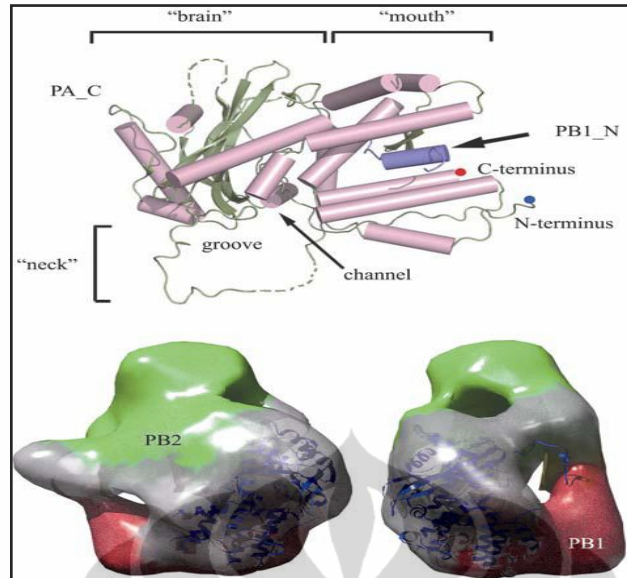
Gambar 2.4. Mekanisme aksi inhibitor neuraminidase.

[sumber : www.nejm.org. diakses Januari 2010].

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

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

Karakterisasi interaksi RNA *polymerase* dengan ekstensif mutagenesis menunjukkan PB1 N-terminal 25 residu terikat pada C-terminal PA (Gonzalez *et al.*, 1996; Perez *et al.*, 2001; Ghanem *et al.*, 2007). Interaksi *surface* PA-PB1 merupakan target potensial obat (**Gambar 2.5**).



Gambar 2.5. Struktur Interaksi PB1 terhadap PA. [Sumber: YingFang *et al.*, 2009].

2.1.4 Protein M2

Protein M2 virus influenza yang bekerja sebagai protein saluran ion. Saluran itu sendiri adalah sebuah homotetramer (terdiri atas empat unit M2 identik), pada bagian unit yang heliks distabilkan oleh dua ikatan disulfida. Protein M2 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.

Protein M2 memiliki peran penting dalam siklus hidup virus influenza. Protein ini 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.

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 salah satu dari lima asam amino di daerah transmembran mengalami mutasi, virus akan mengalami resistansi terhadap inhibitor M2 yang ada.

2.1.5 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 transport RNP yang baru disintesis dari intisel menuju sitoplasma, untuk mempercepat penggandaan virus.

2.2 Tata Nama Virus Influenza

Virus influenza memiliki aturan penamaan sendiri berstandar internasional. Dapat dilihat pada contoh dibawah ini.

A/Swine/ Mexican /CDC370P/2009(H1N1)

- **A** Menunjukkan spesies dari virus influenza (A, B, dan C).
- **Swine** adalah asal spesies virus tersebut diisolasi.
- **Mexican** adalah lokasi spesifik virus tersebut diisolasi.
- **CDC370P** adalah kode *strain*.
- **2009** menunjukkan tahun diambilnya contoh virus.
- **H1** menunjukkan jenis hemaglutinin yang dikandung.
- **N1** menunjukkan jenis neuraminidase yang dikandung.

Pada sistem ini berlaku pada virus yang diambil pada sampel hewan, sedangkan pada manusia tidak disebutkan spesies inangnya. Seperti pada contoh dibawah ini,

A/Catalonia/S2102/2009(H1N1)

2.3 Sejarah Perkembangan Virus Influenza A

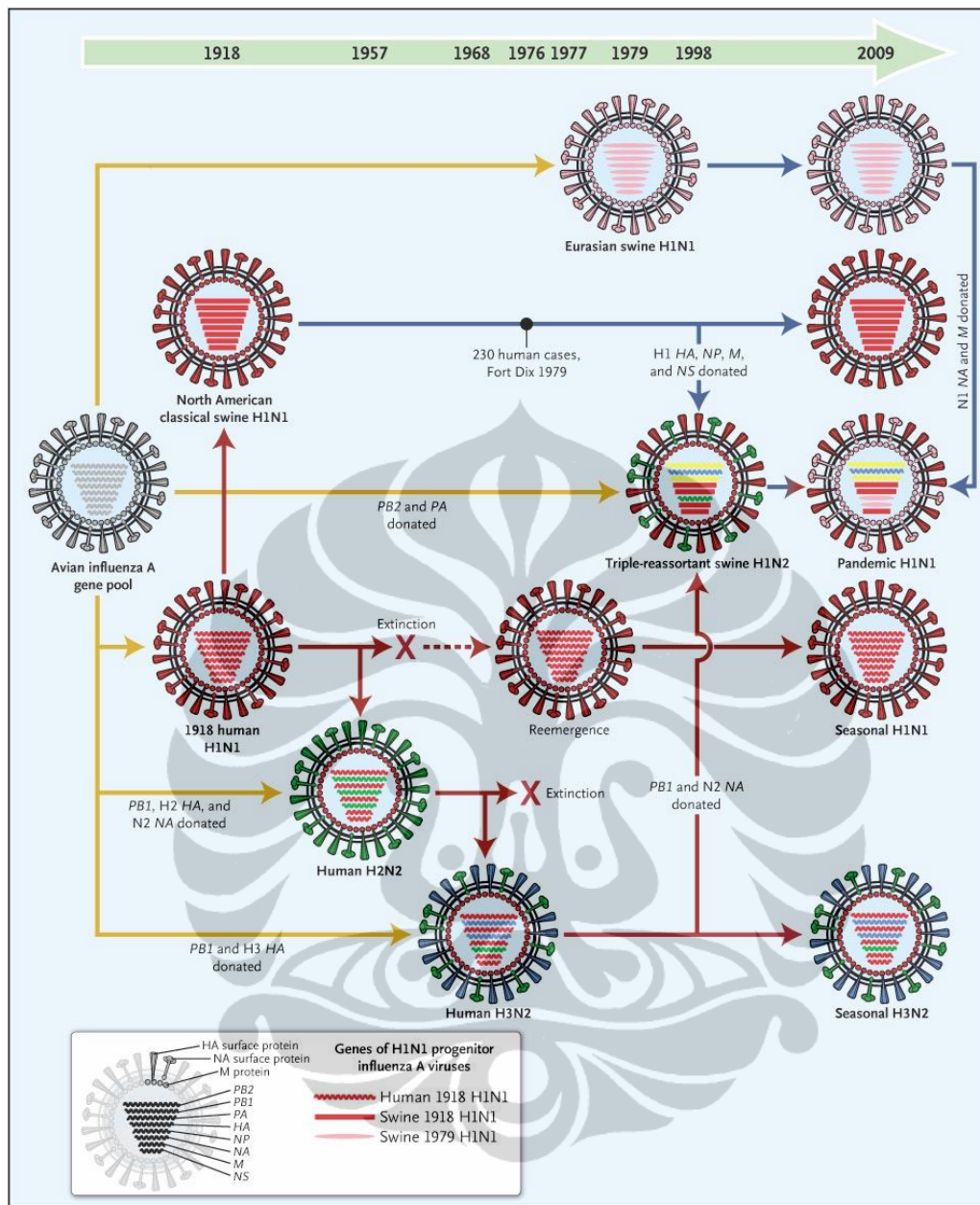
Dalam perkembangannya virus influenza A telah bermutasi membentuk beberapa subtipe yang menjadi pandemik (**Gambar 2.6**). Virus influenza

pandemik yang pertama kali muncul adalah H1N1, subtipe ini pertama kali muncul pada tahun 1918. Virus inilah yang lebih dikenal dengan *Spanish Influenza*. Virus ini telah menyebabkan kematian sekitar 50 juta orang diseluruh dunia (Stevens *et al.*, 2006).

Subtipe kedua yang muncul menjadi pandemik adalah H2N2, subtipe ini yang dikenal dengan sebagai *Asian Influenza* pada tahun 1956 yang berkembang di China, Singapura, Hong Kong, dan USA. Hasil mutasi dari H2N2 adalah subtipe H3N2 yang dikenal dengan *Russian Influenza* yang berkembang pada tahun 1977-1978. Pada tahun 1968-1969 H3N2 muncul di Hong Kong dan dikenal dengan *Hong Kong Influenza* (de Clercq, 2006).

Pada tahun 1999 dan 2003 muncul virus subtipe H9N2 yang menginfeksi tiga orang yang berumur satu, empat, dan lima tahun di Hong Kong. Semuanya dapat disembuhkan, dan pada tahun 2007, H9N2 menginfeksi bayi berumur sembilan bulan di Hong Kong. Kemudian muncul subtipe H7N7 yang memiliki *Highly pathogenic strains (HPAI)* dan *Low pathogenic strains (LPAI)*. H7N7 dapat menginfeksi manusia, burung, babi, paus, dan kuda dan berpotensi menjadi pandemik. Pada tahun 1997 avian influenza H5N1 pertama kali menyerang dan menewaskan 6 orang dari 18 orang penduduk yang terinfeksi di Hong Kong.

Pada tahun 2009 telah ditemukan *new strain* dari H1N1 atau lebih dikenal dengan *Mexican influenza* (Michaelis *et al.*, 2009). Virus tersebut merupakan kombinasi dari segmen gen virus influenza dari babi, burung, dan manusia (Rungrotmongkol *et al.*, 2009). Berdasarkan pada data WHO pada tanggal 22 Januari 2010, jumlah korban meninggal akibat wabah influenza A (H1N1) di seluruh dunia meningkat menjadi sedikitnya 14.142 orang. Dari jumlah itu, 7.094 kematian terjadi di Amerika, sedangkan setidaknya 3.099 dilaporkan dari Eropa. Empat wilayah WHO lainnya, Pasifik Barat, Asia Tenggara, Laut Tengah Timur dan Afrika, dilaporkan masing-masing 1.511, 1.366, 941 dan 131 korban meninggal akibat virus tersebut.



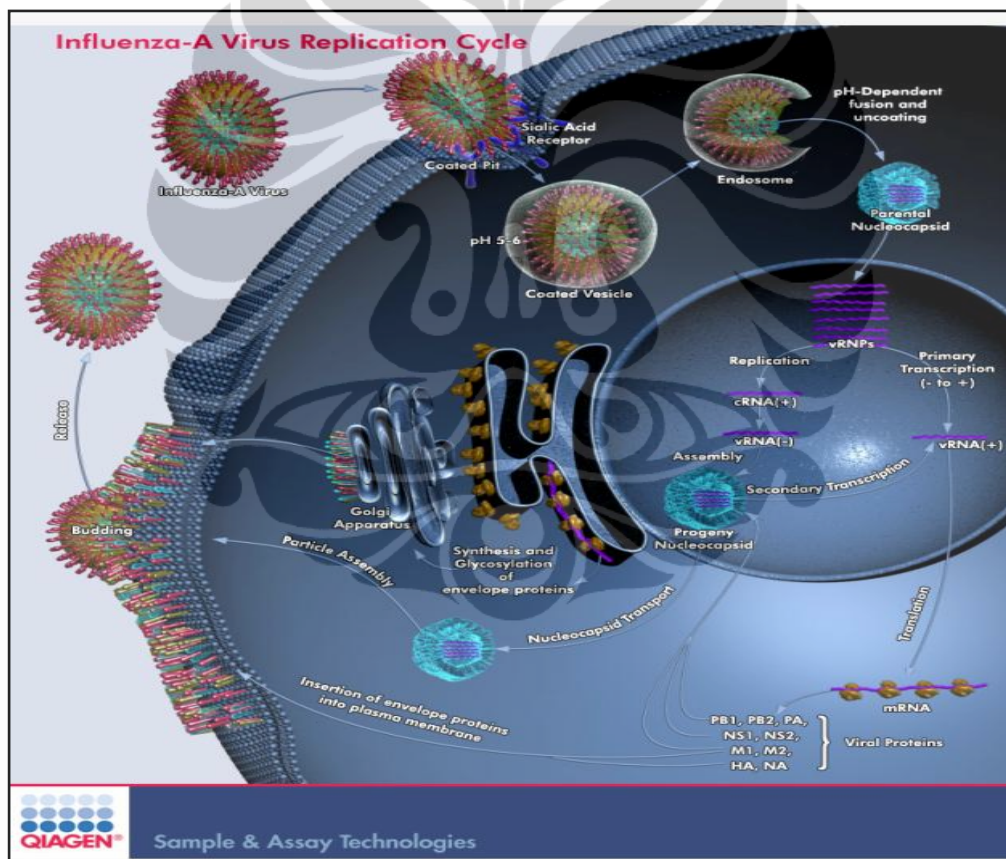
Gambar 2.6. Perkembangan mutasi virus influenza A. [Sumber: <http://www.mmorpg.com/discussion2.cfm/post/3184946>. diakses April 2010].

2.4 Mekanisme Replikasi Virus Influenza

Replikasi virus terdiri atas beberapa tahap (**Gambar 2.7**). Tahap pertama hemagglutinin virus influenza terikat pada gula *sialic acid* pada bagian permukaan sel, umumnya pada bagian hidung dan paru-paru dari mamalia atau burung. Tahap kedua virus masuk ke dalam sel melalui endositosis, dalam keasaman endosom hemagglutinin dari virus berdifusi memasuki dan melepaskan molekul viral RNA

(vRNA), protein aksesoris, dan RNA-*polymerase* ke dalam sitoplasma. Tahap ketiga protein yang dilepaskan pada tahap kedua dan vRNA menuju inti sel dan RNA *polymerase* mulai mentranskripsikan rantai komplementernya (vRNA dikopi dari (-) sense menjadi (+) cRNA dan mRNA).

Tahap keempat vRNA dikeluarkan kembali ke dalam sitoplasma dan mulai ditranslasikan. Tahap kelima viral protein yang baru terbentuk kembali lagi ke inti sel untuk membentuk vRNA atau viral protein yang baru terbentuk dikeluarkan menuju apparatus golgi pada permukaan selnya. Tahap keenam vRNA dan inti viral meninggalkan inti sel menuju membran. Tahap terakhir virus meninggalkan sel dan membentuk virus baru.



Gambar 2.7. Mekanisme replikasi virus influenza. [Sumber: <https://www1.qiagen.com/GeneGlobe/PathwayView.aspx?pathwayID=247>. diakses April 2010].

2.5 Mutasi Virus Influenza

Mutasi merupakan perubahan susunan genetika yang mengakibatkan terbentuknya struktur baru. Pada virus mutasi umumnya terjadi pada saat terjadinya replikasi di dalam sel *host*. Pada saat pengkopian rantai RNA kadang terjadi kesalahan yang disebabkan oleh adanya proses replikasi lain yang berlangsung di dalam sel yang sama sehingga menghasilkan susunan RNA yang baru dan akan terbentuk virus dengan genetika yang baru pula. Jika mutasi ini menyebabkan virus menjadi kebal terhadap antibodi maka akan terjadi virus yang baru yang lebih berbahaya.

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

Antigenic shift merupakan perpindahan antigen yang terjadi pada saat sebuah sel terinfeksi 2 virus yang berbeda tipe. Genom ini mengalami pertukaran pada saat terjadi replikasi di dalam sel, misalnya HA1 yang digantikan oleh HA5 yang menghasilkan virus influenza dengan subtipe baru (Gurtler *et al.*, 2007).

2.6 Virus Flu Babi (A/2009(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.

Virus influenza sedikit berbeda, unsur genetiknya adalah RNA, bukan DNA. Unsur genetik pada virus flu terutama berperan untuk mengatur virus tersebut dapat menginfeksi sel pada tubuh inangnya, memperbanyak diri, keluar dari sel inang untuk menyerang sel-sel lainnya dan bertahan dari serangan antibodi yang ada pada sel inang tersebut. Itu semua diatur oleh unsur-unsur genetik berupa RNA tadi.

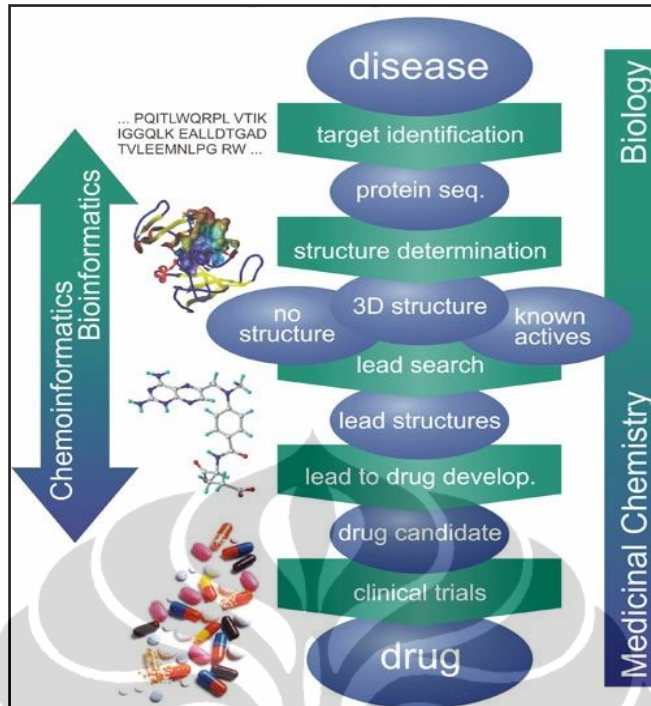
Virus flu babi yang diisolasi dari pasien di US ditemukan terbuat dari unsur-unsur genetik yang berasal dari empat virus flu yang berbeda, yaitu campuran dari virus flu babi Amerika Utara, avian flu Amerika Utara, flu manusia dan flu babi yang biasanya ditemukan di Asia dan Eropa, Hal ini merupakan suatu campuran *sequence* genetik yang tidak lazim. Virus yang baru ini nampaknya merupakan hasil ‘*reassortment*’ dari virus flu manusia dan flu babi, dalam keempat *strain* yang berbeda dari subtype H1N1. Karakterisasi genetik awal mengungkap bahwa gen HA mirip dengan gen HA pada virus flu babi yang ada di USA sejak tahun 1999, sedangkan gen NA 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.

2.7 Drug Design dan Drug Development

2.7.1 Definisi

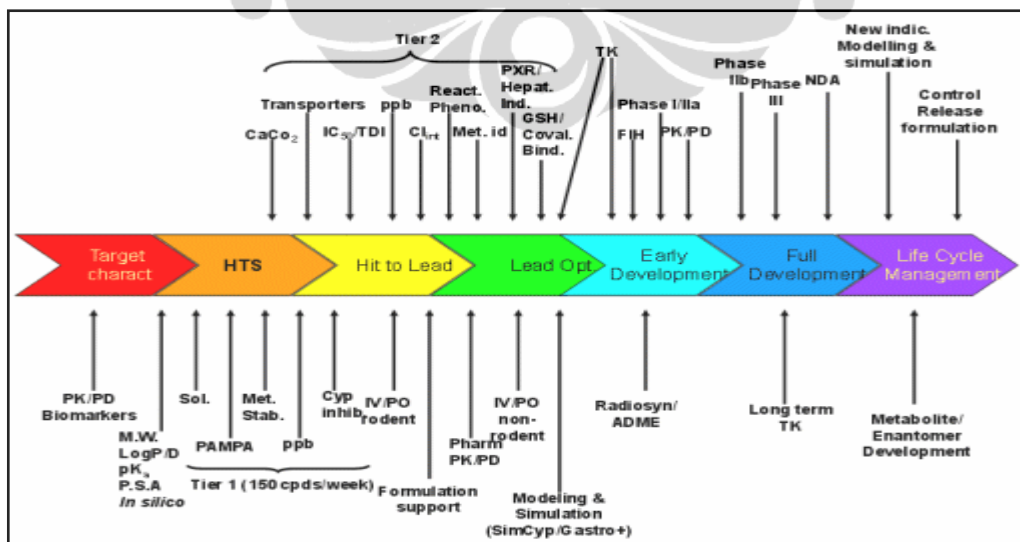
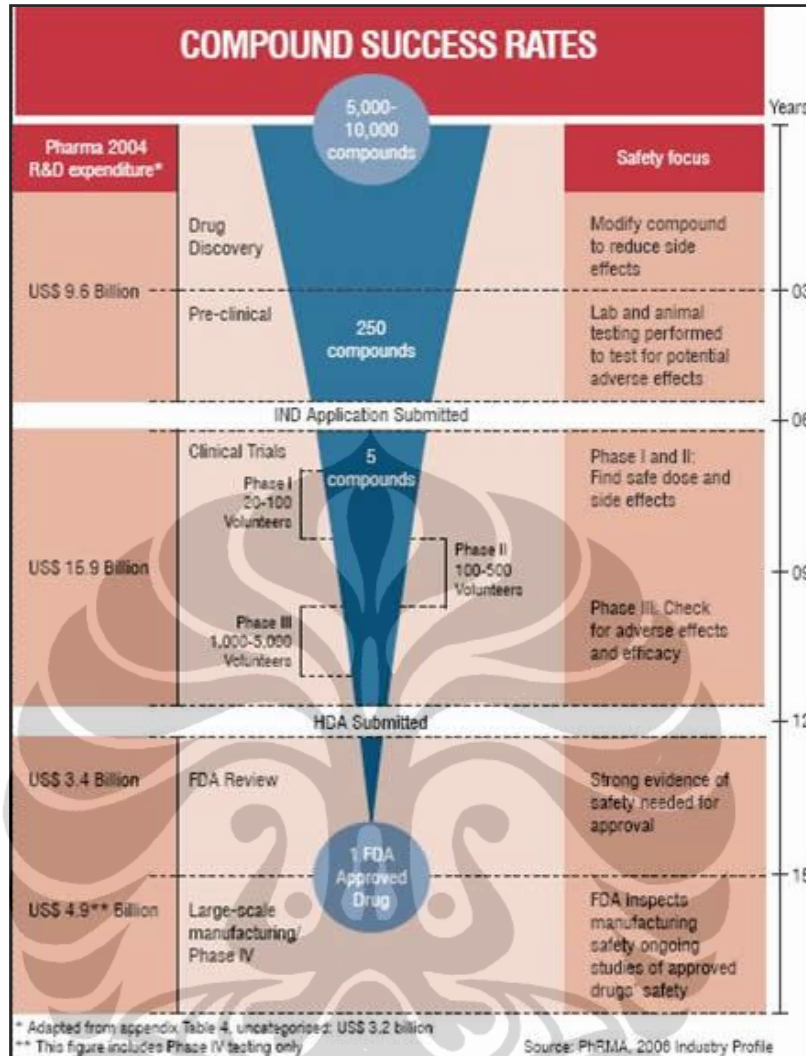
Drug design adalah suatu metode perancangan obat yang didasarkan pada analisis biologis dan fisik dari targetnya (**Gambar 2.8**). Targetnya merupakan molekul-molekul atau bagian dari makro molekulnya yang berperan vital di dalam proses metabolik dari kondisi patologis seseorang akibat penyakit yang disebabkan oleh mikroba patogen. Umumnya obat ini dirancang untuk menghambat 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.



Gambar 2.8. Proses perancangan obat. [Sumber: <http://www.biosolveit.de/science/>. diakses April 2010].

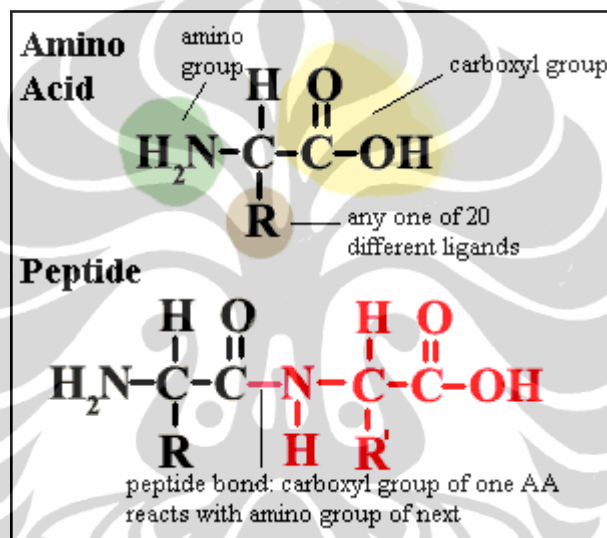
Drug development merupakan suatu proses panjang di dalam penentuan, perancangan, pembuatan, dan penjualan suatu obat. Proses ini termasuk di dalamnya adalah proses penelitian pra-klinis yakni pengujian terhadap mikroorganisme atau hewan dan proses percobaan klinis terhadap manusia. Percobaan klinis terdiri atas empat fase. Suatu proses pembuatan obat hingga obat tersebut dapat diproduksi membutuhkan banyak biaya dan waktu. Sebagai ilustrasi dari suatu proses *drug development* dapat dilihat pada **Gambar 2.9**.



Gambar 2.9. Proses drug development. [Sumber: http://www.pharmafocusasia.com/strategy/drug_development_challenges.htm & <http://rmi-pharmacokinetics.com/Pharmacokinetics.asp>. diakses April 2010].

2.7.2 Peptida Drug Design

Peptida merupakan gabungan beberapa asam amino yang terbentuk secara kovalen melalui ikatan peptida (**Gambar 2.10**). Ikatan peptida ini terjadi akibat reaksi kondensasi hilangnya molekul air yang berasal dari gugus karboksil satu asam amino dan gugus asam amino lainnya (Lehninger, 2004). Tiga asam amino dapat bergabung dengan dua ikatan peptida untuk membentuk tripeptida, sama halnya dengan empat atau lebih asam amino yang bergabung dengan ikatan peptida di antara asam amino tersebut.



Gambar 2.10. Bentuk ikatan peptida. [Sumber: <http://www.palaeos.com/Bacteria/Lists/Glossary/Gloss.html>. diakses Januari 2010].

Akhir-akhir ini peptida telah dikembangkan dalam *drug design*. Peptida dapat disintesis melalui metode rekombinan atau modifikasi senyawa dari produk alami. Walaupun molekul peptida memiliki kestabilan yang rendah, tetapi peptida lebih disukai sebagai obat karena peptida memiliki aktivitas dan spesifitas yang tinggi, toksisitas yang rendah serta relatif tidak terakumulasi di dalam tubuh (Sehgal, 2006). Kestabilan dari peptida dapat ditingkatkan dengan siklisasi ikatan (Wang *et al.*, 2005). Peptida dengan siklisasi ikatan disulfida memiliki interaksi hidrofobik peptida yang cukup tinggi dan interaksi hidrogen dengan air (pelarut) yang kecil, sehingga mempengaruhi kestabilan dari peptida (Wang *et al.*, 2005;

Hell *et al.*, 2009). Beberapa kelebihan dan kekurangan peptida sebagai obat dapat dilihat pada **Tabel 2.2**.

Tabel 2.2. Kelebihan dan kekurangan peptida sebagai obat.

Kelebihan	Kekurangan
Aktivitas tinggi	Kurang stabil
Spesifitas tinggi	Mudah terdegradasi oleh protease
Cenderung tidak terakumulasi dalam tubuh	Proses sintesis membutuhkan biaya yang tinggi
Toksistas rendah	Bioavailabilitas oral rendah
Efisiensi tinggi	Harus disintesis dalam jumlah besar
Tidak ada <i>drug-drug interaction</i>	

2.8 Bioinformatika

2.8.1 Definisi

Bioinformatika merupakan gabungan ilmu antara ilmu biologi dan teknik informatika. Bioinformatika melakukan analisa data genomik, proteomik yang kompleks, untuk menghasilkan pengetahuan biologi molekuler yang koheren. Selain itu bioinformatika adalah aplikasi dari alat komputasi dan analisis untuk menangkap dan menginterpretasikan data-data biologi. Ilmu ini merupakan ilmu baru yang merangkum berbagai disiplin ilmu termasuk ilmu komputer, matematika, fisika, kimia, biologi dan ilmu kedokteran yang kesemuanya saling menunjang dan saling bermanfaat satu sama lainnya. Pesatnya perkembangan teknologi informasi dan peningkatan ilmu komputer, khususnya pada bidang ilmu biologi molekuler, menjadikan bioinformatika sebagai ilmu yang membuka sudut pandang baru dalam menyelesaikan persoalan biologi molekuler.

Perkembangan bioinformatika sangat berperan di dalam kemajuan *drug development*. Dengan adanya peranan ilmu bioinformatika di dalam proses *drug development*, produksi obat untuk target virus menjadi lebih efisien karena di dalam setiap tahapannya dapat divisualisasikan dan dianalisa terlebih dahulu dalam media komputasi 2 dimensi maupun 3 dimensi.

Pada *database* bioinformatika, data yang diatur merupakan data *sequence* nukleotida DNA atau protein yang didapat melalui percobaan laboratorium yang biasanya disimpan di dalam *file* komputer dengan format tertentu. Setiap *file* dari suatu *sequence* berisi informasi mengenai asal organisme, nama *sequence*, dan juga nomor akses yang digunakan untuk mengidentifikasi *sequence* tersebut.

2.8.2 Format GenBank Flatfile

Format penyimpanan data yang paling umum digunakan adalah format *GenBank Flatfile Format* (GBFF), yang merupakan format elementer penyimpanan informasi dalam *GenBank*. *GenBank* merupakan suatu institusi yang menyimpan dan mengelola *database* urutan DNA suatu gen dan ekspresi asam aminonya. Urutan DNA diperoleh dari berbagai penelitian, yang dengan sukarela mempublikasikan hasil penelitiannya untuk masyarakat umum. *GenBank* didirikan oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) bersama dengan *Data Bank of Japan and European Bioinformatics Institute* (EBI) (Baxevanis & Outlette, 2001).

2.8.3 Format FASTA

Format FASTA terdiri atas *definition line* dan *sequence* asam amino atau nukleotida. Format ini merupakan format *input* untuk berbagai program analisis bioinformatika. Format FASTA tergolong kurang informatif dibandingkan dengan format lainnya, namun format ini lebih praktis jika dipakai untuk data-data primer pada manusia. Dalam format FASTA penamaan protein pada *sequence* menggunakan kode satu huruf (*1-letter code*). Penamaan protein memiliki dua jenis pengkodean, yaitu *1-letter code* dan *3-letter code*. Sebagai contoh untuk triptofan digunakan W sebagai *1-letter code* dan Trp sebagai *3-letter code*. Semua format di dalam bioinformatika, termasuk format FASTA menggunakan *1-letter code*.

2.8.4 Protein Data Bank (PDB)

PDB merupakan data yang berisi koleksi struktur 3 dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara

eksperimen dengan menggunakan *X-ray crystallography* atau *NMR spectroscopy*. Pada *X-ray crystallography*, sinar X dipancarkan kepada kristal yang mengandung jutaan salinan suatu molekul. Sinar-X kemudian akan didifraksikan oleh kristal dan membentuk suatu pola yang bila dianalisis secara matematis akan menunjukkan posisi tiap atom di dalam molekul. *NMR spectroscopy* menggunakan molekul di dalam larutan dan akan memperlihatkan orientasi atom di dalam medan magnetik (Baxevanis & Outlette, 2001).

Database struktural menyimpan data mengenai struktur protein. Sumber primer untuk data struktur protein adalah PDB yang tersedia pada URL <http://www.pdb.org/>. ini adalah arsip data struktural tunggal tingkat dunia yang dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RSCB), di Universitas New Jersey di Rutgers.

2.8.5 *Sequence Alignment*

Sequence alignment merupakan metode penjajaran 2 atau lebih *sequence* DNA atau asam amino menggunakan algoritma tertentu dengan bantuan komputer, sehingga didapatkan area yang memiliki urutan relatif identik satu sama lain. Metode ini berfungsi mencari kesamaan (*conserve region*) dan homologi antara *sequence* nukleotida DNA.

Konservatifitas menunjukkan adanya hubungan evolusi antara 2 atau lebih *sequence* nukleotida yang mengalami perubahan, seperti substitusi, insersi, dan delesi. Suatu area *sequence* nukleotida yang tidak memiliki kesamaan dengan *sequence* nukleotida yang lain menunjukkan telah terjadinya substitusi (Baxevanis & Outlette, 2001).

Berdasarkan pada jumlah *sequence* yang digunakan, *sequence alignment* terdiri atas 2 jenis, yaitu *pairwise alignment* jika melibatkan dua *sequence* dan *multiple sequence alignment* jika melibatkan lebih dari 2 *sequence*. *Multiple sequence alignment* memberikan hasil yang lebih akurat dan representatif dibandingkan dengan *pairwise sequence alignment*, karena peningkatan jumlah *input sequence* meningkatkan kepercayaan dan akurasi *output*. Peningkatan jumlah *sequence* yang dimasukkan berarti meningkatkan kompleksitas proses *sequence alignment* (Baxevanis & Outlette, 2001).

2.8.6 *Molecular Modelling*

Molecular modelling 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 modelling* 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 modelling* 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 modelling* 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).

2.8.7 *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. 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. Berdasarkan pada interaksi yang terjadi, terdapat beberapa jenis *molecular docking*, yaitu (1) *Docking* protein-protein, (2) *Docking* ligan-protein, dan (3) *Docking* ligan-DNA.

2.8.8 *Molecular Dynamics* (MD)

Molecular dynamics merupakan tahapan lebih lanjut dari pendekatan *molecular mechanic* dan didasari dari ide bahwa atom dari suatu molekul merasakan kekuatan untuk bergerak. Simulasi *molecular dynamics* 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 dynamics* ini telah digunakan untuk melihat struktur 3 dimensi dari peptida dan protein kecil. Sebagai tambahan, data struktur, dinamika, dan termodinamika dari *molecular dynamics* telah disediakan untuk melihat ke dalam fungsi hubungan antara afinitas ikatan, mobilitas, dan stabilitas dari protein, asam nukleat, dan makromolekul lainnya.

Simulasi *molecular dynamics* 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 dynamics* didasarkan pada integrasi *numeric* terhadap persamaan Newton tentang gerak ($\mathbf{F} = m\mathbf{a}$). Gaya interaksi antar atom dalam simulasi *molecular dynamics* hanya bergantung pada posisi atom dan tidak bergantung pada kecepatan yang diekspresikan sebagai gradient 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 dynamics*, 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.

2.8.8.1 Parameter Simulasi *Molecular Dynamics*

2.8.8.1.1 *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.

2.8.8.1.2 *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 dynamics* (CTMD). Terjadi perubahan energi secara eksotermis maupun endotermis dengan temperatur yang dijaga menggunakan suatu *thermostat*.

3. *Isothermal-Isobaric Ensemble* (NPT)

Sistem diisolasi dari perubahan mol (N), tekanan, (P), dan temperatur (T). Penggunaan *design* 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 penelitian laboratorium.

4. *Generalized Ensemble*

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

2.8.8.1.3 *Jari-Jari Cutoff*

Penghitungan gaya-gaya yang terjadi antar molekul adalah proses yang paling lama dalam simulasi *molecular dynamics*. Dalam prakteknya, sering kali potensial diberikan jarak *cutoff* R_c dan interaksi antar atom yang berjarak lebih besar dari R_c diabaikan (Witoelar, 2002). Jari-jari *cutoff* R_c merupakan nilai batas partikel agar masuk ke dalam perhitungan gaya total atom (Nurbaiti, 2009).

2.8.8.2 Tahapan Simulasi *Molecular Dynamics*

Metode *molecular dynamics* 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 3 tahapan, yaitu (1) tahap inisialisasi, terdiri atas penentuan sistem unit, algoritma dan parameter simulasi dan inisialisasi 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 dynamics. Dalam kondisi tertentu bagian ekuilibrasi sudah termasuk ke dalam tahap produksi.

2.8.8.3 Kombinasi Simulasi *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics*

Molecular docking serta simulasi *molecular dynamics* merupakan aplikasi dari *molecular modelling*. *Molecular docking* digunakan untuk tahapan *fast screening* dalam desain obat. Simulasi *molecular dynamics* dapat menjadi alternatif untuk menyempurnakan struktur kompleks hasil *docking*. Simulasi *molecular dynamics* menggabungkan fleksibilitas antara 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 dynamics* 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 dynamics* merupakan kombinasi yang sangat penting. (Alonso *et al.*, 2006).

2.8.9 *Molecular operating environment* (MOE)

Molecular operating environment (MOE) merupakan suatu sistem *software* yang dirancang oleh *chemical computing group* untuk membantu *cheminformatics*, *molecular modelling*, *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. MOE selain menawarkan fasilitas yang cukup lengkap juga *user-friendly* sehingga cocok digunakan dalam pembelajaran.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat PC komputer *Intel dual Core*, yang ditunjang dengan akses internet untuk menjalin koneksi dengan program yang *online*. Selain itu untuk mencetak hasil penelitian yang dihasilkan digunakan printer Canon Pixma IP 1200.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah berupa *software* bioinformatika. *Software* tersebut antara lain BioEdit, ACDlabs, Vega zz, MVM (*Molecular Visualiasation and Modelling*), Toxtree 2.1.0, dan MOE 2008.10 (*Chemical Computing Group*, Montereal, Kanada). Program *online* yang digunakan ClustalW2 (EBI), Swiss-Model Workspace (Swiss Institute of Bioinformatics & the Biozentrum University of Basel), SCFBio-IT Delhi, PAPPProc versi 1.0, dan Molinspiration.

3.2 Lingkup Kerja

Lingkup kerja pada penelitian ini terdiri atas beberapa tahapan. Bagan alir penelitian dapat dilihat pada **Lampiran 1**.

3.2.1 *Multiple Sequence Alignment*

Pencarian *sequence* protein *polymerase A* (PA, PB1) H1N1 2009 dilakukan pada NCBI *database*, dan pemilihan *sequence* difokuskan pada seluruh *sequence* yang ada pada *database* mulai Januari 2009 hingga Desember 2009. Terdapat sebanyak 1644 *sequence* data yang ada pada NCBI *database* (**Lampiran 2**). *Sequence* tersebut dilakukan *multiple sequence alignment* dengan menggunakan program *online*, yaitu ClustalW2 untuk melihat *conserve region*. Hasil *multiple sequence alignment* dianalisis dengan *software* BioEdit (**Lampiran 3**).

3.2.2 Penentuan *Template*

Hasil dari *multiple sequence alignment* selanjutnya dilakukan penentuan *template*. Penentuan *template* dilakukan dengan menggunakan Swiss-Model Workspace, sehingga didapatkan *template* protein 3D dari *polymerase* PA-PB1 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 XP* dengan *browser Mozilla Firefox 2.0*.

3.2.3 Visualisasi *Binding site Polymerase PA-PB1*

3.2.3.1 Struktur 3 Dimensi

Struktur 3 dimensi divisualisasikan dengan *software* MOE 2008.10. *Input* yang dimasukkan adalah data PDB *Polymerase* PA-PB1 dalam format .pdb, kemudian diubah dalam format .moe.

3.2.3.2 Binding Site *Polymerase* PA-PB1

Permukaan *Polymerase* PA-PB1 divisualisasikan dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 untuk melihat *binding site*. Visualisasi didasarkan pada spektrum potensial elektrostatisnya.

3.2.4 Penentuan *Sequences Asam Amino Peptida* sebagai *Inhibitor*

Penentuan *sequences* asam amino ligan peptida berdasarkan pada hasil analisis residu asam amino *polymerase* PB1 yang memiliki peranan terhadap interaksi ikatan pada PA. Residu asam amino tersebut diperoleh berdasarkan pada penelitian secara *in vivo* (Perez *et al.*, 2001). Struktur dari residu asam amino tersebut dapat dilihat pada **Lampiran 4**. Ligan peptida dirancang dalam bentuk siklis melalui ikatan sulfida dari asam amino sistein. Residu asam amino tersebut kemudian dilakukan kombinasi sehingga membentuk ligan pentapeptida siklis. Dalam penelitian ini digunakan peptida dengan *sequences* asam amino PB1_N PTLFL dan ribavirin sebagai pembanding (Shigeta *et al.*, 1997, Obayashi *et al.*, 2008, Nguyen *et al.*, 2010).

3.2.5 Perancangan Struktur 3 Dimensi Peptida Siklis sebagai Ligan

Sequence asam amino peptida siklis yang telah dirancang lalu dimodelkan ke dalam struktur 3 dimensi. Pemodelan ini dilakukan dengan menggunakan *software* ACDlabs. Struktur peptida siklis tersebut dibuat dalam bentuk *zwitter ionnya*.

Hasil perancangan peptida siklis 3 dimensi kemudian disimpan dalam format MDL Mofile. Format penyimpanan peptida siklis kemudian diubah menjadi MDL Mol dengan menggunakan *software* Vega zz. Dalam penyimpanan data dilakukan pada *software* MOE 2008.10 dengan memasukkan semua rancangan peptida siklis ke dalam MOE *database viewer (dv)* dengan format .mdb.

3.2.6 Preparasi *File Molecular Docking*

Preparasi *file molecular docking* dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi struktur 3 dimensi peptida siklis dan *polymerase* PA-PB1 dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 yang dijalankan pada *single computer Intel Pentium Dual Core*. Algoritma yang dilakukan adalah *Alpha Sphere*.

3.2.6.1 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi *Polymerase PA-PB1*

Proses optimasi geometri dan minimisasi energi *polymerase* PA-PB1 dilakukan dengan diawali penghilangan molekul air (**Lampiran 5**). Lalu selanjutnya dilakukan protonasi dengan *protonate3D*. Kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen pada struktur enzim dengan *hydrogen fix* dan pengaturan muatan parsial enzim menggunakan *partial charge*, dengan parameter *method* yang digunakan adalah *current forcefield*. Selanjutnya dilakukan minimisasi energi dengan *forcefield* MMF94x (*Merck Molecular Forcefield 94x*), solvasi yang digunakan selama proses optimasi adalah *gas phase*, dan RMS gradient 0.05 kkal/mol Å. Parameter yang lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format .moe.

3.2.6.2 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi Peptida Siklis

Optimasi peptida siklis dilakukan pada MOE *database viewer (dv)* dengan format *.mdb*. Proses optimasi diawali dengan melakukan *wash* untuk seluruh peptida siklis (yang selanjutnya disebut ligan). Kemudian dilakukan pengaturan muatan parsial ligan menggunakan *partial charge*, dengan parameter *method* yang digunakan adalah MMFF94. Solvasi yang digunakan selama proses optimasi ligan adalah dalam bentuk *gas phase*. Lalu selanjutnya dilakukan proses minimisasi energi dengan RMS gradient 0.001 kkal/mol Å (**Lampiran 6**). Parameter yang lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format *.mdb*.

3.2.7 Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 program MOE-*dock*. *Placement method* yang digunakan adalah *triangle matcher* dengan banyaknya jumlah putaran 1000. 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 forcefield* dengan konfigurasi ukuran pengulangan populasi sebesar 1000 sesuai dengan *default* MOE. Tampilan hasil keseluruhan proses *docking* yang dipilih adalah 1 data terbaik. Parameter lainnya sesuai dengan *default* dari MOE dan *file output* dalam format *.mdb*. Simulasi *docking* dengan menggunakan sistem operasi *Microsoft Windows XP*.

3.2.8 Analisis Molecular Docking

3.2.8.1 Nilai Energi Bebas Ikatan ($\Delta G_{binding}$)

Energi bebas ikatan hasil *docking* dilihat pada *output* dalam format *.mdb*. Kompleks enzim-ligan yang dipilih adalah kompleks yang memiliki nilai energi bebas ikatan terkecil untuk kemudian dilakukan analisis lebih lanjut.

3.2.8.2 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen yang terjadi pada kompleks enzim-ligan terbaik hasil *docking* diidentifikasi dan dianalisis dalam media 3 dimensi dengan

menggunakan *software* MOE 2008.10. Format *file input* yang digunakan untuk identifikasi dan analisis adalah .mdb.

3.2.8.3 Kontak Residu

Kontak residu kompleks enzim-ligan hasil *docking* diidentifikasi dan kemudian dilakukan visualisasi dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 dan program *ligand interaction*. Format *file input* yang digunakan untuk identifikasi dan analisis adalah .moe.

3.2.9 Analisis Ligan

3.2.9.1 Analisis *Drug Scan*

Analisis *drug scan* dilakukan terhadap hasil analisis *docking* ligan yang memiliki $\Delta G_{binding}$ rendah dan memiliki interaksi terbaik terhadap residu kontak pada *polymerase* A dan B1. Analisis *drug scan* dilakukan dengan membandingkan ligan terbaik hasil analisis *docking* terhadap aturan obat yang baik (*Lipinski's Rule of Five*). Analisis *drug scan* dilakukan pada program SCFBio-IT Delhi.

3.2.9.2 Karakterisasi Ligan

Karakterisasi ligan dalam keadaan bebas dilakukan dengan menggunakan *software* MVM. Analisis sisi pengenalan pemutusan residu peptida oleh protease juga dilakukan dengan menggunakan program PAPPProc versi 1.0. Analisis dilakukan dengan menggunakan protease yang ada pada manusia dan khamir.

3.2.9.3 Prediksi Sifat Farmakologi

Prediksi sifat farmakologi dilakukan dengan menggunakan program *online* Molinspiration dan Toxtree 2.1.0. Format *file input* yang digunakan untuk identifikasi dan analisis adalah .smiles.

3.2.10 Preparasi *File Molecular Dynamics*

Preparasi *file molecular dynamics* dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi struktur 3 dimensi peptida siklis dan *polymerase* PA-PB1

dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 yang dijalankan pada *single computer Intel Pentium Dual Core*. Optimasi geometri *partial charge* kompleks enzim-ligan dilakukan dengan parameter *method* yang digunakan adalah *current forcefield*. Selanjutnya dilakukan minimisasi energi dengan *forcefield* MMFF94x, solvasi yang digunakan adalah *born*, dan RMS gradient 0.05 kkal/mol Å. Parameter yang lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format *.moe*.

3.2.11 Molecular Dynamics

Proses *molecular dynamics* terhadap ligan yang terbaik dan memiliki kemiripan obat, dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 program MOE-*dynamics*. Parameter yang digunakan sesuai dengan *default* pada MOE-*dynamics*, yaitu ensemble NVT (N: jumlah atom; V: volume; T: temperatur) dengan algoritma NPA. Parameter lainnya sesuai dengan *default* pada MOE-*dynamics*. Selanjutnya dilakukan analisis hasil dinamik kompleks enzim inhibitor berdasarkan pada hasil perhitungan simulasi *molecular dynamics*. Penentuan waktu kestabilan konformasi kompleks enzim terhadap pelarut dilakukan selama 100 ps pada tahap inialisasi. Simulasi dilakukan selama 5000 ps, pada temperatur 300 K (*default* MOE) dan 312K (kondisi temperatur demam pada manusia).

3.2.11.1 Simulasi Molecular Dynamics pada Temperatur 300 K

Simulasi *molecular dynamics* dilakukan pada enzim tanpa inhibitor dan kompleks ligan-enzim dengan suhu 300 K dan waktu simulasi selama 5000 ps. Ligan yang dimaksud adalah ligan peptida terbaik dan ligan pembanding. Tahapan selanjutnya dilakukan *cooling* selama 20 ps hingga suhu mencapai 1 K. Hasil *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 ps. Parameter yang lainnya dilakukan sesuai dengan *default* MOE-*dynamics*.

3.2.11.2 Simulasi Molecular Dynamics pada Temperatur 312 K

Simulasi *molecular dynamics* pada enzim tanpa inhibitor dan kompleks enzim-inhibitor dilakukan pada suhu 312 K dengan *heating* dari suhu 300 K hingga 312 K dilakukan selama 20 ps. Tahapan ekuilibrasi dilakukan selama 5000

ps. Kemudian tahapan *cooling* dilakukan selama 20 ps hingga suhu mencapai 1K. Hasil *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 ps. Parameter yang lainnya dilakukan sesuai dengan *default* MOE-*dynamics*. Simulasi *molecular dynamics* ini dilakukan dengan perangkat komputer dengan sistem operasi *Microsoft Windows XP*.

3.2.12 Analisis Molecular Dynamics

3.2.12.1 Interaksi Enzim-Ligan

Interaksi kompleks enzim-ligan selama proses *molecular dynamics* dapat dilihat pada *output database viewer* MOE dalam format.mdb. Analisis dilakukan ikatan hidrogen, dan kontak residu. Pengamatan kontak residu serta ikatan hidrogen melalui *LigX Ligand Interaction* pada program MOE.

3.2.12.2 Visualisasi Perubahan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil Molecular Dynamics

Visualisasi pergeseran posisi konformasi ligan dan pergerakan dinamis konformasi enzim-ligan dan enzim tanpa ligan hasil simulasi *molecular dynamics* dilakukan dengan memilih konformasi ligan pada beberapa jangka waktu tertentu hingga akhir waktu simulasi. Pada tahapan inisialisasi diambil pengamatan tiap 5 ps, tahapan *heating* tiap 5 ps, tahapan ekuilibrasi setiap 500 ps dan tahapan *cooling* setiap 5 ps. Visualisasi dilakukan pada *software* MOE 2008.10 dalam format .moe.

3.2.12.3 RMSD (Root Mean Square Deviation)

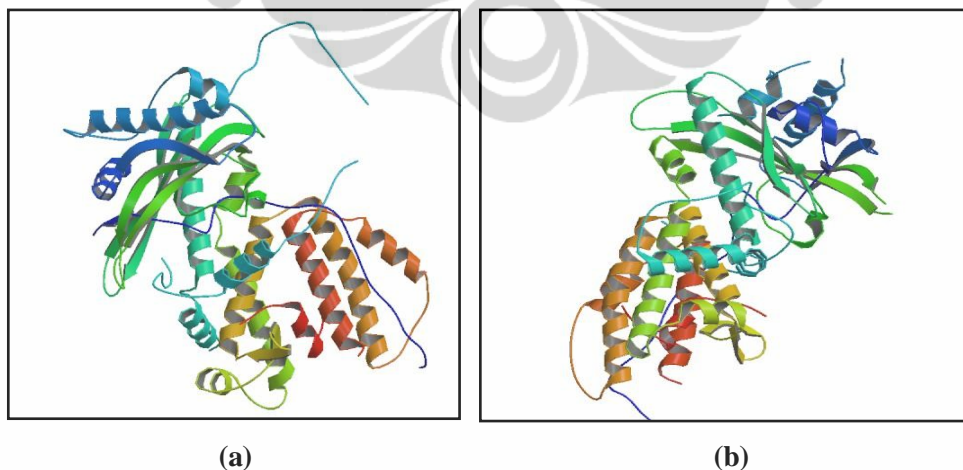
Penentuan nilai RMSD dari hasil *trajectory* simulasi *molecular dynamics* dilakukan dengan menggunakan *software* MOE 2008.10. Perhitungan nilai RMSD dilakukan dengan menggunakan program *conformational geometry* yang terdapat pada MOE *database viewer* (*dv*). *File output* hasil perhitungan RMSD dalam format .mdb. Analisis nilai RMSD terhadap perubahan waktu simulasi dapat dilakukan dengan membuat kurva yang terdapat MOE *database viewer* (*dv*).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Struktur 3 Dimensi *Polymerase* PA-PB1

Struktur 3 dimensi *polymerase* PA-PB1 virus H1N1 dapat diperoleh pada *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* melalui alamat situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. *Database* pada PDB ini berisi data dalam format .pdb yang sesuai sebagai *input* dalam tahap *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Untuk mendapatkan data PDB, dibutuhkan kode PDB dari enzim tersebut. Struktur kristal *polymerase* PA-PB1 pada data PDB memiliki kode 3CM8 dan 2ZNL. Kedua struktur kristal tersebut merupakan hasil dari penelitian dengan menggunakan *X-ray crystallography*. Struktur kristal *polymerase* PA-PB1 dengan kode 3CM8 (tingkat resolusi 2,9 Å) dipublikasikan oleh He *et al.* pada tahun 2008. Sedangkan struktur kristal *polymerase* PA-PB1 dengan kode 2ZNL (tingkat resolusi 2,3 Å) pada tahun 2008 dipublikasikan oleh Obayashi *et al.* (**Gambar 4.1**). Struktur kristal 3CM8 tersusun atas residu 257-716 *polymerase* A dan residu 1-15 *polymerase* B1. Residu penyusun dari struktur kristal 2ZNL adalah residu 239-716 *polymerase* A dan residu 1-81 *polymerase* B1 (YingFang *et al.*, 2009).



Gambar 4.1. Struktur kristal 3 dimensi enzim *polymerase* A dan B1 (PA-PB1) 3CM8 (a), 2ZNL (b).

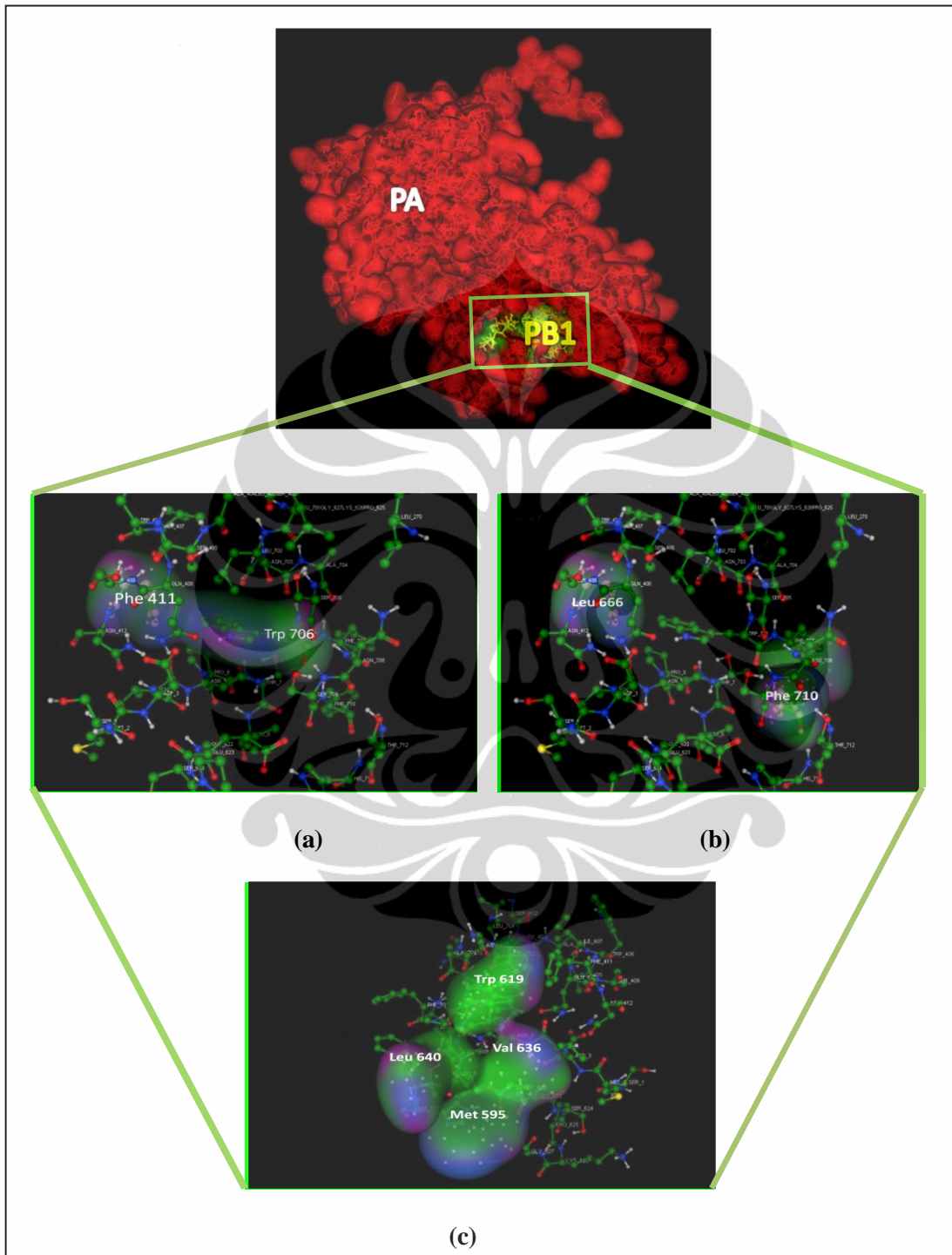
Berdasarkan pada hasil dari Swiss-Model Workspace, *template* yang sesuai dengan *polymerase* PA-PB1 virus A/2009(H1N1) adalah struktur kristal *polymerase* PA-PB1 dengan kode 3CM8 (**Lampiran 7**). Struktur kristal tersebut memiliki nilai *score* lebih tinggi dibandingkan dengan 2ZNL. Sehingga pengambilan data PDB struktur 3 dimensi *polymerase* PA-PB1 virus A/2009(H1N1), dilakukan dengan memasukkan kode 3CM8 pada kolom *PDB ID or keyword* pada tampilan awal *website*. Hasilnya didapatkan struktur 3 dimensi kristal *polymerase* A yang berasosiasi dengan *polymerase* B1.

4.2 Visualisasi *Binding site Polymerase PA-PB1*

Visualisasi permukaan enzim dilakukan dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 untuk melihat bentuk *binding site* dari interaksi antara *polymerase* A dan B1 pada virus H1N1. Pada interaksi antara *polymerase* A dan *polymerase* B1 terdapat 3 daerah *binding site*, yaitu (1) Trp 706 dan Phe 411, (2) Phe 710 dan Leu 666, (3) Leu 640, Val 636, Met 595, dan Trp 619 (Liu *et al.*, 2009). Permukaan molekuler dari struktur kristal *polymerase* A dan B1 pada ketiga daerah *binding site* tersebut memiliki permukaan hidrofobik dan ikatan hidrogen (**Gambar 4.2**).

Residu asam amino pada C-terminal *polymerase* A (PA_C) maupun pada N-terminal *polymerase* B1 ($PB1_N$) memiliki kontribusi sangat besar terhadap interaksi van der Waals diantara kedua residu asam amino *polymerase* tersebut. Sedangkan pengaruh dari *polymerase* B1 terhadap interaksi polar sangat relatif kecil (Liu *et al.*, 2009). Interaksi antara C-terminal *polymerase* A dan N-terminal *polymerase* B1 (PA_C - $PB1_N$) disebabkan oleh terjadinya ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang terjadi diantara keduanya. Ikatan hidrogen yang terbentuk pada sub unit residu asam amino merupakan interaksi antara residu asam amino PA_C dan $PB1_N$. Atom oksigen pada gugus karbonil Asp 2, Val 3, Phe 9, Leu 10, dan Val 12 di rantai $PB1_N$ membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada rantai PA_C , yaitu Glu 623, Gln 408, Trp 706, Gln 670, dan Arg 673. Sedangkan atom nitrogen pada rantai $PB1_N$, yaitu Asp 2, Val 3, Asn 4, Leu 8, dan Ala 14 membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino PA_C , Glu 623, Asn 412, Ile 621, Pro 620, dan Gln 670 (Obayashi *et*

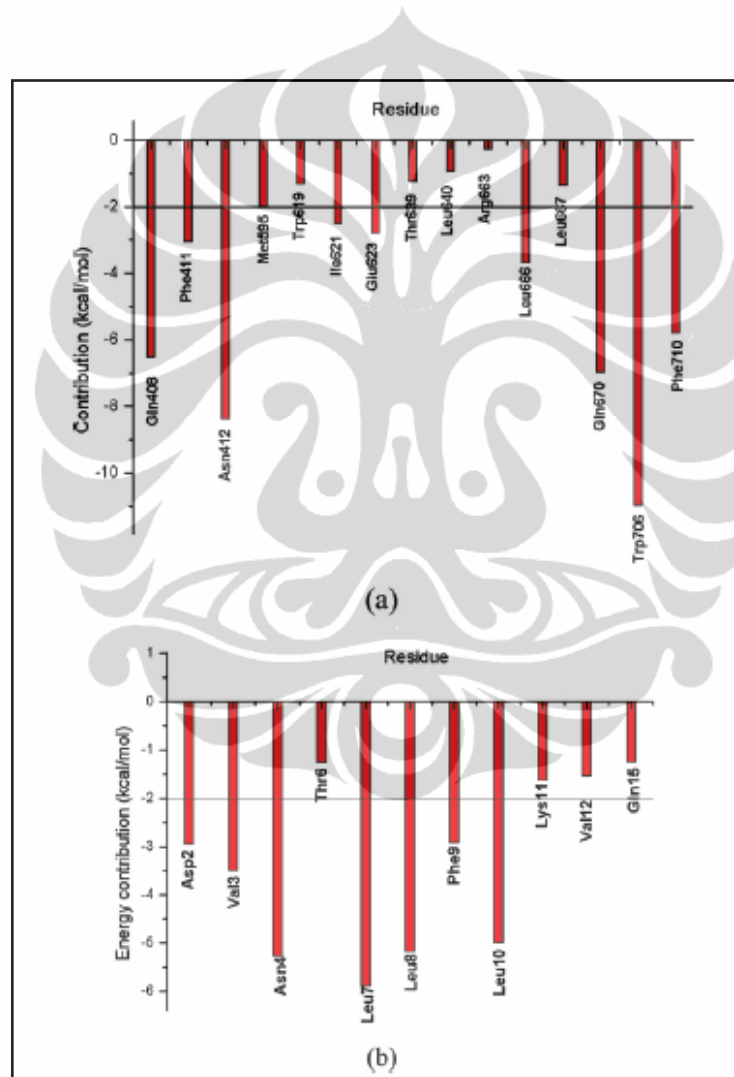
al., 2008). Residu asam amino yang terlibat di dalam interaksi antara *polymerase* A dan B1 akan menjadi residu target pada penelitian ini.



Gambar 4.2. Visualisasi permukaan *binding site* polymerase PA-PB1. (a) *binding site*: Trp 706 dan Phe 411, (b) *binding site*: Phe 710 dan Leu 666, (c) *binding site*: Leu 640, Val 636, Met 595, dan Trp 619.

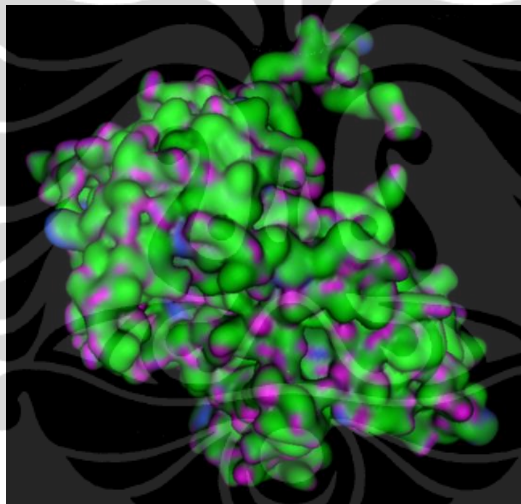
4.3 Penentuan *Sequence* Ligan Asam Amino Peptida

Liu *et al.*, (2009) melakukan identifikasi terhadap residu-residu asam amino yang terlibat pada interaksi antara *polymerase* A dan B1. Jika residu-residu tersebut sudah teridentifikasi dengan baik, harapannya akan berfungsi sebagai tahap awal untuk melakukan perancangan ligan potensial sebagai penghambat interaksi *polymerase* A dan B1. Residu-residu *polymerase* A-B1 yang memberikan kontribusi terhadap interaksi ikatan PA-PB1 dapat dilihat pada **Gambar 4.3**.



Gambar 4.3. Residu target inhibisi pada interaksi enzim *polymerase* PA dan B1. Residu *polymerase* A (a), residu *polymerase* B1 (b). [Sumber: [Liu et al.](#), 2009].

Liu *et al.*, (2009), menyatakan bahwa permukaan molekul dari *polymerase* A dan B1 pada virus H1N1 memiliki sifat hidrofobik. Interaksi yang terjadi antara residu-residu asam amino *polymerase* A dan B1 disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik (Obayashi *et al.*, 2008). Hal ini dapat dilihat pada **Gambar 4.4**. Permukaan molekuler dari struktur kristal *polymerase* A dan B1 pada daerah *binding site* tersebut memiliki permukaan hidrofobik dan ikatan hidrogen. Permukaan enzim *polymerase* PA-PB1 berwarna hijau menunjukkan permukaan dari enzim tersebut bersifat hidrofobik. Polaritas enzim *polymerase* PA-PB1 ditandai dengan warna biru pada permukaan enzim tersebut. Sedangkan warna merah muda menunjukkan adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara residu-residu asam amino.



Gambar 4.4. Visualisasi permukaan hidrofobik *polymerase* PA-PB1.

Adanya senyawa asam amino hidrofobik pada interaksi *polymerase* A dan B1 sangatlah penting untuk menghambat interaksi yang terjadi (Perez & Donis, 2001). Dengan adanya suatu senyawa kecil, terutama yang bersifat hidrofobik, diharapkan senyawa tersebut dapat berinteraksi dengan residu *polymerase* A dan B1. Oleh karena itu, pada penelitian ini penentuan *sequence* asam amino peptida berdasarkan pada sifat permukaan dari interaksi antara *polymerase* A dan B1. Residu asam amino pada ligan peptida dirancang berdasarkan pada hasil analisis secara *in vivo* terhadap residu asam amino *polymerase* PB1 yang memiliki

peranan terhadap interaksi ikatan pada PA (Perez *et al.*, 2001). Residu asam amino tersebut merupakan penyusun dari 48 asam amino *polymerase* B1 pada posisi N-terminal. Sebanyak 12 asam amino awal pada *polymerase* B1 memberikan kontribusi terhadap interaksi pengikatan terhadap *polymerase* A (**Gambar 4.5**). Oleh karena itu, pada penelitian ini residu asam amino tersebut digunakan sebagai penyusun ligan peptida.

Mutant name	GAL4 PB1																PA binding (%)	
WT	L	M	D	V	N	P	T	L	L	F	L	K	V	P	A	Q	N	100
L-1D	D	100 ± 5
D2V	.	.	V	53 ± 7
V3D	.	.	.	D	21 ± 8
N4D	D	22 ± 5
P5L*	L	0
T6D*	D	75 ± 5
L7D*	D	0
L8D*	D	0
F9D*	D	0
L10D*	D	0
K11D*	D	35 ± 7
V12D*	D	40 ± 5
P13D	D	.	.	.	100 ± 2
A14D	D	.	.	100 ± 2
Q15D/N16V	D	V	100 ± 2
L10V*	V	67 ± 6
K11V*	K	85 ± 5
A14V	V	.	100 ± 2
	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

Gambar 4.5. Analisis fungsional residu asam amino *polymerase* B1. [Sumber: Perez *et al.*, 2001].

Sequence peptida yang akan dirancang merupakan kombinasi dari asam amino *polymerase* B1, yaitu asparagin, glutamin, metionin, treonin, asam aspartat, alanin, valin, leusin, glisin, lisin, prolin, dan fenilalanin. Perancangan peptida dilakukan dengan siklisasi melalui ikatan disulfida dari asam amino sistein karena dengan adanya siklisasi disulfida dapat meningkatkan kestabilan dari peptida tersebut apabila dimasukkan ke dalam tubuh (Hell *et al.*, 2009). Peptida dengan siklisasi ikatan disulfida memiliki interaksi hidrofobik peptida yang tinggi dan interaksi hidrogen dengan air (pelarut) yang kecil, sehingga mempengaruhi kestabilan dari peptida. Selain itu, menurut Wang *et al.* (2006) siklisasi melalui

jembatan disulfida berperan dalam menstabilkan struktur dan lipatan protein dengan menurunkan entropi dan menyediakan interaksi lokal yang *favorable*.

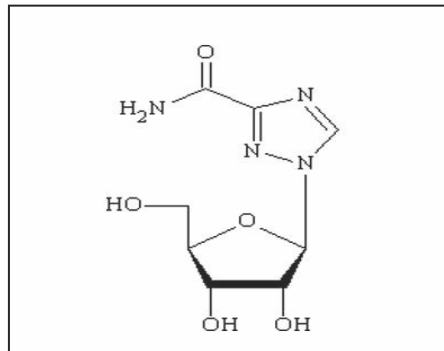
Peptida yang dibentuk merupakan gabungan dari 5 asam amino membentuk pentapeptida siklis. Inhibitor dengan bentuk tripeptida dan dipeptida menunjukkan aktivitas mikromolar yang rendah (Yin *et al.* 2005), sehingga tidak dirancang peptida dengan bentuk tripeptida maupun dipeptida. Selain itu, tetrapeptida linear baik digunakan sebagai inhibitor, namun tidak stabil di dalam keadaan siklis, bahkan dimungkinkan terjadinya kristalisasi pada saat sintesis (Wang *et al.*, 2005). Heksapeptida juga tidak dimungkinkan untuk dirancang karena menurut *Lipinski's Rule of Five* rancangan obat yang baik antara lain memiliki bobot molekul sekitar 500, sedangkan heksapeptida memiliki bobot molekul lebih dari 700.

Perancangan *sequence* pentapeptida siklis yang terdiri atas dua asam amino sistein dan tiga kombinasi asam amino lain dengan bentuk sebagai berikut

Sistein-AA-AA-AA-Sistein



Tiga urutan asam amino penyusun dari ligan pentapeptida merupakan kombinasi dari asparagin, glutamin, metionin, treonin, asam aspartat, alanin, valin, leusin, glisin, lisin, prolin, dan fenilalanin. Sehingga didapatkan 1728 bentuk kombinasi ligan pentapeptida (**Lampiran 8**). Dalam penelitian ini digunakan peptida dengan *sequences* asam amino PB1_N PTLLFL dan ribavirin (**Gambar 4.6**) sebagai ligan pembandingan. Menurut Obayashi *et al.* (2008), ligan PTLLFL merupakan senyawa *lead* yang sedang dikembangkan untuk menjadi kandidat obat terhadap infeksi virus influenza A. Ligan PTLLFL tersebut akan membentuk ikatan hidrogen dengan *polymerase A*. Pemilihan ribavirin dilakukan berdasarkan penelitian Shigeta (1997) dan Nguyen (2010), ribavirin memiliki potensi untuk pengobatan infeksi virus influenza.



Gambar 4.6. Struktur ribavirin.

4.4 Perancangan Struktur 3 Dimensi Ligan Peptida Siklis

Perancangan struktur 3 dimensi peptida siklis dilakukan dengan menggunakan *software ACDlabs*. Perancangan ini dilakukan untuk mempersiapkan struktur 3 dimensi peptida siklis sebagai ligan yang akan digunakan pada simulasi *molecular docking* dan *dynamics*. Peptida dimodelkan dalam bentuk *zwitter ion*. Hal ini disebabkan oleh kondisi di dalam darah dan jaringan lain dalam tubuh serta pada pH fisiologis (7.4), gugus karboksilat asam amino akan terdeprotonasi membentuk $R-COO^-$, sedangkan gugus amina terprotonasi membentuk $-NH_3^+$ (Tahir *et al.*, 2005). Selain itu pemodelan *zwitter ion* juga bertujuan agar gugus-gugus peptida dapat berinteraksi dengan residu asam amino dari enzim yang terdeprotonasi atau terprotonasi.

Semua kandidat ligan digambarkan secara 2 dimensi dengan *software ACDlabs*, kemudian hasil digambar dan diubah dalam bentuk optimasi 3 dimensi pada program *3D viewer* dan disimpan dalam format *MDL Molfile*. Format penyimpanan ligan kemudian diubah menjadi *MDL Mol* dengan menggunakan *software Vegazz*, hal ini dilakukan karena *software MOE 2008.10* hanya dapat membaca ligan dalam format *MDL Mol*. Setelah itu semua ligan dimasukkan sebagai *input* pada *software MOE 2008.10* dengan memasukkan semua rancangan ligan ke dalam *MOE database viewer (dv)* dengan format *.mdb*.

4.5 Preparasi *File Docking*

4.5.1 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi *Polymerase PA-PB1*

Proses optimasi geometri dan minimisasi energi enzim *polymerase PA-PB1* dilakukan dengan menghilangkan molekul air melalui program *sequence editor* dari MOE. Molekul yang tersisa merupakan *sequence* penyusun *polymerase A* yang berasosiasi dengan *polymerase B1*. Tahap selanjutnya dilakukan protonasi dengan *protonate3D*, hal ini dilakukan untuk mengubah enzim menjadi keadaan terprotonasi. Aplikasi dari *protonate3D* ini digunakan untuk mengubah keadaan enzim menjadi dalam tingkat ionisasi dan menampilkan posisi atom hidrogen pada struktur kristal. Keberadaan atom hidrogen ini diperlukan dalam proses *molecular mechanics, dynamics*, ataupun perhitungan interaksi elektrostatik.

Setelah itu dilakukan optimasi enzim dengan *hydrogen fix* dan menambahkan muatan parsial (*partial charges*) pada enzim yang telah terprotonasi, dengan parameter *method* yang digunakan adalah *current forcefield*. *Hydrogen fix* perlu dilakukan untuk memperbaiki bila adanya hidrogen yang hilang, sedangkan tujuan menambahkan muatan parsial untuk meyakinkan bahwa muatan enzim terprotonasi ini tepat dengan keadaan alaminya sehingga proses *docking* akan berjalan sesuai dengan keadaan alaminya. Selanjutnya dilakukan minimisasi energi dengan *forcefield* MMFF94x, jenis solvasi yang digunakan adalah *gas phase* karena pada saat *docking* perlu dihilangkan energi solvasinya, dan RMS *gradient* 0.05 kkal/mol Å (Singh *et al.*, 2007). Penggunaan MMFF94x sebagai *forcefield* dinilai lebih baik dibandingkan dengan *forcefield* yang lain (Halgren, 1999). Hal ini dikarenakan kepekaanya terhadap optimasi geometri enzim dengan ligan cukup tinggi. *Forcefield* MMFF94x juga dapat menempatkan atom hidrogen pada posisi yang paling tepat sehingga sangat berguna juga untuk validasi posisi atom hidrogen dalam keadaan solvasi oleh molekul air. Parameter lainnya menggunakan *default* dan *file output* dalam format *.moe*.

4.5.2 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi Struktur 3 Dimensi Ligan Peptida Siklis

Optimasi peptida siklis dilakukan pada *MOE database viewer (dv)*. Proses optimasi diawali dengan melakukan *wash* untuk seluruh peptida siklis. Proses *wash* dilakukan dengan tujuan memperbaiki struktur ligan dan memperbaiki posisi atom hidrogen pada ligan. Setelah itu dilakukan *partial charge*, dengan parameter *method* yang digunakan adalah MMFF94 yang dapat digunakan dalam validasi posisi dari atom hidrogen pada ligan. Umumnya, MMFF94 dapat digunakan untuk molekul kecil seperti peptida. Proses minimisasi energi kemudian dilakukan dengan RMS *gradient* 0.001 kkal/mol Å (Singh *et al.*, 2007).

Dengan dilakukannya proses optimasi dan minimisasi pada enzim dan ligan ini diharapkan dapat menghilangkan *bad contact* dari struktur, yaitu interaksi yang bersifat tidak rasional yang muncul pada sistem molekuler dengan mengacu pada keadaan riil suatu sistem tertentu sehingga akan didapatkan geometri struktur yang sesuai atau mendekati keadaan yang sebenarnya di alam.

4.6 Molecular Docking

Proses *docking* dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 program MOE-*dock*. Proses *docking* ini dilakukan antara 1728 kandidat ligan dan 2 ligan pembanding terhadap *polymerase* PA-PB1. *Database* ligan diatur untuk berinteraksi dengan residu yang berada pada daerah *binding site*. Pada interaksi antara *polymerase* A dan *polymerase* B1 terdapat 3 daerah *binding site*, yaitu (1) Trp 706 dan Phe 411, (2) Phe 710 dan Leu 666, (3) Leu 640, Val 636, Met 595, dan Trp 619. Trp 706 dan Phe 411 merupakan daerah *binding site* yang memiliki kontribusi energi ikatan cukup besar terhadap interaksi *polymerase* PA-PB1 (Liu *et al.* 2009). Oleh karena itu, simulasi *docking* dilakukan pada daerah *binding site* tersebut. Pemilihan posisi pada proses *docking* dapat dilakukan pada *sequence editor*. Pada *molecular docking*, enzim dibuat rigid dan ligan dibiarkan bebas bergerak (fleksibel) karena jika keduanya dibuat fleksibel, proses *docking* membutuhkan waktu yang cukup lama untuk melakukan satu perhitungan simulasi. *Placement method* yang digunakan adalah *Triangle Matcher* yang merupakan *default* dari program MOE-*dock* dengan banyaknya jumlah putaran

1000 (Feher *et al.*, 2009). *Triangle Matcher* digunakan untuk mengorientasikan ligan dalam sisi aktif berdasarkan pada *charge group* dan *spatial fit*. *Triangle Matcher* menunjukkan gerakan acak ligan dalam sisi aktif enzim untuk menghasilkan orientasi ikatan yang optimal (Wilmand *et al.*, 2003).

Fungsi *scoring* yang digunakan adalah London dG dengan *retain* (tampilan) sebesar 100, tanpa duplikasi (Mazur *et al.*, 2009). London dG menunjukkan besarnya energi bebas Gibbs ikatan ($\Delta G_{\text{binding}}$) dari tiap posisi antara ligan dan enzim yang dihasilkan dengan persamaan:

$$\Delta G = c + E_{\text{flex}} + \sum_{h\text{-bonds}} c_{\text{HB}} f_{\text{HB}} + \sum_{m\text{-lig}} c_{\text{M}} f_{\text{M}} + \sum_{\text{atoms } i} \Delta D_i$$

dimana c = rerata entropi rotasi dan translasi yang didapat atau dilepaskan, E_{flex} = energi yang menyatakan berkurangnya fleksibilitas dari ligan, f_{HB} = ukuran ketidaksempurnaan geometri dari ikatan hidrogen, c_{HB} = energi dari ikatan hidrogen ideal, f_{M} = ukuran ketidaksempurnaan geometri dari *metal ligations*, c_{M} = energi dari *ideal metal ligation*, dan D_i = energi desolvasi atom ke- i (MOE tutorial, 2008).

Selanjutnya hasil *pose* ligan setelah tahap penempatan dapat diperbaiki lebih lanjut pada tahap *refinement* (perbaikan). *Refinement* yang digunakan adalah *forcefield* dengan konfigurasi sesuai *default*. Konfigurasi diatur dengan ukuran pengulangan populasi sebanyak 1000. Pengaturan *default* dari *refinement forcefield* menggunakan *pocket cut off* 6Å, yaitu jarak reseptor yang diikutsertakan pada proses *docking* (Feher *et al.*, 2009). *Retain* terakhir diatur hanya menampilkan satu konformasi yang paling sesuai dan terbaik. *Refinement* menggunakan *forcefield* memberikan hasil yang lebih akurat bila dibandingkan dengan *forcefield* yang lain. Hal ini disebabkan oleh *forcefield* menggunakan model *Generalized Born solvation* (GB/VI) pada tahap evaluasi energi akhir. GB/VI menggunakan perhitungan elektrostatik pada proses minimisasi (Gohlke *et al.*, 2003).

Parameter lainnya sesuai dengan *default* dari MOE dan *file output* hasil *docking* dalam format .mdb. Simulasi *docking* ini dilakukan dengan menggunakan komputer dengan sistem operasi *Microsoft Windows XP*. Penggunaan algoritma

Alpha Sphere pada *molecular docking* kali ini disebabkan oleh *output* dari algoritma ini lebih baik dan cukup akurat untuk dibandingkan dengan keadaan yang ada di alam.

4.7 Analisis Docking

Terdapat tiga hal penting yang dihasilkan pada simulasi *docking*, yaitu (1) menghasilkan orientasi dan posisi suatu ligan sebagai inhibitor terhadap enzim, (2) mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas terhadap protein dari *database* senyawa yang tersedia, (3) memprediksi afinitas yang dimiliki suatu molekul terhadap enzim target simulasi *docking*. Ketiga hal tersebut berupa fungsi *scoring* (London dG) yang diestimasi sebagai nilai energi bebas pengikatan $\Delta G_{binding}$ dalam kkal/mol.

4.7.1 Energi Bebas Ikatan ($\Delta G_{binding}$)

Nilai energi bebas ikatan ($\Delta G_{binding}$) terkuantifikasi oleh konstanta aktivitas biologis K_A dengan asumsi di dalam kondisi termodinamika yang setimbang dalam bentuk formasi kompleks protein-ligan [EI]. Nilai $\Delta G_{binding}$ menggambarkan kuat ikatan yang terjadi antara enzim dengan ligan. Terdapat hubungan antara nilai energi bebas ikatan ($\Delta G_{binding}$) dengan konstanta inhibitor (K_i) yang nilainya mengikuti persamaan termodinamik berikut (Kitchen *et al.*, 2004).

$$\Delta G^0 = - RT \ln K_A \quad K_A = K_i^{-1} = \frac{[EI]}{[E][I]}$$

Berdasarkan pada 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 non-kovalen pada kompleks enzim-ligan dapat dilihat dari besarnya energi bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks enzim-ligan terbentuk.

Hasil *docking* pada daerah *binding site* Trp706 dan Phe411 dapat dilihat pada **Lampiran 9**. Berdasarkan pada hasil simulasi *docking* didapatkan 2 kandidat ligan terbaik, yaitu CKTTC dan CKKTC. Kedua ligan tersebut diharapkan dapat menghambat interaksi PA-PB 1, sehingga dimungkinkan

terhambatnya kinerja dari RNA *polymerase*. Data energi hasil dari simulasi *docking* dapat dilihat pada **Tabel 4.1**.

Tabel 4.1. Data energi bebas ikatan hasil simulasi *docking*.

Ligan	$\Delta G_{binding}$		Ki (μM)
	kcal/mol	kJ/mol	
CKTTC	-20.9946	-87.8414	1.9×10^{-7}
CKKTC	-18.0293	-75.4346	2.9×10^{-4}
PTLLFL	-14.4066	-60.2772	5.5×10^{-1}
Ribavirin	-9.7573	-40.8245	0.52

Kestabilan dan kekuatan interaksi non-kovalen pada kompleks enzim-ligan dapat dilihat dari besarnya energi bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks enzim-ligan yang terbentuk. Data $\Delta G_{binding}$ yang negatif dan relatif kecil menandakan bahwa konformasi ligan yang terbentuk pada kompleks enzim-ligan pada konformasi yang paling stabil. Sedangkan nilai Ki yang relatif kecil menunjukkan terjadi kestabilan pada konformasi kompleks enzim-ligan yang terbentuk.

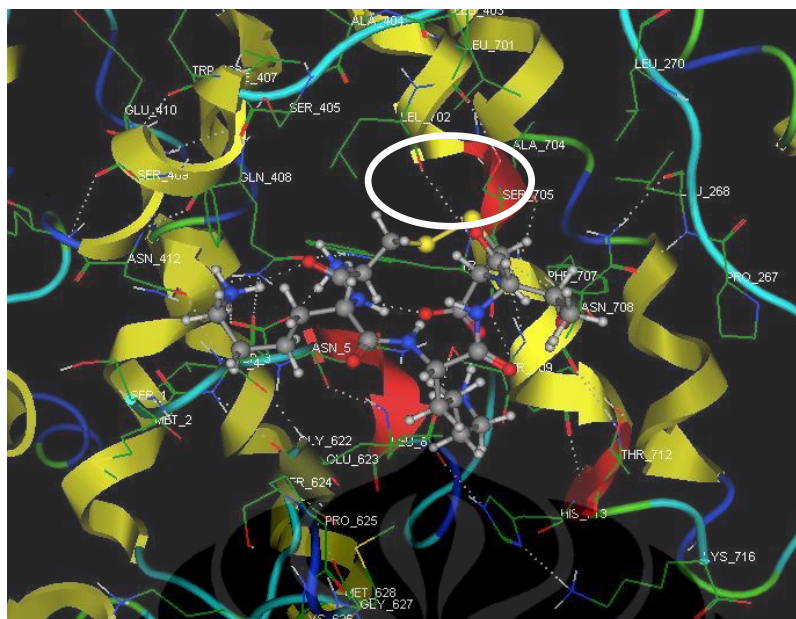
4.7.2 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen 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). Ikatan hidrogen yang terjadi pada kompleks enzim-ligan dapat diidentifikasi dan dianalisis dalam program *ligand interaction* dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 (**Lampiran 10**). Data hasil identifikasi dan analisis pada ligan kandidat dan ligan pembanding dapat dilihat pada **Tabel 4.2**.

Tabel 4.2. Ikatan hidrogen ligan dengan residu *polymerase* A dan B1.

Ligan	Kontak residu pada <i>binding site</i> Trp706 dan Phe411			
	PA	Score (%)	PB1	Score (%)
CKTTC	Gln 408	43.6	Asp 2	90.8
	Glu 623	64.0		
	Asn 708	45.3		
CKKTC	Gln 408	21.1	Asp 2	12.3
	Glu 623	49.5		32.4
				74.0
PTLLFL	Ser 405	24.7	Asp 2	77.6
Ribavirin	Ser 709	18.1	Asp 2	36.4

Huruf cetak tebal berwarna merah menunjukkan residu enzim *polymerase* A dan B1 target yang dapat memberikan kontribusi terhadap interaksi antara *polymerase* A dan B1. Gln 408 akan mengalami ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada *polymerase* B1, yaitu Asp 2 (Liu *et al.*, 2009). Interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk dari residu Gln 408 akan memberikan suatu kontribusi dari interaksi elektrostatik. Interaksi elektrostatik tersebut dapat menyebabkan terjadinya interaksi antara *polymerase* A dan B1. Jika interaksi elektrostatik tersebut dapat diganggu dengan ligan, maka diharapkan interaksi antara *polymerase* A dan B1 akan terganggu. Sedangkan untuk residu Asp 2 cenderung akan membentuk β -sheet. Selain itu akan terbentuk ikatan hidrogen diantara β -sheet. Interaksi tersebut sangat penting pada saat tahap awal interaksi pengenalan PB1 terhadap PA. Residu Asp 2 juga akan berinteraksi ikatan hidrogen secara berturut-turut dengan Ile 621 dan Glu 623 (Obayashi *et al.*, 2008). Kandidat ligan terbaik pada penelitian ini memberikan interaksi kontak dengan Gln 408, Glu 623 *polymerase* A dan Asp 2 *polymerase* B1. Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan *polymerase* PA-PB1 dapat dilihat pada **Gambar 4.7**. Besarnya ikatan residu kompleks antara enzim dan ligan dapat dilihat dari nilai persentase *scoring*. Semakin tinggi nilai persentase *scoring* mengindikasikan bahwa kontak residu antara enzim dan ligan semakin kuat.



Gambar 4.7. Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan *polymerase* PA-PB1.

4.7.3 Kontak Residu

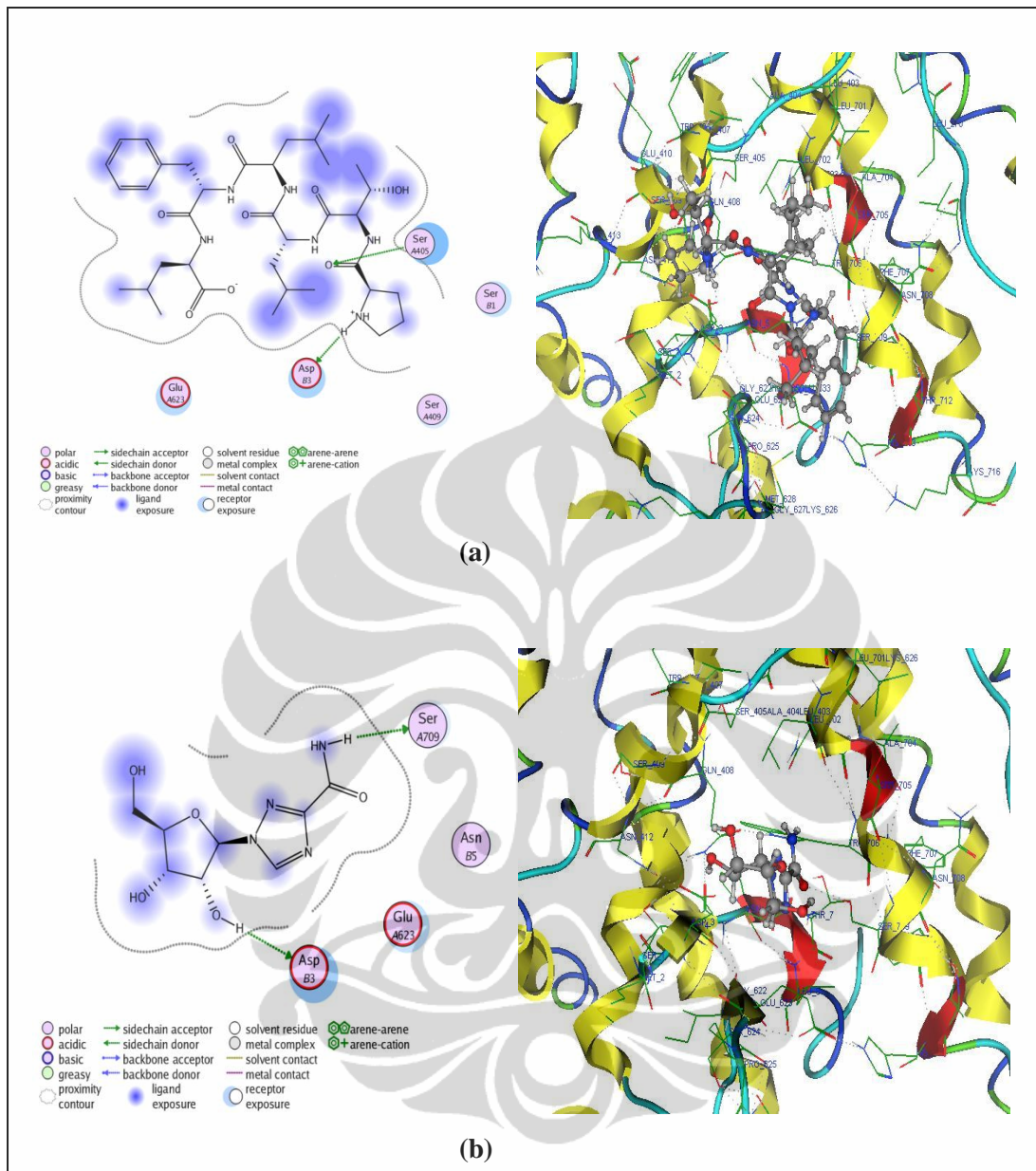
Interaksi non-kovalen atau non-ikatan (*non-bonded interaction*) yang terjadi antara enzim dan ligan dapat meningkatkan afinitas ligan terhadap enzim. Interaksi non-ikatan merepresentasikan interaksi fleksibel di antara pasangan atom dan partikel. Dua jenis interaksi non-ikatan paling umum yang dapat mengakibatkan perubahan energi potensial adalah interaksi elektrostatik dan interaksi van der Waals. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis terhadap kontak residu kompleks enzim-ligan hasil simulasi *docking*. Sehingga dapat diketahui residu-residu enzim yang berinteraksi dengan ligan. **Tabel 4.3** menunjukkan hasil kontak residu ligan terhadap enzim *polymerase* PA-PB1.

Kontak residu kompleks enzim-ligan hasil simulasi *docking* diidentifikasi dan dilakukan visualisasi dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 dan program *ligand interaction*. Format *file input* yang digunakan adalah .moe.

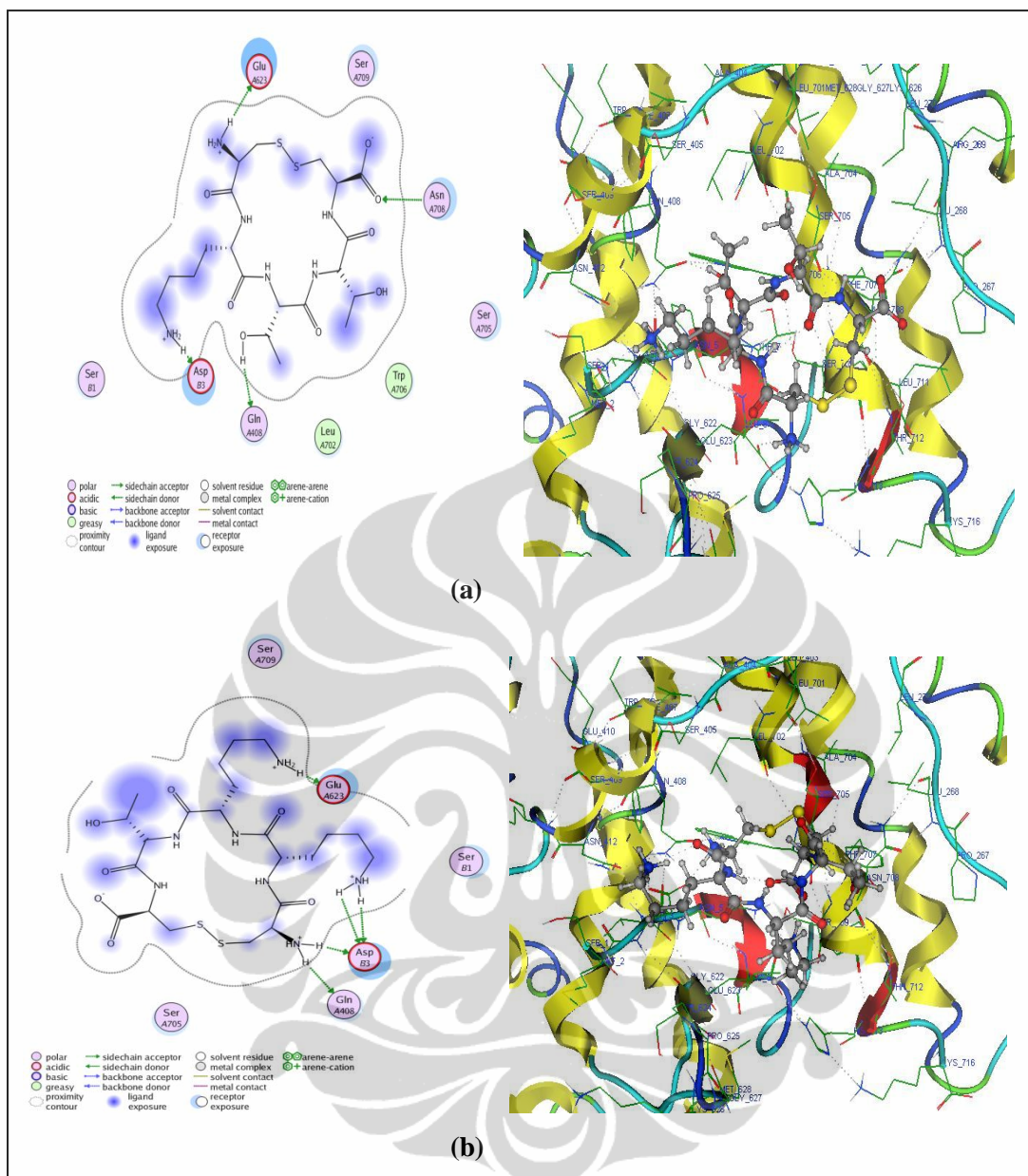
Tabel 4.3. Kontak residu ligan dengan residu *polymerase* A dan B1.

Ligan	Kontak residu pada <i>binding site</i> Trp706 dan Phe411	
	PA	PB1
CKTTC	Leu 702 Ser 705 Trp 706 Ser 709	-
CKKTC	Ser 705 Ser 709	-
PTLLFL	Ser 409 Glu 623	-
Ribavirin	Glu 623	Asn 4

Huruf cetak berwarna merah menunjukkan residu enzim *polymerase* A dan B1 target yang dapat memberikan kontribusi terhadap interaksi antara *polymerase* A dan B1. Interaksi residu Asn 4 di dalam membentuk β -sheet tersebut sangat penting pada saat tahap awal interaksi pengenalan PB1 terhadap PA. Adanya interaksi tersebut akan terbentuk ikatan hidrogen diantara β -sheet. Residu Asn 4 juga akan berinteraksi ikatan hidrogen secara berturut-turut dengan Ile 621 dan Glu 623 (Obayashi *et al.*, 2008). Liu *et al.* (2009) menyatakan Trp 706 dan Phe 411 merupakan *binding site* yang sangat menentukan terhadap interaksi yang terjadi pada *polymerase* A dan B1. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi ligan dan enzim yang paling baik hanya pada posisi *binding site* Trp 706 dan Phe 411. Pada *binding site* tersebut terjadi interaksi antara residu pada ligan dan residu enzim target. Interaksi kompleks ligan pembanding dan enzim *polymerase* PA-PB1 dapat digambarkan secara 2 dimensi (**Gambar 4.8**). Sedangkan interaksi antara ligan dan enzim *polymerase* PA-PB1 dapat dilihat pada **Gambar 4.9**. Pada proses simulasi *molecular dynamics* akan difokuskan pada posisi *binding site* Trp 706 dan Phe 411. Posisi tersebut merupakan *binding site* yang paling penting pada saat terjadi interaksi *polymerase* A dan B1.



Gambar 4.8. Interaksi 2 dimensi kontak residu antara ligan pembanding dan enzim *polymerase* PA dan PB1. Ligan PTLFL (a), ribavirin (b).



Gambar 4.9. Interaksi 2 dimensi kontak residu antara ligan dan enzim *polymerase* PA dan PB1. Ligan CKTTC (a), CKKTC (b).

4.8 Analisis Ligan

4.8.1 Analisis *Drug Scan*

Pada tahap analisis *drug scan*, dilakukan analisis terhadap ligan terbaik sesuai aturan rancangan obat yang baik menurut *Lipinski's Rule of Five*. Beberapa ketentuan rancangan obat yang baik, yaitu (1) bobot molekul dari kandidat obat sekitar 500 g/mol, (2) nilai $\log P \leq 5$, (3) jumlah donor H ≤ 5 , (4) jumlah *acceptor* H ≤ 10 , dan *molar refractivity* 40-130 (Lipinski *et al.*, 2001).

Nilai log P merupakan koefisien partisi yang dirumuskan sebagai rasio konsentrasi suatu molekul dalam oktanol dan air. Analisis *drug scan* dilakukan terhadap 2 ligan terbaik hasil analisis *docking*, yang memiliki fungsi *scoring* terendah. Nilai log P ini berhubungan dengan hidrofobisitas molekul obat. Semakin besar nilai log P, semakin hidrofobik molekul tersebut. Di dalam sistem transportasi pada tubuh, peptida siklis sebagai molekul obat tidak boleh terlalu hidrofobik karena dapat tertahan di lapisan *lipid bilayer* tersebut. Molekul obat yang terlalu hidrofobik cenderung memiliki toksisitas yang lebih besar karena akan tertahan lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektifitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif juga tidak dapat disarankan karena jika peptida terlalu hidrofilik maka tidak dapat melewati lapisan *lipid bilayer*, dan dimungkinkan akan cepat terjadi interaksi dengan pelarut air. Nilai log P yang diperbolehkan untuk menjadi obat berdasarkan pada aturan *Lipinski* adalah ≤ 5 (Lipinski *et al.*, 2001). Sedangkan nilai log P yang diperbolehkan berdasarkan aturan *Egan* adalah ≤ 5.8 (Egan *et al.*, 2000). Dari **Tabel 4.4**, hasil penentuan nilai log P dengan menggunakan *software* MOE 2008.10, terlihat bahwa rancangan peptida siklis memiliki nilai log P yang sesuai dengan aturan *Lipinski* maupun *Egan*. Hal ini menandakan bahwa peptida tersebut dimungkinkan untuk menjadi kandidat obat.

Molar refractivity merupakan suatu ukuran nilai total polarisabilitas dari molekul obat yang sangat bergantung pada suhu, indeks bias, dan tekanan. Penentuan nilai *molar refractivity* dapat dilakukan dengan menggunakan perumusan *Lorenz-Lorentz*,

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{\rho}$$

dimana M adalah bobot molekul, n itu adalah indeks bias dan ρ kerapatan, dan nilainya hanya bergantung pada gelombang cahaya yang digunakan untuk mengukur indeks bias. *Molar refractivity* terkait, tidak hanya volume molekul tetapi juga kekuatan London dispersif yang bertindak di dalam interaksi obat-reseptor (Padron *et al.*, 2002). Nilai *molar refractivity* yang terdapat pada **Tabel 4.4**, merupakan hasil analisis perhitungan dengan menggunakan *server* SCFBio-IT Delhi (**Lampiran 11**). Nilai *molar refractivity* yang diperbolehkan untuk

menjadi kandidat obat oral adalah 40-130 (Lipinski *et al.*, 2001). Berdasarkan pada parameter nilai tersebut ligan CKTTC, CKKTC, PTLLFL, dan ribavirin tidak memenuhi nilai parameter standar tersebut. Akan tetapi hal ini belum dapat disimpulkan bahwa keempat ligan tersebut tidak dapat menjadi kandidat obat oral. Suatu kandidat obat dimungkinkan untuk dapat menjadi kandidat obat oral jika memenuhi 2 parameter dari *Lipinski's Rule of Five* (Hou *et al.*, 2007).

Tabel 4.4. Nilai bobot molekul, log P, donor H, acceptor H, dan molar refractivity peptida siklis.

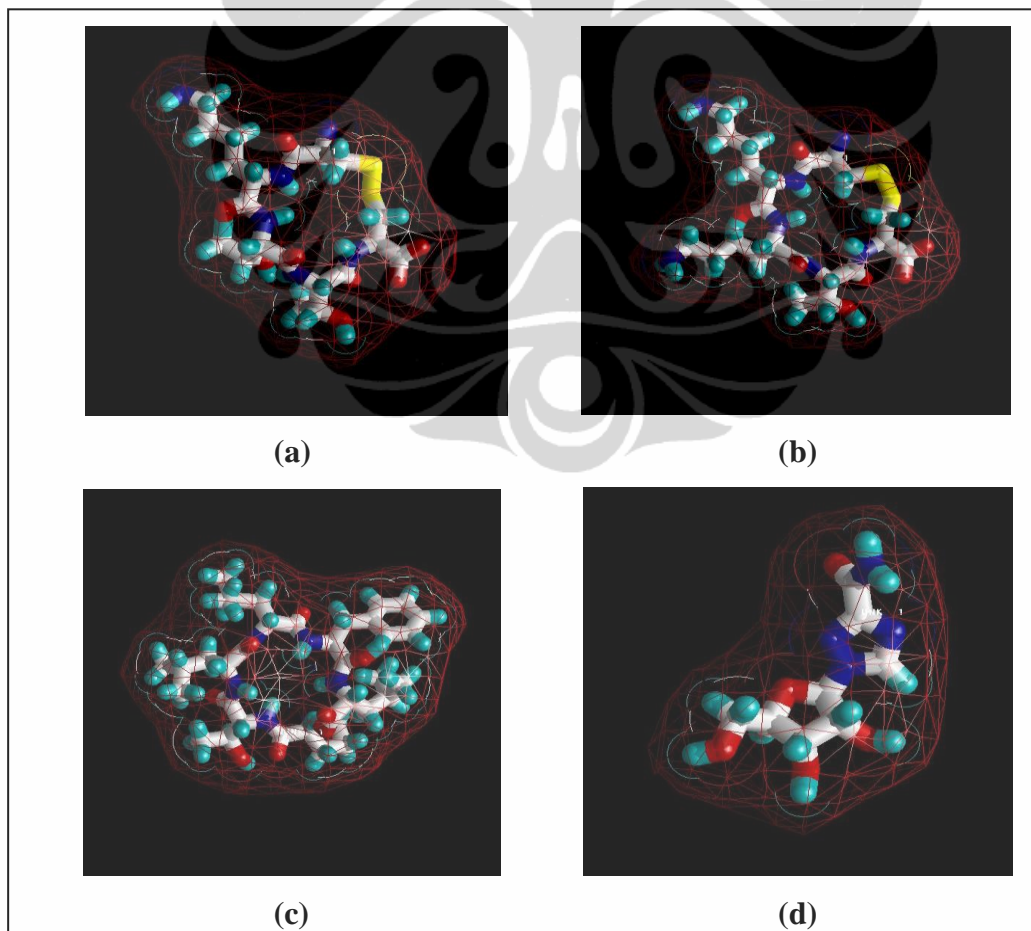
Ligan	CKTTC	CKKTC	PTLLFL	Ribavirin
Mr (g/mol)	553.682	581.760	702.894	244.207
log P	-6.145	-6.144	-1.352	-2.916
H-don (kondisi bebas)	8	8	7	4
H-acc (kondisi bebas)	8	7	8	7
H-don (kondisi kompleks)	3	5	1	2
H-acc (kondisi kompleks)	1	0	1	0
<i>molar refractivity</i>	133.81	145.15	188.18	37.88

Berdasarkan pada hasil analisis dari ikatan hidrogen dan $\Delta G_{binding}$ didapatkan 2 ligan kandidat terbaik, yaitu CKTTC, CKKTC, dan 2 ligan pembanding PTLLFL, ribavirin. Kemudian dari hasil analisis *drug scan* didapatkan data bahwa diantara 4 ligan tersebut, hanya ligan ribavirin yang masuk dalam 4 kriteria aturan obat yang baik menurut *Lipinski's Rule of Five* (Lipinsky *et al.*, 2001). Sedangkan ligan CKTTC dan CKKTC hanya dapat memenuhi 3 aturan *Lipinski's Rule of Five*, yaitu nilai bobot molekul, jumlah acceptor H (kondisi bebas) dan log P. Ligan Pembanding PTLLFL hanya memenuhi 2 aturan

Lipinski's Rule of Five pada jumlah *acceptor* H (kondisi bebas) dan nilai log P. Analisis *drug scan* dengan menggunakan parameter *Lipinski's Rule of Five* dilakukan pada *server* SCFBio-IT Delhi (**Lampiran 11**). Suatu kandidat obat dimungkinkan untuk dapat menjadi kandidat obat oral jika memenuhi 2 aturan parameter dari *Lipinski's Rule of Five* (Hou *et al.*, 2007). Sehingga berdasarkan pada analisis *drug scan* menunjukkan keempat ligan tersebut berpotensi menjadi obat oral.

4.8.2 Karakterisasi Ligan

Karakterisasi ligan dilakukan dengan menggunakan *software* MVM dengan menggunakan format .pdb. Visualisasi permukaan ligan dalam 3 dimensi dapat dilihat pada **Gambar 4.10**. Pada gambar tersebut menunjukkan visualisasi dari permukaan dan pelipatan (*folding*) dari ligan tersebut.



Gambar 4.10. Visualisasi 3 dimensi permukaan dan *folding* ligan. CKTTC (a), CKKTC (b), PTLFL (c), dan ribavirin (d).

Tabel 4.5 menunjukkan hasil analisis karakterisasi ligan. Ligan dianalisis dalam bentuk bebas dengan menggunakan parameter energi. Sedangkan hasil analisis pengenalan sisi pemutusan ligan peptida oleh protease dapat dilihat pada **Lampiran 12**. Analisis titik pemotongan dilakukan terhadap komposisi residu asam amino dari ligan tersebut. Secara umum ligan CKTTC, CKKTC, dan PTLLFL tidak mempunyai daerah sisi pemutusan oleh protease. Sehingga ligan tersebut dimungkinkan aman dari gangguan protease di dalam tubuh.

Tabel 4.5. Hasil analisis karakterisasi ligan.

Ligan	Parameter					
	Van der Waals		Ikatan hidrogen		Energi total	
	kcal	kJ	kcal	kJ	kcal	kJ
CKTTC	-24.029	-100.582	-0.254	-1.063	-21.139	-88.484
CKKTC	-23.357	-98.522	0.102	0.425	-20.226	-84.662
PTLLFL	-39.624	-165.861	-2.208	-9.242	-29.216	-122.292
Ribavirin	-8.294	-34.717	-0.691	-2.891	-4.488	-18.788

4.8.3 Prediksi Sifat Farmakologi

Untuk mengetahui potensi ligan sebagai kandidat obat oral dapat dilihat pada nilai parameter *Lipinski's Rule of Five*. Selain itu ligan harus memiliki kriteria bioavailabilitas oral yang tinggi. Bioavailabilitas oral dari suatu obat dapat dilihat berdasarkan pada aturan *Veber* (Veber *et al.*, 2002). Beberapa ketentuan bioavailabilitas oral obat yang baik menurut aturan *Veber*, yaitu (1) TPSA (*topological polar surface area*) $\leq 140 \text{ \AA}^2$, (2) jumlah *rotatable bonds* ≤ 10 , (3) jumlah ikatan hidrogen (*acceptor H* (ON) dan *donor H* (OHNH)) ≤ 12 .

Prediksi bioavailabilitas oral dan toksisitas sifat farmakologi obat dapat dilakukan dengan menggunakan bantuan simulasi program komputer, yaitu program *online* Molinspiration dan Toxtree 2.1.0. Hasil prediksi tersebut dapat dilihat pada **Tabel 4.6**. Berdasarkan pada hasil prediksi bioavailabilitas oral, ligan CKTTC, CKKTC, dan ribavirin hanya memenuhi nilai parameter jumlah *rotatable bonds* ≤ 10 . Sedangkan ligan PTLLFL tidak memenuhi aturan *Veber*.

Hal ini dapat disimpulkan ligan CKTTC, CKKTC, dan ribavirin cenderung mempunyai bioavailabilitas oral yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan ligan PTLFL. Selain itu pengujian prediksi toksisitas sifat farmakologi juga menunjukkan bahwa keempat ligan tersebut tidak bersifat mutagenik dan karsinogenik.

Tabel 4.6. Hasil prediksi sifat farmakologi.

Parameter	CKTTC	CKKTC	PTLLFL	Ribavirin
TPSA (\AA^2)	246.193	251.988	215.044	143.73
Bobot molekul (g/mol)	552.676	579.746	702.894	244.207
n Atoms	36	38	50	17
n ON	14	14	14	9
n OHNH	11	12	8	5
n Rotatable bonds	7	10	20	3
Mutagenik	non-mutagen	non-mutagen	non-mutagen	non-mutagen
Karsinogenik	negatif	negatif	negatif	negatif

4.9 Molecular Dynamics

Simulasi *molecular dynamics* digunakan pada penelitian ini untuk melengkapi dan meningkatkan metode *molecular docking*. Simulasi *molecular dynamics* akan memperlakukan ligan dan enzim pada keadaan fleksibel dan dapat mempelajari pengaruh adanya pelarut eksplisit dalam sistem kemudian diaplikasikan untuk mengeksplorasi konformasi dari reseptor protein untuk meningkatkan proses perancangan obat (Alonso *et al.*, 2006).

Proses *molecular dynamics* terhadap 2 ligan terbaik, dan 2 ligan pembanding dilakukan dengan *software* MOE 2008.10 program *MOE-dynamics*. Sebelumnya kompleks enzim-ligan yang akan digunakan dilakukan optimasi *partial charges* dan minimisasi terlebih dahulu dengan *forcefield* MMFF94x. *Forcefield* 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 (Feher *et al.*, 2009). Selain itu *forcefield* tersebut mengungguli *forcefield* yang lain dalam hal optimasi energi (Halgren, 1999). Berbeda dengan simulasi *molecular docking* yang menggunakan solvasi *gas phase*, simulasi *molecular dynamics* menggunakan solvasi *born*. Solvasi *born* dimaksudkan bahwa dalam melakukan simulasi *molecular dynamics* digunakan pelarut eksplisit sehingga dalam perhitungannya mengikutsertakan E_{sol} pada sistem.

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

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 elektrostatik, 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 *molecular docking* persamaan tersebut berlaku, namun tidak mengikutsertakan E_{sol} .

Parameter yang digunakan sesuai dengan *default* pada *MOE-dynamics*, yaitu *ensemble* NVT (N: jumlah atom; V: volume; T: temperatur) dengan algoritma *Nose-Poincare-Anderson* (NPA). Penggunaan *ensemble* NVT atau yang disebut dengan *ensemble* kanonikal karena dalam tingkat makroskopis ataupun laboratorium, temperatur sistem lebih mudah dikendalikan daripada energi total sistem (E), maka simulasi dilakukan pada temperatur konstan. Algoritma NPA yang digunakan, merupakan algoritma yang paling akurat dan sensitif serta dapat mengatur *ensemble* secara benar dan dapat memastikan bahwa *trajectory* yang dihasilkan yang sesuai dengan kondisi termodinamik yang diinginkan. Sedangkan tekanan yang digunakan 101 kPa. Hasil *position*, *velocity*, dan *acceleration* disimpan setiap 0.5 ps. Nilai *pocket cutoff* yang digunakan pada simulasi *molecular dynamics* adalah sebesar 6 Å, yaitu jarak reseptor yang diikutsertakan pada proses *molecular dynamics*.

Parameter pada proses *molecular dynamics* 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.

Penentuan waktu kestabilan konformasi kompleks enzim-ligan terhadap pelarut dilakukan selama 100 ps pada tahap inisialisasi. Tahapan inisialisasi merupakan suatu tahapan persiapan pelarut sebelum memasuki tahapan selanjutnya dalam proses simulasi *molecular dynamics*. Hasil simulasi *molecular dynamics* didapatkan hasil pergerakan dan interaksi kompleks enzim-ligan dari 0 ps hingga 5000 ps, pada temperatur konstan, yaitu 300 K dan 312 K. Analisis simulasi *molecular dynamics* dilakukan melihat interaksi, pergerakan kompleks enzim-ligan antara atom ligan dengan atom-atom enzim per satuan waktu, dan analisis kuantitatif RMSD untuk penentuan stabilitas kompleks enzim dan ligan.

4.9.1 Simulasi *Molecular Dynamics* pada Temperatur 300 K

Hasil inisialisasi dilanjutkan dengan simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 300 K. Pengaturan waktu dilakukan pada *dynamics box* kolom *run* selama 5000 ps. Kolom *run* merupakan kolom untuk tahap ekuilibrisasi. Kemudian dilakukan *cooling stage* selama 20 ps. Temperatur yang digunakan adalah 300 K. Temperatur tersebut merupakan temperatur kamar yang biasanya digunakan untuk melakukan simulasi *molecular dynamics* (Zuo *et al.*, 2009; Wichapong, *et al.*, 2009). Setelah sistem melalui tahap ekuilibrisasi, 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 ps. *Output* hasil simulasi berupa *database* dengan format *.mdb*.

4.9.2 Simulasi *Molecular Dynamics* pada Temperatur 312 K

Simulasi *molecular dynamics* dilakukan pada temperatur 312 K. Temperatur 312 K merupakan temperatur tubuh manusia saat mengalami demam virus H1N1. Hasil inialisasi dengan parameter, yang sama seperti yang dilakukan pada simulasi *molecular dynamics* dilakukan pada temperatur 300 K, dilanjutkan untuk simulasi pada temperatur ini. Hal yang berbeda terjadi pada proses *heating stage* dari temperatur 300 K hingga temperatur 312 K selama 20 ps. *Heating stage* tersebut merupakan kondisi yang digunakan saat menaikkan temperatur sistem kemudian sistem menuju ke *equilibrium stage*. Kemudian kolom *run* yang merupakan tahap ekuilibrasi dilakukan selama 5000 ps. Ekuilibrasi tersebut merupakan proses pemerataan kerapatan posisi atom di semua bagian sistem sekaligus memberikan kondisi rileks pada molekul akibat pengeangan ketika sistem dipanaskan (Nurbaiti, 2009). Hasil berupa *position*, *velocity* dan *acceleration* disimpan setiap 0,5 ps. Tahapan produksi mengindikasikan suatu tahapan yang dapat menghasilkan *trajectory* dari suatu simulasi. *Trajectory* yang diperoleh merupakan koordinat yang dibentuk dengan menyimpan 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 *molecular dynamics* yang dapat dianalisa tersebut termasuk dalam *trajectory*. Berdasarkan pada 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.

4.10 Analisis Simulasi *Molecular Dynamics*

Simulasi *molecular dynamics* dilakukan pada skala waktu nano detik 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

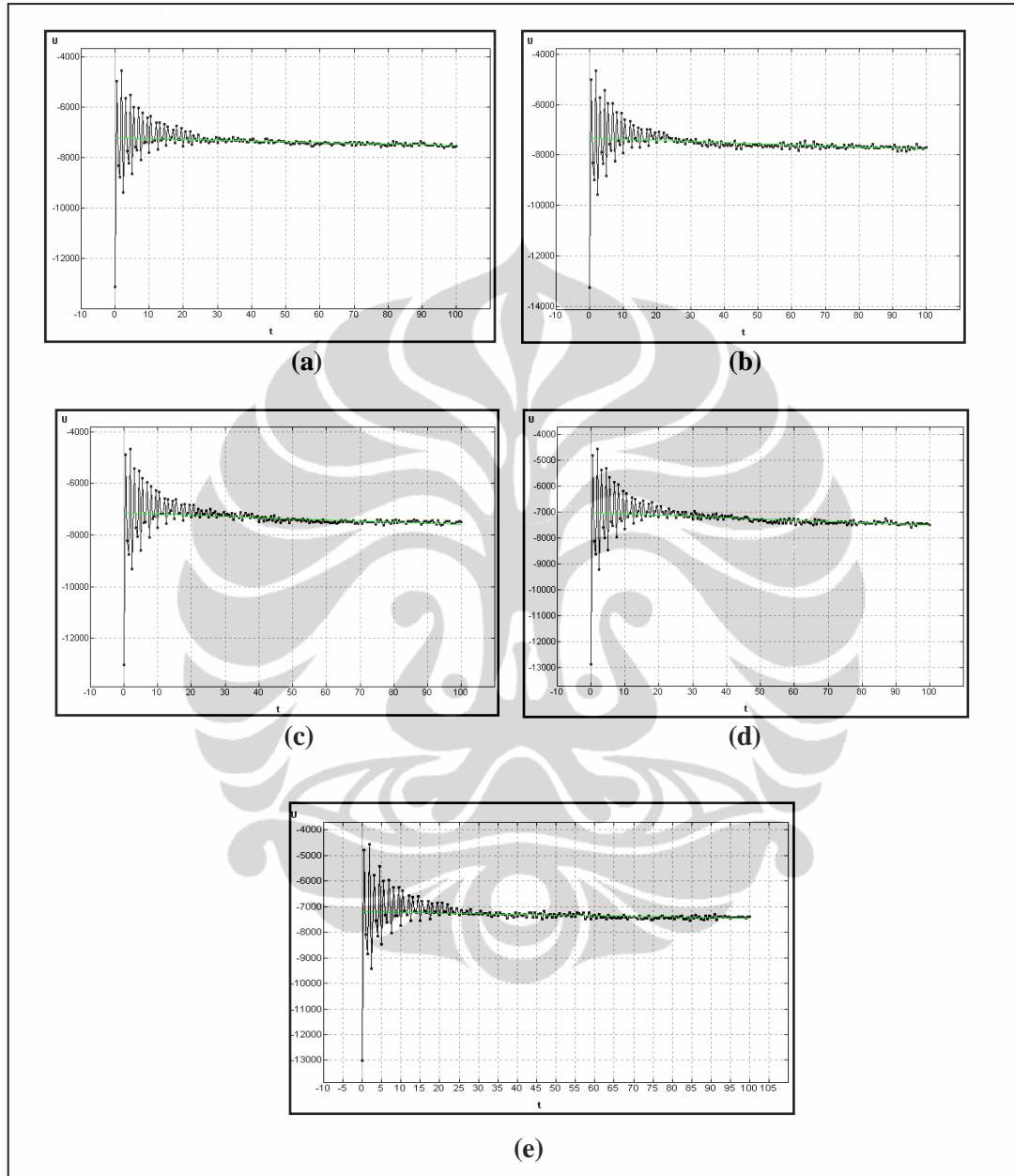
membandingkan perilaku dinamis ligan terhadap sisi *binding site* enzim *polymerase* PA-PB1 selama simulasi *molecular dynamics*, dilakukan pengamatan interaksi ligan dengan residu enzim selama periode simulasi hingga akhir simulasi. Interaksi ligan yang diamati meliputi kontak residu dan ikatan hidrogen (*direct interaction*). Analisis terhadap kontak residu perlu dilakukan untuk mengetahui jenis residu asam amino dari enzim yang berinteraksi dengan ligan karena adanya interaksi non-kovalen yang terjadi antara enzim dan ligan maka dapat meningkatkan afinitas ligan terhadap enzim. Dilakukan pula perbandingan kontak residu hasil *docking* dan akhir simulasi. Selain itu dilakukan analisis kuantitatif RMSD untuk penentuan stabilitas konformasi kompleks enzim dan ligan.

4.10.1 Penentuan Waktu Inisialisasi

Tahapan inisialisasi merupakan suatu tahapan persiapan pelarut sebelum memasuki tahapan selanjutnya dalam proses simulasi *molecular dynamics*. Inisialisasi molekul melibatkan penentuan posisi awal dan kecepatan awal molekul-molekul (Witoelar, 2002). *Output* hasil inisialisasi berupa *database* dengan format *.mdb*. Penentuan waktu inisialisasi dilakukan selama 100 ps. Hasil dari penentuan waktu inisialisasi dapat dilihat berdasarkan pada perubahan nilai energi potensial dari sistem kompleks enzim dan ligan (**Gambar 4.11**).

Berdasarkan pada kurva penentuan waktu inisialisasi, enzim dalam keadaan bebas mengalami fluktuasi nilai energi potensial akibat berinteraksi dengan pelarut dimulai pada 0 ps sampai 30 ps. Setelah itu, energi potensial pada enzim bebas tidak mengalami perubahan energi potensial setelah 30 ps. Hal ini dapat disimpulkan, bahwa waktu yang diperlukan untuk tahap inisialisasi pada enzim dalam keadaan bebas hanya 30 ps. Setelah 30 ps enzim dalam keadaan bebas sudah dapat menyesuaikan konformasinya dengan pelarut. Sedangkan kompleks enzim-ligan CKTTC dan ribavirin mengalami fluktuasi nilai energi potensial akibat berinteraksi dengan pelarut dimulai pada 0 ps sampai 40 ps. Setelah itu, energi potensial pada kedua kompleks enzim-ligan tersebut tidak mengalami perubahan energi potensial setelah 40 ps. Hal ini dapat disimpulkan,

bahwa waktu yang diperlukan untuk tahap inisialisasi pada kompleks enzim-ligan CKTTC dan ribavirin, yaitu hanya 40 ps.



Gambar 4.11. Kurva penentuan waktu inisialisasi selama 100 ps. Kompleks enzim-ligan CKTTC (a), kompleks enzim-ligan CKKTC (b), kompleks enzim-ligan PTLFL (c), kompleks enzim-ligan ribavirin (d), enzim dalam keadaan bebas (e).

Energi potensial pada kompleks enzim-ligan CKKTC dan PTLFL mengalami perubahan nilai pada 0 ps sampai 50 ps. Setelah itu, energi potensial

pada kedua kompleks enzim-ligan tersebut tidak mengalami perubahan energi potensial setelah 50 ps. Sehingga tahapan inialisasi pada kompleks enzim-ligan CKKTC dan PTLFL hanya membutuhkan waktu selama 50 ps untuk dapat menyesuaikan konformasinya dengan pelarut.

4.10.2 Analisis Interaksi Ligan

4.10.2.1 Simulasi *Molecular Dynamics* pada Temperatur 300 K

Simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 300 K menunjukkan bahwa terjadi beberapa perubahan interaksi kontak residu serta ikatan hidrogen pada kedua ligan selama dilakukan simulasi. Pada **Tabel 4.7** memperlihatkan data interaksi ligan selama simulasi.

Tabel 4.7. Kontak residu ligan simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 300 K.

Waktu	CKTTC		CKKTC		PTLFL		Ribavirin	
	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1
Sebelum Inialisasi	Gln 408 Glu 623 Ser 705 Asn 708 Ser 709	Asp 2	Glu 623 Gln 408 Ser 705 Asn 708 Ser 709	Asp 2	Leu 402 Leu 403 Ala 404 Ser 405 Gln 408 Ser 409 Leu 702 Ser 705 Ser 709	Asp 2	Ser 709 Glu 623 Ser 624 Pro 625	Asp 2
Setelah Inialisasi	Pro 625 Gly 627 Met 628	-	Asn 412 Ser 705 Ser 709	Asp 2	Gly 273 Asp 272 Pro 275 His 326 Ser 405 Leu 532 Pro 534	-	Glu 623	Asp 2
500 ps	Ser 624 Pro 625 Gly 627 Glu 629 Lys 635 Glu 623	-	Glu 410 His 452 Glu 449 Phe 411 Lys 413 Cys 453 Lys 635 Arg 638 Thr 639	-	Pro 271 Lys 328 Asp 272 His 326 Glu 327 Glu 538	-	-	-
1000 ps	Ser 624 Pro 625 Gly 627 Glu 629	-	Glu 449 Cys 453 Arg 638 Thr 639	Asp 2 Met 1	Pro 274 Asp 272 Gly 273 Cys 276	-	-	-

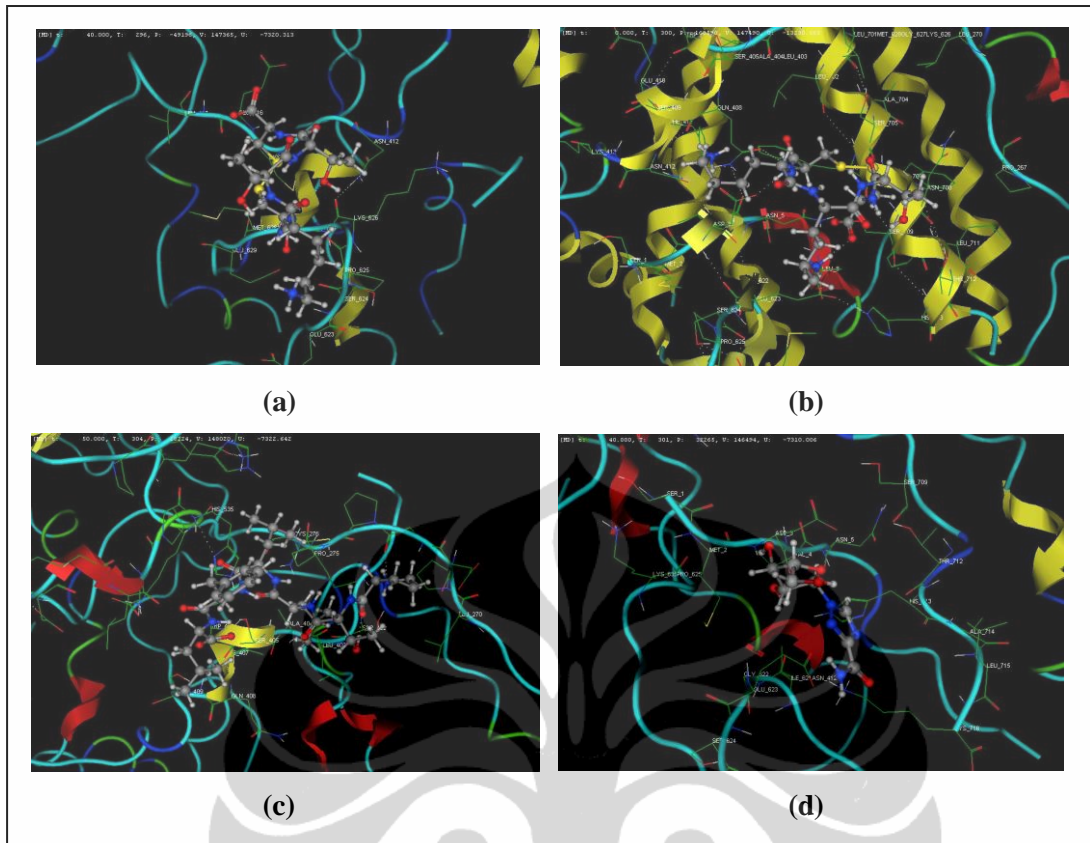
	Lys 635 Asp 426 Thr 477		Lys 413		Glu 327 Glu 538			
1500 ps	Arg 454 Glu 623 Ser 624 Glu 629 Lys 635 Ile 423 Glu 427 Lys 615 Pro 625	-	Glu 410 His 452 Arg 638 Thr 639 Ala 448 Glu 449	-	Leu 270 Pro 274 Lys 328 Leu 268 Pro 271 Gly 273 Pro 325 His 326 Glu 327	-	-	-
2000 ps	Glu 427 Arg 454 Lys 615 Ser 624 Gly 627 Glu 629 Ile 423 Asp 426 Glu 449	-	Glu 449 Lys 635 Thr 639 His 452 Cys 453 Arg 638	Met 1	Arg 269 Leu 268 Gly 273 Pro 325 Lys 328 Glu 538	-	-	-
2500 ps	Glu 623 Ser 624 Glu 629 Lys 635 Tyr 445 Ala 448 Glu 449 His 452 Gly 627 Arg 638	-	Glu 449 Glu 623 Arg 638 Phe 411 Asn 412 Lys 413 Ala 414 Ala 448 His 452 Cys 453	-	Lys 328 Leu 268 Leu 270 Pro 274 His 326 Glu 327 Pro 534 Glu 538	-	-	-
3000 ps	Tyr 445 Phe 446 Glu 623 Ser 624 Glu 629 Lys 635 Arg 638 His 452 Gly 622 Glu 629 Gly 631 Gly 634	-	Glu 449 Cys 453 Glu 623 Lys 626 Arg 638 Phe 411 Asn 412 His 452 Glu 629	Asp 2	Leu 268 Pro 274 Lys 328 Leu 270 Pro 271 Cys 276 Pro 325 Glu 327	-	-	-
3500 ps	Glu 623 Glu 630 Ser 632 Lys 635 Tyr 445 His 452 Arg 638	-	Glu 449 Ile 621 Arg 638 Cys 453 Gly 622 Glu 623 Val 636	Asp 2	Glu 538 Ile 320 Glu 327	-	-	-
4000 ps	Gly 622 Glu 623 Glu 630 Ser 632 Lys 635 Arg 638 His 452 Ile 621	-	Glu 449 Glu 623 Lys 626 Asn 412 His 452 Cys 453 Arg 638 Thr 639	Met 1 Asp 2	Arg 269 Glu 538 Leu 268 Leu 270 Pro 271 Pro 274 Glu 327	-	-	-

	Gly 631							
4500 ps	His 452 Glu 623 Glu 630 Phe 446 Gly 631 Ser 632 Lys 635	-	Glu 449 Glu 623 Lys 626 Arg 638 His 452 Cys 453 Pro 625	Met 1	Arg 269 Glu 538 Phe 260 Leu 268 Leu 270 Pro 274 Glu 327 His 326 Glu 327	-	-	-
5000 ps	Glu 623 Glu 630 Lys 635 Ala 448 Glu 449 His 452 Ile 621 Gly 622 Gly 631 Ser 632	-	Glu 410 Glu 449 His 452 Glu 410 Phe 446 His 452 Cys 453 Val 636	-	Arg 269 His 326 Glu 327 Glu 538	-	-	-

Huruf cetak berwarna merah menunjukkan residu enzim *polymerase* A dan B1 target yang dapat memberikan kontribusi terhadap interaksi antara *polymerase* A dan B1. Sedangkan huruf bercetak tebal menandakan adanya ikatan hidrogen antara residu ligan dan enzim. Interaksi non-kovalen atau non-ikatan (*non-bonded interaction*) yang terjadi antara enzim dan ligan ditandai dengan huruf cetak tidak bercetak tebal. Gln 408 dan Asn 412 akan mengalami ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada *polymerase* B1, yaitu Asp 2 (Liu *et al.*, 2009). Gln 408 dan Asn 412 akan membentuk interaksi ikatan hidrogen. Interaksi tersebut akan memberikan suatu kontribusi terhadap interaksi elektrostatik. Interaksi elektrostatik tersebut dapat menyebabkan terjadinya interaksi antara *polymerase* A dan B1. Jika interaksi elektrostatik tersebut dapat diganggu dengan ligan, maka diharapkan interaksi antara *polymerase* A dan B1 akan terganggu.

Sedangkan untuk residu Asp 2 cenderung akan membentuk β -sheet. Residu Asp 2 akan berinteraksi ikatan hidrogen secara berturut-turut dengan Ile 621 dan Glu 623 (Obayashi *et al.*, 2008). Selain itu Asp 2 dimungkinkan akan membentuk ikatan hidrogen diantara β -sheet. Interaksi tersebut sangat penting pada saat tahap awal interaksi pengenalan PB1 terhadap PA. Hasil analisis secara *in vitro* menunjukkan bahwa penghilangan residu 619-630 pada *polymerase* A dapat mengurangi aktifitas ikatan antara interaksi *polymerase* A dan B1. Adanya

interaksi yang ditimbulkan dari ligan terhadap enzim *polymerase*, diharapkan dapat menghambat interaksi antara *polymerase* A dan B1. Hasil simulasi pada *molecular dynamics* menunjukkan bahwa ligan PTLLFL dan ribavirin tidak memberikan kontribusi interaksi yang lebih baik jika dibandingkan dengan ligan CKTTC dan CKKTC. Selain itu pengaruh dari proses siklisasi dapat terlihat pada kedua ligan ini. Ligan PTLLFL tidak berbentuk siklis, sehingga dapat dengan mudah berinteraksi dengan molekul pelarut. Hal ini menyebabkan afinitasnya rendah. Peptida dengan siklisasi ikatan disulfida memiliki interaksi hidrofobik peptida yang tinggi dan interaksi hidrogen dengan air (pelarut) yang kecil, sehingga mempengaruhi kestabilan dari peptida (Wang *et al.*, 2006; Hell *et al.*, 2009). Oleh karena itu, siklisasi ligan CKTTC dan CKKTC membuat ligan tersebut stabil terhadap pengaruh molekul pelarut. Pengaruh pelarut terhadap ligan ribavirin cukup besar sehingga menyebabkan kompleks antara enzim dan ligan ribavirin menjadi terlepas. Sistem solvasi yang digunakan pada penelitian ini adalah sistem solvasi eksplisit. 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 (Nurbaiti, 2009). Visualisasi secara 3 dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim dapat dilihat pada **Gambar 4.12**.



Gambar 4.12. Visualisasi secara tiga dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim pada temperatur 300 K. Ligan Kompleks enzim-ligan CKTTC (a), kompleks enzim-ligan CKKTC (b), kompleks enzim-ligan PTLFL (c), kompleks enzim-ligan ribavirin (d).

Bila dilakukan perbandingan kontak residu proses *docking* dengan akhir simulasi, maka terlihat jelas adanya perubahan interaksi yang terjadi. Pada **Tabel 4.8** menyajikan data perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada saat *docking* dan akhir *molecular dynamics* pada temperatur 300 K. Hasil kontak residu dan ikatan hidrogen dari antara interaksi ligan dan enzim tampak berbeda pada saat simulasi *molecular docking* dan *dynamics*.

Tabel 4.8. Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 300 K.

Ligan	CKTTC		CKKTC		PTLLFL		Ribavirin	
	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1
<i>Molecular docking</i>	Gln 408 Glu 623 Asn 708 Leu 702 Ser 705 Trp 706 Ser 709	Asp 2	Gln 408 Glu 623 Ser 705 Ser 709	Asp 2	Ser 405 Ser 409 Glu 623	Asp 2	Ser 709 Glu 623	Asp 2
<i>Molecular dynamics</i>	Glu 623 Glu 630 Lys 635 Ala 448 Glu 449 His 452 Ile 621 Gly 622 Gly 631 Ser 632	-	Glu 410 Glu 449 His 452 Glu 410 Phe 446 His 452 Cys 453 Val 636	-	Arg 269 His 326 Glu 327 Glu 538	-	-	-

4.10.2.2 Simulasi *Molecular Dynamics* pada Temperatur 312 K

Simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 312 K menunjukkan bahwa terjadi beberapa perubahan interaksi kontak residu serta ikatan hidrogen pada kedua ligan selama dilakukan simulasi. Pada **Tabel 4.9** memperlihatkan data interaksi ligan selama simulasi.

Tabel 4.9. Kontak residu ligan simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 312 K.

Waktu	CKTTC		CKKTC		PTLLFL		Ribavirin	
	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1
Sebelum Inisialisasi	Gln 408 Glu 623 Ser 624 Pro 625 Ser 705 Trp 706 Asn 708 Ser 709 Thr 712	Asp 2	Glu 623 Gln 408	Asp 2	Leu 403 Ala 404 Ser 405 Gln 408 Ser 409 Ser 705	Asp 2	Ser 709 Gln 408 Glu 623	Asp 2
Setelah Inisialisasi	Phe 260 Arg 269 Glu 623 Phe 260	Asp 2	Asp 272 Ser 405 Gln 408 Pro 625	-	Lys 716 Leu 270 Gln 408	-	-	-

	Pro 267 Leu 268 Arg 269 Leu 270 Ser 405 Gln 408 Asn 708		Lys 626					
500 ps	Arg 266 Arg 269 Asp 272 Glu 623 Asn 708 Ser 709 Leu 270 Ala 404 Glu 691 Ser 705 Ser 709 Thr 712 His 713	-	Leu 268 Val 700 Leu 701 Asn 708 Leu 711	-	Lys 716 Pro 271 Ser 405	-	-	-
1000 ps	Arg 269 Glu 410 Glu 623 Ser 405 Trp 406 Ser 409 Ser 705 Asn 708 Ser 709 Ala 714 Leu 715	-	Leu 268 Leu 270 Asp 272 Gly 273 Pro 267 Leu 403 Val 700 Leu 701 Phe 710 Lys 716	-	Asp 272 Pro 271	-	-	-
1500 ps	Asp 272 Glu 623 Ile 621 Arg 269 Pro 271	-	Asp 272 Gly 273 Ser 402 Lys 262 Leu 270 Pro 274 Arg 401 Tyr 540 Phe 710 Lys 716	-	Trp 406 Lys 413 Glu 533 Asp 529 Leu 532	-	-	-
2000 ps	Asp 272 Gly 273 Leu 403 Glu 623 Ser 405 Pro 620	-	Thr 264 Asp 272 Glu 688 Glu 691 Lys 716 Leu 270 Arg 401 Ser 402 Leu 403 Tyr 687 Leu 701 Leu 702 Asn 703 Ala 704 Leu 715	-	Glu 344 Phe 315 Trp 317	-	-	-
2500 ps	Asp 272 Gly 273	-	Asp 272 Tyr 687	-	Phe 315 Gly 316	-	-	-

	Glu 623 Ile 621		Glu 688 Lys 716 Pro 265 Arg 266 Arg 401 Ser 402 Tyr 540 Glu 691 Phe 710		Pro 320 Val 323 Trp 338			
3000 ps	Asp 272 Gly 273 Glu 623	-	Asp 272 Gly 273 Glu 327 Tyr 687 Glu 688 Glu 691 Lys 716 Leu 270 Lys 539 Tyr 540 Phe 710	-	Pro 320 Val 323 Ala 337 Trp 338 Glu 344 Met 374 Ala 375	-	-	-
3500 ps	Asp 272 Gly 273 Ser 405 Glu 623	-	Gly 273 Ser 402 Lys 539 Tyr 540 Glu 691 Lys 716 Asp 272 Leu 403 Ile 690 Ile 695 Pro 698 Trp 706 Phe 707	-	Lys 309 Pro 303 Glu 352	-	-	-
4000 ps	Asp 272 Ile 621 Glu 623 Gly 273	-	Arg 266 Pro 267 Asp 272 Gly 273 Glu 327 Ser 402 Leu 694 Ile 695 Trp 706 Phe 707	-	-	-	-	-
4500 ps	Asp 272 Gly 273 Ser 405 Glu 623 Lys 716 Pro 620 Gly 622 Phe 710 Ala 714	-	Asp 272 Glu 327 Ser 402 Lys 539 Glu 691 Pro 267 Pro 271 Gly 273 Ile 690 Ile 695 Val 700 Phe 710	-	-	-	-	-
5000 ps	Asp 272 Gly 273 Gly 622	-	Pro 267 Leu 270 Asp 272	-	-	-	-	-

	Glu 623 Lys 716 Pro 271 Pro 620 Ile 621 Phe 710		Gly 273 Glu 327 Glu 691 Arg 266 Leu 268 Lys 539 Asp 682 Tyr 687 Trp 706 Phe 710					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Huruf cetak berwarna merah menunjukkan residu enzim *polymerase* A dan B1 target yang dapat memberikan kontribusi terhadap interaksi antara *polymerase* A dan B1. Sedangkan huruf bercetak tebal menandakan adanya ikatan hidrogen antara residu ligan dan enzim. Interaksi non-kovalen atau non-ikatan (*non-bonded interaction*) yang terjadi antara enzim dan ligan ditandai dengan huruf cetak tidak bercetak tebal.

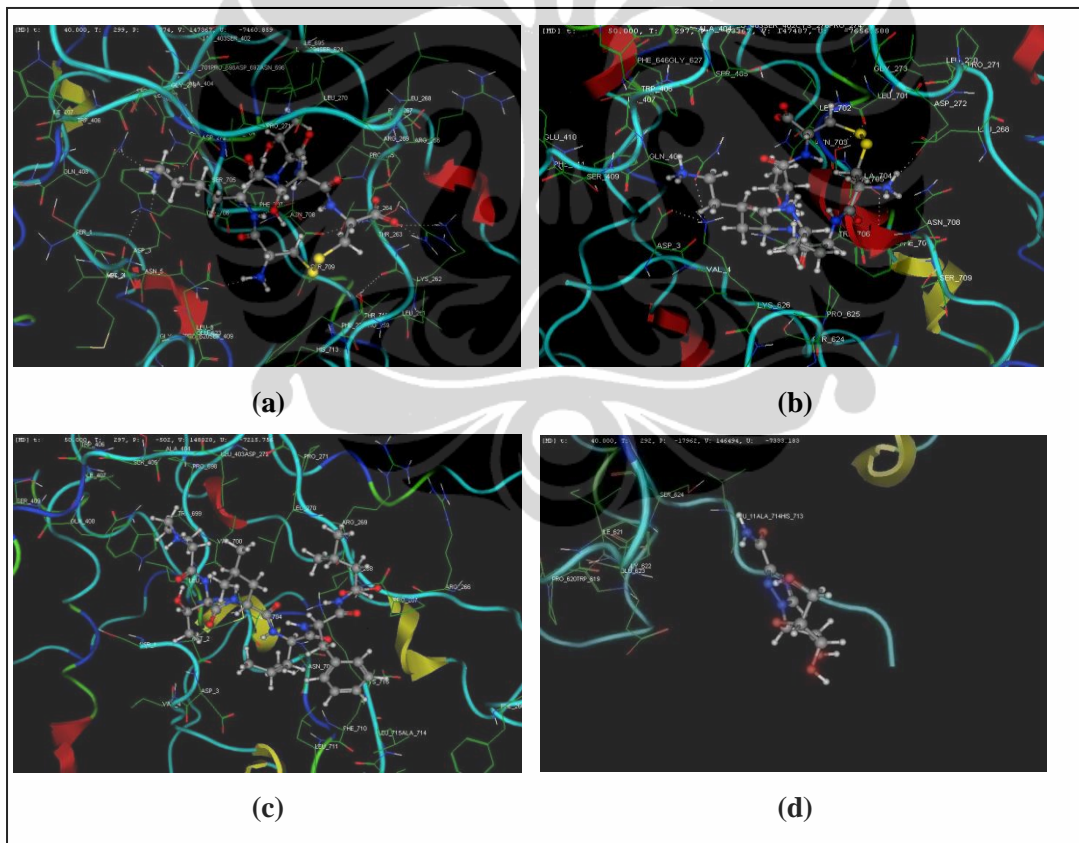
Simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 312 K, menunjukkan interaksi yang berbeda jika dibandingkan dengan hasil simulasi pada temperatur 300K. Adanya pengaruh penambahan temperatur menyebabkan terjadinya perubahan konformasi enzim dengan lebih cepat. Hal ini menyebabkan interaksi ligan dengan enzim juga akan mengalami perubahan.

Dua kelompok interaksi dapat memberikan pengaruh terhadap energi potensial molekul, yaitu interaksi internal dan eksternal. Peningkatan temperatur dapat mempengaruhi terhadap interaksi tersebut. Interaksi internal didefinisikan sebagai interaksi kovalen antar atom yang biasa disebut interaksi ikatan (*bonded interaction*), meliputi uluran ikatan, sudut ikatan, dan sudut dihedral, sedangkan interaksi eksternal merepresentasikan interaksi non-kovalen atau non-ikatan (*non-bonded interaction*). Interaksi non-ikatan merepresentasikan interaksi fleksibel di antara pasangan atom. Dua jenis interaksi non-ikatan paling umum yang dapat mengakibatkan perubahan energi potensial adalah interaksi elektrostatik dan interaksi van der Waals (Nurbaiti, 2009).

Interaksi ikatan hidrogen akan memberikan suatu kontribusi dari interaksi elektrostatik. Interaksi elektrostatik tersebut dapat menyebabkan terjadinya interaksi antara *polymerase* A dan B1. Gln 408 akan mengalami ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada *polymerase* B1, yaitu Asp 2 (Liu *et al.*, 2009). Gln 408 akan membentuk interaksi ikatan hidrogen. Selain itu residu Asp 2 akan

berinteraksi ikatan hidrogen secara berturut-turut dengan Ile 621 dan Glu 623 (Obayashi *et al.*, 2008). Interaksi tersebut sangat penting pada saat tahap awal interaksi pengenalan PB1 terhadap PA. Hasil analisis secara *in vitro* menunjukkan bahwa penghilangan residu 619-630 pada *polymerase A* dapat mengurangi aktifitas ikatan antara interaksi *polymerase A* dan B1.

Adanya interaksi yang ditimbulkan dari ligan terhadap enzim *polymerase*, diharapkan dapat menghambat interaksi antara *polymerase A* dan B1. Hasil simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 312 K menunjukkan bahwa ligan CKTTC dan CKKTC menunjukkan hasil interaksi yang lebih baik jika dibandingkan dengan ligan pembanding PTLLFL dan ribavirin. Visualisasi secara tiga dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim dapat dilihat pada **Gambar 4.13**.



Gambar 4.13. Visualisasi secara tiga dimensi konformasi pengikatan ligan terhadap enzim pada temperatur 312 K. Kompleks enzim-ligan CKTTC (a), kompleks enzim-ligan CKKTC (b), kompleks enzim-ligan PTLLFL (c), kompleks enzim-ligan ribavirin (d).

Bila dilakukan perbandingan kontak residu proses *docking* dengan akhir simulasi *dynamics*, maka terlihat jelas adanya perubahan interaksi yang terjadi. Pada **Tabel 4.10** menyajikan data perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada saat *docking*, dan akhir simulasi pada temperatur 312 K. Hasil kontak residu dan ikatan hidrogen dari antara interaksi ligan dan enzim tampak berbeda pada saat simulasi *molecular docking* dan *dynamics*.

Tabel 4.10. Perbandingan kontak residu dan ikatan hidrogen yang terbentuk pada temperatur 312 K.

Ligan	CKTTC		CKKTC		PTLLFL		Ribavirin	
	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1	PA	PB1
<i>Molecular docking</i>	Gln 408 Glu 623 Asn 708 Leu 702 Ser 705 Trp 706 Ser 709	Asp 2	Gln 408 Glu 623 Ser 705 Ser 709	Asp 2	Ser 405 Ser 409 Glu 623	Asp 2	Ser 709 Glu 623	Asp 2
<i>Molecular dynamics</i>	Asp 272 Gly 273 Gly 622 Glu 623 Lys 716 Pro 271 Pro 620 Ile 621 Phe 710	-	Pro 267 Leu 270 Asp 272 Gly 273 Glu 327 Glu 691 Arg 266 Leu 268 Lys 539 Asp 682 Tyr 687 Trp 706 Phe 710	-	-	-	-	-

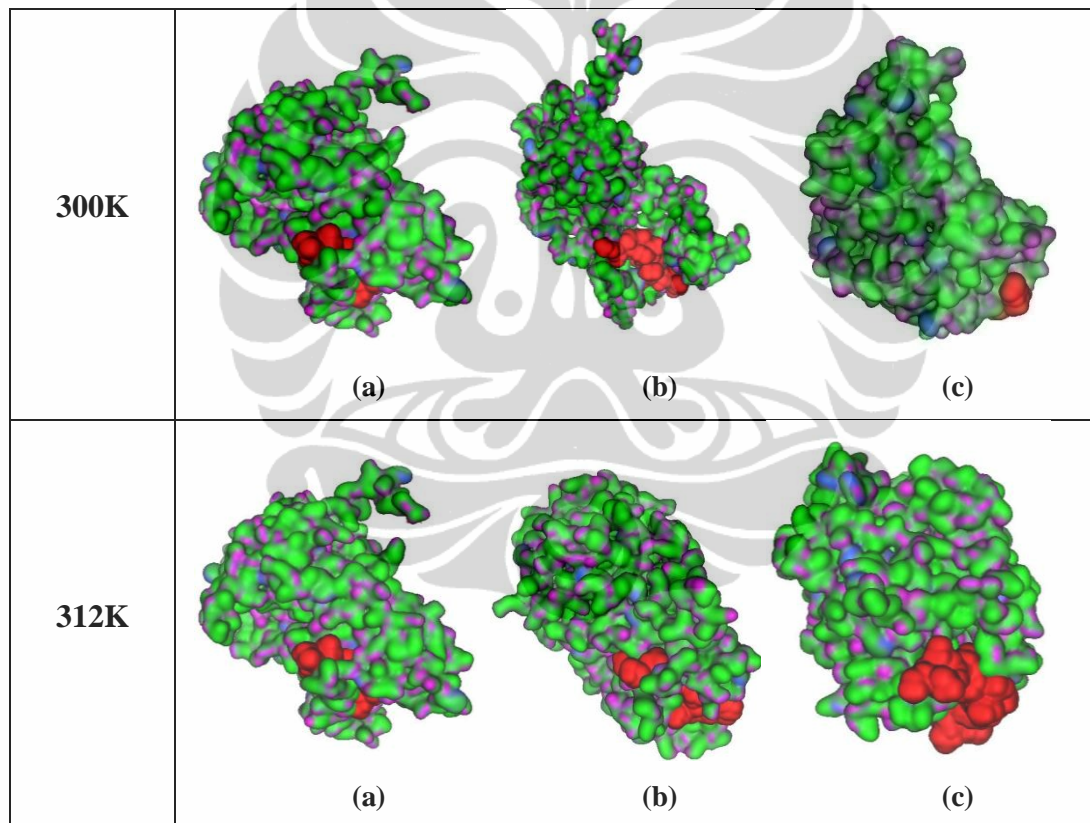
4.10.3 Konformasi

Protein dalam suatu larutan merupakan molekul yang dinamis yang tidak memiliki konformasi tunggal. Pergerakan enzim yang dinamis dapat dilihat pada hasil simulasi *molecular dynamics* berupa *frame* konformasi yang diamati pada tiap tahap.

4.10.3.1 Konformasi Enzim dalam Keadaan Bebas

Struktur enzim *polymerase* tersusun atas residu 257-716 *polymerase* A dan residu 2-25 *polymerase* B1. Pada penelitian ini dilakukan pengamatan perubahan

konformasi pada enzim dalam keadaan bebas terhadap pengaruh temperatur dan molekul pelarut air. Konformasi enzim dalam keadaan bebas tidak mengalami perubahan pada saat dilakukan simulasi *molecular docking*. Hal ini disebabkan pada saat simulasi *molecular docking* berlangsung, molekul pelarut tidak terlibat secara langsung terhadap sistem. 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. Perubahan konformasi mulai terjadi pada saat dilakukan simulasi *molecular dynamics* (**Lampiran 13**). Pada simulasi *molecular dynamics* menggunakan pelarut eksplisit. Molekul pelarut dapat terlibat secara langsung pada saat simulasi.



Gambar 4.14. Konformasi enzim dalam keadaan bebas pada berbagai tahap simulasi. *docking* (a), inisialisasi (b), *dynamics* (c).

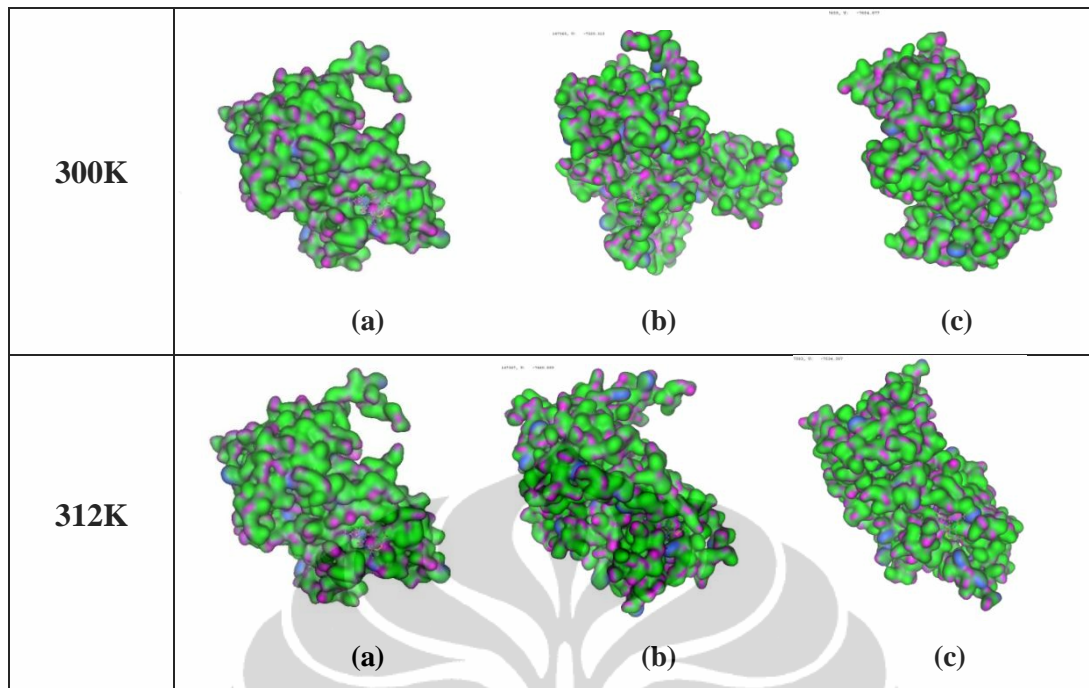
Adanya kenaikan temperatur mempercepat terjadinya perubahan konformasi enzim (Ogawa *et al.*, 2008). Hal ini terlihat pada **Gambar 4.14**, warna merah menunjukkan residu asam amino penyusun PB1. Pada temperatur 312 K

tahap inialisasi enzim mempunyai bentuk konformasi yang berbeda dengan tahap simulasi *molecular docking* (**Lampiran 14**). Kondisi tersebut sangat berbeda dengan bentuk konformasi enzim pada simulasi temperatur 300 K. Bentuk konformasi inialisasinya hampir sama dengan bentuk konformasi pada simulasi *molecular docking*. Setelah akhir simulasi *molecular dynamics* pun konformasinya tidak terlalu berbeda dengan kondisi awal. Sedangkan konformasi enzim pada tahap akhir simulasi *molecular dynamics* mempunyai bentuk yang tidak sama dengan konformasi pada simulasi *molecular docking*.

4.10.3.2 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan CKTTC

Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada berbagai tahap simulasi dapat dilihat pada **Gambar 4.15**. Bentuk konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada kedua temperatur mempunyai bentuk yang berbeda satu sama lain (**Lampiran 15**). Akan tetapi posisi residu *polymerase A* dan B1 tidak mengalami perubahan. *Polymerase B1* tetap berdekatan dengan *polymerase A*.

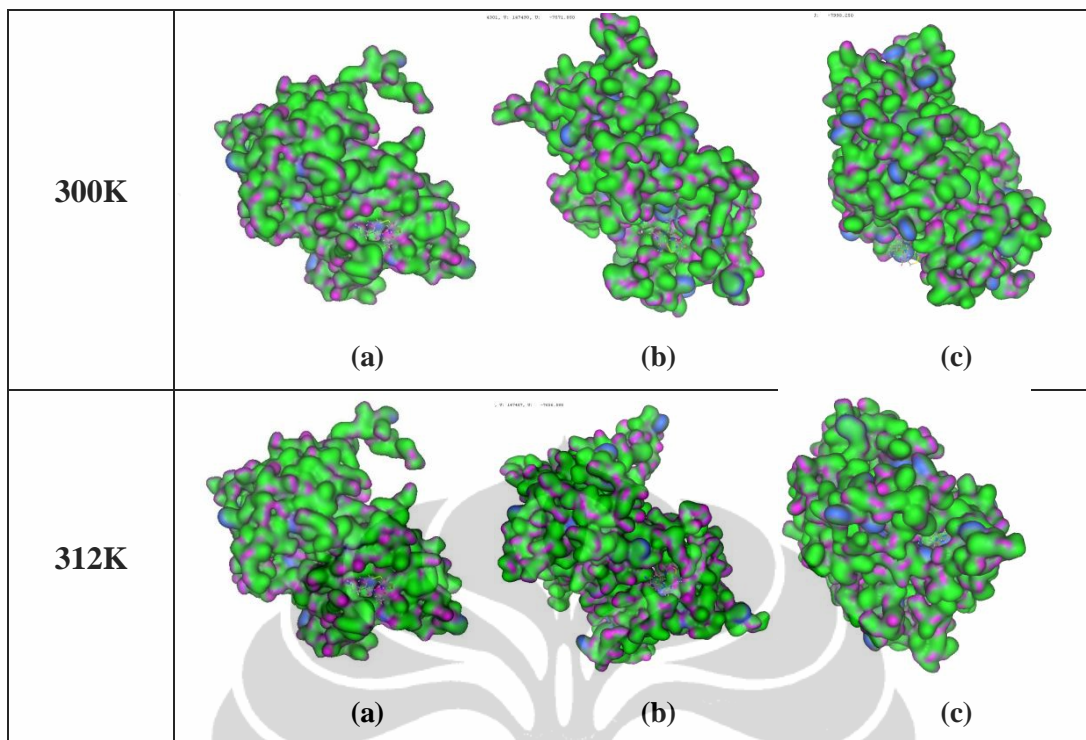
Siklisasi ligan CKTTC membuat ligan tersebut stabil terhadap pengaruh molekul pelarut (Wang *et al.*, 2006). Selain dapat menstabilkan struktur, siklisasi melalui jembatan disulfida berperan dalam menstabilkan lipatan protein dengan menurunkan entropi dan menyediakan interaksi lokal yang *favorable*. Hal ini terlihat pada interaksi dan posisi ligan CKTTC pada saat simulasi *molecular docking* dan *dynamics* berlangsung. Meskipun bentuk konformasi pada kedua temperatur simulasi mengalami perubahan konformasi, ligan CKTTC tetap berada diantara *polymerase A* dan B1 (**Lampiran 16**). Selain itu adanya interaksi yang terjadi antara ligan CKKTC dan enzim, yaitu ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals, menyebabkan posisi ligan tidak terlalu mengalami perubahan pada saat simulasi berlangsung. Pergeseran interaksi antara residu ligan dan enzim *polymerase* disebabkan oleh adanya pergerakan tulang punggung yang relatif kaku (*rigid body motion*) yang meliputi pergerakan untaian α -*helix*.



Gambar 4.15. Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada berbagai tahap simulasi. *docking* (a), *inisialisasi* (b), *dynamics* (c).

4.10.3.3 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan CKKTC

Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada berbagai tahap simulasi (**Gambar 4.16**), mempunyai bentuk yang hampir sama dengan kompleks enzim-ligan CKTTC (**Lampiran 17**). Siklisasi ligan CKKTC membuat ligan tersebut stabil terhadap pengaruh molekul pelarut (Wang *et al.*, 2006). Bentuk konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada kedua temperatur mempunyai bentuk yang berbeda satu sama lain. Akan tetapi posisi residu *polymerase* A dan B1 tidak mengalami perubahan. *Polymerase* B1 tetap berdekatan dengan *polymerase* A. Ligan CKKTC tetap berada diantara *polymerase* A dan B1, meskipun bentuk konformasi pada kedua temperatur simulasi mengalami perubahan konformasi (**Lampiran 18**). Adanya pergerakan tulang punggung yang relatif kaku (*rigid body motion*) yang meliputi pergerakan untai α -*helix* menyebabkan terjadinya pergeseran interaksi antara residu ligan CKKTC dan enzim *polymerase*. Selain itu adanya ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals, menyebabkan posisi ligan tidak terlalu mengalami perubahan pada saat simulasi berlangsung.



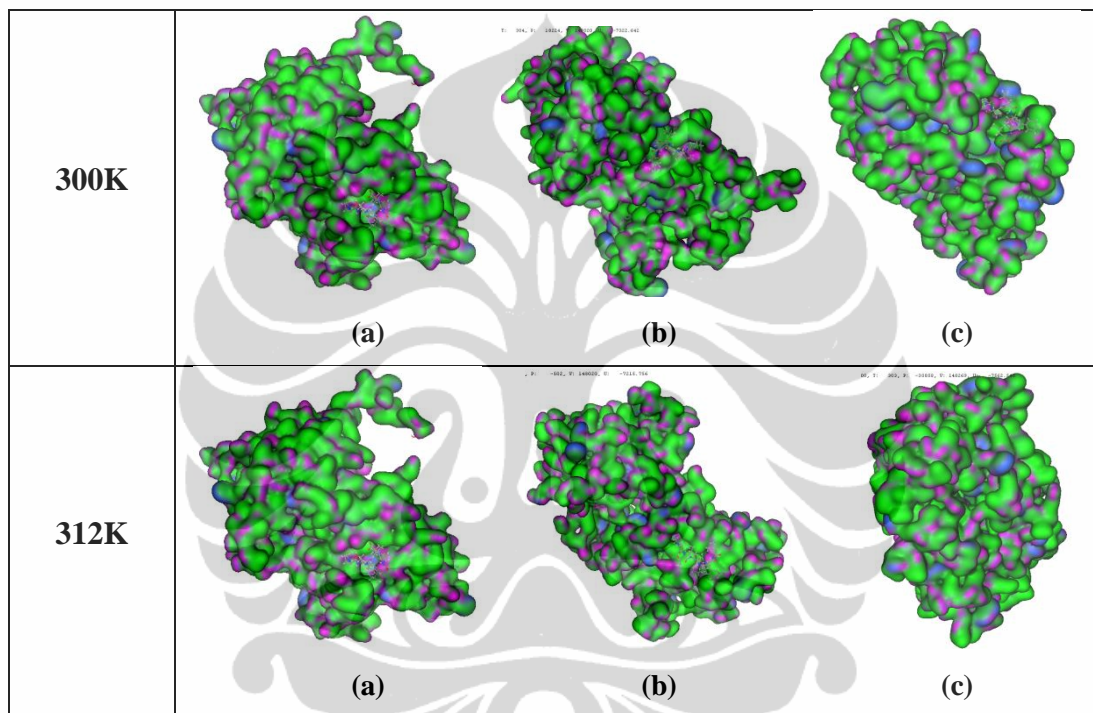
Gambar 4.16. Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada berbagai tahap simulasi. *docking* (a), *inisialisasi* (b), *dynamics* (c).

4.10.3.4 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan PTLLFL

Konformasi kompleks enzim-ligan PTLLFL pada berbagai tahap simulasi dapat dilihat pada **Gambar 4.17**. Bentuk konformasi kompleks enzim-ligan PTLLFL pada kedua temperatur mempunyai bentuk yang berbeda satu sama lain. Akan tetapi posisi residu *polymerase* A dan B1 tidak mengalami perubahan. *Polymerase* B1 tetap berdekatan dengan *polymerase* A.

Pengaruh molekul pelarut pada simulasi ini sangat terlihat. Kehadiran molekul pelarut dapat menyebabkan terjadinya perubahan konformasi kompleks enzim-ligan PTLLFL. Hasil simulasi *molecular dynamics* pada temperatur 300 K (**Lampiran 19**), bentuk konformasinya memperlihatkan posisi ligan tetap berada diantara *polymerase* A dan B1, meskipun secara kontak residu dan ikatan hidrogen tidak terlalu baik. Sedangkan pada simulasi *molecular dynamics* temperatur 312 K, posisi ligan PTLLFL mengalami perubahan posisi. Akibat proses pemanasan terhadap enzim membuat interaksi ligan menjadi tidak stabil. Ligan PTLLFL yang tidak membentuk siklik menyebabkan dengan mudah berinteraksi dengan molekul pelarut. Hal ini menyebabkan ligan menjadi terlepas

dari kompleks enzim. Kondisi ini menyebabkan enzim kembali menjadi dalam keadaan bebas (**Lampiran 20**). Selain itu adanya perubahan temperatur dapat mempengaruhi interaksi internal maupun eksternal yang terjadi pada sistem simulasi tersebut. Peningkatan temperatur dapat mempercepat pergerakan di antara pasangan atom, pada saat terjadinya proses simulasi. Pergerakan di antara pasangan atom ini dimungkinkan dapat menyebabkan perubahan interaksi yang terjadi di antara enzim dan ligan PTLFL.

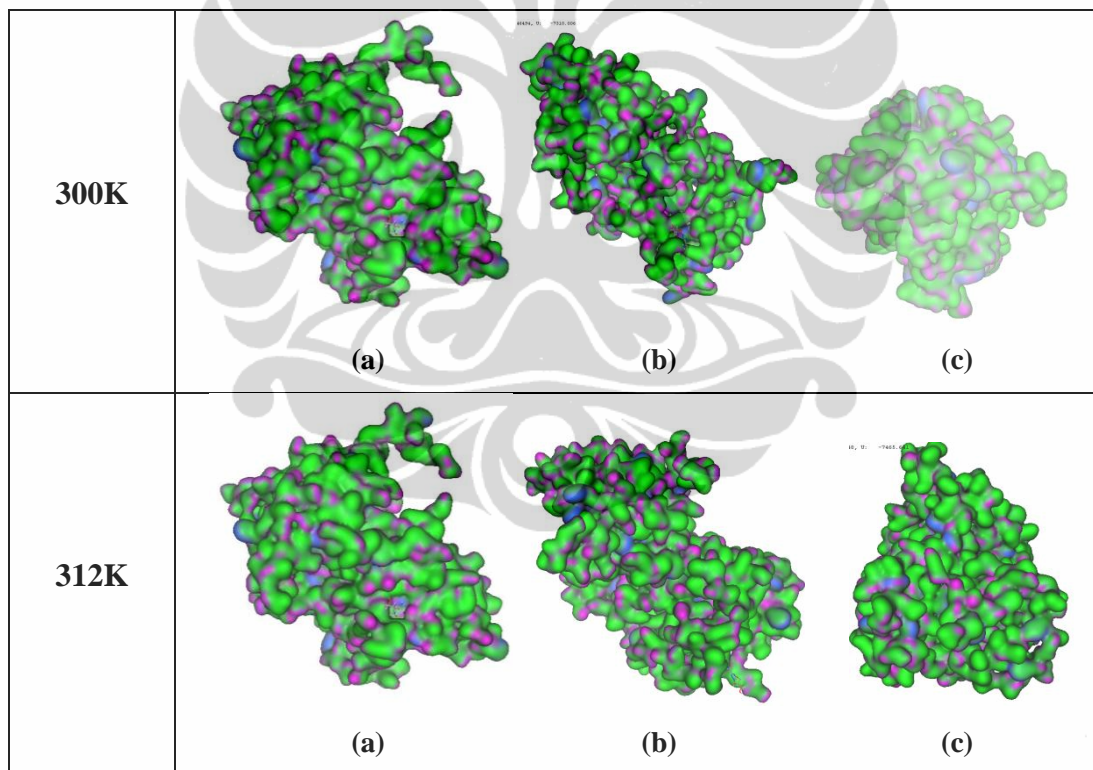


Gambar 4.17. Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada berbagai tahap simulasi. *docking* (a), *inisialisasi* (b), *dynamics* (c).

4.10.3.5 Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Ribavirin

Bentuk konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada kedua temperatur mempunyai bentuk yang berbeda satu sama lain. Akan tetapi posisi residu *polymerase* A dan B1 tidak mengalami perubahan. *Polymerase* B1 tetap berdekatan dengan *polymerase* A. Bentuk konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada berbagai tahap simulasi dapat dilihat pada **Gambar 4.18**. Pengaruh molekul pelarut pada simulasi ini sangat terlihat. Kehadiran molekul pelarut dapat menyebabkan terjadinya perubahan konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin. Ribavirin mengalami pelepasan ikatan dengan kompleks enzim pada temperatur

300 K (**Lampiran 21**) dan 312 K (**Lampiran 22**) simulasi *molecular dynamics*. Bentuk molekul ribavirin yang cukup kecil dapat mempermudah pengaruh pelarut untuk memutuskan interaksi yang terjadi antara ribavirin dan enzim. Selain itu interaksi internal dan eksternal yang terjadi diantara ribavirin dan enzim tidak terlalu baik jika dibandingkan dengan ketiga ligan lainnya. Hal ini dapat dilihat pada interaksi yang terjadi pada simulasi *docking*. Interaksi hanya terjadi pada Glu 623, Ser 709, dan Asp 2. Interaksi yang terjadi sangat sedikit jumlahnya dibandingkan dengan interaksi dari ketiga lainnya. Oleh karena itu, pelepasan ikatan kompleks antara ribavirin dan enzim dimungkinkan terjadi karena interaksi internal dan eksternal yang terjadi diantara ribavirin dan enzim tersebut tidak terlalu baik. Selain itu struktur hasil *docking* yang kurang tepat menghasilkan *trajectory* yang tidak stabil, sehingga menyebabkan gangguan pada kompleks.

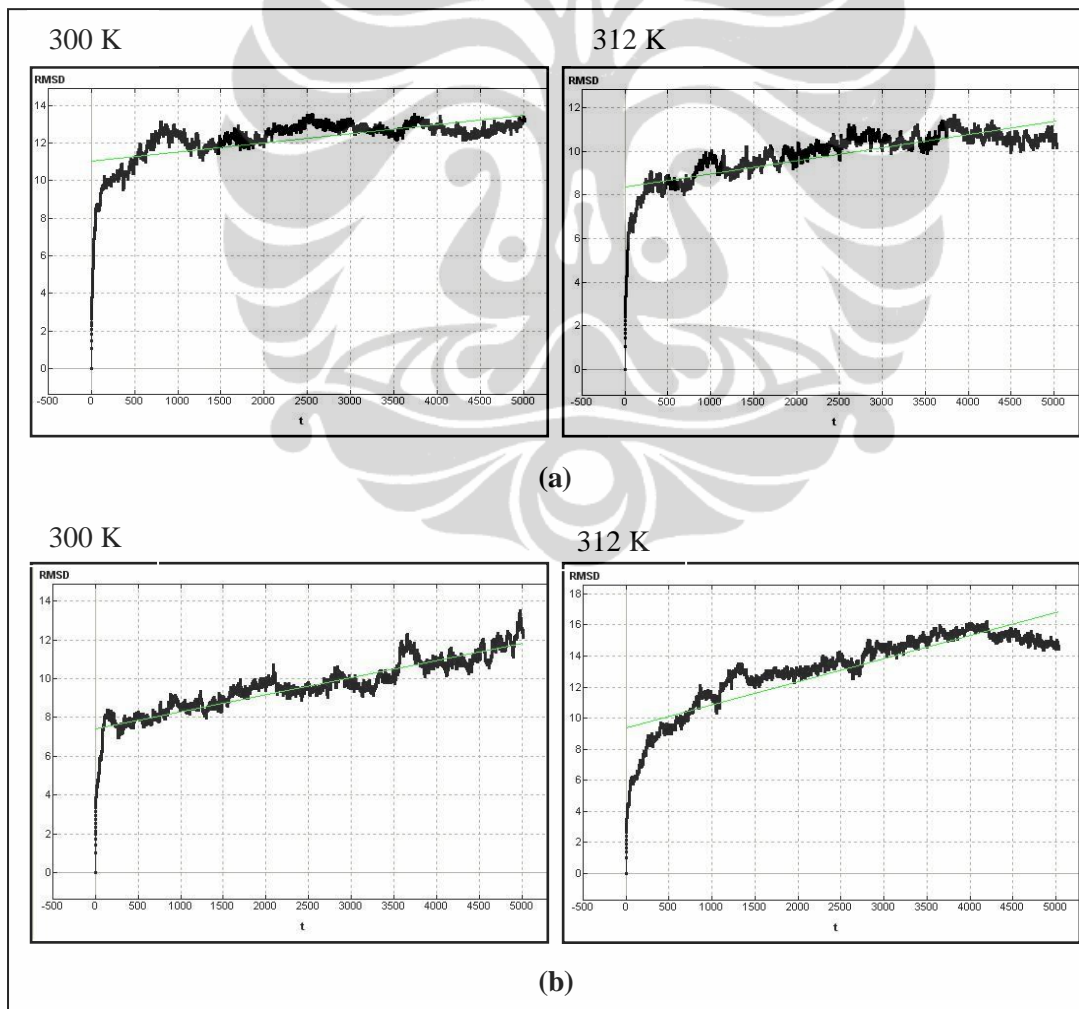


Gambar 4.18. Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada berbagai tahap simulasi. *docking* (a), inisialisasi (b), *dynamics* (c).

4.10.4. Analisis Kuantitatif RMSD

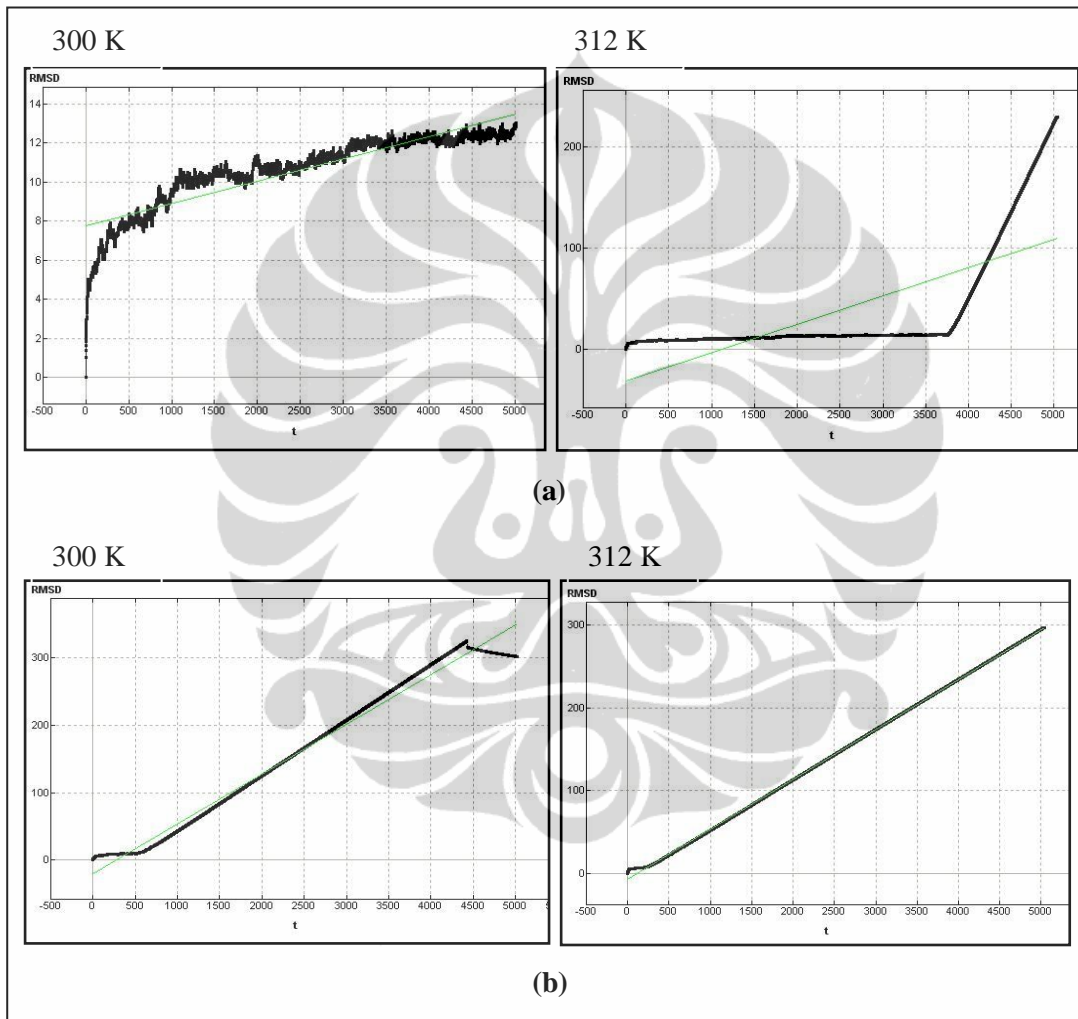
Analisis perubahan stabilitas konformasi dari suatu enzim dapat dilihat berdasarkan pada perubahan nilai RMSD terhadap waktu (Ogawa *et al.*, 2008).

Perubahan nilai RMSD (\AA) terhadap perubahan waktu simulasi (ps) pada kompleks enzim-ligan CKTTC, dan enzim-ligan CKKTC dapat dilihat pada **Gambar 4.19**. Pada kedua temperatur simulasi menunjukkan pola perubahan nilai RMSD memiliki kesamaan. Nilai RMSD pada waktu 0 ps hingga 5000 ps mengalami peningkatan nilai RMSD. Peningkatan nilai tersebut menandai telah terjadinya proses perubahan pergeseran konformasi dan pelipatan struktur enzim. Berdasarkan pada analisis RMSD, hasil perubahan konformasi enzim dalam keadaan kompleks dengan ligan pada simulasi 300K dan 312 K, memiliki perubahan konformasi yang hampir sama. Konformasi kedua kompleks enzim-ligan tersebut akan mengalami perubahan hingga mendapatkan konformasi yang stabil.



Gambar 4.19. Perubahan nilai RMSD. Kompleks enzim-ligan CKTTC (a), kompleks enzim-ligan CKKTC (b).

Perubahan nilai RMSD (\AA) terhadap perubahan waktu simulasi (ps) pada kompleks enzim-ligan PTLLFL dan enzim-ligan ribavirin dapat dilihat pada **Gambar 4.20**. Perubahan nilai RMSD kompleks enzim-ligan PTLLFL pada temperatur 300 K berbeda dengan nilai RMSD pada temperatur 312 K. Sedangkan kompleks enzim-ligan ribavirin mempunyai nilai perubahan RMSD yang hampir sama pada kedua temperatur simulasi.

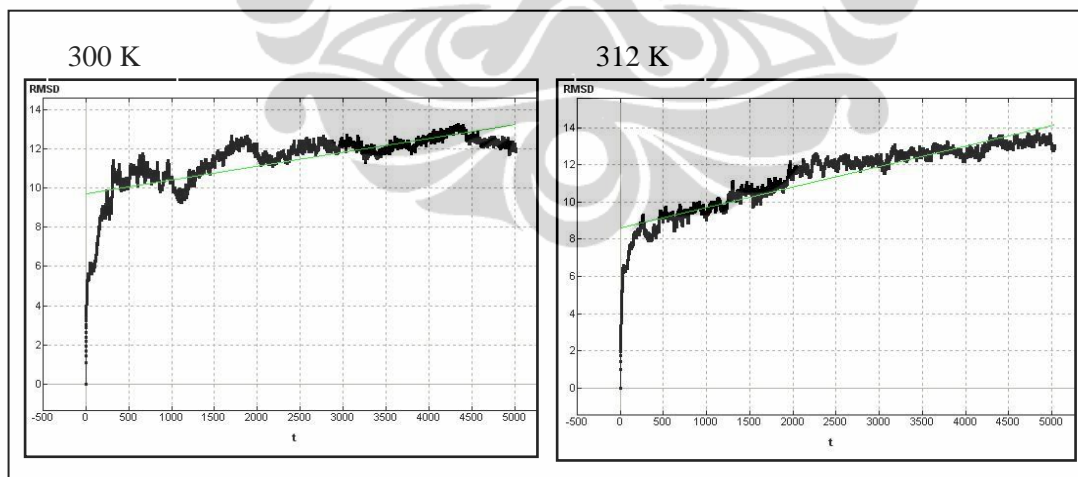


Gambar 4.20. Perubahan nilai RMSD. Kompleks enzim-ligan PTLLFL (a), kompleks enzim-ligan ribavirin (b).

Konformasi kompleks enzim-ligan PTLLFL akan mengalami perubahan hingga mendapatkan konformasi yang stabil. Sedangkan pada simulasi temperatur 312K, terjadi pergeseran dari posisi ligan PTLLFL terhadap enzim *polymerase* PA-PB1. Adanya kenaikan temperatur mempercepat terjadinya perubahan

konformasi enzim (Ogawa *et al.*, 2008). Perubahan konformasi tersebut mempengaruhi interaksi ligan PTLLFL. Pada simulasi 312 K ligan PTLLFL mengalami pelepasan interaksi terhadap enzim *polymerase* ketika simulasi. Kondisi tersebut juga terjadi pada simulasi kompleks enzim-ligan ribavirin. Pengaruh pelarut yang cukup kuat menyebabkan ligan PTLLFL dan ribavirin terlepas. Ligan PTLLFL yang tidak membentuk siklik dan ligan ribavirin, yang mempunyai bentuk molekul relatif kecil, menyebabkan dengan mudah berinteraksi dengan molekul pelarut. Hal ini terlihat pada pola perubahan nilai RMSD yang statis.

Jika dibandingkan dengan pola perubahan nilai RMSD pada enzim bebas (**Gambar 4.21**), nilai RMSD pada kompleks enzim-ligan CKTTC, dan enzim-ligan CKKTC mempunyai bentuk pola yang hampir sama. Sedangkan pola perubahan nilai RMSD pada kompleks enzim-ligan PTLLFL dan enzim-ligan ribavirin berbeda. Perubahan nilai RMSD dapat disebabkan juga adanya pergerakan tulang punggung yang relatif kaku (*rigid body motion*) yang meliputi pergerakan untaian α -*helix* sehingga menyebabkan terjadinya pergeseran posisi konformasi antara residu ligan dan enzim *polymerase*.



Gambar 4.21. Perubahan nilai RMSD kompleks enzim bebas.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Pada penelitian ini didapatkan rancangan 1728 buah ligan peptida siklis disulfida yang terdiri atas kombinasi dari *sequence* 12 asam amino *polymerase* B1 (PB1_N), yaitu asparagin, glutamin, metionin, treonin, asam aspartat, alanin, valin, leusin, glisin, lisin, prolin, dan fenilalanin. Berdasarkan pada hasil simulasi *molecular docking* dan *dynamics* menunjukkan terdapat 2 ligan yang memberikan interaksi terbaik terhadap residu target enzim *polymerase* A dan B1. Ligan tersebut adalah CKTTC dan CKKTC. Analisis *drug scan* dilakukan berdasarkan pada aturan *Lipinski's Rule of Five*. Hasil analisis *drug scan* menunjukkan ligan CKTTC dan CKKTC dapat memenuhi 3 parameter aturan *Lipinski's Rule of Five*, yaitu nilai bobot molekul sekitar 500 g/mol, jumlah *acceptor* H (kondisi bebas) ≤ 10 dan $\log P \leq 5$.

Bioavailabilitas oral dari suatu obat dapat dilihat berdasarkan pada aturan *Veber*. Berdasarkan pada hasil prediksi bioavailabilitas oral, ligan CKTTC, CKKTC, dan ribavirin hanya memenuhi nilai parameter jumlah *rotatable bonds* ≤ 10 . Sedangkan ligan PTLLFL tidak memenuhi aturan *Veber*. Hal ini dapat disimpulkan ligan CKTTC, CKKTC, dan ribavirin cenderung mempunyai bioavailabilitas oral yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan ligan PTLLFL. Selain itu pengujian prediksi toksisitas sifat farmakologi juga menunjukkan bahwa keempat ligan tersebut tidak bersifat mutagenik dan karsinogenik.

5.2. Saran

Perlu diperlukan studi lebih lanjut secara *in vitro* untuk melihat interaksi ligan terhadap enzim *polymerase* A dan B1 virus H1N1. Serta untuk melihat adanya kemungkinan terjadinya mutasi pada enzim akibat pengikatan dengan ligan. Selain itu perlu dilakukan pengkajian ADME-Tox (*absorption*, *distribution*, *metabolism*, *excretion*, dan *toxicity*) terhadap ligan terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

- Alonso, H., Bliznyuk, A.A. & Gready, J.E. (2006). *Combining Docking and Molecular Dynamics Simulations in Drug Design*. Wiley InterScience, doi: 10.1002/med.20067.
- Baxevanis, A.D. & Outlette, B.F. (2001). *Bioinformatics A Pratical Guide to the Analysis of Genes and Protein 2nd Edition*. Wiley Interscience: USA.
- Becker, O.M., MacKerrel, A.D., Roux, B. & Wtanabe, M. (2001). *Computational Biochemistry and Biophysics*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Beigel, J.H., Farrar, J., Han, A.M., Hayden, F.G., Hyer, R., de Jong, M.D., Lochindarat, S., Nguyen, T.K., Nguyen, T.H., Tran, T.H., Nicoll, A., Touch, S. & Yuen, K.Y. (2005). Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N. Engl. J. Med.*, 353 (13), 1374-1385.
- Belshe, R.B. (2005). The origins of pandemic influenza lessons from the 1918 virus. *N. Engl. J. Med.*, 353,2209–2211.
- Chung, S.Y & Subbiah, S. (1996). A structural explanation for the twilight zone of protein sequence homology. *Structure*, 4, 1123-1127.
- Cianci, C, Chung, T.D.Y, Meanwell, N, *et al.* (1996). Identification of N-hydroxamic acid and N-hydroxyimide compounds that inhibit the influenza virus polymerase. *Antivir Chem Chemother*, 7, 353-360.
- de Clercq, E. (2006). Antiviral agents active against influenza A virus. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5, 1015-1025.
- de Jong, M.D., Tran, T.T., Truong, H.K., Vo, M.H., Smith, G.J., Nguyen, V.C., Bach, V.C., Phan, T.Q., Do, Q.H., Guan, Y., Peiris, J.S., Tran, T.H. & Farrar, J. (2005). Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N. Engl. J. Med.*, 353 (25), 2667-2672.
- Egan, W.J., Merz, K.M., Baldwin, J.J. (2000) Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.*, 43, 3867-3877.
- 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.
- Feher, M. & Williams, C.I. (2009). Effect of *input* differences on the results of docking calculations. *J. Chem. Inf. Model.*, 49, 1704-1714.

- Fodor, E. & Brownlee, G.G. (2002). Influenza virus replication. In *Influenza*. Edited by C. W. Potter. Amsterdam: *Elsevier Science.*, 1-30.
- Gamblin, *et al.* (2004). The Structure and Receptor Binding Properties of the 1918 Influenza Hemagglutinin. *Science.*, 303(5665), 1838-1842.
- Ghanem, A., Mayer, D., Chase, G., Tegge, W., Frank, R., Kochs, G., Garcí'a-Sastre, A. & Schwemmle, M. (2007). Peptida-mediated interference with influenza A virus *polymerase*. *J. Virol.*, 81, 7801-7804.
- Gohlke, H. Kiel, C. & Case, D.A. (2003). Insights into protein-protein binding by binding free energy calculation and free energy decomposition for the Ras-Raf and Ras-RalGDS complexes. *J. Mol. Biol.*, 330, 891-913.
- Gonzalez, S., Zurcher, T. & Ortin, J. (1996). Identification of two separate domains in the influenza virus PB1 protein involved in the interaction with the PB2 and PA subunits: a model for the viral RNA *polymerase* structure. *Nucleic Acids Res.*, 24, 4456-4463.
- Gurtler *et al.* (2007). Virology of Human Influenza. In: *Influenza Report*. Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W. Flying Publisher, Wuppertal. <http://www.influenzareport.com/ir/virol.htm>.
- Halgren, T. (1999). MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J. Comput. Chem.*, 20, 720-729.
- Hou, T., Wang, J., Zhang, W., & Xu, X., (2007). ADME evaluation in drug Discovery. 6. can oral bioavailability in humans be effectively predicted by simple molecular property-based rules?. *J. Chem. Inf. Model.*, 47, 460-463.
- 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.
- He, X., Zhou, J., Bartlam, M., *et al.* (2008). Crystal structure of the *polymerase* PA(C)-PB1(N) complex from an avian influenza H5N1 virus. *Nature*, 454, 1123-1126.
- 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.

- Kitchen, D.B, Decornez H, Furr J.R. & Bajorath J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews. Drug discovery*, 3(11), 935-49.
- 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.
- Leach, A.R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications*.
- Lehninger. (2004). *Biochemistry 4 Edition*. Worth Publishers Inc.: New York.
- Lengauer, T & Rarey M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 6(3), 402-406.
- Lew, W., Chen, X. & Kim, C.U. (2000). Discovery and development of GS 4104 (oseltamivir): an orally active influenza neuraminidase inhibitor. *Curr. Med. Chem.*, 7(6), 663-672.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W. & Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 46(1-3), 3-26.
- 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.
- Marti-Renom, M.A., Stuart A.C., Fiser, A., Sanchez, R., Melo F. & Sali A. (2000). Comparative protein structure modeling of genes and genomes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 29, 291-325.
- Mazur, P., Magdziarz, T.A., Bak, Chilmönczyk, Z., Guttman, T.K., Krzemińska, I.M., Skupińska, K. & Polanski, J. (2009). Does molecular docking reveal alternative chemopreventive mechanism of activation of oxidoreductase by sulforaphane isothiocyanates?. *J. Mol. Model.*, 1-8.
- McCarthy, D.J. (2009). Challenges of fragment screening. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 23, 449-451.
- Michaelis, M., Doerr, H.W. & Cinatl, J. (2009). An influenza A H1N1 virus revival-pandemic H1N1/09 virus. *Infection*, 5, 381-389.
- Molecular Operating Environment (MOE 2008.10) CCG Inc 1255 University St., Suite 1600, Montreal, Quebec, Canada H3B 3X3, <http://www.chemcomp.com/>.

- Moscona, A. (2005). Drug Therapy Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1363-1673.
- Nakazawa, M., Kadowaki, S.E. & Watanabe, I., *et al.* (2008). PA subunit of RNA polymerase as a promising target for anti-influenza virus agents. *Antiviral Res*, , 78, 194-201
- Neumann, G., Brownlee, G.G., Fodor, E. & Kawaoka, Y. (2004). Orthomyxovirus replication, transcription, and polyadenylation. *Curr Top Microbiol Immunol*, 283, 121-143.
- Nguyen, J.T., Hoopes, J.D., *et al.* (2010). Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro. *PlosOne*, 5(2), 1-12.
- 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.
- Obayashi, E., Yoshida, H., Kawai F., *et al.* (2008). The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase. *Nature*, 454, 1127-1131.
- Ogawa, H., Nakanoc, M., Watanabe, H., Starikov, E.B., Rothstein S.M. & Tanaka, S. (2008). Molecular dynamicss simulation study on the structural stabilities of polyglutamine peptides. *Computational Biology and Chemistry*, 32, 102-110.
- Padron, J.A., Carrasco, R. & Pellon, R.F. (2002). Molecular descriptor based on a molar refractivity partition using Randic-type graph-theoretical invariant. *J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, 5(3), 258-266.
- Perez, D.R. & Donis, R.O. (2001). Functional analysis of PA binding by influenza A virus PB1: effects on polymerase activity and viral infectivity. *J. Virol.*, 75, 8127-8136.
- Rungrotmongkol, T, *et al.* (2009). Susceptibility of antiviral drugs against 2009 influenza A (H1N1) virus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 385, 390-394.
- Schlick, T. (1996). "Pursuing Laplace's Vision on Modern Computers". in J. P. Mesirov, K. Schulten and D. W. Sumners. *Mathematical Applications to Biomolecular Structure and Dynamicss*, IMA Volumes in Mathematics and Its Applications. 82. New York: Springer-Verlag. 218-247.
- Sehgal, A. (2006). *New Application in Discovery, Manufacturing, and Therapeutics*. Tracy Beaudoin.

- Sharma, *et al.* (2009). High temperature unfolding of *Bacillus anthracis* amidase-03 by molecular dynamics simulations. *Bioinformation*, 3(10), 430-434.
- Shigeta, S., Mori, S., *et al.* (1997). Synergistic anti-influenza virus a (H1N1) activities of pm-523 (polyoxometalate) and ribavirin in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(7), 1423-1427.
- Singh, H., Marla, S.S. & Agarwal, M. (2007). Docking studies of tau protein. *IJCS*, 33,1-7.
- 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.
- Tahir, I., Faiz, E.M., *et al.* (2005). *Analisis sifat fotosensitivitas senyawa antibakteri turunan flurokuinolon berdasarkan data transisi elektronik dan selisih energy orbital homo-lumo*. Departemen Kimia, fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Gajah Mada.
- Taubenberger, J.K. & Morens, D.M. (2006). 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infect. Dis.*, 12, 15-22.
- Teodoro, M.L., Phillips, G.N. & Kavraki, L.E. (2001). Molecular docking: a problem with thousands of degrees of freedom. <http://phillipslab.biochem.wisc.edu/pdfs/108docking.pdf>.
- Tomassini J.E. (1996). Expression, purification, and characterization of orthomyxovirus: influenza transcriptase. *Methods Enzymol*, 275, 90-99.
- Tomassini, J, Selnick, H, Davies, M.E, *et al.* (1994). Inhibition of cap (m7GpppXm)-dependent endonuclease of influenza virus by 4-substituted 2,4-dioxobutanoic acid compounds. *Antimicrob Agents Chemother*, 38, 2827-2837.
- Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.Y., Smith, B.R., Ward, K.W.,Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 45, 2615-2623.
- Wang, B., Siahaan, T., & Soltero, R.A. (2005). *Drug Delivery Principles and Applications*. John Wiley & Sons, Inc. Publication: United States of America.

- Wang, Y.T., Chan, C.H., Su, Z.Y. & Chen, C.L. (2010). Homology modelling, docking, and molecular dynamics reveal HR1039 as a potent inhibitor of 2009 A(H1N1) influenza neuraminidase. *Biophysical Chemistry*, 147, 74-80.
- Wichapong, K., Somsak P, *et al.* (2009). *Homology modelling and molecular dynamics simulations of dengue virus NS2B/NS3 protease: insight into molecular interaction*, doi:10.1002/jmr.977.
- Wildman, S.A. & Crippen, G.M. (2003). Validation of DAPPER for 3D QSAR: on formational search and chirality metric. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 43, 629-36.
- 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.
- YingFang, L., ZhiYong, L., Bartlam, M. & ZiHe, R. (2009). Structure-function studies of the influenza virus RNA polymerase PA subunit. *Sci. China Ser C-life Sci.*, 52(5), 450-458.
- Yin, Z. & Sejal, J. P. (2005). Peptide inhibitors of dengue virus NS3 protease. Part 2: SARS study of tetrapeptide aldehyde inhibitors. *Bioorganics & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 40-43.
- Zuo, Zhili. *et al.* (2009). Mechanism of NS2B-Mediated Activation of NS3pro in Dengue Virus: Molecular Dynamics Simulations and Bioassays. *Journal of Virology*, doi:10.1128/JVI.01325-08.

Lampiran 1. Bagan alir penelitian



Lampiran 2. Contoh *sequence enzim polymerase A*

gi|229783389|gb|ACQ84464|/Human/PA/H1N1/3/USA/2009/04/26/ polymerase PA[Influenza A Virus (A/New York/1669/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSFGTEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME LRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|294544411|gb|ADF10046|/Human/PA/H1N1/3/Canada/2009/08/24/ polymerase PA[Influenza A virus (A/Ontario/10016/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSFGTEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIES EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|282601551|gb|ADA83579|/Human/PA/H1N1/3/Argentina/2009/06/05/ polymerase PA[Influenza A virus (A/Argentina/HNRG13/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSFGTEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

Lampiran 2. Contoh *sequence* enzim *polymerase A* (lanjutan)

gi|291097361|gb|ADD75065|/Human/PA/H1N1/3/Denmark/2009/// *polymerase PA*[Influenza A virus (A/Aarhus/INS82/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGI EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFS TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNSLY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|237681718|gb|ACR10221|/Human/PA/H1N1/3/Germany/2009/// *polymerase PA*[Influenza A virus (A/Hamburg/4/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFS TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME LRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNSLY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|294768577|gb|ADF29925|/Human/PA/H1N1/3/Russia/2009/12/05/ *polymerase PA*[Influenza A virus (A/Yaroslavl/IIV-198/2009(H1N1))]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFS TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVVNF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNSLY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLIVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

Lampiran 2. Contoh *sequence* enzim *polymerase A* (lanjutan)

gi|262235829|gb|ACY39777|/Human/PA/H1N1/3/Japan/2009/06/15/ *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Aichi/198/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMLDALKL TIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKMN
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|282555887|gb|ADA83047|/Human/PA/H1N1/3/Kazakhstan/2009/// *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Almati/01/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMLDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKMN
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|239586251|gb|ACR83537|/Human/PA/H1N1/3/China/2009/05/29/ *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Guangdong/03/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMLDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKMN
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLQSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```


Lampiran 2. Contoh *sequence* enzim *polymerase A* (lanjutan)

gi|290012535|gb|ADD21871|/Human/PA/H1N1/3/Australia/2009/07/16/ *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Australia/1/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|290320834|gb|ADD24011|/Human/PA/H1N1/3/Australia/2009/07/20/ *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Australia/11/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIIELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

gi|262332092|gb|ACY46342|/Human/PA/H1N1/3/Singapore/2009/07/04/ *polymerase PA*[*Influenza A virus (A/Singapore/ON901/2009(H1N1))*]

ORIGIN

```
1 MEDFVRQCFN PMIVELAeka MKEYGEDPKI ETNKFAAICT HLEVCFMYSDFHFIDERGES
61 IIVESGDPNA LLKHRFEIIE GRDRIMAWTV VNSICNTTGV EKPKFLPDLY DYKENRFIEI
121 GVTTRREVHIY YLEKANKIKS EKTHIHIFSF TGEEMATKAD YTLDEESRAR IKTRLFTIRQ
181 EMASRSLWDS FRQSERGEET IEKFEITGT MRKLADQSLP PNFSSLENFR AYVDGFEPNG
241 CIEGKLSQMS KEVNAKIEPF LRTTPRPLRL PDGPLCHQRS KFLMDALKL SIEDPSHEGE
301 GIPLYDAIKC MKTFFGWKEP NIVKPHEKGI NPNYLMAWKQ VLAELQDIEN EEKIPRTKNM
361 KRTSQLKVAL GENMAPEKVD FDDCKDVGDL KQYDSDEPEP RSLASWVQNE FNKACELTDS
421 SWIELDEIGE DVAPIEHAS MRRNYFTA EV SHCRATEYIM KGVYINTALL NASCAAMDDF
481 QLIPMISKCR TKEGRRKTNL YGFIKGRSH LRNDTDVNVF VSMEFSLTDP RLEPHKWEKY
541 CVLEIGDMLL RTAIGQVSRP MFLYVRTNGT SKIKMKWGME MRRCLLSLQ QIESMIEAES
601 SVKEKDMTKE FFENKSETWP IGESPRGVEE GSIGKVCRTL LAKSVFNLSY ASPQLEGFSA
661 ESRKLLLVQ ALRDNLEPGT FDLGGLYEAI EECLINDPWV LLNASWFNSF LTHALK
```

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment*

SeqA Name	Len(aa)	SeqB Name	Len(aa)	Score
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	2 gi 255689199 gb ACU29978.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	3 gi 255689235 gb ACU29998.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	4 gi 281427413 gb ADA69301.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	5 gi 237651459 gb ACR08609.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	6 gi 257786717 gb ACV67035.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	7 gi 258578600 gb ACV82235.1	716	93
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	8 gi 262331660 gb ACY46102.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	9 gi 262331732 gb ACY46142.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	10 gi 262332002 gb ACY46292.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	11 gi 262118912 gb ACY26201.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	12 gi 262118894 gb ACY26191.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	13 gi 288541822 gb ADC45768.1	716	93
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	14 gi 238627950 gb ACR49320.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	15 gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	16 gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	17 gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	18 gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	19 gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	20 gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	21 gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	22 gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	23 gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	24 gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	25 gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	26 gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	27 gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	28 gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	29 gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	30 gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	31 gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	32 gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	33 gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	34 gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	35 gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	36 gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	37 gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	38 gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	39 gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	40 gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	41 gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	42 gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	43 gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	44 gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	45 gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	46 gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	47 gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	48 gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	49 gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	50 gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	51 gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	52 gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
1 gi 237651256 gb ACR08502.1	716	53 gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
1	gi 237651256 gb ACR08502.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	94
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
2	gi 255689199 gb ACU29978.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	94
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
3	gi 255689235 gb ACU29998.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	94
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
4	gi 281427413 gb ADA69301.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	94
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
5	gi 237651459 gb ACR08609.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	93
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	93
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
6	gi 257786717 gb ACV67035.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	99
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	94

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	93
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	94
7	gi 258578600 gb ACV82235.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	94
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
8	gi 262331660 gb ACY46102.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
9	gi 262331732 gb ACY46142.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
10	gi 262332002 gb ACY46292.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
11	gi 262118912 gb ACY26201.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	94
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
12	gi 262118894 gb ACY26191.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	93
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	94
13	gi 288541822 gb ADC45768.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	94

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
14	gi 238627950 gb ACR49320.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
15	gi 239949902 gb ACS36634.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
16	gi 238651148 gb ACR54050.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
17	gi 238695653 gb ACR54963.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
18	gi 238695707 gb ACR54993.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
19	gi 262235775 gb ACY39746.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
20	gi 262235777 gb ACY39747.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
21	gi 262235781 gb ACY39749.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
22	gi 251831378 gb ACT21571.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
23	gi 285880914 gb ADC39004.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	98
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
24	gi 238568476 gb ACR46661.1	695	26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
25	gi 238568505 gb ACR46670.1	705	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
26	gi 282167280 gb ADA81209.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
27	gi 255103451 gb ACU00931.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
28	gi 255103469 gb ACU00941.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
29	gi 255103487 gb ACU00951.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	100
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
30	gi 257127040 gb ACV41990.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
31	gi 257127058 gb ACV42000.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
32	gi 253584531 gb ACT33103.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
33	gi 253828446 gb ACT36504.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
34	gi 254355250 gb ACT66144.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
35	gi 269122757 gb ACZ27817.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	100
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	100
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	100
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	100

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
36	gi 258589188 gb ACV82596.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	100
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	100
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
37	gi 237689549 gb ACR15612.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
38	gi 238632803 gb ACR50985.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
39	gi 242276328 gb ACS91407.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	100
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
40	gi 242276326 gb ACS91406.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	100
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	100
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	100
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
41	gi 239586227 gb ACR83524.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
42	gi 240256507 gb ACS50083.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
43	gi 254355268 gb ACT66154.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
44	gi 270358960 gb ACZ81631.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
45	gi 270358978 gb ACZ81641.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	100
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	100
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
46	gi 255734859 gb ACU31123.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
47	gi 284451562 gb ADB89378.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
48	gi 273686282 gb ACZ98385.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
49	gi 284451292 gb ADB89228.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
50	gi 255735056 gb ACU31234.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
51	gi 255735054 gb ACU31233.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	100
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
52	gi 255735044 gb ACU31228.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	100
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
53	gi 237511890 gb ACQ99660.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	99
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
54	gi 237511888 gb ACQ99659.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
55	gi 237511884 gb ACQ99657.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
56	gi 265692183 gb ACY77642.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	99
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
57	gi 265692504 gb ACY77682.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
58	gi 265692821 gb ACY77722.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	99

Lampiran 3. Hasil *multiple sequence alignment* (lanjutan)

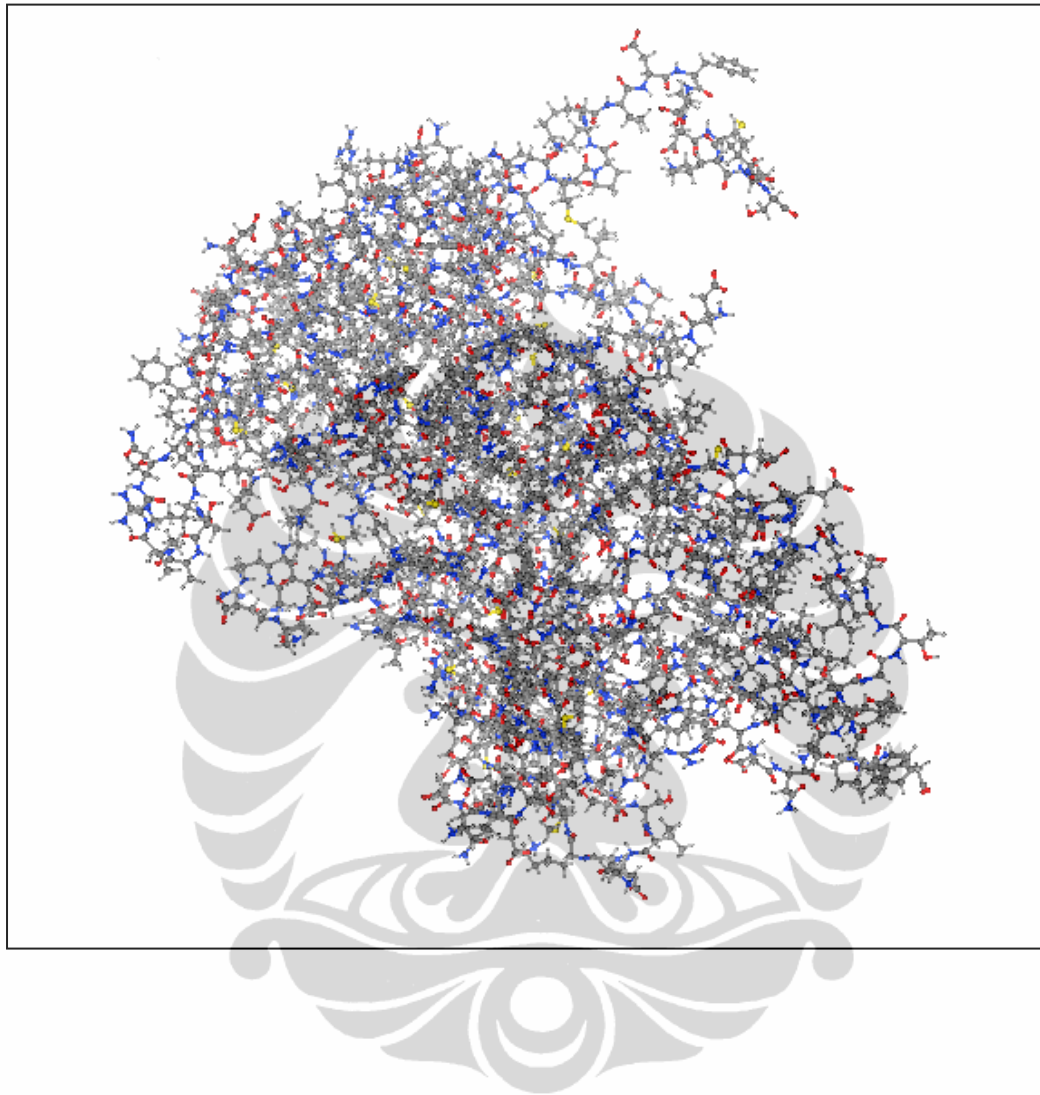
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
59	gi 239912218 gb ACS34672.1	696	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	100
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
60	gi 284466043 gb ADB89718.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	100
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
61	gi 284465897 gb ADB89708.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	100
62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
62	gi 284461879 gb ADB89698.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	100
63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
63	gi 255689500 gb ACU30072.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	99
64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	100
64	gi 265691487 gb ACY77553.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100
65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	99
65	gi 265691636 gb ACY77572.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	99
66	gi 282601551 gb ADA83579.1	716	67	gi 282601625 gb ADA83621.1	716	100

=====
=====

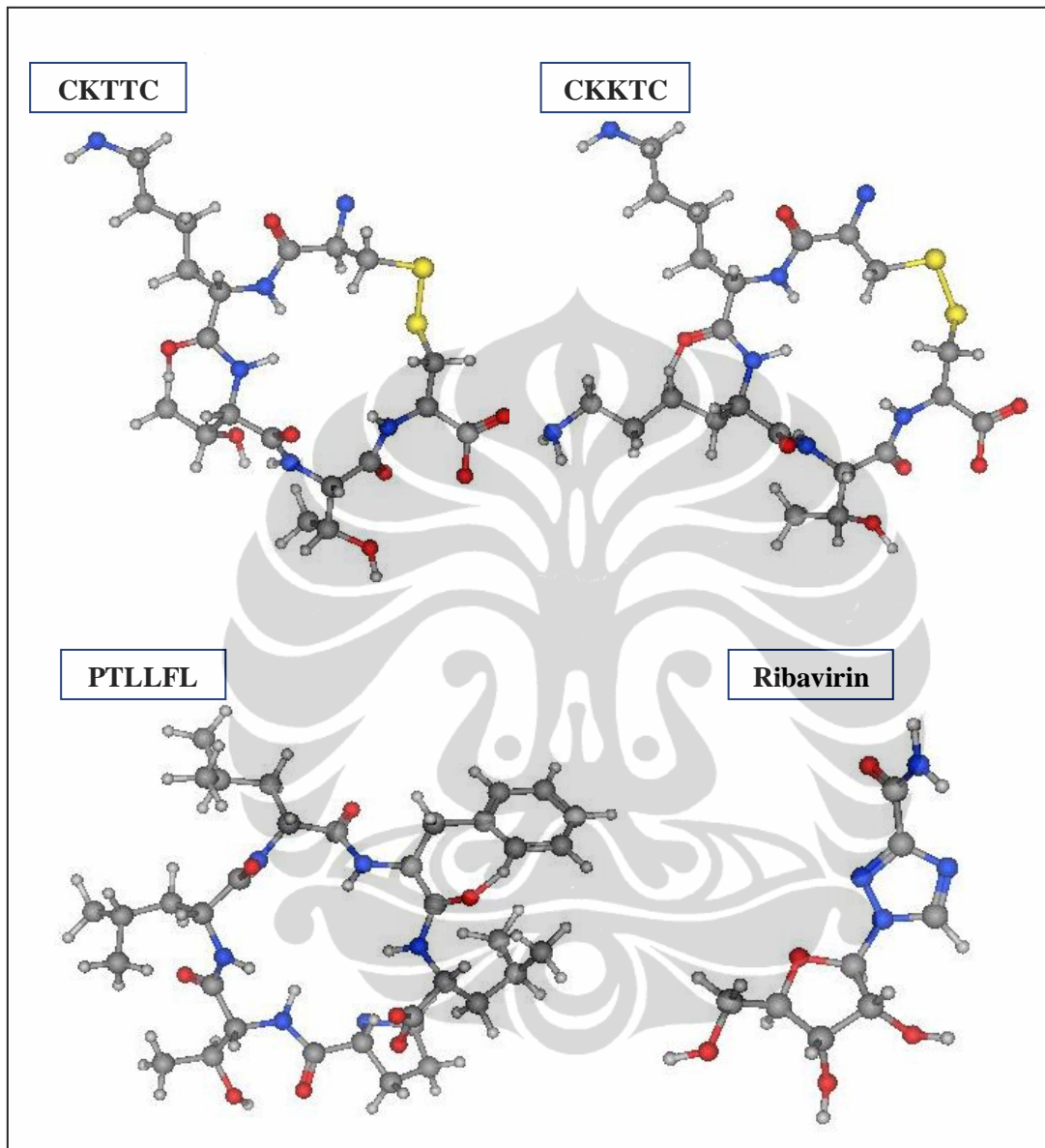
Lampiran 4. Struktur dan official codes asam amino

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Arginine (Arg / R)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Glutamine (Gln / Q)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>Phenylalanine (Phe / F)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Tyrosine (Tyr / Y)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 \end{array}$ <p>Tryptophan (Trp, W)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Lysine (Lys / K)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>Glycine (Gly / G)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Alanine (Ala / A)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2 \end{array}$ <p>Histidine (His / H)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Serine (Ser / S)</p>
$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \end{array}$ <p>Proline (Pro / P)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Glutamic Acid (Glu / E)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Aspartic Acid (Asp / D)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Threonine (Thr / T)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$ <p>Cysteine (Cys / C)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Methionine (Met / M)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Leucine (Leu / L)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Asparagine (Asn / N)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{HC} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Isoleucine (Ile / I)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O}^- \end{array} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Valine (Val / V)</p>

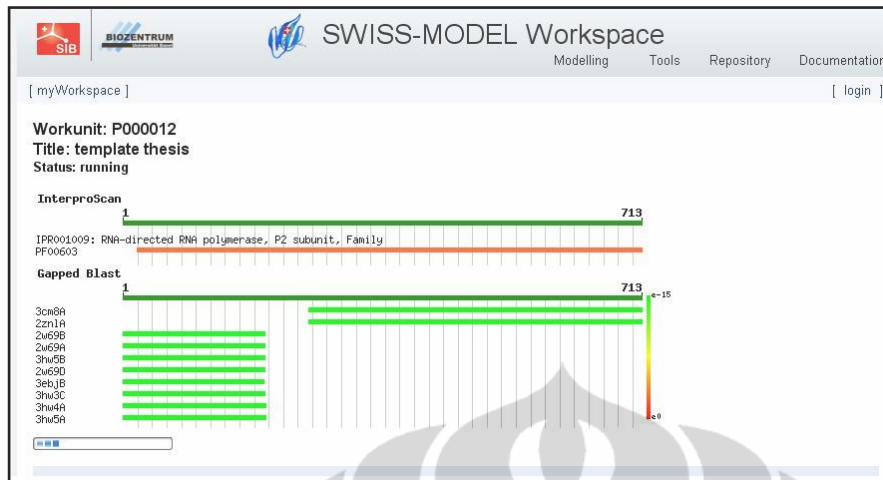
Lampiran 5. Struktur enzim PA_C-PB1_N hasil optimasi geometri dan minimisasi energi



Lampiran 6. Struktur tiga dimensi ligan hasil optimasi geometri dan minimisasi energi



Lampiran 7. Identifikasi *template* SWISS-MODEL



Sequences producing significant alignments:	Score (bits)	E Value
ExpDB 3cm8A 2.899 A RNA polymerase subunit structure from virus	844	0.0
ExpDB 2zn1A 2.3 Crystal structure of PAPER1 complex form influenz...	814	0.0
ExpDB 2w69B 2.05 INFLUENZA POLYMERASE FRAGMENT	374	e-104
ExpDB 2w69A 2.05 INFLUENZA POLYMERASE FRAGMENT	362	e-100
ExpDB 3hw5B 1.81 crystal structure of avian influenza virus PA_N...	343	2e-94
ExpDB 2w69D 2.05 INFLUENZA POLYMERASE FRAGMENT	342	4e-94
ExpDB 3ebjB 2.2 Crystal structure of an avian influenza virus pr...	334	1e-91
ExpDB 3hw3C 1.9 The crystal structure of avian influenza virus P...	331	9e-91
ExpDB 3hw4A 1.9 Crystal structure of avian influenza A virus in ...	331	1e-90
ExpDB 3hw5A 1.81 crystal structure of avian influenza virus PA_N...	328	6e-90

[Display Alignment in DeepView]

Score = 844 bits (2180), Expect = 0.0, Method: Composition-based stats.
Identities = 419/459 (91%), Positives = 430/459 (93%), Gaps = 26/459 (5%)

```

Query: 256 IEPFLRTTPRPLRLPDGPLCHQRSKFLLLMDALKLSIEDPSHEGEGIPLYDAIKCMKTFFG 315
IEPFL+ITPRPLRLPDGP C QRSKFLLLMDALKLSIE IPLYDAIKCMKTFFG
Sbjct: 1 IEPFLKTTTPRPLRLPDGPPCSQRSKFLLLMDALKLSIE-----IPLYDAIKCMKTFFG 52

Query: 316 WKEPNIVKPEKGINPNYLMAWKQVLAELQDIENEKIIPRTKMKRSTQLKQWALGENMAP 375
WKEPNIVKPEKGINPNYL+AWKQVLAELQDIENEKIIP+TKNM+TSQLKQWALGENMAP
Sbjct: 53 WKEPNIVKPEKGINPNYLLAWKQVLAELQDIENEKIIPKTKMKRSTQLKQWALGENMAP 112

Query: 376 EKVDFDDCKDVGDLKQYDSDEPEPRSLASWVQNEFNKACELDSSWIELDEIGEDVAPIE 435
EKVDF+DCKDV EP+PRSLASW+Q+EFNKACELDSSWIELDEI
Sbjct: 113 EKVDFEDCKDV-----SEPKPRSLASWVQNEFNKACELDSSWIELDEI----- 156

Query: 436 HIAMRRNYFTAEVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFLIPMISKCRTEGRR 495
IASMRRNYFTAEVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFLIPMISKCRTEGRR
Sbjct: 157 -IASMRRNYFTAEVSHCRATEYIMKGVYINTALLNASCAAMDDFLIPMISKCRTEGRR 215

Query: 496 KTNLYGFIIKGRSHLRNDTDVNVFVSMFSLDPRLEPHKWEKYCVLEIGDMLLRTAIGQ 555
KTNLYGFIIKGRSHLRNDTDVNVFVSMFSLDPRLEPHKWEKYCVLEIGDMLLRTAIGQ
Sbjct: 216 KTNLYGFIIKGRSHLRNDTDVNVFVSMFSLDPRLEPHKWEKYCVLEIGDMLLRTAIGQ 275

Query: 556 VSRPMFLYVRTNGTSKIKMKWGME-RRCLLQSLQIESMIEAESSVKEKDMTKEFFENKS 614
VSRPMFLYVRTNGTSKIKMKWGME RRCLLQSLQIESMIEAESSVKEKDMTKEFFENKS
Sbjct: 276 VSRPMFLYVRTNGTSKIKMKWGME-MRRCLLQSLQIESMIEAESSVKEKDMTKEFFENKS 335

Query: 615 ETWPIGESPRGVEEGSIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPLEGFSAESRKLILLIVQALRDNL 674
ETWPIGESP+G+EEGSGIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPLEGFSAESRKLILLIVQALRDNL
Sbjct: 336 ETWPIGESPRGVEEGSIGKVCRTLLAKSVFNLSYASPLEGFSAESRKLILLIVQALRDNL 395

Query: 675 EPGTFDLGGLYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHAL 713
EPGTFDLGGLYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHAL
Sbjct: 396 EPGTFDLGGLYEAIEECLINDPWVLLNASWFNSFLTHAL 434
    
```

Lampiran 8. Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis

MMM	MDM	VMM	MDP	MVL	MNK	MPQ	MLD	MFD
MMD	MVM	NMM	MDT	MVF	MNA	MPG	MLV	MFV
MMV	MNM	PMM	MDL	MVK	MNQ	MTD	MLN	MFN
MMN	MPM	TMM	MDF	MVA	MNG	MTV	MLP	MFP
MMP	MTM	LMM	MDK	MVQ	MPD	MTN	MLT	MFT
MMT	MLM	FMM	MDA	MVG	MPV	MTP	MLF	MFL
MML	MFM	KMM	MDQ	MND	MPN	MTL	MLK	MFK
MMF	MKM	AMM	MDG	MNV	MPT	MTF	MLA	MFA
MMK	MAM	QMM	MVD	MNP	MPL	MTK	MLQ	MFQ
MMA	MQM	GMM	MVN	MNT	MPF	MTA	MLG	MFG
MMQ	MGM	MDV	MVP	MNL	MPK	MTQ	MKD	MAD
MMG	DMM	MDN	MVT	MNF	MPA	MTG	MKV	MAV
MQD	MGD	MKN	MAN	MQT	MGT	MQF	MGF	MQA
MQV	MGV	MKP	MAP	MQL	MGL	MQK	MGK	MQG
MKT	MAT	MGA	NMD	PMD	TMD	LMD	FMD	KMD
MKL	MAL	MGQ	NMV	PMV	TMV	LMV	FMV	KMV
MKF	MAF	NDM	NMP	PMN	TMN	LMN	FMN	KMN
MKA	MAK	NVM	NMT	PMT	TMP	LMP	FMP	KMP
MKQ	MAQ	NPM	NML	PML	TML	LMT	FMT	KMT
MKG	MAG	NMT	NMF	PMF	TMF	LMF	FML	KML
DMV	VMD	NLM	NMK	PMK	TMK	LMK	FMK	KMF
DMN	VMN	NFM	NMA	PMA	TMA	LMA	FMA	KMA
DMP	VMP	NKM	NMQ	PMQ	TMQ	LMQ	FMQ	KMQ
DMT	VMT	NAM	NMG	PMG	TMG	LMG	FMG	KMG
DML	VML	NQM	PDM	AMD	QMD	GMD	DVM	VDM
DMF	VMF	NGM	PVM	AMV	QMV	GMV	DNM	VNM
DMK	VMK	TDM	PNM	AMN	QMN	GMN	DPM	VPM
DMA	VMA	TVM	PTM	AMP	QMP	GMP	DTM	VTM
DMQ	VMQ	TNM	PLM	AMT	QMT	GMT	DLM	VLM
DMG	VMG	TPM	PFM	AML	QML	GML	DFM	VFM
TQM	LDM	TLM	PKM	AMF	QMF	GMF	DKM	VKM
TGM	LVM	TFM	PAM	AMK	QMK	GMK	DAM	VAM
FDM	LNM	TKM	PQM	AMQ	QMA	GMA	DQM	VQM
FVM	LPM	TAM	PGM	AMG	QMG	GMQ	DGM	VGM
FNM	LTM	KDM	ADM	QDM	GDM	AKM	QKM	GKM
FPM	LFM	KVM	AVM	QVM	GVM	AQM	QAM	GAM
FTM	LKM	KNM	ANM	QNM	GNM	AGM	QGM	GQM
FLM	LAM	KPM	APM	QPM	GPM	KAM	FQM	QFM
FLM	LQM	KTM	ATM	QTM	GTM	KQM	FGM	GFM
FAM	LGM	KLM	ALM	QLM	GLM	KGM	KFM	AFM
DDD	DMD	MDD	DVN	DNV	DPV	DTV	DLV	DFV

Lampiran 8. Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis (lanjutan)

DDM	DVD	VDD	DVP	DNP	DPN	DTN	DLN	DFN
DDV	DND	NDD	DVT	DNT	DPT	DTP	DLP	DFP
DDN	DPD	PDD	DVL	DNL	DPL	DTL	DLT	DFT
DDP	DTD	TDD	DVF	DNF	DPF	DTF	DLF	DFL
DDT	DLD	LDD	DVK	DNK	DPK	DTK	DLK	DFK
DDL	DFD	FDD	DVA	DNA	DPA	DTA	DLA	DFA
DDF	DKD	KDD	DVQ	DNQ	DPQ	DTQ	DLQ	DFQ
DDK	DAD	ADD	DVG	DNG	DPG	DTG	DLG	DFG
DDA	DQD	QDD	DKV	DAV	DQV	DGV	DQT	DGT
DDQ	DGD	GDD	DKN	DAN	DQN	DGN	DKL	DAL
DDG	DKT	DAT	DKP	DAP	DQP	DGP	DQL	DGL
VDN	NDV	PDV	TDV	LDV	FDV	KDV	ADV	QDV
VDP	NDP	PDN	TDN	LDN	FDN	KDN	ADN	QDN
VDT	NDT	PDT	TDP	LDP	FDP	KDP	ADP	QDP
VDL	NDL	PDL	TDL	LDT	FDT	KDT	ADT	QDT
VDF	NDF	PDF	TDF	LDF	FDL	KDL	ADL	QDL
VDK	NDK	PDK	TDK	LDK	FDK	KDF	ADF	QDF
VDA	NDA	PDA	TDA	LDA	FDA	KDA	ADK	QDK
VDQ	NDQ	PDQ	TDQ	LDQ	FDQ	KDQ	ADQ	QDA
VDG	NDG	PDG	TDG	LDG	FDG	KDG	ADG	QDG
DKF	DAF	DQF	VND	NVD	PVD	TVD	LVD	FVD
DKA	DAK	DQK	VPD	NPD	PND	TND	LND	FND
DKQ	DAQ	DQA	VTD	NTD	PTD	TPD	LPD	FPD
DKG	DAG	DQG	VLD	NLD	PLD	TLD	LTD	FTD
GDV	DGF	KVD	VFD	NFD	PFD	TFD	LFD	FLD
GDN	DGK	KND	VKD	NKD	PKD	TKD	LKD	FKD
GDP	DGA	KPD	VAD	NAD	PAD	TAD	LAD	FAS
GDT	DGQ	KTD	VQD	NQD	PQD	TQD	LQD	FQD
GDL	AVD	KLD	VGD	NGD	PGD	TDG	LGD	FGD
GDF	AND	KFD	AFD	QVD	QLD	QGD	GTD	GAD
GDK	APD	KAD	AKD	QND	QFD	GVD	GLD	GQD
GDA	ATD	KQD	AQD	QPD	QKD	GND	GFD	VVV
GDQ	ALD	KGD	AGD	QTD	QAD	GPD	GKD	VVM
VVD	VMV	MVV	VNP	VPN	VTN	VLN	VFN	VKN
VVN	VDV	DVV	VNT	VPT	VTP	VLP	VFP	VKP
VVP	VNV	NVV	VNL	VPL	VTL	VLT	VFT	VKT
VVT	VPV	PVV	VNF	VPF	VTF	VLF	VFL	VKL
VVL	VTV	TVV	VNK	VPK	VTK	VLK	VFK	VKF
VVF	VLV	LVV	VNA	VPA	VTA	VLA	VFA	VKA
VVK	VFV	FVV	VNQ	VPQ	VTQ	VLQ	VFQ	VKQ
VVA	VKV	KVV	VNG	VPG	VTG	VLG	VFG	VKG

Lampiran 8. Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis (lanjutan)

VVQ	VAV	AVV	NVP	PVN	TVN	LVN	FVN	KVN
VVG	VQV	QVV	NVT	PVT	TVP	LVP	FVP	KVP
VAN	VGW	GVV	NVL	PVL	TVL	LVT	FVT	KVT
VAP	VQN	VGN	NVF	PVF	TVF	LVF	FVL	KVL
VAT	VQP	VGP	NVK	PVK	TVK	LVK	FVK	KVF
VAL	VQT	VGT	NVA	PVA	TVA	LVA	FVA	KVA
VAF	VQL	VGL	NVQ	PVQ	TVQ	LVQ	FVQ	KVQ
VAK	VQF	VGF	NVG	PVG	TVG	LVG	FVG	KVG
VAQ	VQK	VGK	AVN	QVN	GVN	TNV	LVN	FNV
VAG	VQA	VGA	AVP	QVP	GVP	TPV	LPV	FPV
NPV	VQG	VGQ	AVT	QVT	GVT	TLV	LTV	FTV
NTV	PNV	KNV	AVL	QVL	GVL	TFV	LFV	FLV
NLV	PTV	KPV	AVF	QVF	GVF	TKV	LKV	FLV
NFV	PLV	KTV	AVK	QVK	GVK	TAV	LAV	FAV
NKV	PFV	KLW	AVQ	QVA	GVA	TQV	LQV	FQV
NAV	PKV	KFV	AVG	QVG	GVQ	TGV	LGV	FGV
NQV	PAV	PGV	KAV	ANV	ALV	KGW	ATV	AKV
NGV	PQV	KQV	APV	AFV	AQV	AGV	QNV	QPV
QTV	GNV	NNN	NMN	MNN	NPT	NTP	NLP	NFP
QLV	GPV	NNM	NDN	DNN	NPL	NTL	NLT	NFT
QFV	GTV	NND	NVN	VNN	NPF	NTF	NLF	NFL
QKV	GLV	NNV	NPN	PNN	NPK	NTK	NLK	NFK
QAV	GFV	NNP	NTN	TNN	NPA	NTA	NLA	NFA
QGV	GKV	NNT	NLN	LNN	NPQ	NTQ	NLQ	NFQ
GQV	GAV	NNL	NFN	FNN	NPG	NTG	NLG	NFG
NKP	PNT	NNF	NKN	KNN	NAP	NQP	NGP	TNP
NKT	PNL	NNK	NAN	ANN	NAT	NQT	NGT	TNL
NKL	PNF	NNA	NQN	QNN	NAL	NQL	NGL	TNF
NKF	PNK	NNQ	NGN	GNN	NAF	NQF	NGF	TNK
NKA	PNA	NNG	LNP	FNP	NAK	NQK	NGK	TNA
NKQ	PNQ	LNK	LNT	FNT	NAQ	NQA	NGA	TNQ
NKG	PNG	LNA	LNF	FNL	NAG	NQG	NGQ	TNG
LNQ	FNK	FNQ	GNP	PFN	TAN	LGN	KTN	AFN
LNG	FNA	FNG	GNT	PKN	TQN	FPN	KLN	AKN
KNP	ANP	QNP	GNL	PAN	TGN	FTN	KFN	AQN
KNT	ANT	QNT	GNF	PQN	LPN	FLN	KAN	AGN
KNL	ANL	QNL	GNK	PGN	LTN	FKN	KQN	QPN
KNF	ANF	QNF	GNA	TPN	LFN	FAN	KGW	QTN
KNA	ANK	QNK	GNQ	TLN	LKN	FQN	APN	QLN
KNQ	ANQ	QNA	PTN	TFN	LAN	FGN	ATN	QFN
KNG	ANG	QNG	PLN	TKN	LQN	KPM	ALN	QKN

Lampiran 8. Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis (lanjutan)

QAN	GPN	GLN	GKN	GQN	PFT	PKT	PAT	PQT
QGN	GTN	GFN	GAN	PLT	PFL	PKL	PAL	PQL
PPP	PMP	MPP	PTL	PLF	PFK	PKF	PAF	PQF
PPM	PDP	DPP	PTF	PLK	PFA	PKA	PAK	PQK
PPD	PVP	VPP	PTK	PLA	PFQ	PKQ	PAQ	PQA
PPV	PNP	NPP	PTA	PLQ	PFG	PKG	PAG	PQG
PPN	PTP	TPP	PTQ	PLG	FPT	KPT	APT	QPT
PPT	PLP	LPP	PTG	LPT	FPL	KPL	APL	QPL
PPL	PFP	FPP	PGT	LPF	FPK	KPF	APF	QPF
PPF	PKP	KPP	PGL	LPK	FPA	KPA	APK	QPK
PPK	PAP	APP	PGF	LPA	FPQ	KPQ	APQ	QPA
PPA	PQP	QPP	PGK	LPQ	FPG	KPG	APG	QPG
PPQ	PGP	GPP	PGA	LPG	KTP	ATP	QTP	GFP
PPG	GPT	GTP	PGQ	GLP	KLP	ALP	QLP	GKP
TPL	GPL	TLP	LTP	FTP	KFP	AFP	QFP	GAP
TPF	GPF	TFP	LFP	FLP	KAP	AKP	QKP	GQP
TPK	GPK	TKP	LKP	FKP	KQP	AQP	QAP	TPG
TPA	GPA	TAP	LAP	FAP	KGP	AGP	QGP	FGP
TPQ	GPQ	TQP	LQP	FQP	TGP	LGP	TGL	GTL
TTT	TMT	MTT	TLF	TKL	TAL	TQL	TGF	GTF
TTM	TDT	DTT	TLK	TKF	TAF	TQF	TGK	GTK
TTD	TVT	VTT	TLA	TKA	TAK	TQK	TGA	GTA
TTV	TNT	NTT	TLQ	TKQ	TAQ	TQA	TGQ	GTQ
TTN	TPT	PTT	TLG	TKG	TAG	TQG	LFT	FLT
TTP	TLT	LTT	TFL	LTF	FTL	KTL	ATL	QTL
TTL	TFT	FTT	TFK	LTK	FTK	KTF	ATF	QTF
TTF	TKT	KTT	TFA	LTA	FTA	KTA	ATK	QTK
TTK	TAT	ATT	TFQ	LTQ	FTQ	KTQ	ATQ	QTA
TTA	TQT	QTT	TFG	LTG	FTG	KTG	ATG	QTG
TTQ	TGT	GTT	KLT	ALT	QLT	GLT	LKT	FKT
TTG	LAT	FAT	KAT	AKT	QKT	GKT	QFT	GFT
LGT	LQT	FQT	KQT	AQT	QAT	GAT	KFT	AFT
FGT	KGT	AGT	QGT	GQT	LAF	LQF	LGF	GLF
LLL	LML	MLL	LFK	LKF	LAK	LQK	LGK	GLK
LLM	LDL	DLL	LFA	LKA	LAQ	LQA	LGA	GLA
LLD	LVL	VLL	LFQ	LKQ	LAG	LQG	LGQ	GLQ
LLV	LNL	NLL	LFG	LKG	ALF	QLF	QFL	GFL
LLN	LPL	PLL	FLK	KLF	ALK	QLK	QKL	GKL
LLP	LTL	TLL	FLA	KLA	ALQ	QLA	QAL	GAL
LLT	LFL	FLL	FLQ	KLQ	ALG	QLG	QGL	GQL
LLF	LKL	KLL	FLG	KLG	GFK	FKL	KFL	AFL

Lampiran 8. Kombinasi penyusunan ligan peptida siklis (lanjutan)

LLK	LAL	ALL	FKA	FAK	FQK	FAL	KAL	AKL
LLA	LQL	QLL	FKQ	FAQ	FQA	FQL	KQL	AQL
LLQ	LGL	GLL	FKG	FAG	FQG	FGL	KGL	AGL
LLG	FMF	MFF	KFA	AFK	QFK	FGK	GFA	GKF
FFF	FDL	DLF	KFL	FLQ	QFL	FDL	GLF	FLQ
FFM	FVF	VFF	KFG	AFG	QFG	FGQ	QKF	GQF
FFD	FNF	NFF	KAF	AKF	QAF	KAQ	KQA	KGA
FFV	FPF	PFF	KQF	AQF	QGF	KAG	KQG	KGQ
FFN	FTF	TFF	KGF	AGF	MKK	AKQ	QKA	GKA
FFP	FLF	LFF	KKK	KMK	DKK	AKG	QKG	GKQ
FFT	FKF	KFF	KKM	KDK	VKK	AQK	QAK	GAK
FFL	FAF	AFF	KKD	KVK	NKK	AGK	QGK	GQK
FFK	FQF	QFF	KKV	KNK	PKK	KKL	KFK	AKK
FFA	FGF	GFF	KKN	KPK	TKK	KKF	KAK	QKK
FFQ	KKQ	KGK	KKP	KTK	LKK	KKA	KQK	GKK
FFG	KKG	AAA	KKT	KLK	FKK	AQG	AGQ	QAG
AAM	AMA	MAA	QGA	GQA	GAQ	QQA	QQQ	GQQ
AAD	ADA	DAA	QQQ	QMQ	MQQ	QQG	GMG	MGG
AAV	AVA	VAA	QQM	QDQ	DQQ	GGG	GDG	DGG
AAN	ANA	NAA	QQD	QVQ	VQQ	GGM	GVG	VGG
AAP	APA	PAA	QQV	QNQ	NQQ	GGD	GNG	NGG
AAT	ATA	TAA	QQN	QPQ	PQQ	GGV	GPG	PGG
AAL	ALA	LAA	QQP	QTQ	TQQ	GGN	GTG	TGG
AAF	AFA	FAA	QQT	QLQ	LQQ	GGP	GLG	LGG
AAK	AKA	KAA	QQL	QFQ	FQQ	GGT	GFG	FGG
AAQ	AQA	QAA	QQF	QKQ	KQQ	GGL	GKG	KGG
AAG	AGA	GAA	QQK	QAQ	AQQ	GGF	GAG	AGG
GGK	GQG	QGG	GGA	GGQ				

Lampiran 9. Hasil simulasi *molecular docking*

1728 Ligan

Database Viewer : g:/hasil docking 1728 ulangan 2.mdb							
File Entry Field Compute Display Window Help							
	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	QPV.mol	1404	-34.1060	3.2000	147.7348	6.4714	-34.1060
2	LFD.mol	746	-22.1962	1.8144	-25.2947	-8.7135	-22.1962
3	KKT.mol	635	-21.0760	2.6872	-3.7700	-10.7063	-21.0760
4	KTK.mol	701	-19.5287	4.3829	57.6085	-2.0202	-19.5287
5	FAT.mol	299	-19.2059	3.0262	248.5137	22.1970	-19.2059
6	NFD.mol	1034	-19.1602	3.7240	25.9115	-6.0616	-19.1602
7	VLK.mol	1649	-19.1422	2.2415	21.3847	-7.9155	-19.1422
8	VVF.mol	1719	-19.0711	2.2000	94.1264	6.7896	-19.0711
9	PLL.mol	354	-19.0402	3.4000	55.7320	-1.1008	-19.0402
10	LMD.mol	794	-19.0321	3.8090	-4.5901	-6.0224	-19.0321
11	KFN.mol	608	-18.9460	3.4000	70.0125	-3.2423	-18.9460
12	FMA.mol	361	-18.8898	3.2027	59.5549	0.4844	-18.8898
13	GMN.mol	512	-18.7934	2.8088	5.3547	-5.1159	-18.7934
14	KPT.mol	683	-18.7746	3.8000	191.7476	8.0787	-18.7746
15	MKF.mol	915	-18.7068	3.8346	8.9619	-9.5771	-18.7068
16	VLQ.mol	1654	-18.6884	2.6136	12.2153	-4.9592	-18.6884
17	FFT.mol	323	-18.6624	2.8000	65.0243	-2.2367	-18.6624
18	KFQ.mol	610	-18.6283	3.7865	28.1180	-3.7293	-18.6283
19	KDL.mol	594	-18.4133	3.8000	-11.8611	-10.9846	-18.4133
20	TFM.mol	1471	-18.4073	4.1614	9.1958	-7.5881	-18.4073
21	NMM.mol	1087	-18.3601	3.0029	2.0794	-7.4825	-18.3601
22	FMV.mol	372	-18.3461	1.8605	49.7990	-3.2487	-18.3461
23	DKA.mol	193	-18.2941	3.0017	17.6148	-7.5287	-18.2941
1714	FAV.mol	300	1120.2294	3.0000	237.8141	23.6790	1120.2294
1715	FAD.mol	290	1123.6333	2.4000	324.0442	24.1609	1123.6333
1716	AGF.mol	39	1138.2286	0.6000	312.7272	24.2288	1138.2286
1717	DAF.mol	147	1145.6982	3.0679	331.7796	31.3804	1145.6982
1718	FPP.mol	387	1236.7650	1.2000	403.5901	36.5590	1236.7650
1719	PGF.mol	1191	1281.3264	1.2000	298.8536	30.9861	1281.3264
1720	FGA.mol	325	1339.8230	1.2000	199.8396	17.8535	1339.8230
1721	FAF.mol	291	1347.8506	2.8899	301.5557	25.1009	1347.8506
1722	NDD.mol	1048	1386.8002	1.2000	250.7550	30.5629	1386.8002
1723	VTG.mol	1708	1389.1930	0.6000	293.0265	32.4494	1389.1930
1724	FAN.mol	296	1417.0293	2.8134	207.5799	25.4955	1417.0293
1725	FAG.mol	292	1429.0425	1.2000	338.3623	32.0284	1429.0425
1726	DAG.mol	148	1523.5978	3.0000	248.4887	27.9301	1523.5978
1727	FAA.mol	289	1550.3848	2.2000	214.8990	22.6579	1550.3848
1728	LAG.mol	724	2209.0217	0.6000	353.7498	39.1521	2209.0217

Lampiran 9. Hasil simulasi *molecular docking* (lanjutan)

116 Ligan

Database Viewer : g:/hasil docking 116 ligan ulangan 2.mdb

File Entry Field Compute Display Window Help

	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine
1	KKN.mol	40	-22.5764	3.4273	126.6502	5.2403	-22.5764
2	KKT.mol	41	-20.7146	3.2009	66.8069	0.7549	-20.7146
3	KTK.mol	47	-19.8339	4.9817	208.1698	18.3421	-19.8339
4	TFN.mol	104	-19.4045	2.4534	46.4888	-0.0317	-19.4045
5	LKQ.mol	54	-19.1359	4.0502	-22.5485	-7.0432	-19.1359
6	GFT.mol	26	-18.8668	1.0000	218.3354	17.0835	-18.8668
7	PLP.mol	88	-18.7577	1.6000	132.6210	7.1333	-18.7577
8	LLT.mol	59	-18.7288	1.2044	22.3481	-0.5106	-18.7288
9	LLV.mol	60	-18.6828	2.2000	115.6236	8.6350	-18.6828
10	QKL.mol	98	-17.9760	3.4341	168.7720	13.3102	-17.9760
11	QFK.mol	96	-17.7746	4.2481	174.9259	12.8446	-17.7746
12	KTM.mol	48	-17.7649	3.7472	97.2404	5.2005	-17.7649
13	VFK.mol	110	-17.7104	3.1611	83.9044	1.9350	-17.7104
14	LFD.mol	53	-17.6105	2.7271	65.6161	-2.7375	-17.6105
15	NQD.mol	83	-17.6027	3.7751	111.6194	0.2286	-17.6027
16	QFV.mol	97	-17.6000	2.9291	72.0593	1.7678	-17.6000
17	ART.mol	3	-17.5817	2.8000	200.0324	15.9406	-17.5817
18	FMM.mol	21	-17.5414	3.6024	224.4346	7.8004	-17.5414
19	GLK.mol	30	-17.5019	3.5162	50.0201	0.4702	-17.5019
20	VGM.mol	113	-17.1731	2.0240	214.0512	8.2591	-17.1731
21	GKA.mol	27	-17.1624	2.2000	162.1176	10.3878	-17.1624
22	LKV.mol	55	-17.0800	3.4013	165.9875	5.2020	-17.0800
23	TGL.mol	105	-17.0323	2.6177	141.0569	8.2945	-17.0323
101	GAN.mol	24	-10.6757	0.5714	288.1364	26.0237	-10.6757
102	PPV.mol	92	-10.4133	0.3988	358.5394	36.4399	-10.4133
103	VAD.mol	109	-10.2604	3.8000	282.9433	27.9396	-10.2604
104	KVP.mol	50	-9.6279	2.2159	52.8580	0.9907	-9.6279
105	QVA.mol	102	-9.4317	2.5975	227.8858	24.3051	-9.4317
106	ATC.mol	5	-9.3098	1.0000	188.1886	15.0781	-9.3098
107	GTT.mol	31	-8.8571	0.6000	130.4062	11.8188	-8.8571
108	GAM.mol	23	-8.5157	1.2000	127.9629	11.6819	-8.5157
109	FAT.mol	17	-8.2803	1.7536	302.6181	30.4799	-8.2803
110	KAC.mol	32	-8.1902	3.2654	197.6880	20.6056	-8.1902
111	GFA.mol	25	-7.4616	2.4758	212.2309	18.4055	-7.4616
112	KAV.mol	33	-4.4962	1.6933	157.8027	12.3843	-4.4962
113	QPV.mol	101	-3.1451	3.9169	109.2203	2.9946	-3.1451
114	GAA.mol	22	0.6645	0.0000	184.6722	20.0624	0.6645
115	KGM.mol	38	2.5987	3.6544	183.6754	13.2882	2.5987
116	PTA.mol	94	2.8662	0.0001	104.4359	8.1098	2.8662

Lampiran 9. Hasil simulasi *molecular docking* (lanjutan)

32 Ligan

Database Viewer : ~/...hasil docking 32 ligan ulangan/hasil docking ligan32 ulangan1.mdb

File Entry Field Compute Display Window Help

	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	weight	logP
1	PTLLFL.mol	26	-22.3583	2.8304	200.7167	20.1307	-22.3583	702 894	-1 352
2	KTT.mol	15	-20.9946	3.2048	101.4263	6.1177	-20.9946	553 682	-6 145
3	PDK.mol	23	-20.6635	3.3308	-11.6977	-8.6906	-20.6635	562 669	-6 261
4	LLV.mol	16	-19.4545	2.2000	90.3341	0.8909	-19.4545	547 742	-1 571
5	VKM.mol	30	-18.9643	3.8381	90.3329	-2.6953	-18.9643	581 804	-3 498
6	DKM.mol	6	-17.5444	3.0026	34.4148	-3.3295	-17.5444	596 751	-6 -14
7	AFT.mol	2	-17.4783	2.2000	106.4139	2.3048	-17.4783	541 650	-3 676
8	LTP.mol	19	-17.0987	1.2944	160.9749	7.0867	-17.0987	533 671	-3 386
9	MMM.mol	21	-16.9558	3.2899	41.2229	-1.8515	-16.9558	615 886	-2 -60
10	KKT.mol	12	-16.5564	4.8695	-6.6901	-5.1298	-16.5564	581 760	-6 114
11	LQD.mol	18	-16.3381	2.0683	7.3128	-3.2496	-16.3381	577 636	-6 603
12	VPG.mol	32	-16.1208	1.0000	117.4801	8.0529	-16.1208	475 591	-3 525
13	LMC.mol	17	-16.1195	1.8000	94.6448	-3.5759	-16.1195	523 700	-2 888
14	AFN.mol	1	-15.9728	2.3794	-20.4850	-7.5333	-15.9728	554 649	-4 181
15	LVG.mol	20	-15.6762	0.6000	101.9175	0.0229	-15.6762	491 634	-2 985
16	NAD.mol	22	-15.5980	2.6096	79.5085	6.2788	-15.5980	521 552	-7 284
17	GAM.mol	8	-15.0304	1.2127	88.9480	7.3080	-15.0304	481 619	-3 915
18	QFV.mol	27	-14.9044	3.8192	89.4381	0.1976	-14.9044	596 706	-3 890
19	ANL.mol	3	-14.9040	1.2088	42.7801	-3.9068	-14.9040	520 632	-4 378
20	QLL.mol	28	-14.6815	1.8000	187.9405	11.4473	-14.6815	576 716	-3 697
21	PKL.mol	24	-14.5275	3.8826	6.8083	-5.9898	-14.5275	561 749	-3 354
22	GRM.mol	10	-14.4683	2.4674	-4.3138	-4.8445	-14.4683	539 723	-4 522
23	PPC.mol	25	-14.3626	0.6000	312.0012	33.1785	-14.3626	473 575	-3 675
24	KAC.mol	11	-14.2263	3.7652	145.3796	10.5011	-14.2263	479 603	-5 255
25	VLQ.mol	31	-13.9388	3.5818	-2.4369	-1.3091	-13.9388	562 689	-4 -87
26	GGQ.mol	9	-13.6341	2.0000	106.1057	5.1247	-13.6341	464 500	-6 526
27	KPA.mol	14	-13.4798	3.4591	122.0848	11.1631	-13.4798	519 668	-4 381
28	RNL.mol	13	-12.7070	3.8623	146.4842	15.8379	-12.7070	578 736	-4 985
29	DVA.mol	7	-12.5486	1.4000	138.1529	9.0551	-12.5486	506 581	-5 503
30	DDM.mol	5	-12.1852	3.0000	19.4289	-3.5088	-12.1852	581 648	-7 286
31	ANP.mol	4	-12.0912	2.1999	210.4388	19.8318	-12.0912	504 589	-4 917
32	ribavirin.mol	29	-10.2773	2.4000	-31.9729	-6.8441	-10.2773	244 207	-2 916

4 Ligan

Database Viewer : ~/desktop/hasil docking ligan 4 ulangan 3.mdb

File Entry Field Compute Display Window Help

	mol	mseq	S	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	MMGBVI	pKi
1	KTT.mol	2	-20.9946	3.2048	101.4263	6.1117	-20.9946	-26 852	12 7
2	KKT.mol	1	-18.0293	1.6606	187.0619	11.5877	-18.0293	-19 772	9 534
3	PTLLFL.mol	3	-16.2418	4.9929	288.3758	21.6203	-16.2418	-19 634	6 259
4	ribavirin.mol	4	-9.7573	2.2000	-22.0023	-5.5888	-9.7573	-8 303	4 299

**Lampiran 10.1. Hasil interaksi ligan CKTTC-enzim *polymerase* PA-PB1
pada simulasi *molecular docking***

Interaction Data									

Ligand: :KTT									
Receptor: 3CM8: RNA BINDING PROTEIN/TRANSFERASE									
Heavy atoms: ligand = 36, receptor = 3625									
ligand receptor residue chain type score distance									

--									
H	7346	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	H-don	90.8%	1.37	
H	7357	OE 2248	GLN	408	3CM8 1	H-don	43.6%	1.70	
H	7370	OE 5594	GLU	623	3CM8 1	H-don	64.0%	1.43	
O	7331	ND 6908	ASN	708	3CM8 1	H-acc	45.3%	2.64	
N	7310	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.46	
C	7306	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.26	
O	7307	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.06	
N	7310	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.48	
N	7310	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.31	
C	7311	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.29	
C	7311	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.32	
C	7313	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.54	
C	7318	OE 2248	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.63	
C	7318	CD 2247	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.24	
C	7318	CG 2244	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.45	
O	7320	NE 2249	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.34	
O	7320	CD 2247	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.46	
O	7320	CG 2244	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.12	
C	7321	OE 2248	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.93	
C	7321	CG 2244	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.47	
C	7321	CB 2241	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	4.36	
C	7300	OE 5594	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.41	
C	7300	OE 5593	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.07	
C	7300	CD 5592	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.43	
C	7301	OE 5594	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.15	
C	7301	OE 5593	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.39	
C	7301	CD 5592	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.59	
O	7302	OE 5594	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.44	
O	7302	OE 5593	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.50	
O	7302	CD 5592	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.52	
O	7302	CG 5589	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	4.47	
O	7302	CB 5586	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	4.14	

N	7303	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.72
N	7303	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.38
S	7304	OE	5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.41
C	7305	OE	5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.27
C	7305	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.11
C	7305	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.55
C	7306	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.08
C	7308	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.96
N	7309	OE	5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.39
N	7309	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.30
N	7309	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.07
C	7315	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.93
N	7319	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.15
N	7319	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.31
O	7320	CD	6814	LEU	702	3CM8	1	weak	0.0%	3.79
C	7321	CD	6814	LEU	702	3CM8	1	weak	0.0%	3.56
O	7317	CB	6848	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	3.45
O	7317	O	6847	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	3.31
O	7317	C	6846	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	3.58
O	7317	CA	6844	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	4.17
O	7317	CD	6863	TRP	706	3CM8	1	weak	0.0%	4.40
O	7317	N	6853	TRP	706	3CM8	1	weak	0.0%	4.11
O	7320	NE	6866	TRP	706	3CM8	1	weak	0.0%	3.08
O	7320	CD	6863	TRP	706	3CM8	1	weak	0.0%	3.22
S	7304	O	6902	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.40
C	7329	ND	6908	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.46
C	7329	CG	6906	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.15
C	7329	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.88
C	7330	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.37
O	7331	CG	6906	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.54
O	7331	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.51
N	7332	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.47
C	7334	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.96
C	7334	O	6902	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.39
C	7334	C	6901	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.40
O	7335	ND	6908	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	3.87
O	7335	CB	6903	ASN	708	3CM8	1	weak	0.0%	4.43
S	7304	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.45
S	7304	CA	6913	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.33
C	7305	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.32
C	7305	CB	6917	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.14
C	7305	CA	6913	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.16
N	7309	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.47
C	7315	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.57
C	7316	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.59
O	7317	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.49

Lampiran 10.2. Hasil interaksi ligan CKKTC-enzim *polymerase* PA-PB1 pada simulasi *molecular docking*

Interaction Data									

Ligand: :KKT									
Receptor: 3CM8: RNA BINDING PROTEIN/TRANSFERASE									
Heavy atoms: ligand = 38, receptor = 3625									
ligand receptor residue chain type score distance									

--									
H	7348	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	H-don	12.3%	2.47	
H	7378	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	H-don	32.4%	1.41	
H	7379	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	H-don	74.0%	1.58	
H	7376	OE 2248	GLN	408	3CM8 1	H-don	21.1%	2.19	
H	7380	OE 5593	GLU	623	3CM8 1	H-don	49.5%	1.65	
N	7310	OG 7054	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.43	
N	7310	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.96	
C	7311	OG 7054	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.60	
C	7311	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.75	
C	7313	OG 7054	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.98	
C	7313	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.58	
C	7300	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.20	
C	7300	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.37	
C	7301	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.19	
C	7301	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.44	
O	7302	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.08	
O	7302	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.44	
O	7302	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.14	
N	7303	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.66	
N	7303	CB 7079	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.30	
N	7309	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.13	
N	7310	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.15	
C	7311	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.31	
C	7311	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.68	
C	7311	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.42	
C	7313	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.06	
C	7314	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.26	
C	7314	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.40	
N	7303	CD 2247	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.51	
N	7303	CG 2244	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.58	
N	7303	CB 2241	GLN	408	3CM8 1	weak	0.0%	3.92	
N	7319	OE 5594	GLU	623	3CM8 1	weak	0.0%	3.34	

N	7319	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.17
N	7319	CG	5589	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.45
C	7320	OE	5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.37
C	7320	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.48
C	7320	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.72
C	7322	OE	5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.23
O	7333	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.43
S	7335	OG	6851	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	3.75
S	7335	CB	6848	SER	705	3CM8	1	weak	0.0%	3.59
N	7319	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.75



Lampiran 10.3. Hasil interaksi ligan PTLFL-enzim *polymerase* PA-PB1 pada simulasi *molecular docking*

Interaction Data									

Ligand: :PTLFL									
Receptor: 3CM8: RNA BINDING PROTEIN/TRANSFERASE									
Heavy atoms: ligand = 50, receptor = 3625									

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance			

--									
H	7406	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	H-don	77.6%	1.52	
O	7301	OG 2190	SER	405	3CM8 1	H-acc	24.7%	2.77	
C	7305	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.91	
C	7306	CB 7051	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.62	
C	7306	N 7044	SER	1	3CM8 2	weak	0.0%	3.90	
C	7302	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.27	
C	7302	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.32	
C	7302	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.18	
N	7303	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.46	
N	7303	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.37	
C	7304	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.35	
C	7304	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.24	
C	7304	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.68	
C	7305	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.59	
C	7305	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.18	
C	7306	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.59	
C	7306	OD 7083	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.92	
C	7306	CG 7082	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.13	
C	7341	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	4.01	
C	7342	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.92	
O	7343	OD 7084	ASP	2	3CM8 2	weak	0.0%	3.83	
C	7300	OG 2190	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	3.91	
C	7300	CB 2187	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.07	
O	7301	CB 2187	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	3.09	
O	7301	O 2186	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.38	
O	7301	CA 2183	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.42	
N	7303	CB 2187	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.28	
N	7303	O 2186	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.50	
C	7304	CB 2187	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.49	
C	7304	O 2186	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	3.81	
C	7310	OG 2190	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.04	
O	7312	OG 2190	SER	405	3CM8 1	weak	0.0%	4.41	

C	7341	CB 2187	SER	405	3CM8	1	weak	0.0%	4.13
O	7343	OG 2190	SER	405	3CM8	1	weak	0.0%	4.21
O	7343	CB 2187	SER	405	3CM8	1	weak	0.0%	3.21
O	7343	CA 2183	SER	405	3CM8	1	weak	0.0%	4.23
O	7349	CB 2187	SER	405	3CM8	1	weak	0.0%	4.42
C	7304	OG 2261	SER	409	3CM8	1	weak	0.0%	3.38
C	7305	OG 2261	SER	409	3CM8	1	weak	0.0%	3.51
C	7338	OE 5594	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.82



Lampiran 10.4. Hasil interaksi ligan ribavirin-enzim *polymerase* PA-PB1 pada simulasi *molecular docking*

Interaction Data									

Ligand: :Ribavirin									
Receptor: 3CM8: RNA BINDING PROTEIN/TRANSFERASE									
Heavy atoms: ligand = 17, receptor = 3625									
ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance			

--									
H	7325	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	H-don	36.4%	1.58		
H	7327	OG 6920	SER 709	3CM8 1	H-don	18.1%	2.21		
C	7300	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.86		
C	7300	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.48		
C	7300	CB 7079	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.00		
N	7301	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.52		
N	7301	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.99		
N	7301	CB 7079	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.43		
N	7302	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.75		
C	7303	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.03		
C	7303	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.78		
C	7303	CB 7079	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.72		
N	7304	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.11		
N	7304	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.15		
N	7304	CB 7079	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.37		
C	7305	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.44		
C	7306	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	2.83		
C	7306	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.03		
C	7308	OD 7084	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.28		
O	7312	OD 7083	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.19		
O	7312	CG 7082	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	3.67		
O	7315	O 7078	ASP 2	3CM8 2	weak	0.0%	4.42		
O	7315	ND 7112	ASN 4	3CM8 2	weak	0.0%	3.55		
C	7300	OE 5593	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.35		
C	7300	CB 5586	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.41		
N	7301	OE 5593	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.50		
N	7301	CG 5589	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.41		
N	7301	CB 5586	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	3.57		
N	7301	O 5585	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	3.65		
N	7301	C 5584	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.21		
N	7301	CA 5582	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.35		
C	7303	CB 5586	GLU 623	3CM8 1	weak	0.0%	4.49		

C	7303	O	5585	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.10
C	7314	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.80
C	7314	CG	5589	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.48
C	7314	CB	5586	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.49
O	7315	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.67
O	7315	CD	5592	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.28
O	7315	CG	5589	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	3.87
O	7315	CB	5586	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.06
O	7315	N	5580	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.44
N	7316	OE	5593	GLU	623	3CM8	1	weak	0.0%	4.16
C	7314	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.25
O	7315	OG	6920	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	3.24
O	7315	CB	6917	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.01
N	7316	CB	6917	SER	709	3CM8	1	weak	0.0%	4.07



Lampiran 11. Hasil analisis *drug scan* Lipinski's Rule of Five



CKTTC

Lipinski Drug Filters	
Displays Lipinski Drug Filters	
Results	
Molecular Weight	= 549.00
Hydrogen Bond Donor	= 9
Hydrogen Bond Acceptor	= 9
LogP	= -4.670
Molar Refractivity	= 133.805

Submit Reset

Upload the file in the given format [Sample File](#):

Browse... Upload

CKKTC

Lipinski Drug Filters	
Displays Lipinski Drug Filters	
Results	
Molecular Weight	= 576.00
Hydrogen Bond Donor	= 10
Hydrogen Bond Acceptor	= 9
LogP	= -2.887
Molar Refractivity	= 145.146

Submit Reset

Upload the file in the given format [Sample File](#):

Browse... Upload

PTLLFL

Lipinski Drug Filters	
Displays Lipinski Drug Filters	
Results	
Molecular Weight	= 700.00
Hydrogen Bond Donor	= 7
Hydrogen Bond Acceptor	= 8
LogP	= 0.035
Molar Refractivity	= 188.179

Submit Reset

Upload the file in the given format [Sample File](#):

Browse... Upload

Ribavirin

Lipinski Drug Filters	
Displays Lipinski Drug Filters	
Results	
Molecular Weight	= 244.00
Hydrogen Bond Donor	= 5
Hydrogen Bond Acceptor	= 7
LogP	= -5.066
Molar Refractivity	= 37.875

Submit Reset

Upload the file in the given format [Sample File](#):

Browse... Upload

Lampiran 12. Hasil analisis pengenalan sisi pemutusan ligan oleh protease

CKTTC

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **human proteasome type I**) in **Name** (5 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	C	non-cleavable area
2	K	non-cleavable area
3	T	non-cleavable area
4	T	non-cleavable area
5	C	non-cleavable area

- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 2, Sep 010

[Back to the submission form](#)

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **yeast proteasome wildtype**) in **Name** (5 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	C	non-cleavable area
2	K	non-cleavable area
3	T	non-cleavable area
4	T	non-cleavable area
5	C	non-cleavable area

- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 2, Sep 010

[Back to the submission form](#)

CKKTC

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **human proteasome type I**) in **Name** (5 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	C	non-cleavable area
2	K	non-cleavable area
3	K	non-cleavable area
4	T	non-cleavable area
5	C	non-cleavable area

- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 2, Sep 010

[Back to the submission form](#)

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **yeast proteasome wildtype**) in **Name** (5 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	C	non-cleavable area
2	K	non-cleavable area
3	K	non-cleavable area
4	T	non-cleavable area
5	C	non-cleavable area

- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 2, Sep 010

[Back to the submission form](#)

PTLLFL

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **human proteasome type I**) in **Name** (6 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	P	non-cleavable area
2	T	non-cleavable area
3	L	non-cleavable area
4	L	non-cleavable area
5	F	non-cleavable area
6	L	non-cleavable area

- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 7, Oct 010

[Back to the submission form](#)

PAPROC - Results

Long output form

PAPROC predicts the following (0) proteasomal cleavages (made by **yeast proteasome wildtype**) in **Name** (6 amino acids).

Position	Amino acid	Cleavage prediction
1	P	non-cleavable area
2	T	non-cleavable area
3	L	non-cleavable area
4	L	non-cleavable area
5	F	non-cleavable area
6	L	non-cleavable area

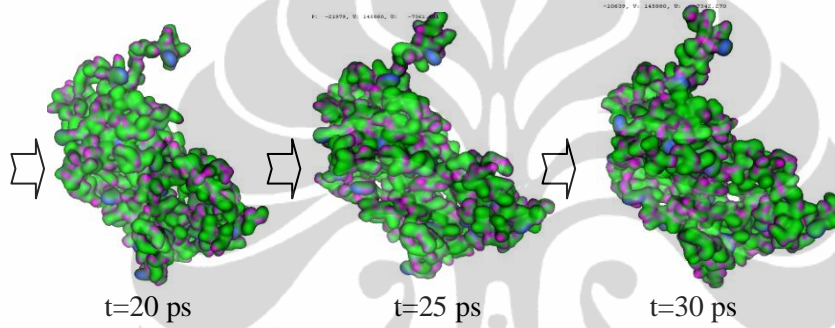
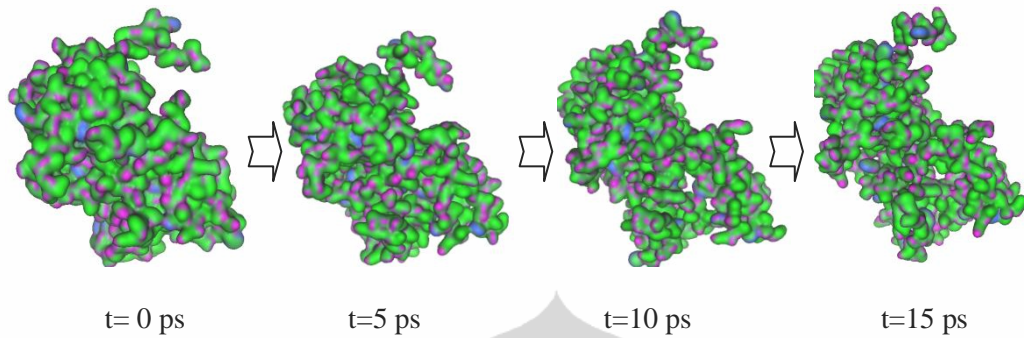
- : no cleavage behind this position, +++++ : cleavage behind this position, number of "+" hint for cleavage strength
Non-cleavable area: the minimal flanking window of this position goes beyond the boundary of the sequence

Program version 1.0, Thu, 7, Oct 010

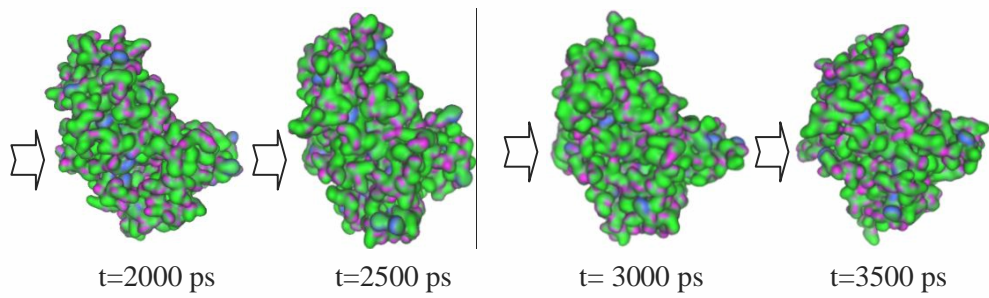
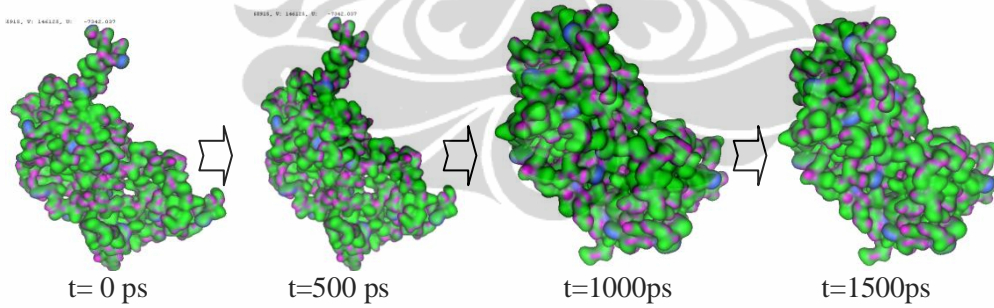
[Back to the submission form](#)

Lampiran 13. Konformasi enzim pada simulasi *molecular dynamics* 300 K

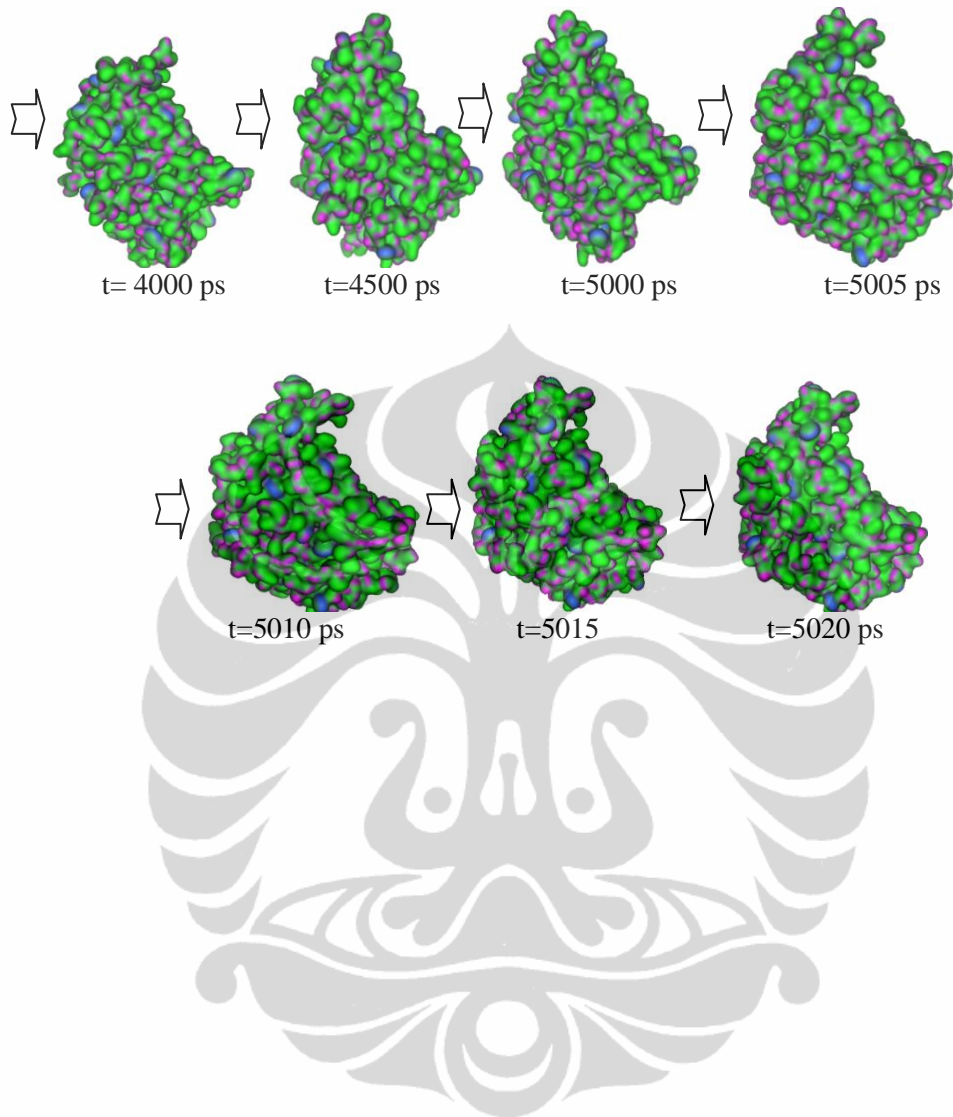
Inisialisasi



Simulasi *dynamics*

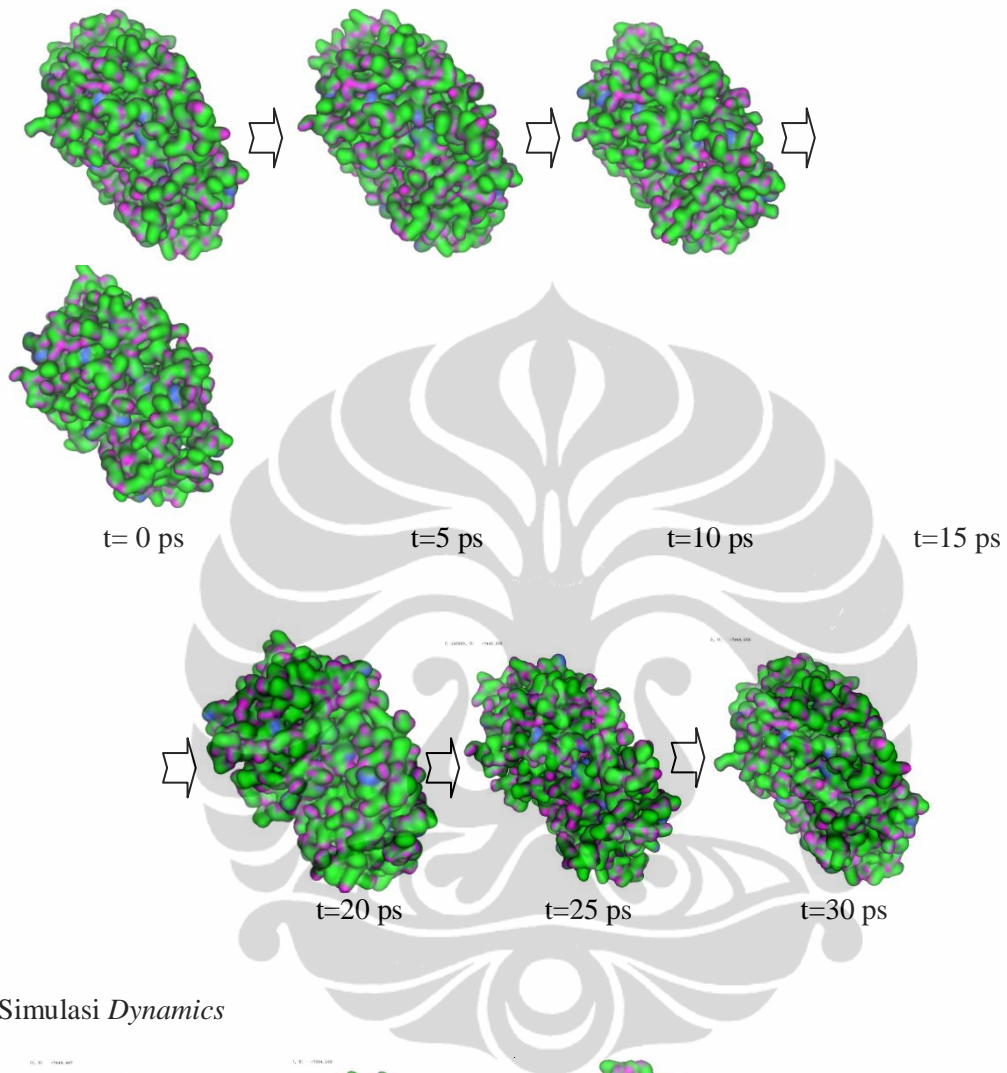


**Lampiran 13. Konformasi enzim pada simulasi *molecular dynamics* 300 K
(lanjutan)**

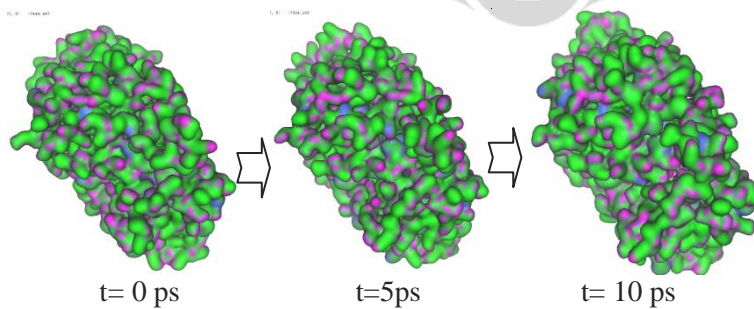


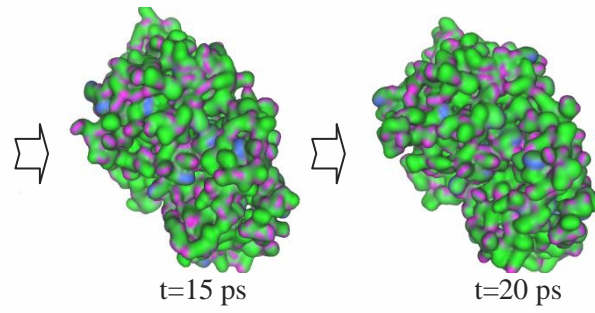
Lampiran 14. Konformasi enzim pada simulasi *molecular dynamics* 312 K

Inisialisasi

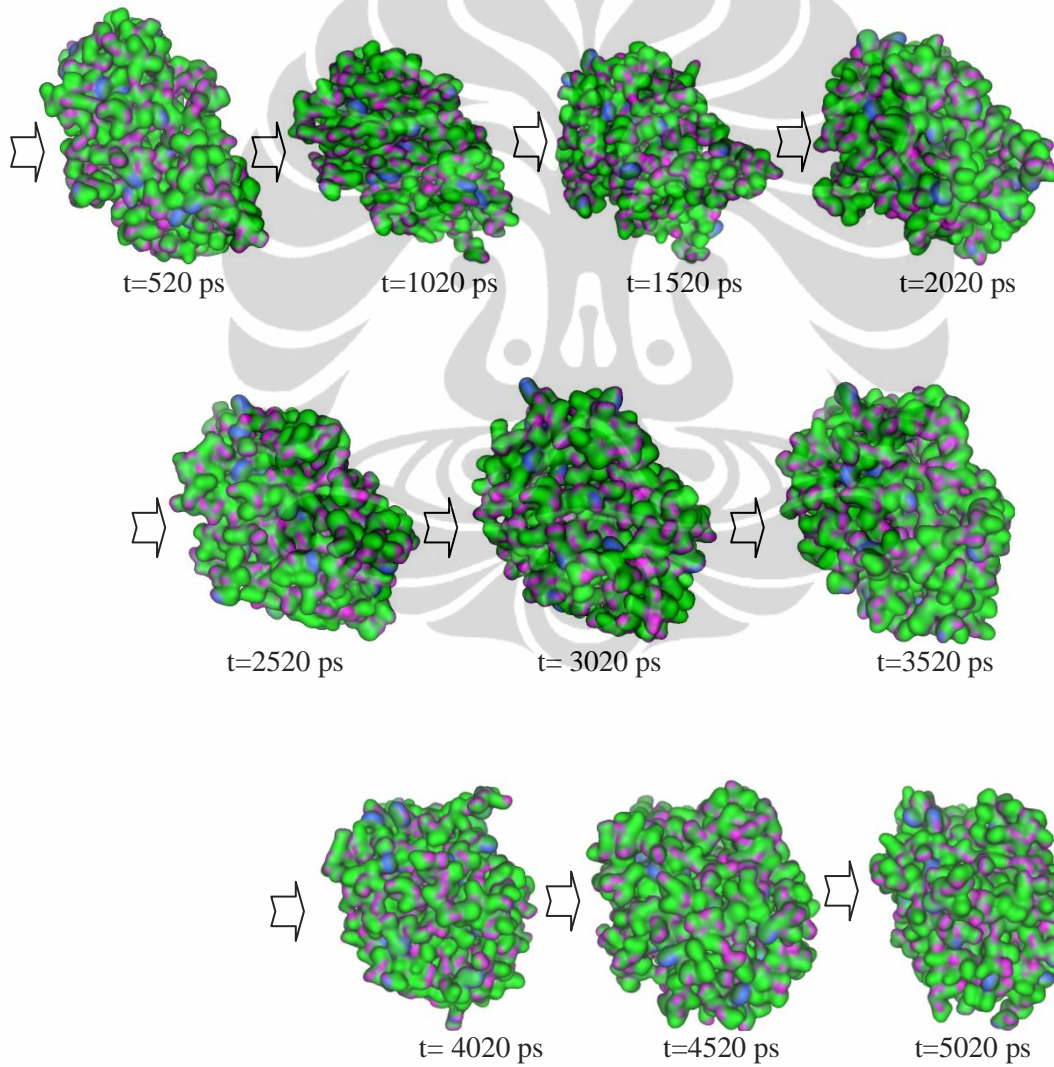


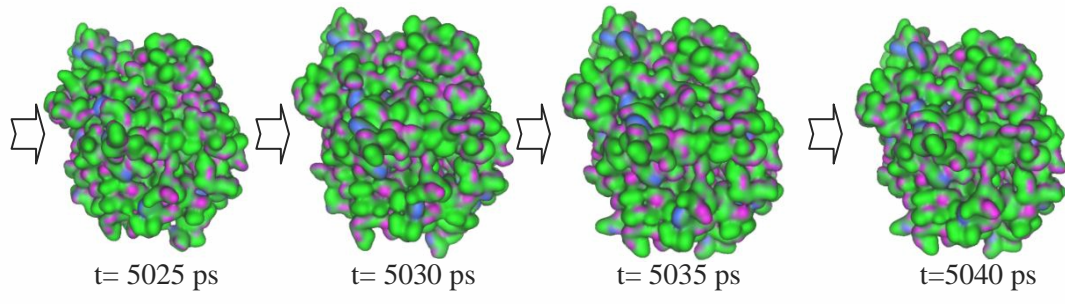
Simulasi *Dynamics*





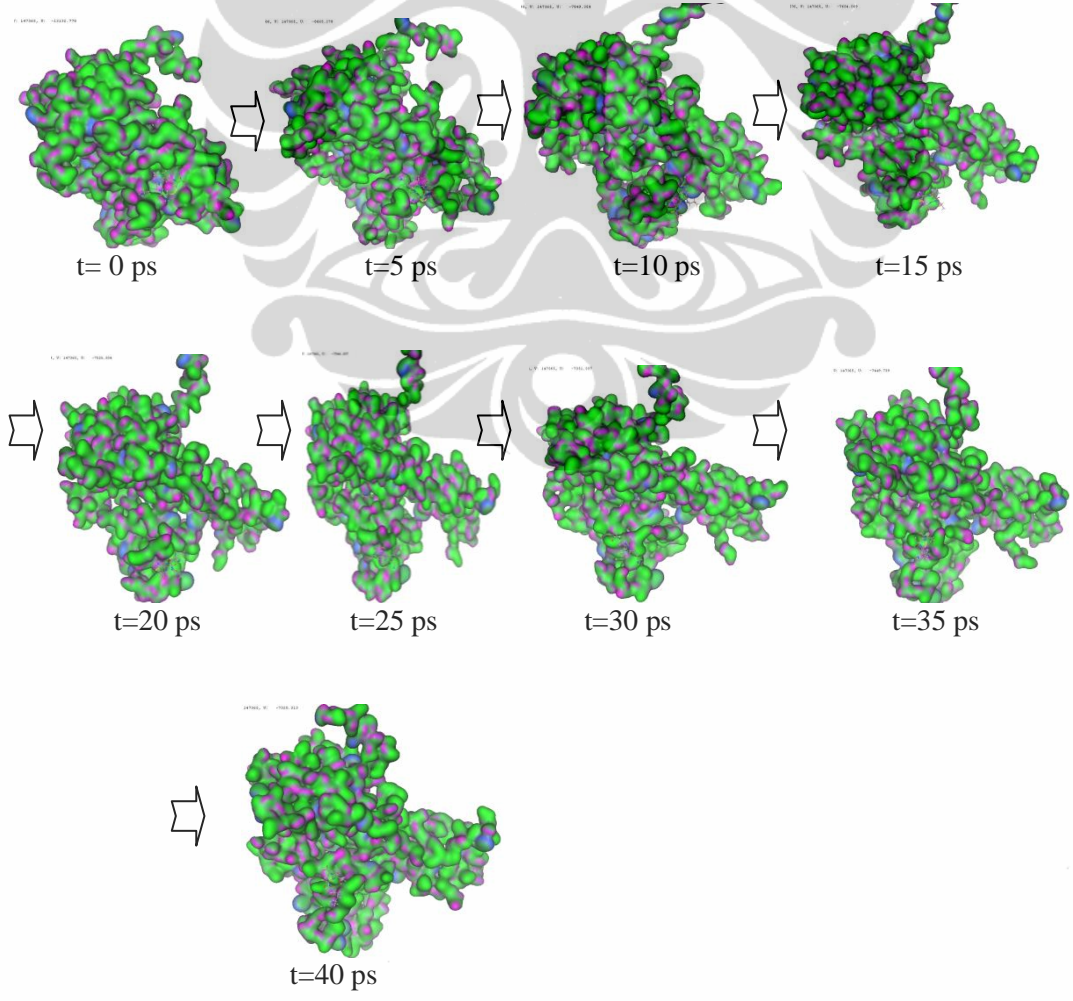
Lampiran 14. Konformasi enzim pada simulasi *molecular dynamics* 312 K (lanjutan)



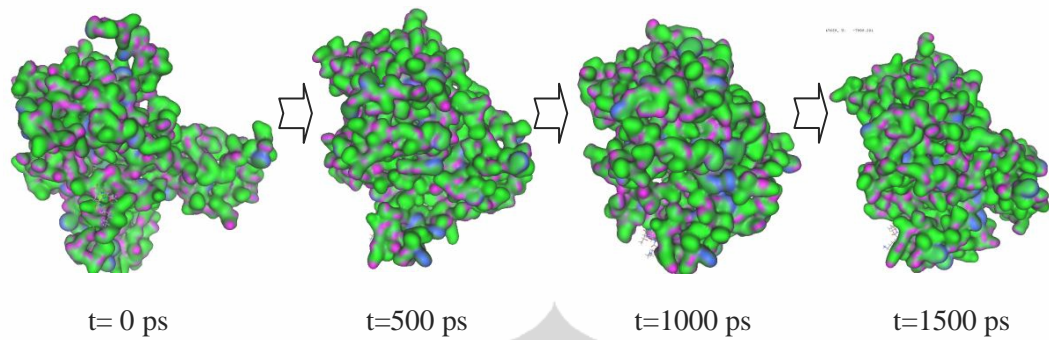


Lampiran 15. Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi *molecular dynamics* 300 K

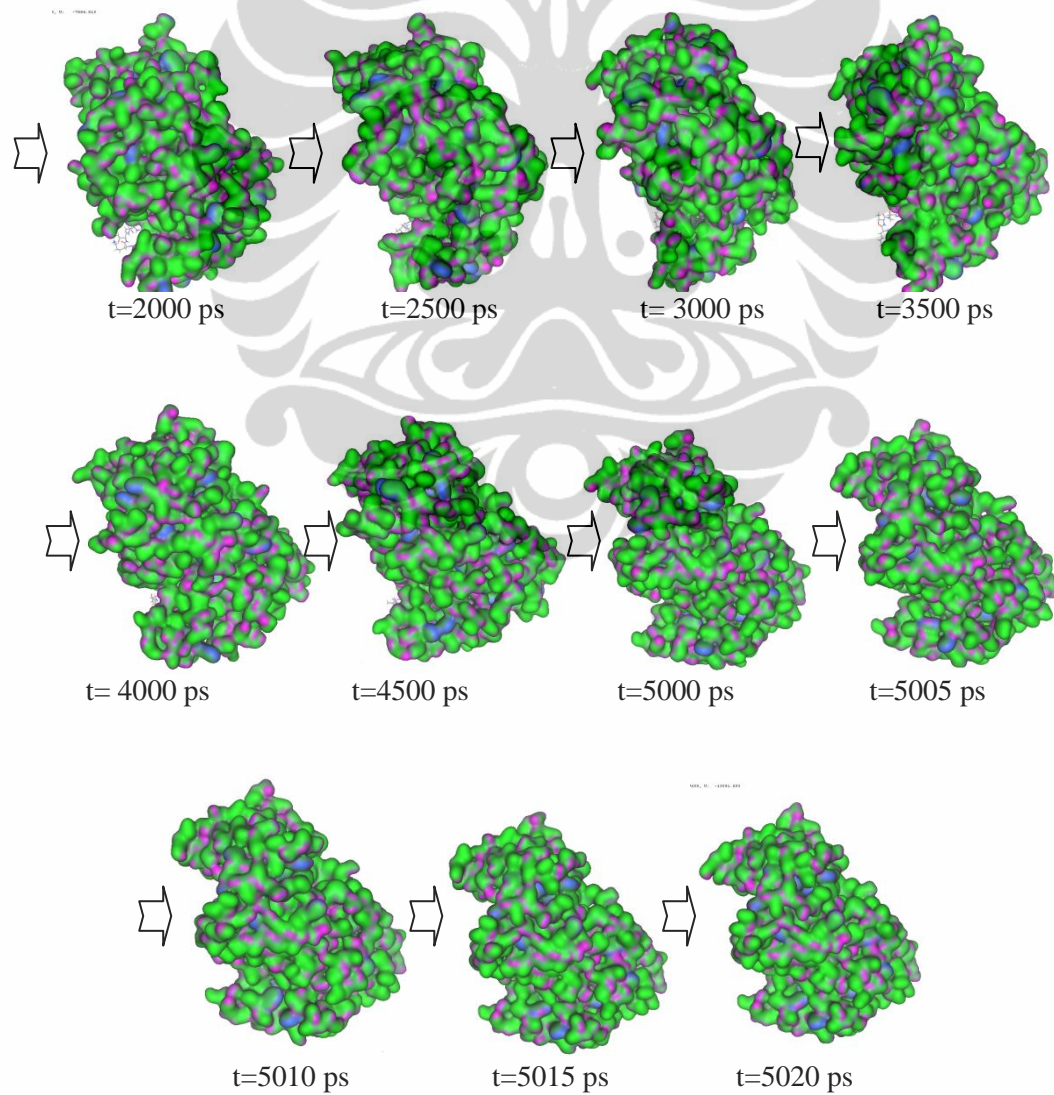
Inisialisasi



Simulasi *Dynamics*

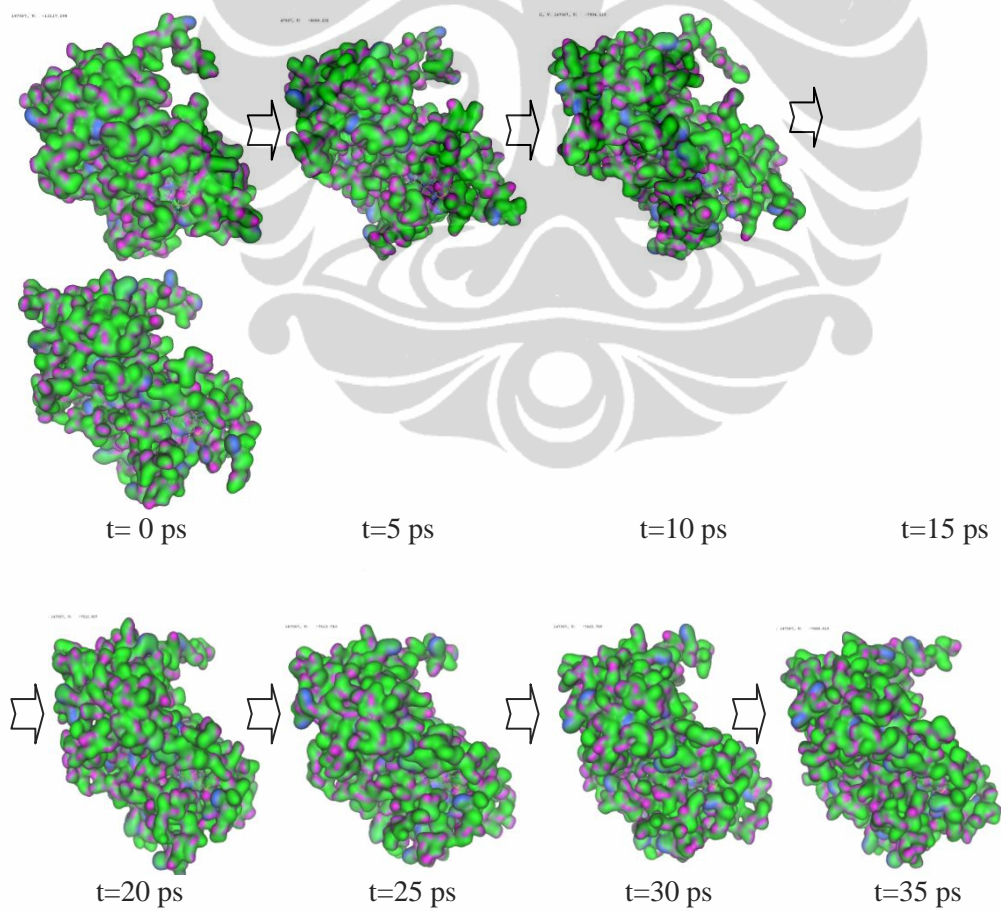


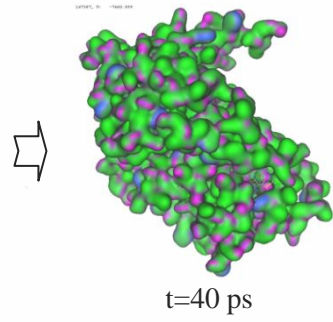
Lampiran 15. Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi *molecular dynamics* 300 K (lanjutan)



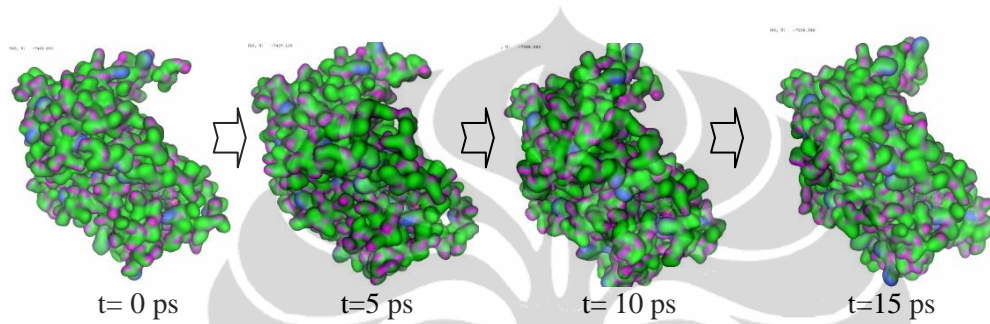
**Lampiran 16. Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi
molecular dynamics 312 K**

Inisialisasi

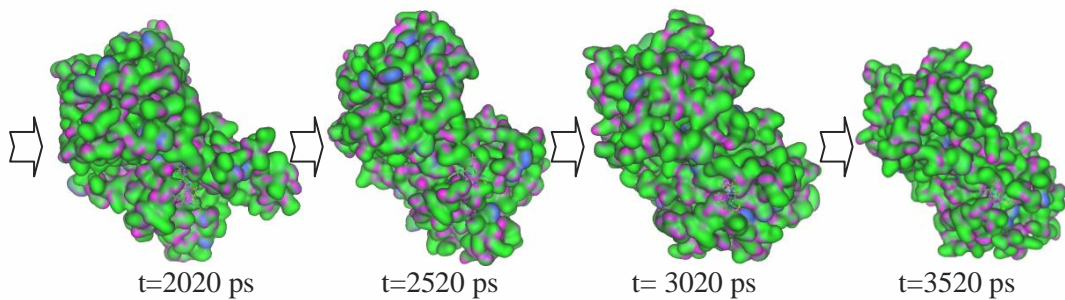
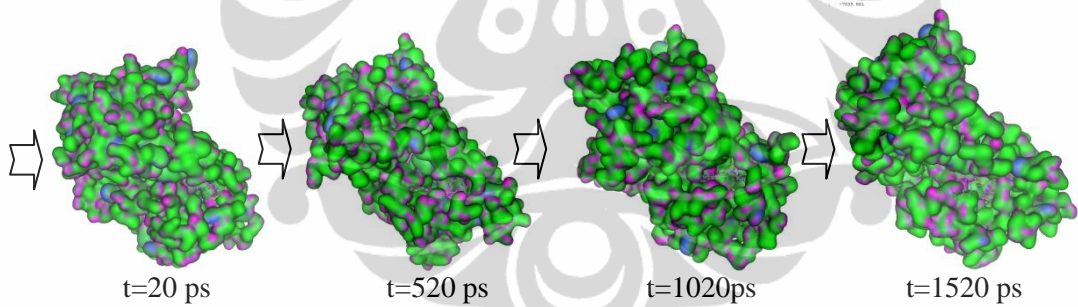


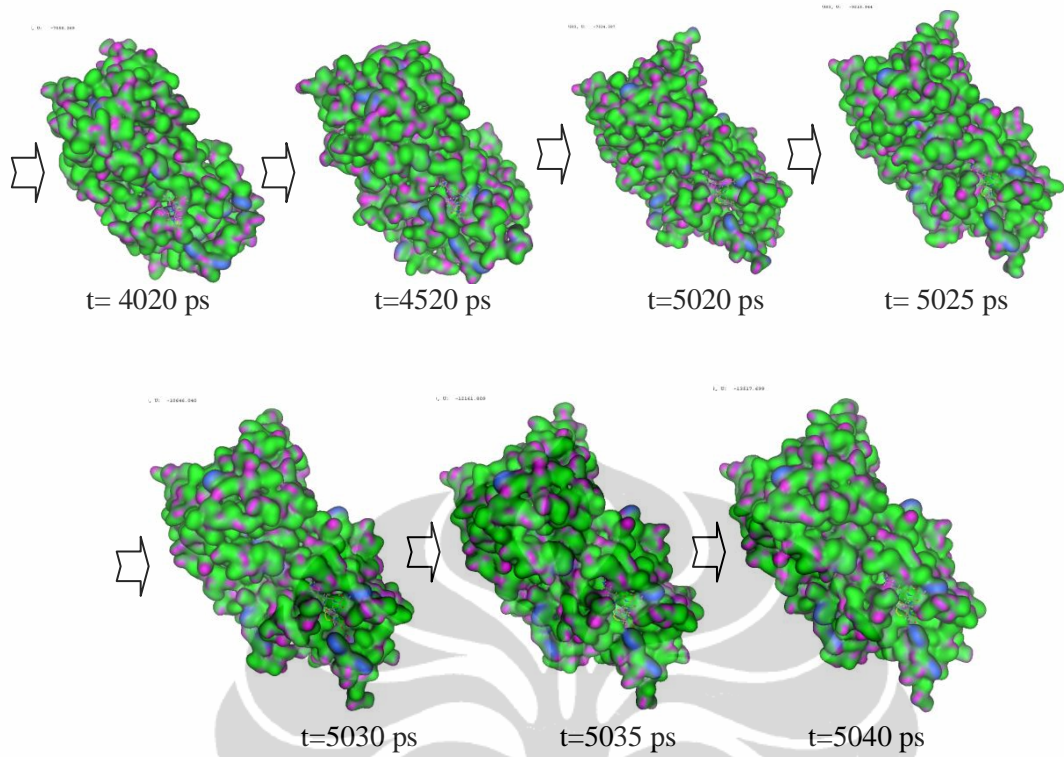


Simulasi *Dynamics*



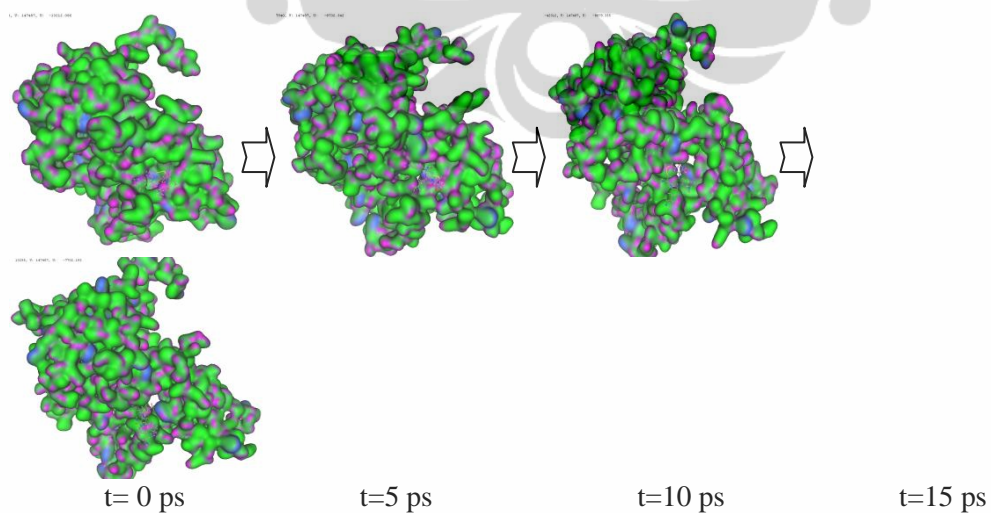
Lampiran 16. Konformasi kompleks enzim-ligan CKTTC pada simulasi *molecular dynamics* 312 K (lanjutan)

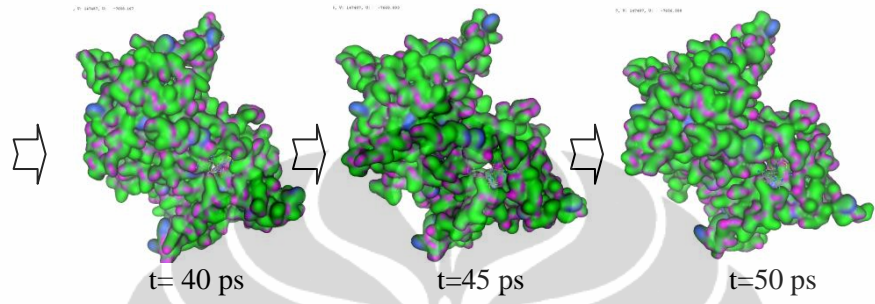
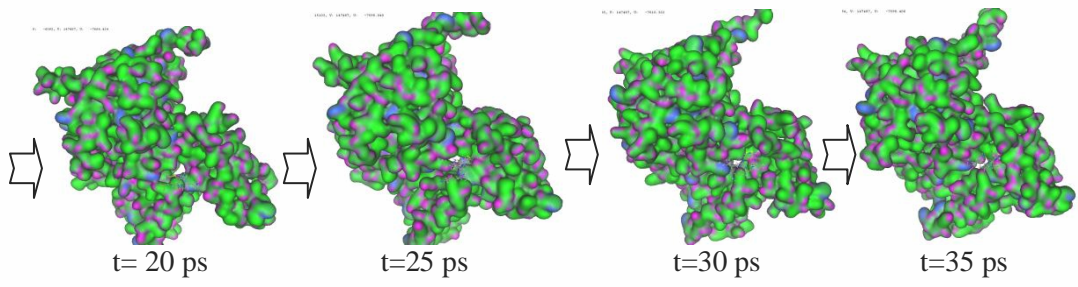




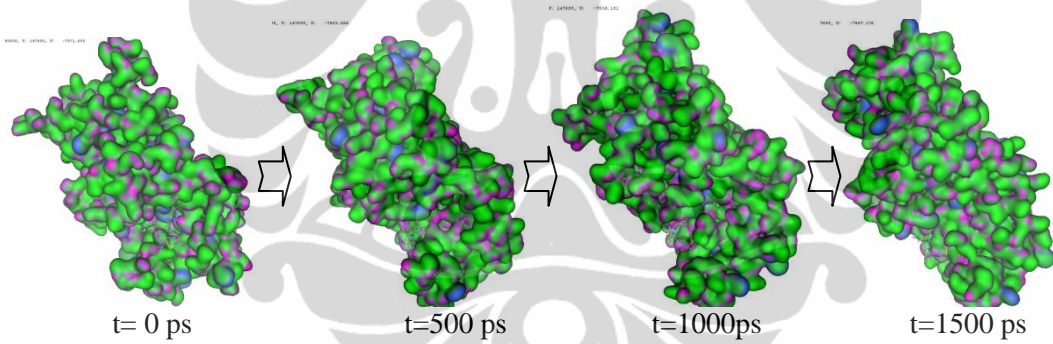
Lampiran 17. Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi *molecular dynamics* 300 K

Inisialisasi

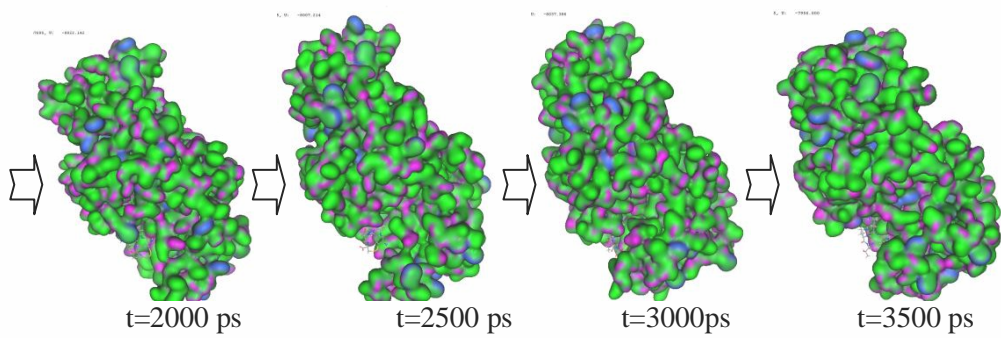


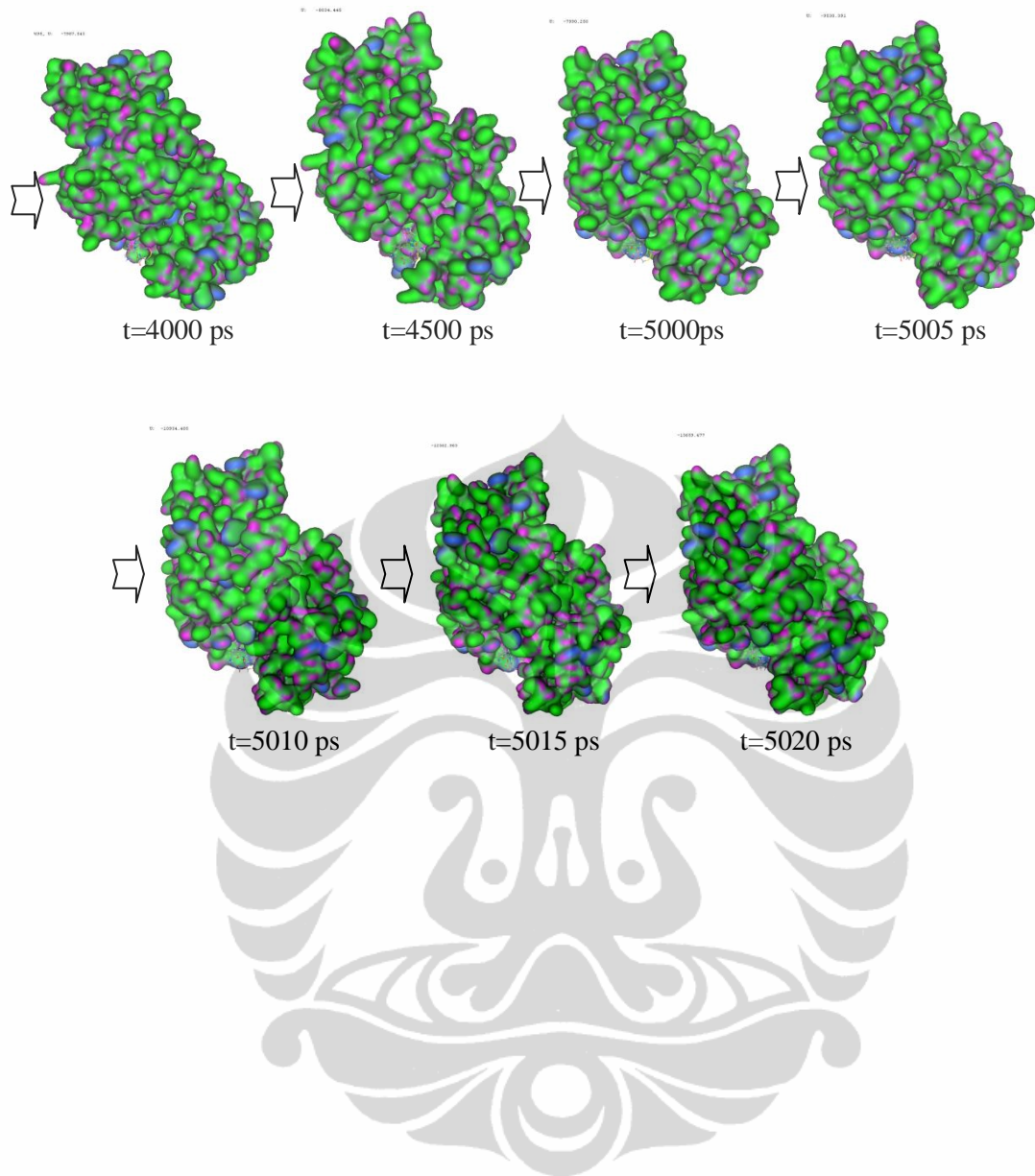


Simulasi *Dynamics*



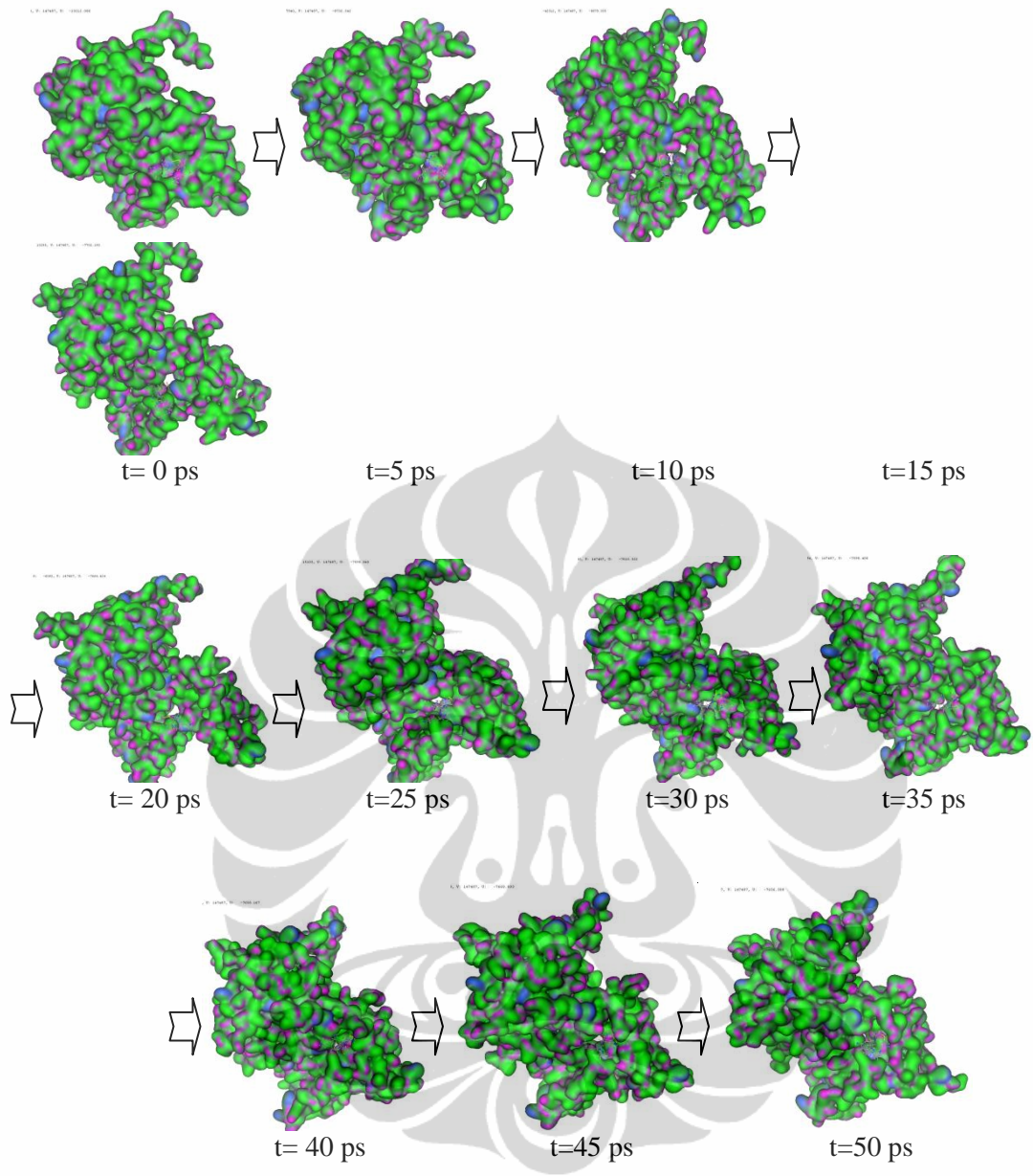
Lampiran 17. Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi *molecular dynamics* 300 K (lanjutan)



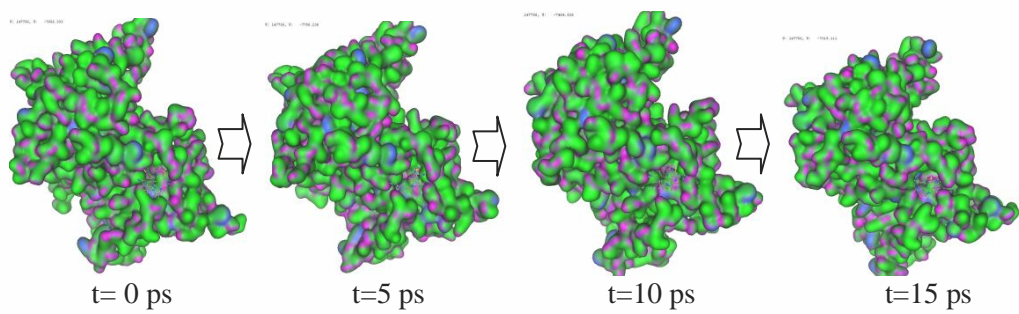


Lampiran 18. Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi *molecular dynamics* 312 K

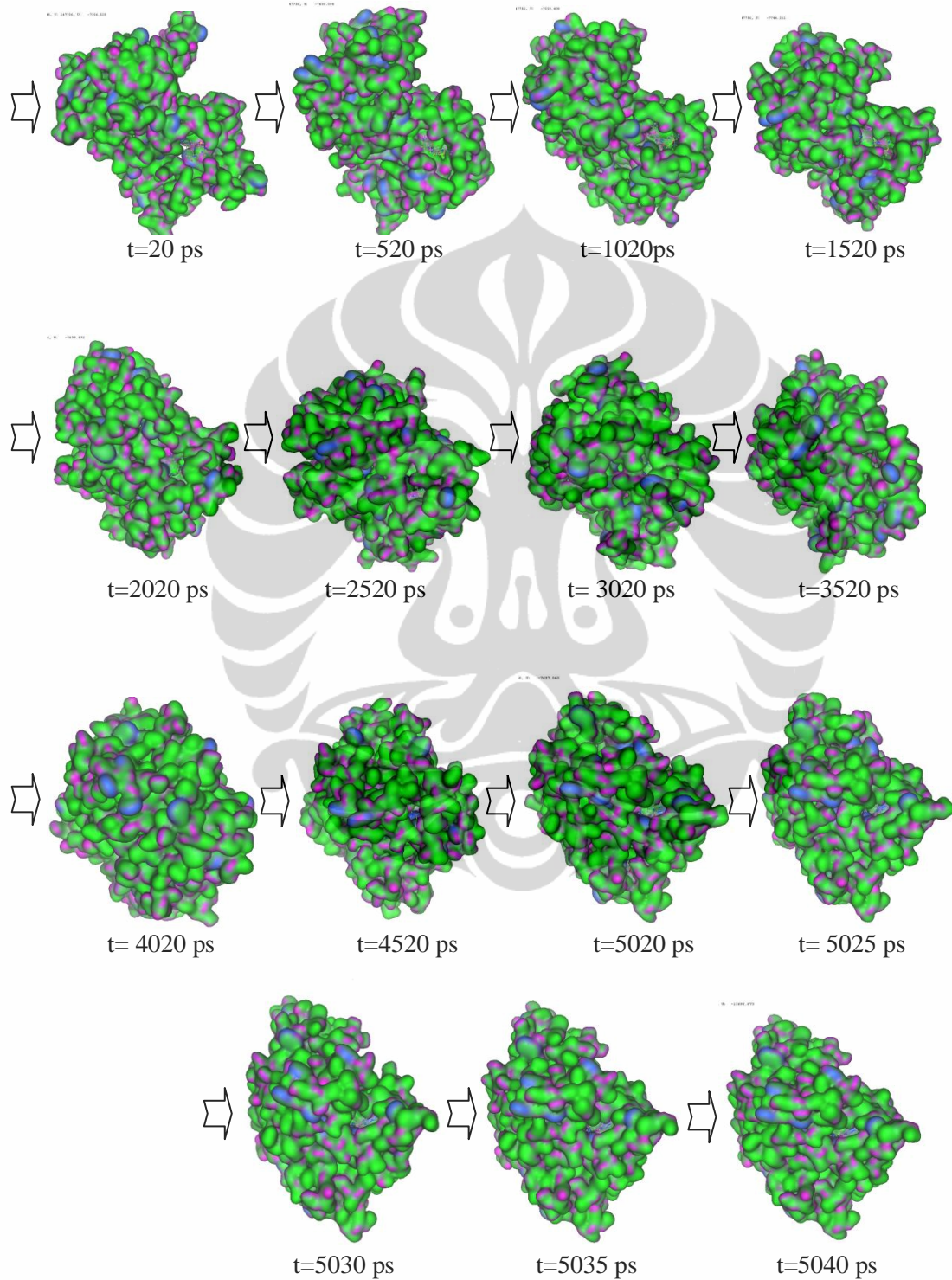
Inisialisasi



Simulasi *Dynamics*

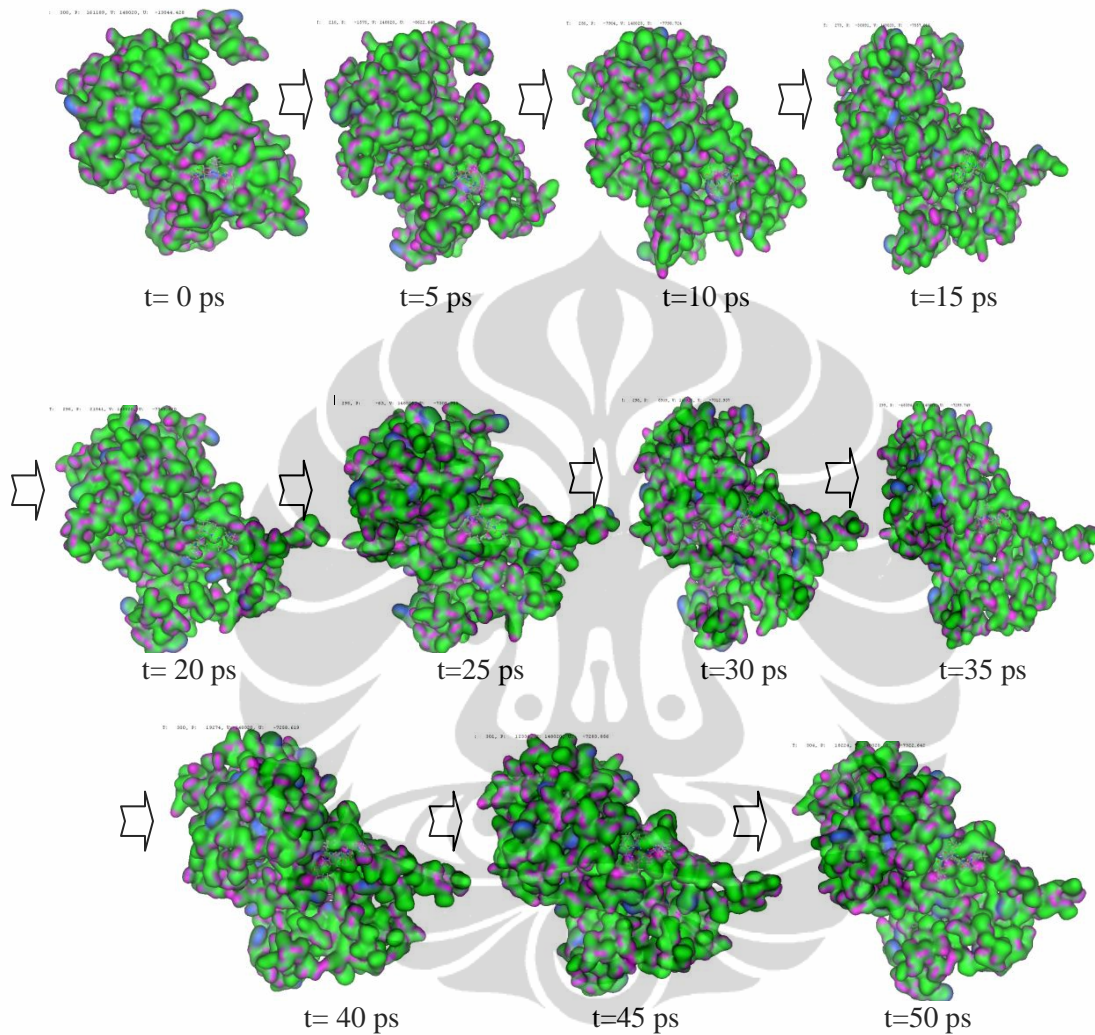


**Lampiran 18. Konformasi kompleks enzim-ligan CKKTC pada simulasi
molecular dynamics 312 K (lanjutan)**

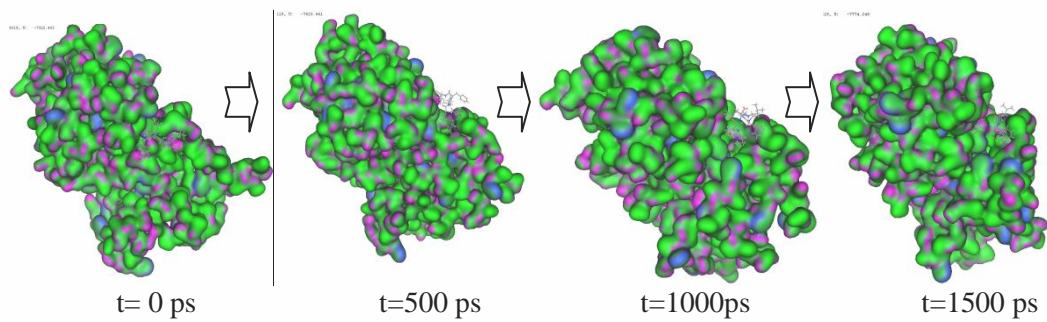


Lampiran 19. Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi *molecular dynamics* 300 K

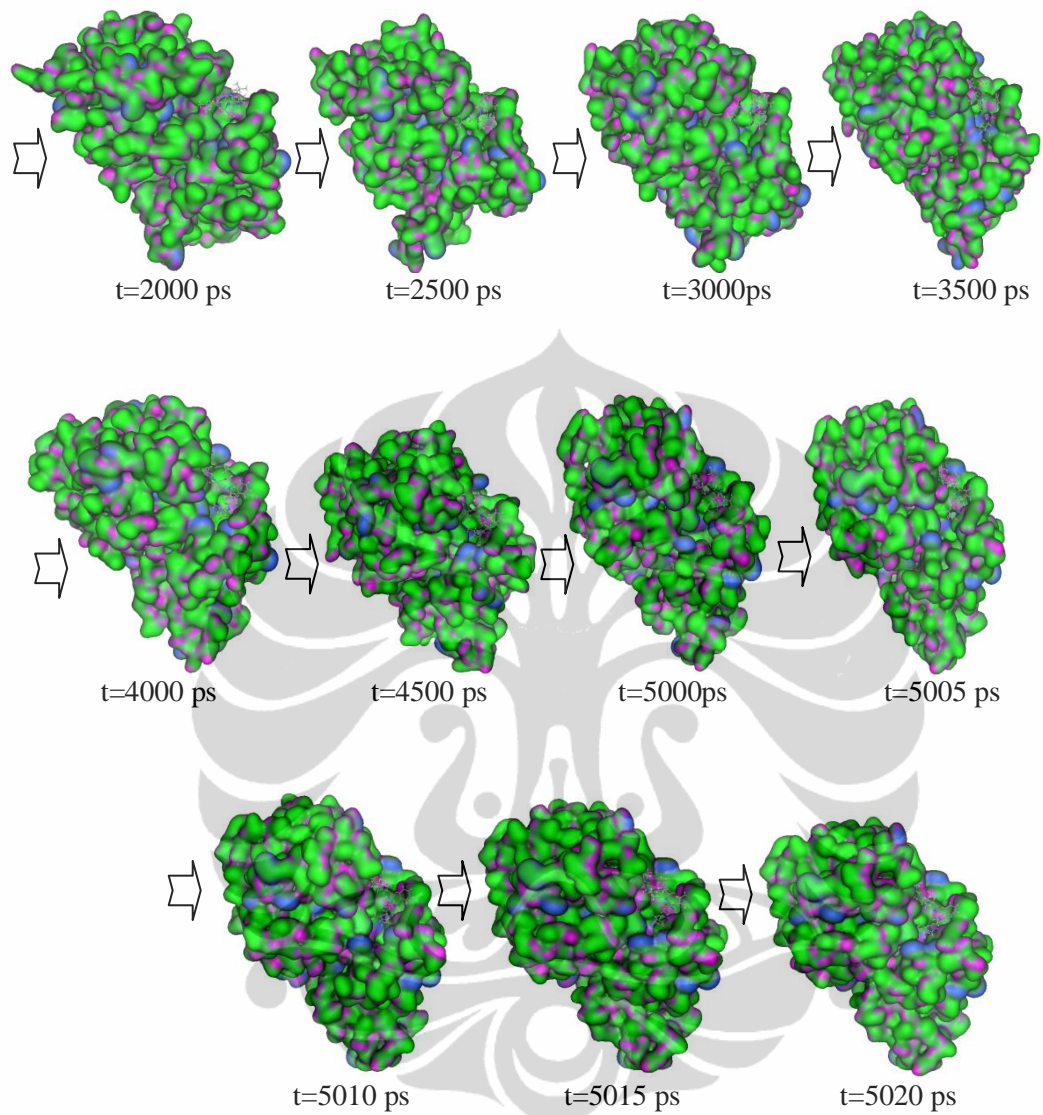
Inisialisasi



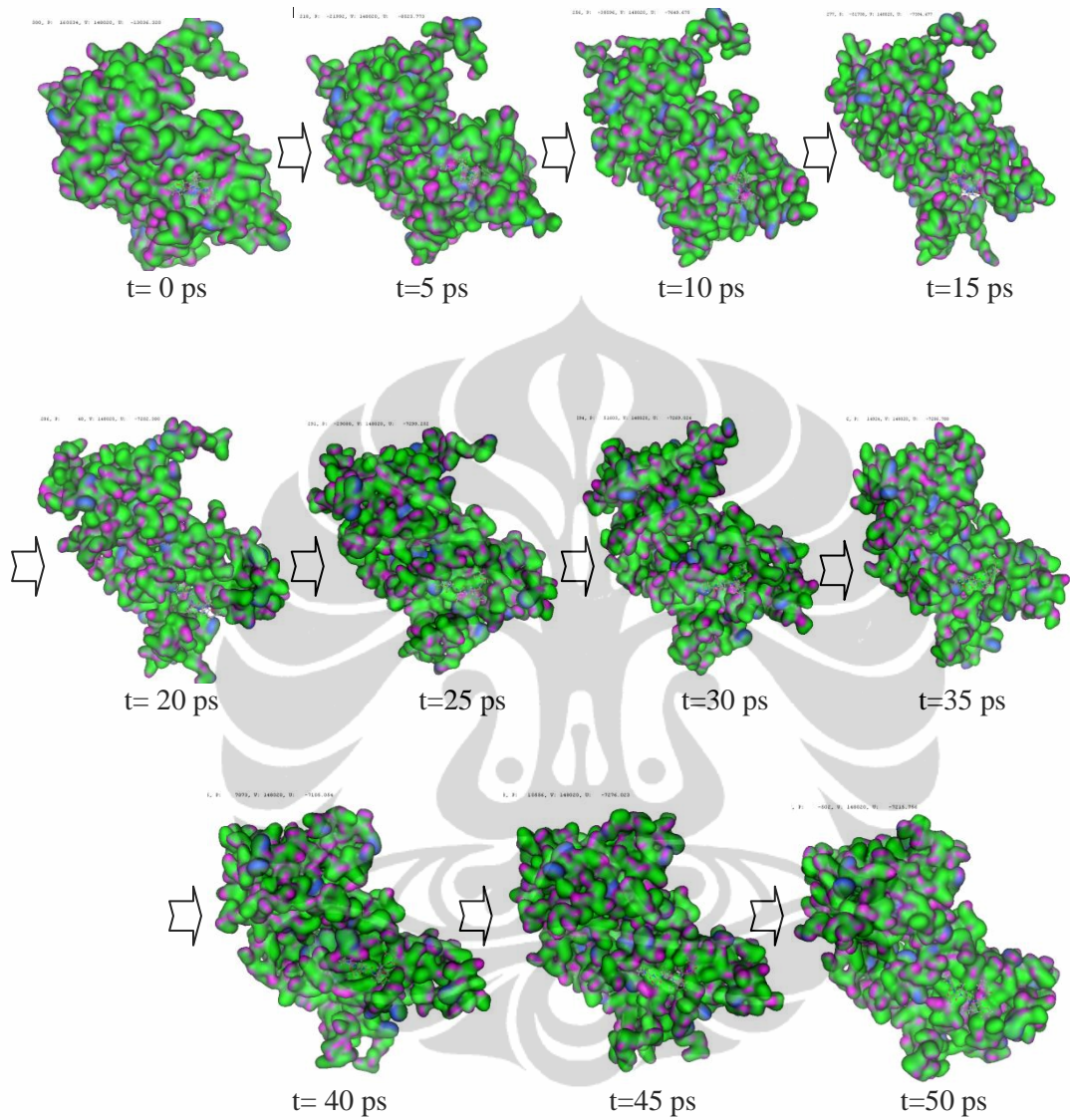
Simulasi *Dynamics*



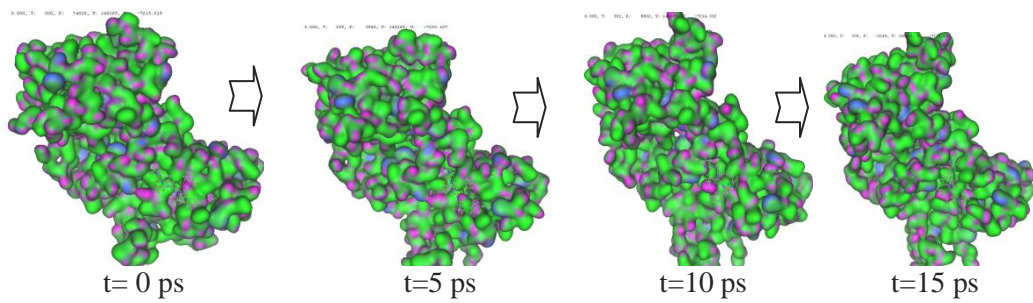
**Lampiran 19. Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi
molecular dynamics 300 K (lanjutan)**



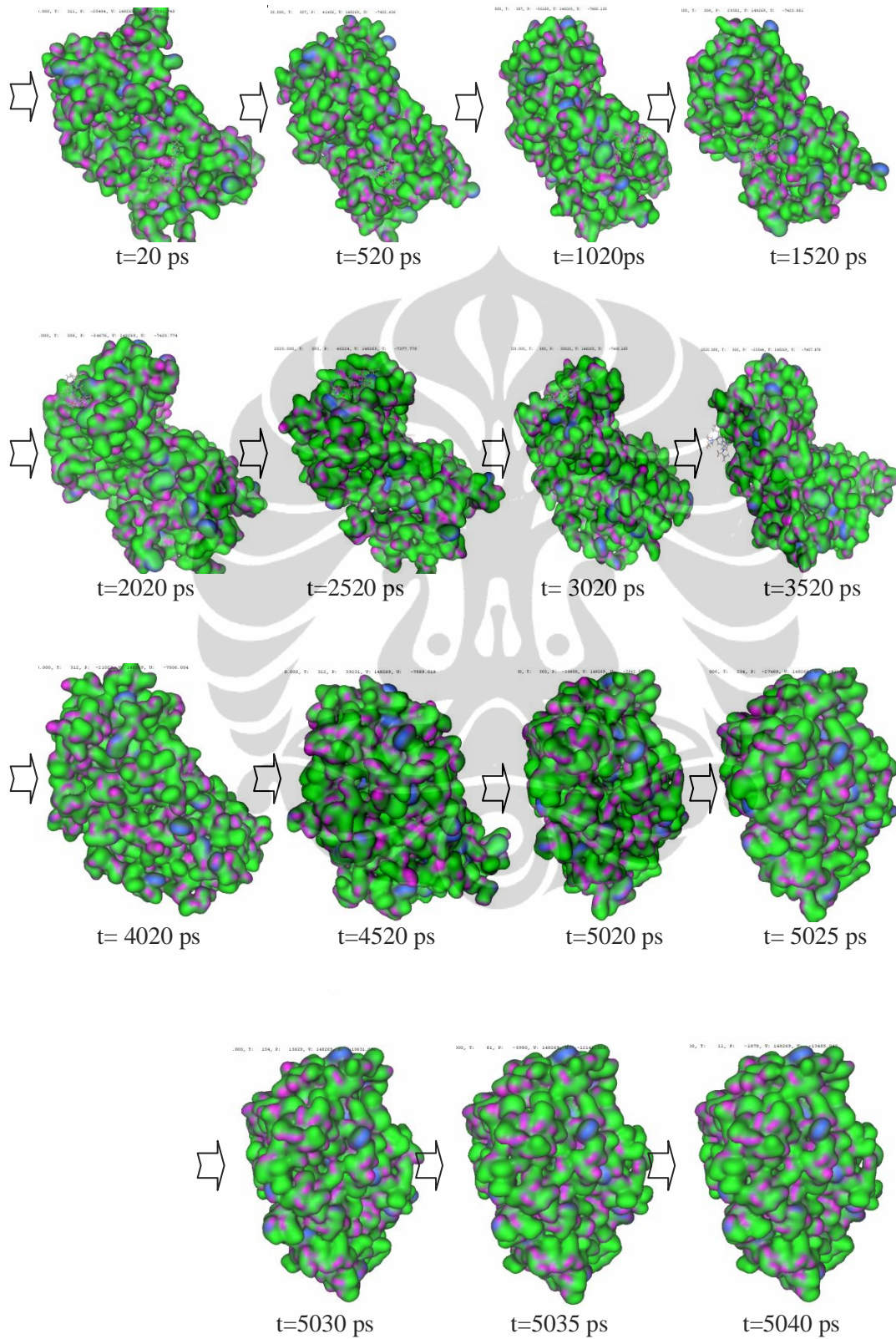
Lampiran 20. Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi *molecular dynamics* 312 K



Simulasi *Dynamics*

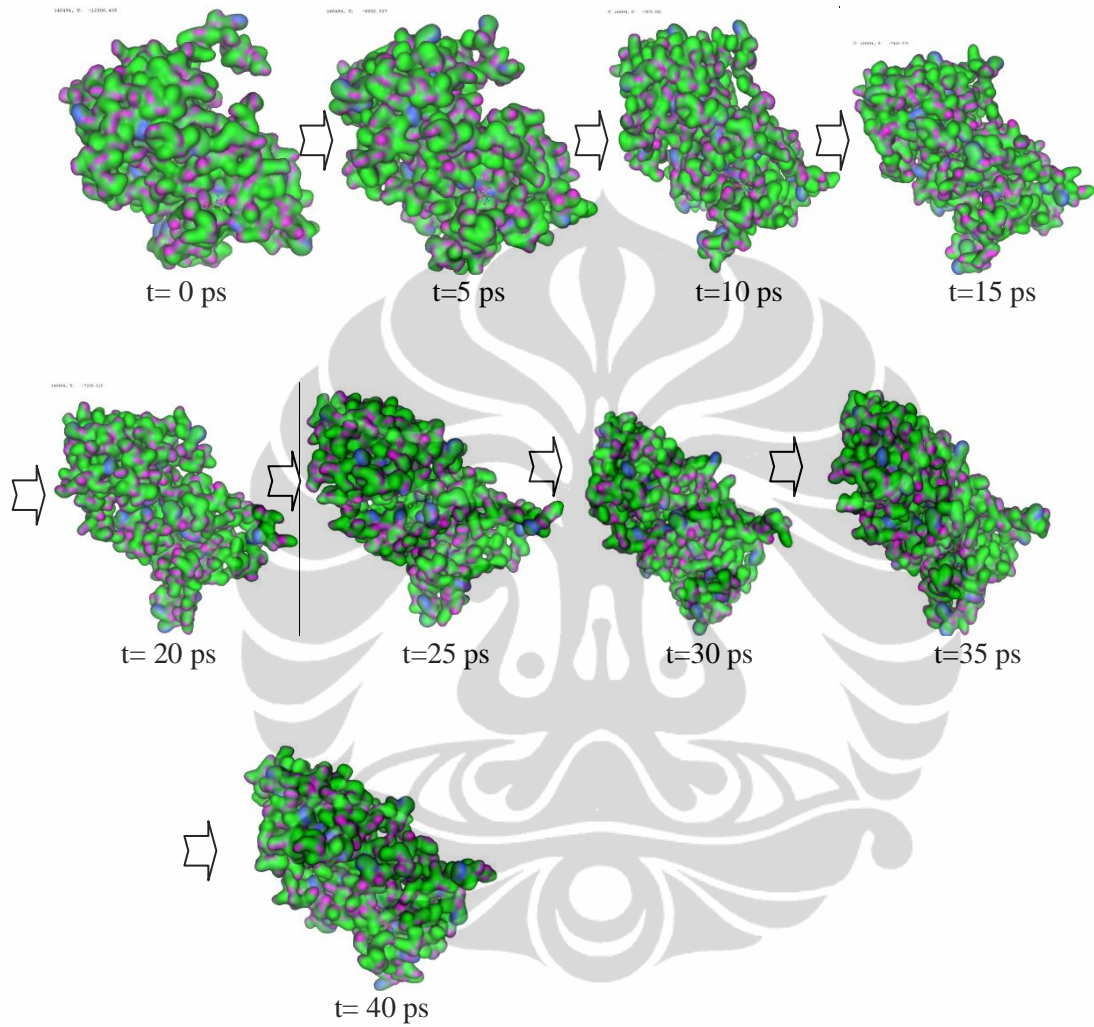


**Lampiran 20. Konformasi kompleks enzim-ligan PTLFL pada simulasi
molecular dynamics 312 K (lanjutan)**

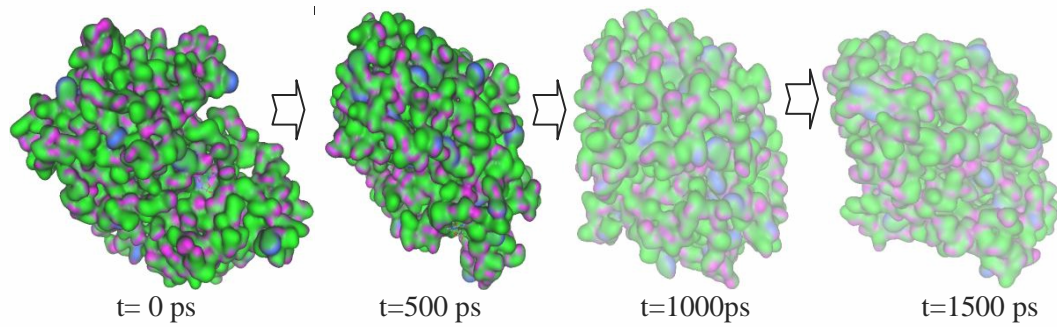


Lampiran 21. Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi *molecular dynamics* 300 K

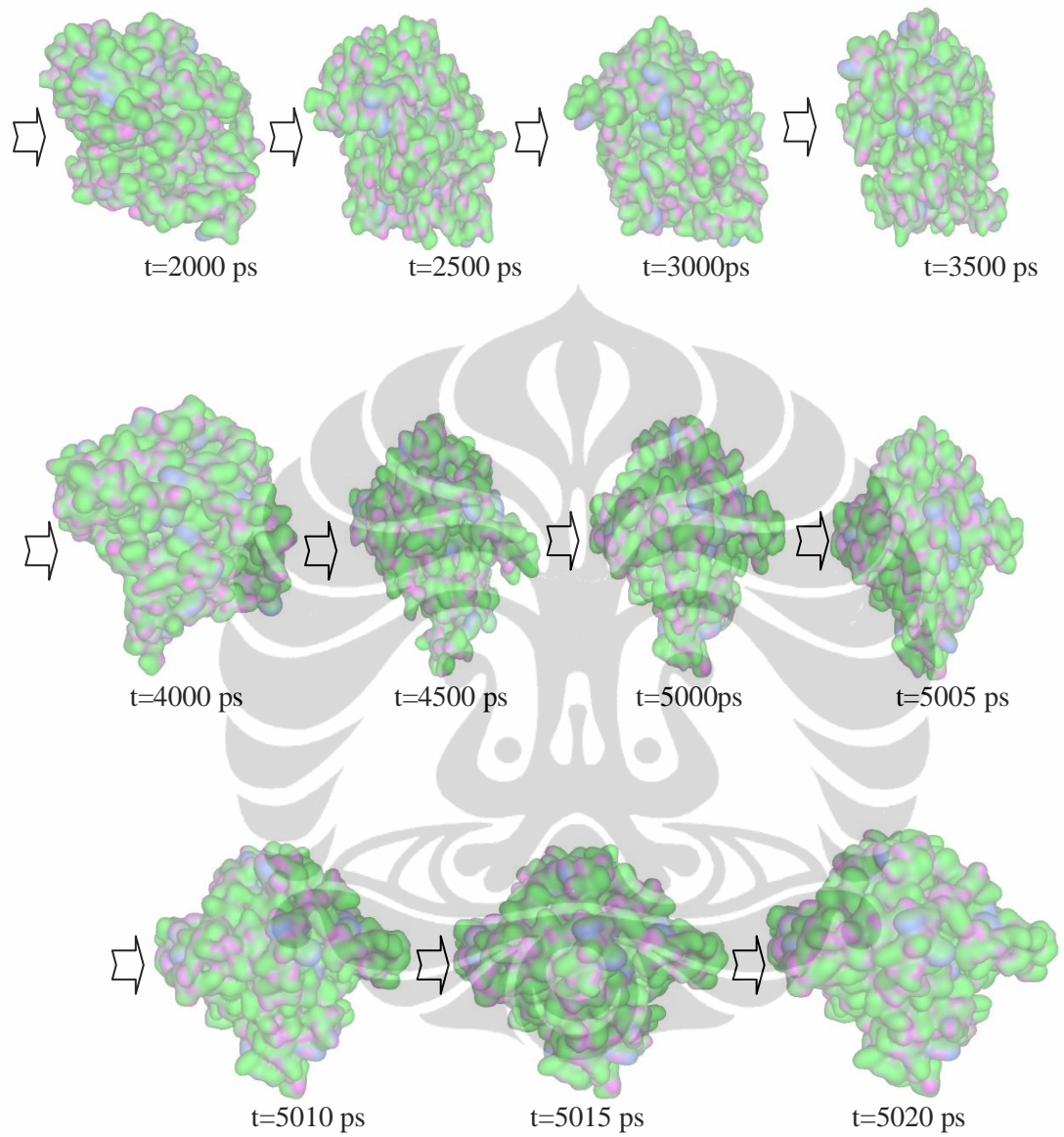
Inisialisasi



Simulasi *Dynamics*

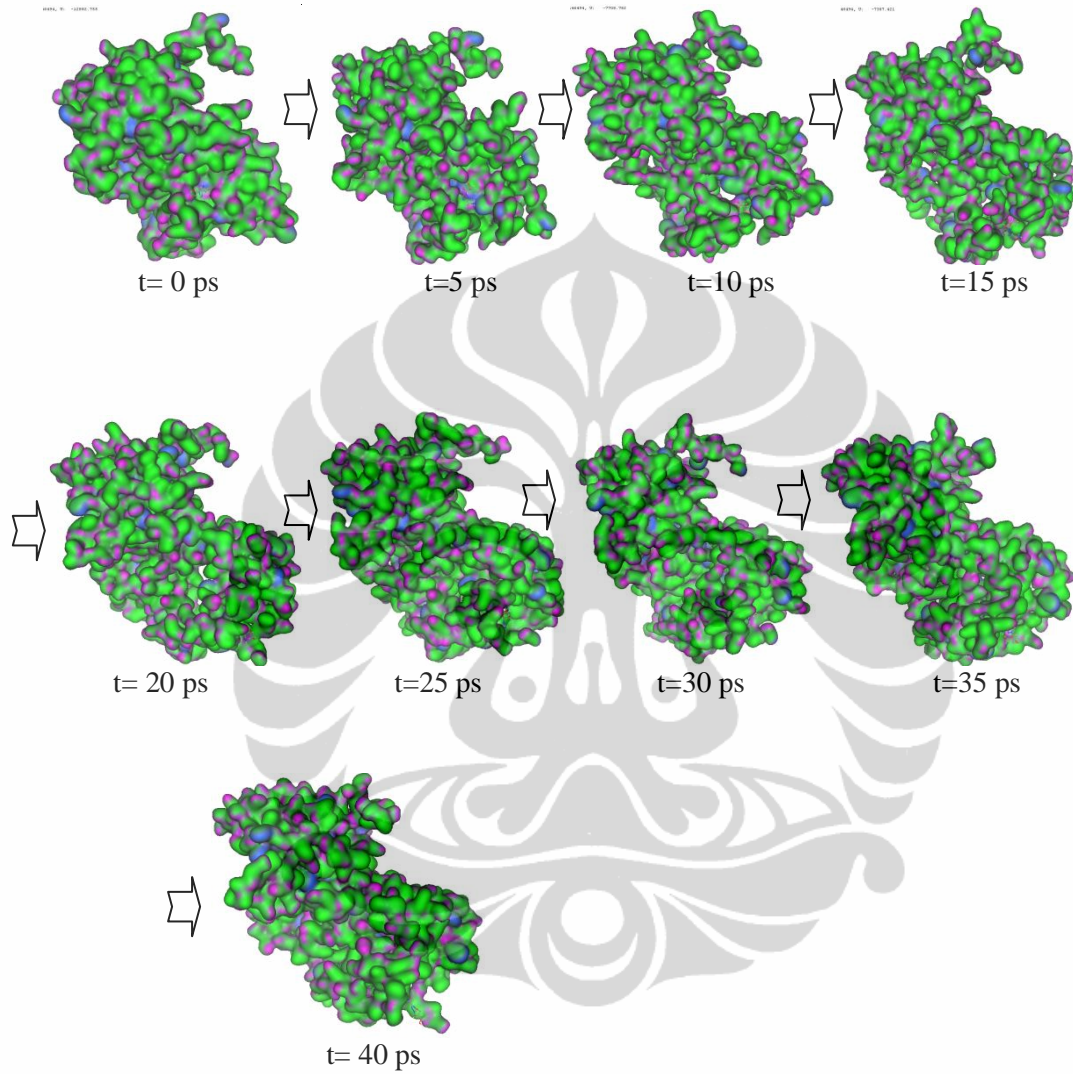


**Lampiran 21. Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi
molecular dynamics 300 K (lanjutan)**

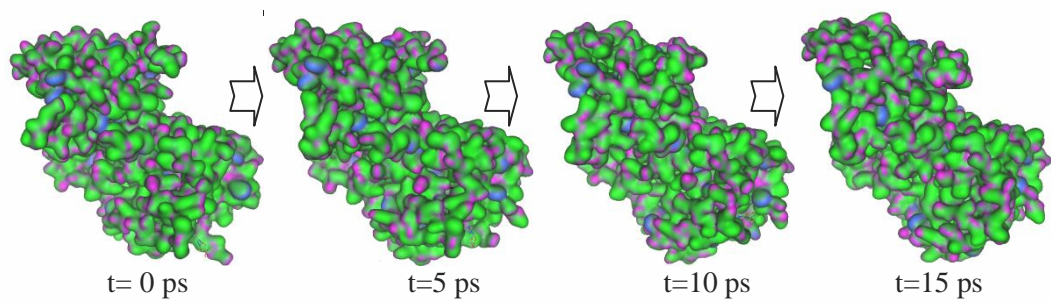


Lampiran 22. Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi *molecular dynamics* 312 K

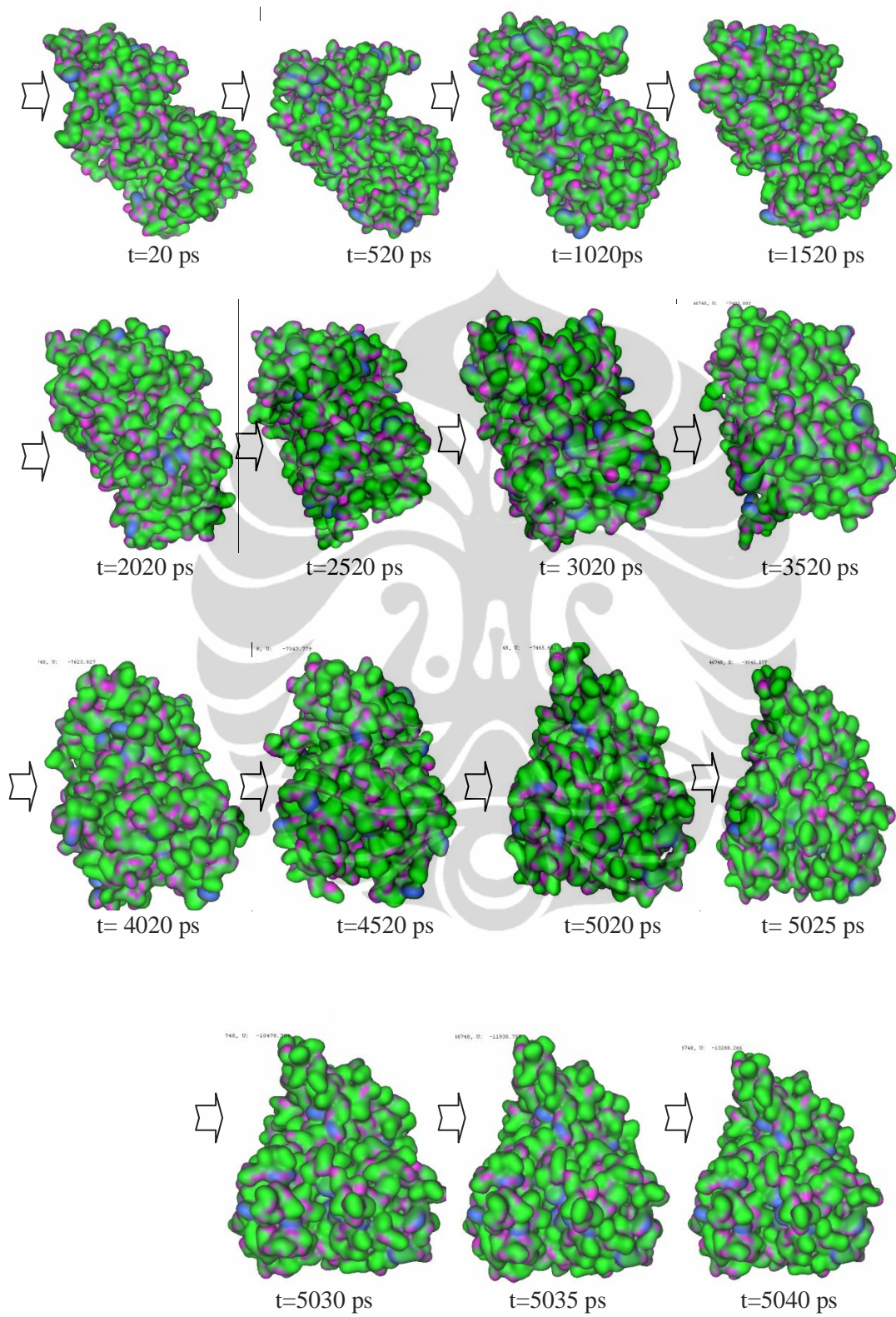
Inisialisasi



Simulasi *Dynamics*

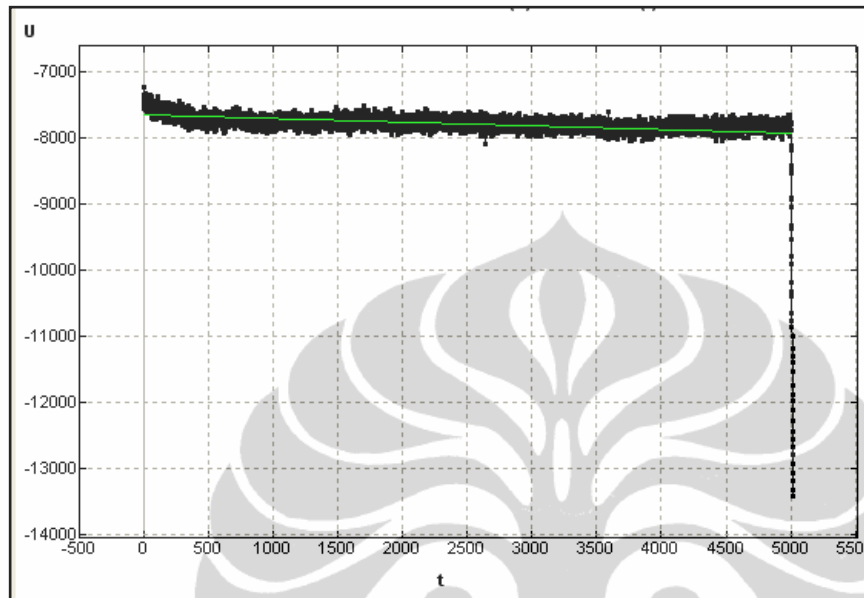


**Lampiran 22. Konformasi kompleks enzim-ligan ribavirin pada simulasi
molecular dynamics 312 K (lanjutan)**

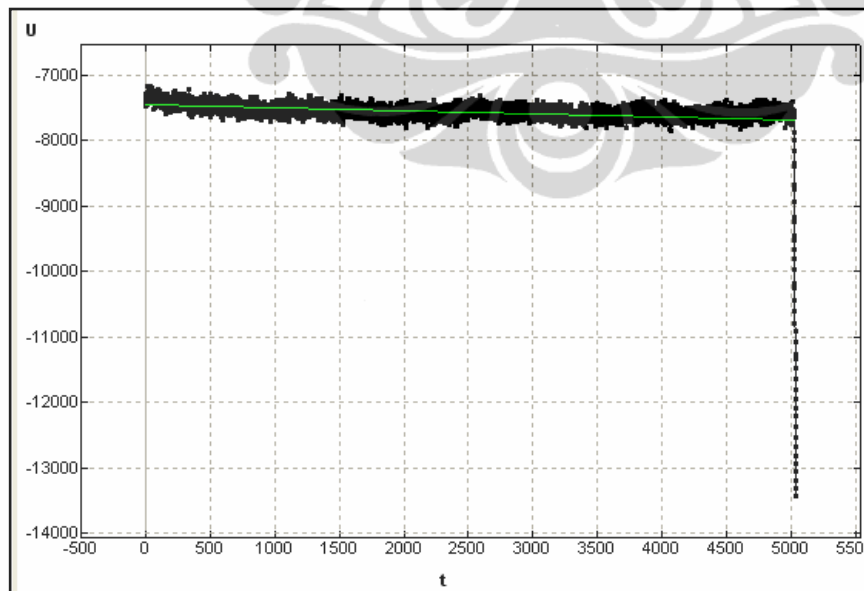


Lampiran 23. Kurva perubahan energi potensial enzim tanpa ligan pada tahap ekuilibrasi simulasi *molecular dynamics*

300 K

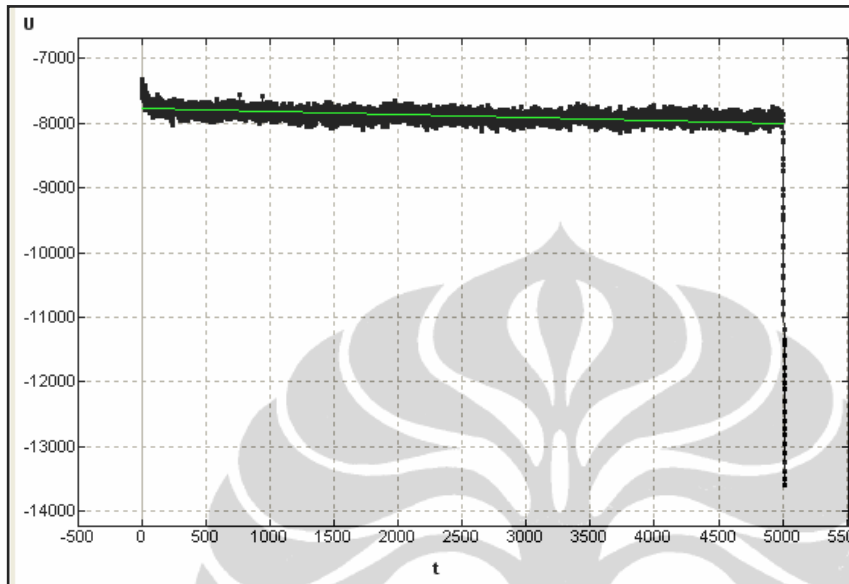


312 K

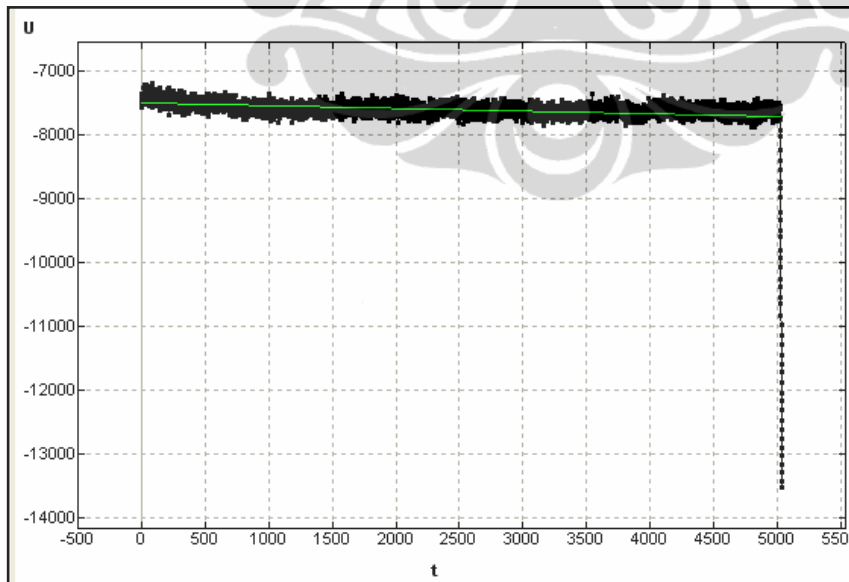


Lampiran 24. Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan CKTTC pada Tahap ekuilibrasi simulasi *molecular dynamics*

300 K

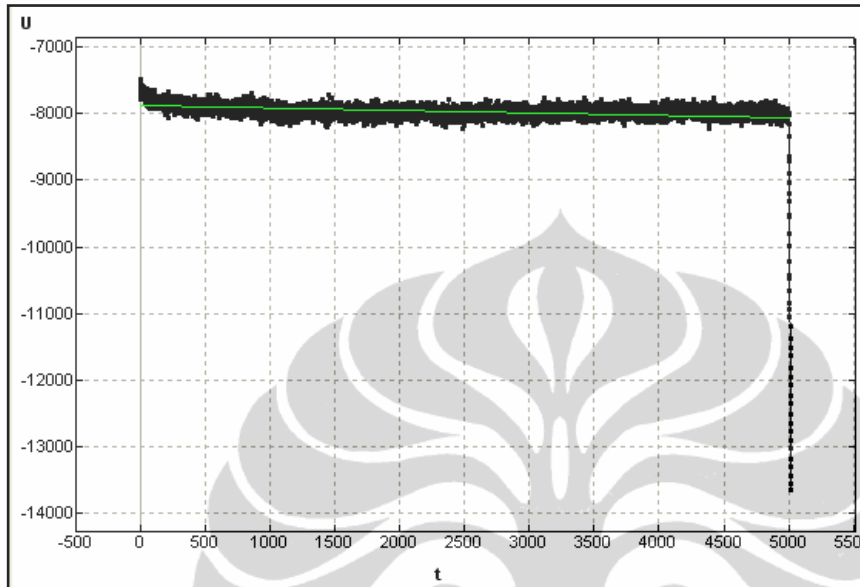


312 K

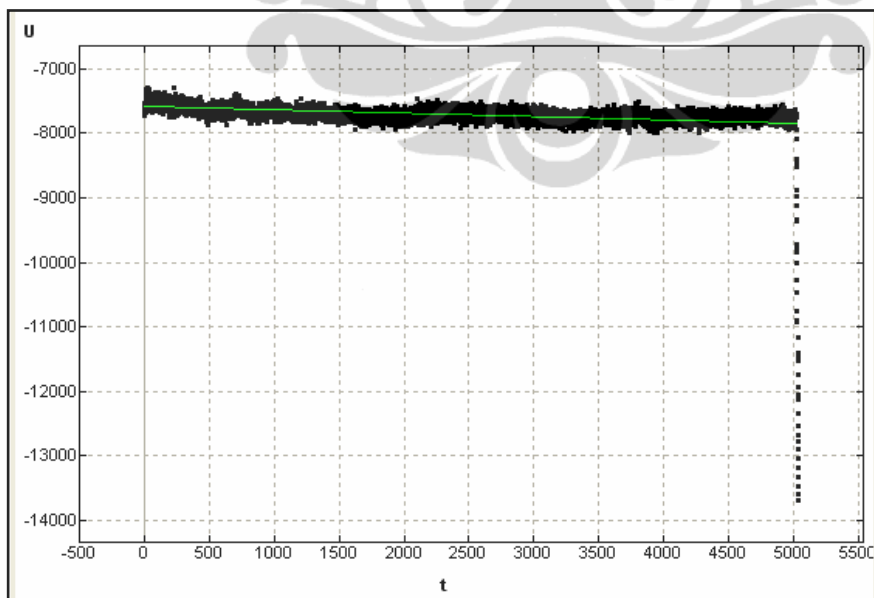


Lampiran 25. Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan CKKTC pada tahap ekuilibrasi simulasi *molecular dynamics*

300 K

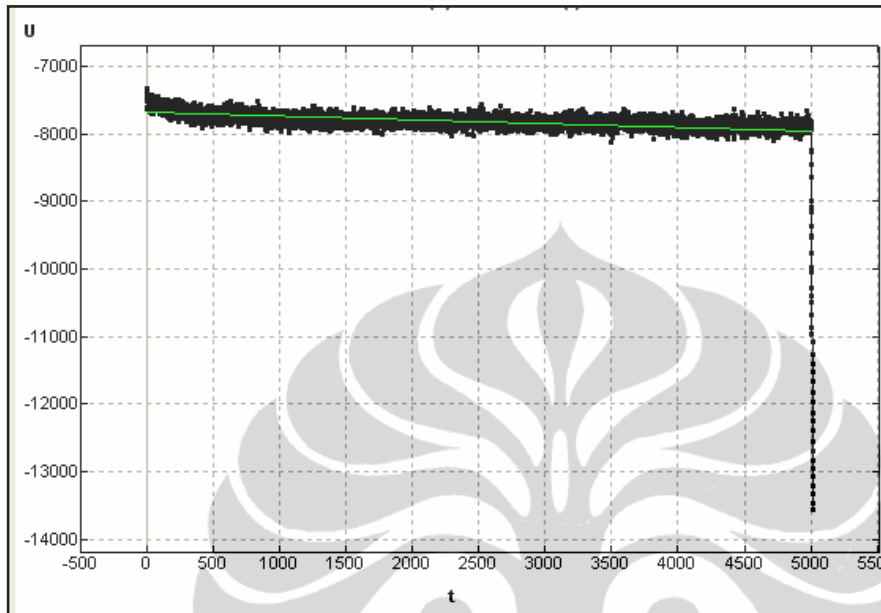


312 K

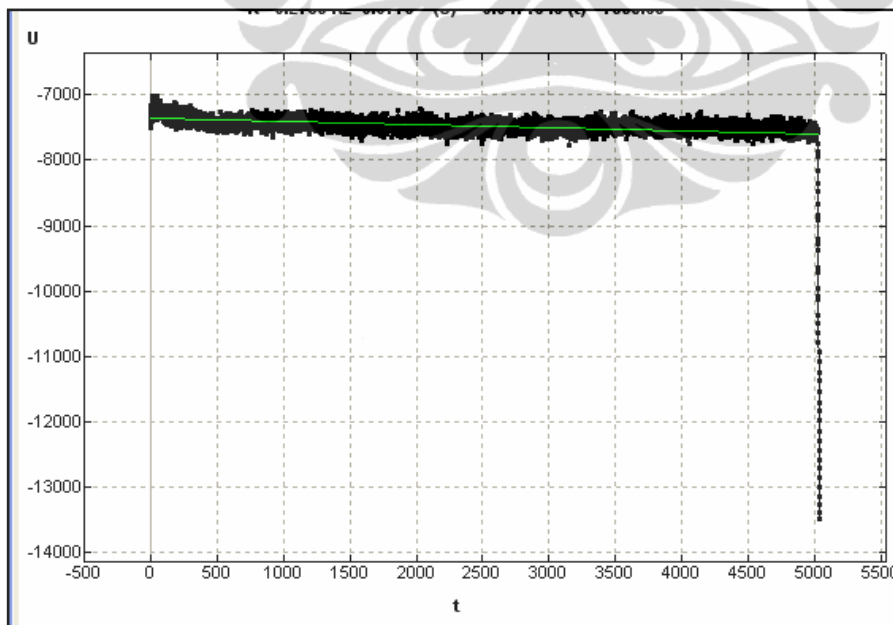


Lampiran 26. Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan PTLFL pada tahap ekuilibrasi simulasi *molecular dynamics*

300 K

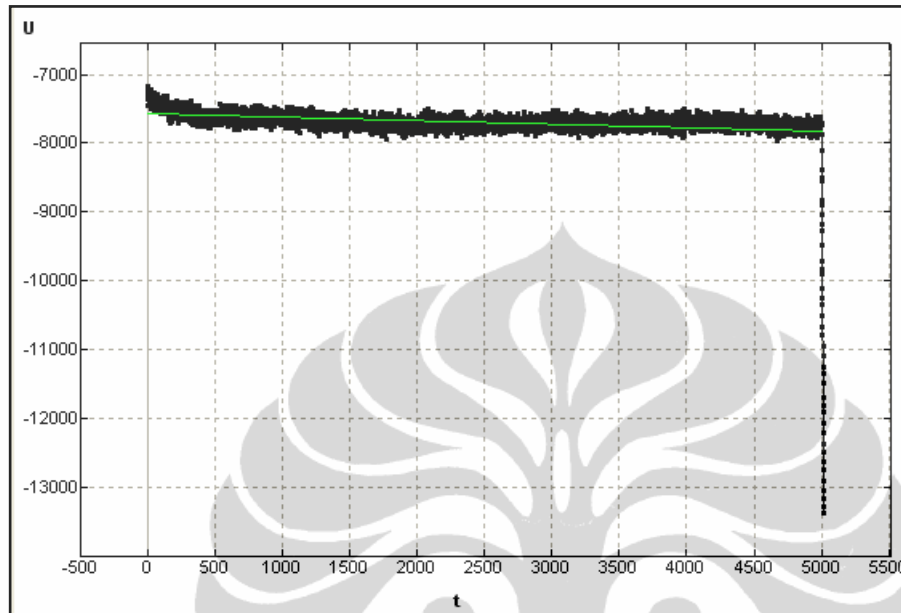


312 K



Lampiran 27. Kurva perubahan energi potensial enzim-ligan ribavirin pada tahap ekuilibrasi simulasi *molecular dynamics*

300 K



312 K

