



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**MODIFIKASI CEFIXIME SEBAGAI INHIBITOR POTENSIAL  
UNTUK NS2B-NS3 PROTEASE VIRUS DENGUE MELALUI  
*MOLECULAR DOCKING***

**SKRIPSI**

**PRASETYA ADI NUGRAHA**

**0706263315**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**DEPARTEMEN KIMIA**

**DEPOK**

**JANUARI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**MODIFIKASI CEFIXIME SEBAGAI INHIBITOR POTENSIAL  
UNTUK NS2B-NS3 PROTEASE VIRUS DENGUE MELALUI  
*MOLECULAR DOCKING***

**SKRIPSI**


**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains**


**PRASETYA ADI NUGRAHA  
0706263315**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
DEPARTEMEN KIMIA  
DEPOK  
JANUARI 2012**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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



Nama : Prasetya Adi Nugraha  
NPM : 0706263315  
Tanda Tangan :   
Tanggal : 2 Januari 2012

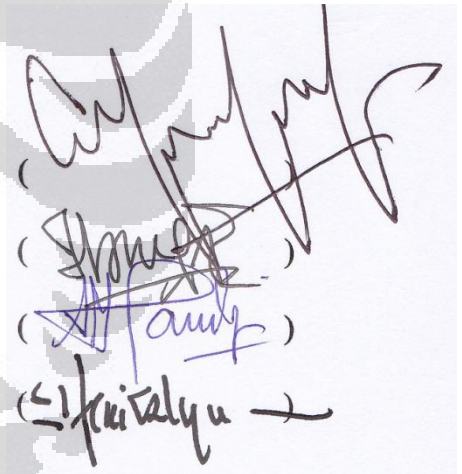
## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Prasetya Adi Nugraha  
NPM : 0706263315  
Program Studi : Kimia  
Judul Skripsi : Modifikasi Cefixime Sebagai Inhibitor Potensial  
untuk NS2B-NS3 Protease Virus Dengue melalui  
*Molecular Docking*

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Usman Sumo Friend Tambunan  
Penguji : Dr. Yuni Krisyuningsih K.  
Penguji : Dra. Sri Handayani, M. Biomed  
Penguji : Dr. Herry Cahyana



Handwritten signatures of the examiners and supervisor, including Prof. Dr. Usman Sumo Friend Tambunan, Dr. Yuni Krisyuningsih K., Dra. Sri Handayani, M. Biomed, and Dr. Herry Cahyana.

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 10 Januari 2012

## KATA PENGANTAR

Tak ada kata yang layak dipanjatkan selain beribu syukur kehadirat Allah SWT atas hidayah, kekuatan, kesabaran, petunjuk dan lindungan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik sebagai syarat menempuh tugas akhir dalam meraih gelar kesarjanaan di Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Penulis menyadari bahwa selama menjalani pendidikan di Departemen Kimia, penulis merasa sangat terbantu dengan dukungan dan bantuan dari seluruh masyarakat Departemen Kimia selama ini. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada orang tua dan kakak tercinta yang selalu mencurahkan kasih sayang, perhatian, doa, serta dukungan baik moril maupun materiil serta keluarga besar serta kerabat keluarga yang telah memanjatkan doa bagi kebaikan penulis.

Terima kasih sebesar-besarnya pula penulis haturkan kepada:

1. Prof. Dr. Usman Sumo Friend Tambunan selaku pembimbing penelitian yang telah membimbing penulis sejak pertama kali penulis berdiskusi dengan beliau. Masih teringat dalam benak penulis, percakapan pertama penulis dengan beliau. Terima kasih atas segala ilmu, perhatian, kasih sayang, rasa kekeluargaan, dan segala pengalaman yang telah dibagi bersama penulis sehingga pola pikir dan *skill* penulis telah meningkat.
2. Ir. Widyastuti Samadi, M.Si selaku pembimbing akademis yang telah memberikan arahan dan perhatiannya selama ini.
3. Dr. Ridla Bakri selaku Ketua Departemen Kimia FMIPA UI.
4. Dra. Tresye Utari, M.Si selaku Koordinator Penelitian Departemen Kimia Program Reguler FMIPA UI.
5. Prof. Dr. Sumi Hudiyono selaku Ketua KBI Biokimia Departemen Kimia FMIPA UI.
6. Dr. Yuni Krisyuningsih, Dra. Sri Handayani. M. Biomed, dan Dr. Herry Cahyana atas segala nasehat dan bimbingannya untuk penelitian ini.

7. Seluruh staf pengajar di Departemen Kimia FMIPA UI atas segala ilmu dan nasehat yang telah diberikan selama ini..
8. Bapak Idrus dan kak William atas bimbingan dan nasehatnya selama menjalani penelitian ini ataupun terkait kehidupan pribadi penulis. Kak Hanum, Ardilla, kak Randy, kak Yona, kak Arli, dan kak Firman atas segala bantuan dan kerja samanya selama melakukan penelitian ini.
9. Novia Arinda Pradisty yang telah menjadi teman kehidupan setia dalam membantu dan menasehati penulis dengan berbagai macam metode yang diterapkannya.
10. Putri Lestari, Dante Nathanael, Silvy Yusri, Fitri Amalia, Manah Maskanah, Yuliga Setiawati, Intan Putri, Zetryana Putri, Annisa Hidayati, Helen, Kurniyasari, Widi, dan seluruh teman-teman Kimia angkatan 2007. Segala kebaikan dan kebersamaan bersama kalian akan selalu ada di hati penulis.
11. Rahma, Ressay, Fahima, Sarah, Puri, Dedy, Irkham, Bayangkara, Sri Yuni, Sunarti, Yuli, Reza, Andika, Ralentri, dan seluruh teman-teman Kimia angkatan 2009 atas segala *support* dan doa yang diberikan untuk penulis.
12. Monica yang selalu menjadi sahabat terbaik yang pernah penulis miliki. Perhatian dan *support* yang kamu berikan sangat berarti untuk penulis.
13. Heru Pratomo, Rasti, Syarifah hasna, dan teman-teman angkatan 2008.
14. Kak Tirta dan ka Kanty atas segala saran dan nasehatnya yang membangun.
15. Rieza Liyanti atas segala nasehat, doa, dan sms”MLM”nya.
16. Pak Hadi dan Pak Mardji selaku karyawan TU Departemen Kimia UI. Babeh Tri, Pak Kiri, Pak Amin, dan Pak Soheh atas segala bantuannya selama ini
17. Teman-teman dari berbagai organisasi dan kepanitiaan yang pernah bekerja sama dengan penulis dan ikut mendewasakan penulis selama kuliah di UI. Serta beberapa orang yang tak bisa saya sebutkan satu persatu atas keikutsertaan dalam pengembangan dan kematangan diri penulis baik semasa kuliah maupun penyusunan skripsi ini.

Mohon maaf apabila ada kesalahan kata dan perilaku yang telah diperbuat penulis.

Penulis

2012

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

---

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

Nama : Prasetya Adi Nugraha  
NPM : 0706263315  
Departemen : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

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

MODIFIKASI CEFIXIME SEBAGAI INHIBITOR POTENSIAL UNTUK  
NS2B-NS3 PROTEASE VIRUS DENGUE MELALUI *MOLECULAR DOCKING*

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 2 Januari 2012

Yang menyatakan



( Prasetya Adi Nugraha )

## ABSTRAK

Nama : Prasetya Adi Nugraha  
Program Studi : Kimia  
Judul : Modifikasi Cefixime Sebagai Inhibitor Potensial untuk NS2B-NS3 Protease Virus Dengue melalui *Molecular Docking*

Cefixime merupakan obat yang termasuk ke dalam kelompok antibiotik cephalosporin. Cefixime digunakan dalam berbagai pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Di beberapa negara dan penelitian cefixime diberikan kepada pasien yang terserang virus dan salah satunya adalah demam berdarah dengue. Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi struktur dari cefixime (antibiotik generik) yang biasanya digunakan sebagai antibakteri. Prinsip dalam memodifikasi cefixime dengan merubah beberapa gugus yang ada agar hasil modifikasi menjadi lebih polar dan hidrofил. Setelah dilakukan *screening* terhadap cefixime, ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H dan 648 modifikasinya, dilakukan *docking* terhadap 12 ligan terbaik yang memiliki nilai  $\Delta G$  lebih kecil bila dibandingkan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H. Ligan dengan kode C261, C385, dan C386 menjadi tiga ligan terbaik yang memiliki nilai  $\Delta G$  terkecil. Berdasarkan hasil *ADMET Test* ke tiga ligan modifikasi cefixime terbaik memiliki sifat yang sama baiknya berdasarkan sifat bioavailabilitas oral, sifat hidrofobisitas, dan sifat toksisitas. Cefixime memiliki empat ikatan hidrogen dengan NS2B-NS3 protease dengan satu ikatan hidrogen tersebut berikatan dengan sisi aktif. Dapat disimpulkan cefixime memiliki kemampuan sebagai inhibitor NS2B-NS3 protease yang cukup baik. Berdasarkan beberapa parameter yang dilakukan, ligan C261 merupakan ligan modifikasi cefixime terbaik.

Kata Kunci : Cefixime, Demam Berdarah *Dengue*, Virus dengue, *Molecular Docking*, NS2B-NS3 Protease.

xiv + 95 halaman ; 13 gambar ; 7 tabel

Daftar Pustaka : (1980-2011)



## ABSTRACT

Name : Prasetya Adi Nugraha  
Program Study : Chemistry  
Title : Cefixime Modification As Potential Inhibitor for NS2B-NS3 Protease Dengue Virus with Molecular Docking

Cefixime, which used to treat many different types of infections caused by bacteria, is in a group of drugs called cephalosporin antibiotics. But in some countries and researchs, cefixime administered to patients who suffered virus-based disease and one of them is Dengue Haemorrhagic Fever (DHF). In this research, structure of cefixime (a generic antibiotic) which usually used as an antibacterial is modified. The principle in modifying cefixime is by changing some of the atom groups that exist, so cefixime becomes more polar and hydrophilic. After screening standard cefixime, a standard ligand Bz-Nle-K-R-R-H and 648 cefixime modifications, performed the best 12 ligands docking based on  $\Delta G$  values that smaller than standard ligand Bz-Nle-K-R-R-H. Ligands with codes C261, C385, and C386 into three of the best ligand has the smallest values of  $\Delta G$ . Based on the results of the ADMET Test three best cefixime modification ligand have similar properties based on oral bioavailability and hydrophobicity properties. Standard cefixime has four hydrogen bonds with the NS2B-NS3 protease include one hydrogen bond with the active side. Result shows that cefixime has a good ability as a NS2B-NS3 protease inhibitors. Based on several parameters in this research, the ligand C261 is the best ligand of cefixime modification.

Key Words : Cefixime, Dengue Haemorrhagic Fever (DHF), Dengue Virus, Molecular Docking, NS2B-NS3 Protease.  
xiv + 95 pages ; 13 pictures ; 7 tables  
Bibliography : 79 (1980-2011)

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
<b>1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD).....	4
2.2 Virus Dengue (DENV) .....	5
2.3 Pemetaan Genom Virus Dengue .....	6
2.4 Replikasi Virus Dengue .....	7
2.5 Enzim .....	9
2.6 Inhibitor Enzim .....	11
2.7 Protease .....	13
2.7.1 NS3 Protease .....	13
2.7.2 Mekanisme Proteolisis .....	14
2.8 Bioinformatika .....	16
2.8.1 <i>Database</i> .....	17
2.8.2 <i>Protein Data Bank (PDB)</i> .....	17
2.8.3 Format FASTA .....	18
2.9 <i>Molecular Modelling</i> .....	19
2.10 <i>Molecular Docking</i> .....	20
2.11 <i>Molecular Operating Environment</i> .....	22
2.12 Cefixime .....	22
<b>3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
3.1 Alat dan Bahan.....	24
3.2 Pencarian Data NS2B-NS3 Protease Virus Dengue <i>Protein Data Bank</i> .....	24
3.3 Visualisasi Sisi Aktif NS2B-NS3 Protease.....	24
3.4 Menggambar Ligan Cefixime dan Modifikasinya.....	25
3.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi NS2B-NS3 Protease.....	25
3.6 Preparasi Ligan Cefixime dan Modifikasinya .....	25
3.7 <i>Molecular Docking</i> antara Enzim dengan Ligan .....	26
3.8 Analisis <i>Molecular Docking</i> .....	26
3.8.1 Penentuan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil <i>Docking</i> .....	26

3.8.2 <i>Contact Residue</i> dan Ikatan Hidrogen .....	27
3.8.3 <i>ADMET Test</i> .....	27
3.8.4 <i>Synthetic Accesibility Prediction</i> .....	27
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>28</b>
4.1 Pencarian Data NS2B-NS3 Protease Virus Dengue <i>Protein Data Bank</i> .....	28
4.2 Visualisasi Sisi Aktif NS2B-NS3 Protease .....	28
4.3 Menggambar Ligan Cefixime dan Modifikasinya .....	31
4.4 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi NS2B-NS3 Protease.....	33
4.5 Preparasi Ligan Cefixime dan Modifikasinya .....	35
4.6 <i>Molecular Docking</i> antara Enzim dengan Ligan .....	36
4.7 Analisis <i>Molecular Docking</i> .....	38
4.7.1 Penentuan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil <i>Docking</i> .....	39
4.7.2 <i>Contact Residue</i> dan Ikatan Hidrogen.....	40
4.7.3 <i>ADMET Test</i> .....	46
4.7.4 <i>Synthetic Accesibility Prediction</i> .....	50
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>52</b>
5.1 Kesimpulan .....	52
5.2 Saran .....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>60</b>

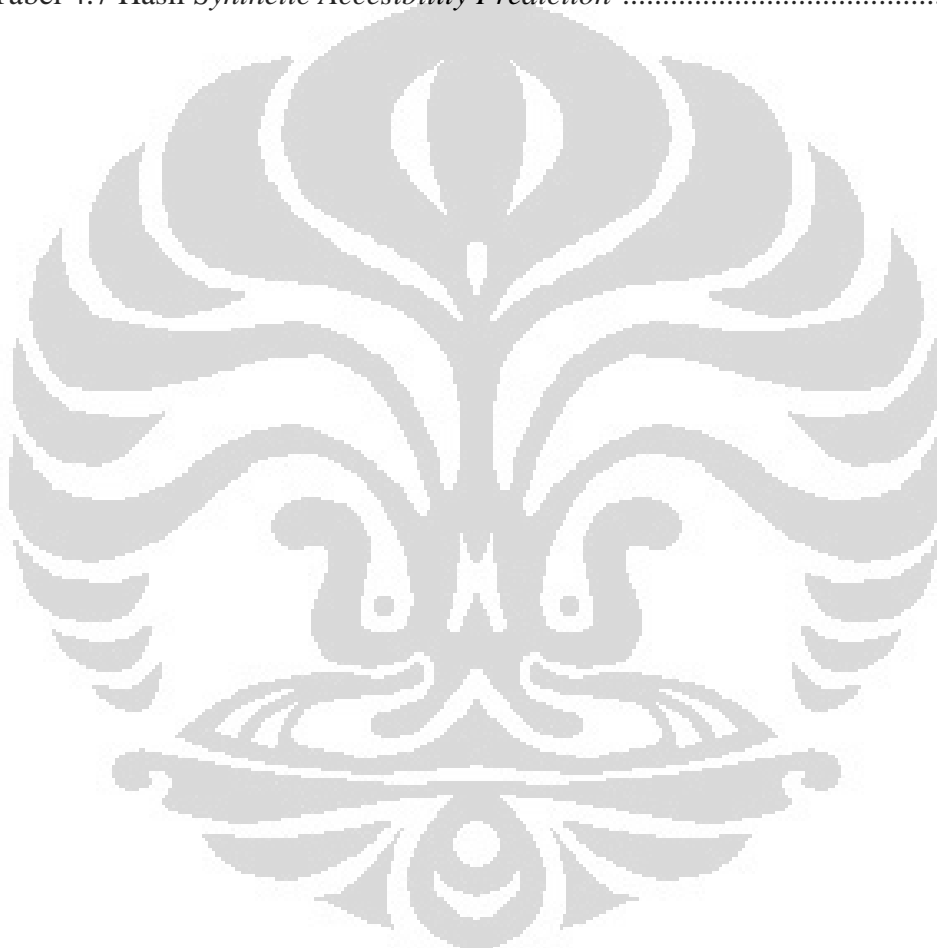
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi Virus Dengue.....	6
Gambar 2.2 Pemetaan Genom dari DENV (Flavivirus) .....	7
Gambar 2.3 Skema Replikasi Virus Dengue .....	9
Gambar 2.4 Skema Perbandingan Energi Bebas Reaksi Enzim .....	11
Gambar 2.5 Skema Persamaan Reaksi Inhibitor <i>Reversible</i> .....	12
Gambar 2.6 Struktur NS2B-NS3 Protease.....	14
Gambar 2.7 Mekanisme Proteolisis NS3 Protease .....	15
Gambar 2.8 <i>Docking</i> antara Enzim dengan Ligan .....	21
Gambar 2.9 Struktur Cefixime.....	23
Gambar 4.1 Visualisasi Celah yang Terbentuk antara Ke Dua Domain.....	29
Gambar 4.2 Visualisasi Permukaan NS2B-NS3 Protease .....	31
Gambar 4.3 Beberapa Posisi Gugus Pada Cefixime yang Dimodifikasi .....	33
Gambar 4.4 Visualisasi Kontak Residu .....	43



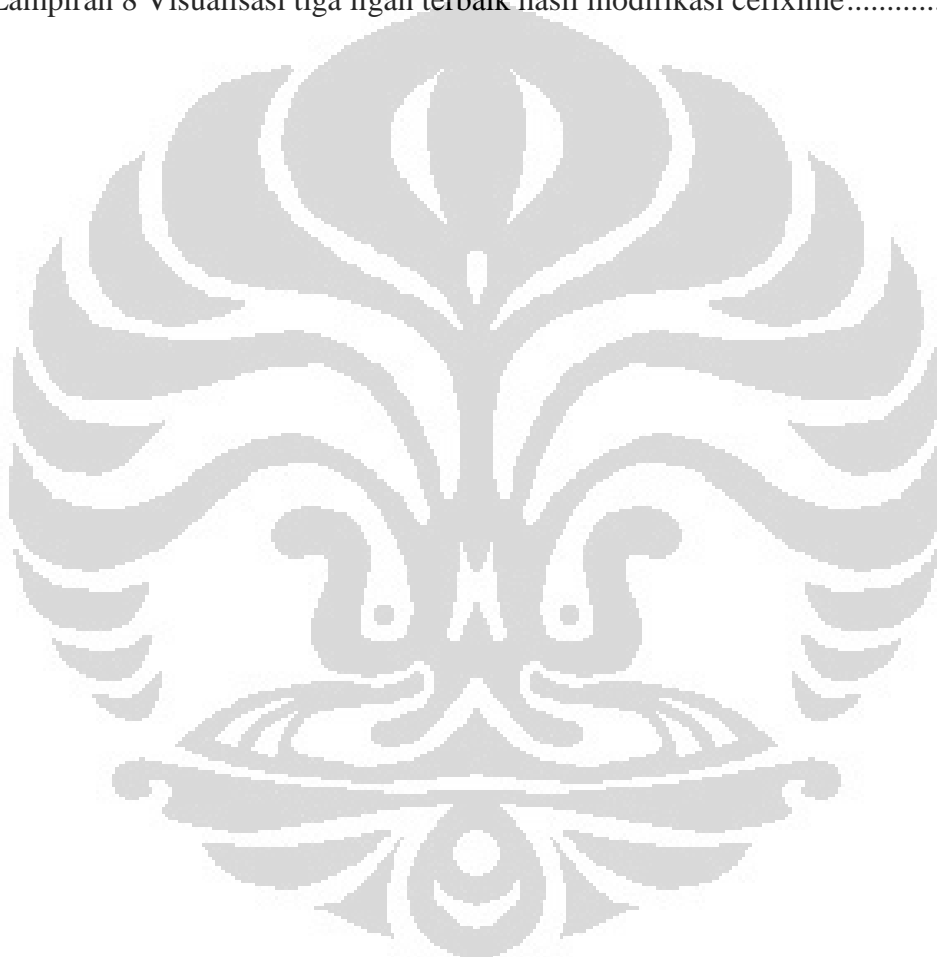
## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ Hasil <i>Docking</i> .....	40
Tabel 4.2 Interaksi Ligan Setelah Proses <i>Docking</i> .....	41
Tabel 4.3 Perbandingan struktur cefixime standar dengan tiga modifikasi terbaik .....	45
Tabel 4.4 Nilai <i>Molecular Descriptor</i> .....	47
Tabel 4.5 Bioavailabilitas Oral .....	47
Tabel 4.6 Toksisitas Beberapa Ligan berdasarkan <i>software</i> ToxTree.....	49
Tabel 4.7 Hasil <i>Synthetic Accesibility Prediction</i> .....	50



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Bagan Kerja Penelitian .....	60
Lampiran 2 Data Fisikokimia Residu Asam Amino Sisi Aktif NS3Protease	61
Lampiran 3 Posisi Sisi Aktif dan Kofaktor dari NS3 Protease .....	62
Lampiran 4 Daftar Urutan dan Posisi Modifikasi Pad Cefixime .....	63
Lampiran 5 Struktur Dua dimensi Ligan Standar Bz-Nle-K-R-R-H .....	79
Lampiran 6 Visualisasi NS2B-NS3 Protease Setelah Optimasi Geometri ....	80
Lampiran 7 Data Interaksi .....	81
Lampiran 8 Visualisasi tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime .....	95



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Demam berdarah atau dengue merupakan salah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Virus dengue tergolong famili Flaviviridae dan genus Flavivirus. Virus dengue ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.

Penyakit yang ditimbulkan dari infeksi virus dengue memiliki tiga jenis tingkatan (Liew, S.C., 2006). Tingkatan tersebut antara lain *Dengue Fever* (DF), *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF), dan *Dengue Shock Syndrome* (DSS). *Dengue Fever* (DF) merupakan tingkatan terendah yang bisa diamati dengan terjadinya demam ringan. Tingkatan selanjutnya, *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) dikarakterisasikan dengan pecahnya pembuluh kapiler darah dan *thrombocytopenia*. Tingkatan terakhir, *Dengue Shock Syndrome* (DSS) dikarakterisasikan dengan mengalami *shock hipovolemia* dengan tingkat kematian 5-10 % per kasus (Raekiansyah *et al.*, 2004).

Vektor nyamuk yang hadir di daerah tropis dan subtropis bumi menentukan prevalensi virus dengue di suatu wilayah (Chaturvedi *et al.*, 2008). Berdasarkan *multiple alignment* (persamaan sekuens) dan perbedaan sifat antigen, virus dengue (DENV) terbagi menjadi empat serotipe yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4 (Amarilla *et al.*, 2009). Morfologi dan genom untuk ke empat serotipe tersebut sama tetapi menunjukkan antigen yang berbeda dalam merangsang respon imun tubuh. Infeksi oleh salah satu serotipe akan dikenal oleh sistem imun tubuh namun tidak mengenal infeksi serotipe lainnya. Jika terserang infeksi serotipe lainnya, tubuh tidak dapat menyediakan respon imun untuk serotipe tersebut (Lescar *et al.*, 2008).

Hingga saat ini, belum diketahui secara pasti patogenesis serangan virus dengue. Selain itu, DENV tergolong virus yang cepat bermutasi karena rantai RNA yang dimilikinya (Swaminathan *et al.*, 2010). Terdapat beberapa hambatan

dalam pengembangan vaksin virus dengue karena mekanisme patogenitasnya yang dikenal dengan *antibody-dependent enhancement* (ADE) (Raekiansyah *et al.*, 2004).

Kebanyakan infeksi virus akan menginduksi antibodi yang bisa menahan tubuh terhadap serangan virus berikutnya. Hal ini berbeda dengan virus dengue, infeksi pertama (*primary infection*) malah mempermudah tubuh untuk mendapat infeksi berikutnya (*secondary infection*). Infeksi berikutnya menimbulkan gejala yang lebih berat dan fatal, karena antibodi yang dibuat pada infeksi pertama dapat membantu infeksi virus pada serangan selanjutnya (Raekiansyah *et al.*, 2004).

Sampai saat ini, belum terdapat vaksin ataupun obat yang efektif untuk virus dengue. Untuk vaksin hanya *attenuated vaccine* dan *engineered vaccine* yang merupakan pengembangan vaksin dengue yang telah memasuki uji klinis. *Attenuated vaccine* merupakan vaksin dengan pendekatan melemahkan virus (Guglani & Kabra, 2005). *Engineered vaccine* sering disebut sebagai vaksin sintetik dengan kandungan yang tersusun sedemikian rupa sehingga terhindar dari infeksi virus, lebih stabil, dan menghasilkan imun protektif yang tahan lama (Vignuzzi *et al.*, 2008).

Di antara vaksin-vaksin yang telah disebutkan, belum dipergunakan secara luas di Indonesia. Pasien virus dengue di Indonesia hanya diberikan beberapa obat yang berfungsi mengurangi rasa sakit yang ditimbulkan oleh virus dengue. Pada penelitian ini, akan dilakukan modifikasi struktur dari cefixime (antibiotik generik) yang biasanya digunakan sebagai antibakteri pada pasien virus dengue. Seperti yang dijelaskan sebelumnya dengue disebabkan oleh virus bukan oleh bakteri. Dengan diberikannya obat antibakteri seharusnya tidak ada pengaruhnya sedikitpun. Namun, banyak penelitian yang menggunakan cefixime sebagai inhibitor selain untuk target bakteri. Cefixime dapat digunakan untuk pengobatan demam *typhoid* (Yoshimi Matsumoto *et al.*, 1999). Cefixime juga digunakan dalam penelitian sebagai parameter farmakokinetik dan ratio kematian pada serum yang dikombinasikan dengan asam niflomik atau paracetamol (H. Carsenti-Etesse *et al.*, 1998).



Penelitian ini mencoba membuktikan apakah cefixime dan modifikasi gugus fungsi pada cefixime dapat menghambat enzim NS2B-NS3 protease virus dengue secara *in silico* melalui *molecular docking*. Proses pencarian inhibitor dengan bantuan komputer dapat membantu untuk mereduksi jumlah senyawa yang diusulkan secara rasional dan lebih efektif serta membantu mempelajari interaksi obat dengan targetnya bahkan kemungkinan sifat toksis senyawa tersebut dan metabolitnya (Larson, 2006).

Sebelumnya, beberapa mahasiswa dari kelompok Bioinformatika Universitas Indonesia telah melakukan beberapa penelitian dalam hal mencari inhibitor untuk enzim NS2B-NS3. Seperti yang dilakukan oleh Samira (2009), Wuri (2009) dan Nissia Apriyanti (2010) yang merancang ligan peptida siklis dan peptida siklis disulfida yang dapat berperan sebagai inhibitor potensial untuk enzim NS3-NS2B protease virus dengue sehingga diharapkan dapat menghambat replikasi virus tersebut dalam tubuh.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah cefixime efektif dalam menghambat NS2B-NS3 protease virus dengue dan memodifikasi gugus fungsi pada cefixime agar dapat menghambat NS2B-NS3 protease virus secara *in silico* melalui *molecular docking*.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD)

Penyakit demam berdarah dengue (DBD) merupakan infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang penyebarannya ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, *A. albopictus*, *A. polynesiensis* dan beberapa spesies *A. scutellarisa*. Penyakit ini menjadi masalah utama bagi kesehatan masyarakat internasional pada satu dekade ini. Dengue ditemukan di daerah tropis dan subtropis (WHO, 2009). Di Indonesia, penularannya melalui nyamuk betina *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Purnami *et al.*, 2005). Kedua jenis nyamuk ini hidup dalam keadaan yang panas dan lembab dan terdapat hampir di seluruh daerah di Indonesia, kecuali di tempat-tempat dengan ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut (Wahono *et al.* 2004; [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), diakses 24 September 2011, 15.10 WIB).

Epidemi dengue pertama kali ditemukan pada tahun 1779-1780 di Asia, Afrika, dan Amerika Utara. Selama masa tersebut demam berdarah dengue dikategorikan sebagai penyakit yang tidak berbahaya karena hanya menyebabkan demam ringan. Baru setelah 10 - 40 tahun berikutnya, penyakit ini dikategorikan menjadi sangat berbahaya karena memakan korban jiwa. Penjelasan dari fenomena ini dikarenakan serotipe virus dengue muncul secara bertahap. Di Asia Tenggara, epideminya muncul setelah Perang Dunia II dan kemudian menyebar ke seluruh dunia (Pandey *et al.*, 2008).

*Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) merupakan komplikasi infeksi yang mematikan, pertama kali dikenal pada tahun 1953 mewabah di Filipina lalu kemudian menyebar ke Thailand dan beberapa negara di benua Asia termasuk Indonesia dan menjadi penyebab utama kematian anak-anak (WHO, 2009). Negara Asia yang terkena dampak selanjutnya yaitu Bhutan, Timor-Leste dan Nepal (Pandey *et al.*, 2008). Setelah beberapa dekade kemudian menyebar hingga ke Hawaii (Effler *et al.*, 2005) dan melonjak tajam penyebarannya di negara Peru

dan Brazil (Siqueira *et al.*, 2005). Kasus dengue tumbuh secara dramatis pada dekade terakhir ini. Hampir 2,5 miliar orang atau dua per lima populasi dunia telah terserang penyakit dengue. WHO mengestimasi terdapat 50 juta infeksi *dengue* untuk setiap tahunnya (WHO, 2009).

Faktor geografis dapat mempengaruhi penyebaran virus dengue dan nyamuk sebagai vektornya, terutama spesies *Aedes aegypti* di daerah perkotaan. Pertumbuhan nyamuk didukung oleh tempat yang sesuai untuk pertumbuhannya seperti penyimpanan air kebutuhan rumah tangga dan tempat pembuangan yang tergenang air (WHO, 2009). Selain itu, faktor *host* yang meliputi kerentanan dan respon imunitas tubuh pun sangat mempengaruhi (Soegijanto, 2006).

Tidak semua orang yang digigit nyamuk yang membawa virus dengue itu akan terserang penyakit demam berdarah. Orang yang mempunyai kekebalan yang cukup terhadap virus dengue tidak akan terserang penyakit ini, meskipun dalam darahnya terdapat virus itu. Sebaliknya, pada orang yang tidak mempunyai kekebalan yang cukup terhadap virus dengue akan sakit demam ringan atau bahkan sakit berat, tergantung dari tingkat kekebalan tubuh yang dimilikinya (Hadinegoro dan Satari, 2000).

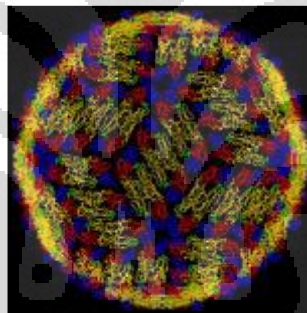
## 2.2 Virus dengue (DENV)

Virus dengue termasuk dalam kelompok genus Flavivirus dan famili Flaviviridae dengan serotipenya adalah DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4. Infeksi oleh salah satu jenis serotipe ini akan memberikan kekebalan seumur hidup, tetapi tidak menimbulkan kekebalan terhadap serotipe yang lain, sehingga seseorang yang hidup di daerah endemis DBD dapat mengalami infeksi sebanyak empat kali seumur hidupnya (Springer, 2010).

Virus dengue (DENV) merupakan bagian dari flavivirus, sebuah kelompok yang terdiri dari 70 virus yang sebagian besar (termasuk *west nile virus* (WNV), *yellow fever virus*, *japanese encephalitis virus* (JEV), *tick-borne encephalitis* (TBEV) dan *australian encephalitis viruses* berkaitan dengan

penyakit pada manusia (Umareddy, 2007). Virus dengue adalah RNA positif berantai arbovirus biasanya ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti*. Virus ini merupakan anggota dari grup arbovirus yang termasuk dalam genus Flavivirus dan famili Flaviviridae. Istilah arbovirus digunakan untuk menyatakan suatu kelompok besar virus yang memiliki siklus biologis yang melibatkan arthropoda dan vertebrata sebagai *host* untuk mereplikasi diri (Vazquez *et al.*, 2009).

Virus dengue merupakan jenis virus RNA berantai tunggal dengan *strand* positif yang ditransmisikan melalui nyamuk tipe *Aedes aegypti* (Zuo *et al.*, 2008). Virion virus dengue terdiri dari suatu genom *positif single-stranded RNA* (+SS-RNA) yang dikelilingi oleh *nukleokapsid* yang dibungkus oleh *lipid envelope* yang mengandung protein E (*envelope protein*) dan protein M (*membrane-associated protein*). Bentuk morfologinya adalah bola dengan diameter 40-60 nm (**Gambar 2.1**) (Whitehead *et al.*, 2007).



[Sumber: <http://biomarker.cdc.go.kr>]

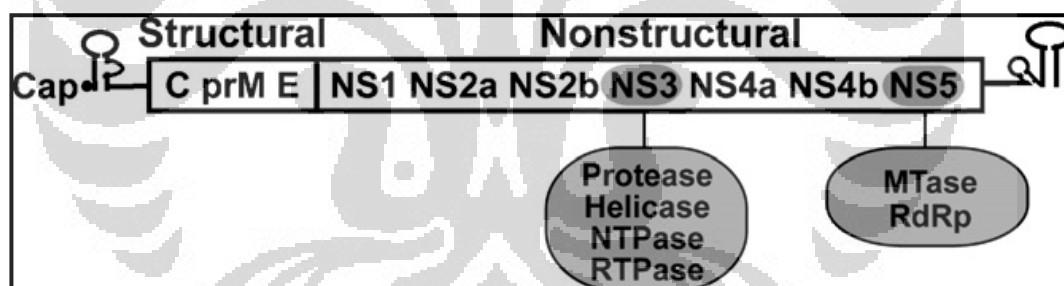
**Gambar 2.1** Morfologi virus dengue

### 2.3 Pemetaan Genom Virus Dengue

Genom RNA virus dengue merupakan satu untaian *open reading frame* (ORF) yang mengandung 10.723 nukleotida dan mengkode satu poliprotein yang terdiri dari 3.391 residu asam amino yang terbagi atas tiga protein struktural C, prM, dan E serta tujuh protein nonstruktural NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, dan NS5 (Zuo *et al.*, 2008) (**Gambar 2.2**). Pada ujung-ujung ORF terdapat kode 5'UTR dan 3'UTR yang berperan penting dalam proses inisiasi dan regulasi

pada proses translasi, transkripsi dan replikasi virus. Tidak seperti mRNA selular, pada ujung 3' RNA virus dengue tidak ditemui adanya *poly-adenilate (poly-A) tail*.

Virion virus terdiri dari protein E (*envelope*) yang berperan dalam penempelan virus ke reseptor inang dan protein prM (premembran) yang merupakan glikoprotein structural. Protein C (kapsid) membentuk struktur ikosahedral dan mengikat genom RNA virus. Ketujuh protein nonstruktural memiliki peran vital dalam siklus replikasi virus. Glikoprotein NS1 terbentuk di permukaan sel inang saat infeksi dan berperan dalam replikasi RNA virus, sedangkan NS2A, NS4A, dan NS4B merupakan protein hidrofobik yang membantu proses replikasi di retikulum endoplasma (RE). Sintesis RNA virus dibantu oleh enzim *RNA-dependent* dan *RNA polymerase* yang terdapat pada protein NS5. Pemotongan unit-unit fungsional dari untaian poliprotein hasil translasi dikatalisis oleh serin protease yang terdapat pada protein NS3 yang pada prosesnya dibantu oleh NS2B sebagai kofaktor (Zuo *et al.*, 2008).



[Sumber: Noble *et al.*, 2010]

**Gambar 2.2** Pemetaan genom dari DENV (Flavivirus)

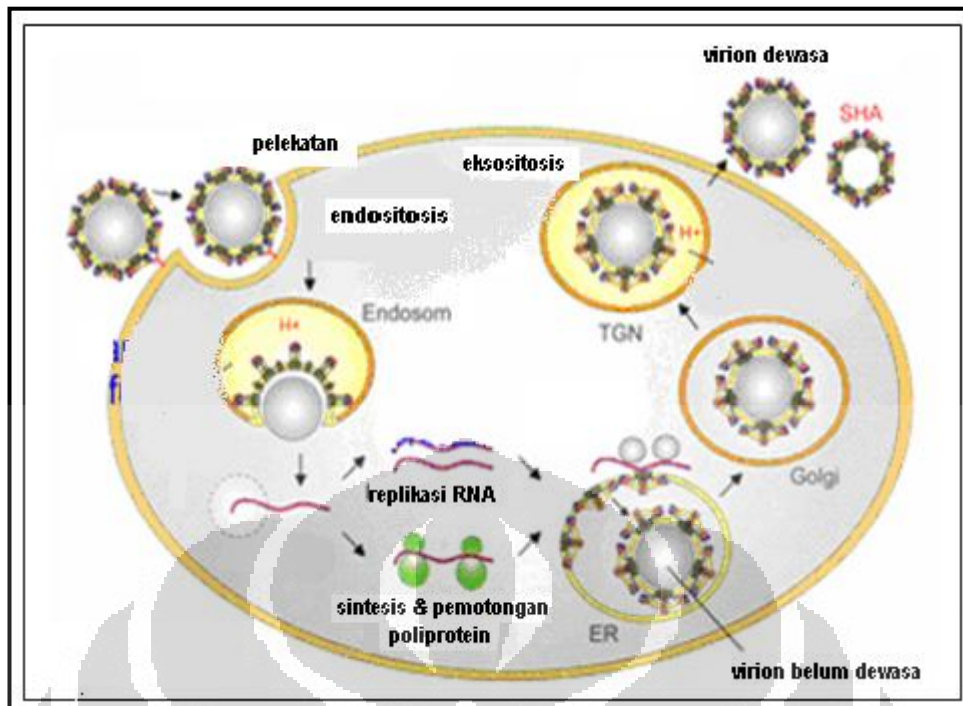
## 2.4 Replikasi Virus Dengue

Tahapan siklus hidup virus dengue, proses infeksi virus dimulai ketika terjadi interaksi antara protein *envelope* (E) virus dengan reseptor permukaan sel inang (**Gambar 2.3**). Partikel virus masuk ke dalam sel melalui endositosis. Ketika gelembung endositosis memiliki kadar asam yang cukup lewat proses *acidification*, *nucleocapsid* akan masuk ke dalam sitoplasma kemudian genom

virus dilepaskan. Karena virus dengue merupakan *positive single strand*, maka dapat langsung ditranslasi menjadi *single* poliprotein. Virus dengue mempunyai genom RNA (+) *sense* dan bereplikasi pada sitoplasma sel inang. Genomnya menyerupai mRNA selular dalam segala aspek kecuali tidak adanya *poly-adenilate (poly-A) tail*. Hal ini menyebabkan virus dapat menggunakan organel-organel dari sel inang untuk memproduksi protein-proteinnnya, baik struktural maupun non-struktural. Ribosom sel inang mengambil peran penting untuk mensintesis poliprotein virus, mengingat bahwa RNA virus menyerupai mRNA selular (Qi *et al.*, 2007). Proses *co-translation* dan *post-translation* terjadi menggunakan organel-organel sel inang untuk memproduksi komponen-komponen virus yang penting untuk replikasi. Keseluruhan proses di atas terjadi di membran interselular sitoplasma (Tomlinson *et al.*, 2008).

Komponen virus yang telah diproduksi kemudian dibawa ke RE dan terjadi perakitan virus yang menghasilkan satu untaian poliprotein yang akan diproses menjadi unit-unit protein fungsional bagi virus. Pemotongan pada sisi NS1-NS2A langsung terjadi setelah poliprotein terbentuk oleh protease yang terdapat pada RE belum teridentifikasi. Selanjutnya terjadi pemotongan pada konjugasi C-prM, prM-E, E-NS1 dan NS4A-NS4B oleh peptidase RE inang, dan pemotongan pada NS2A-NS2B, NS2B-NS3, NS3-NS4A dan NS4B-NS5 oleh protease virus (Zuo *et al.*, 2008).

Setelah unit protein fungsional terbentuk, RNA virus akan mengalami replikasi dan mensintesis RNA *negative strand* sebagai *template* untuk pembentukan RNA *positive strand* virus. Kemudian RNA ini akan berasosiasi dengan protein kapsid (C) hasil translasi awal dan membentuk virion *immature* di permukaan RE. Virion ini ditransportasikan menuju badan golgi untuk proses maturasi (pematangan) dalam jumlah besar yang kemudian akan menyebabkan sel inang lisis dan virion *mature* keluar dari sel inang melalui eksositosis (Zuo *et al.*, 2008).



[Sumber: Karin dan Franz, 2006]

**Gambar 2.3** Skema replikasi virus dengue

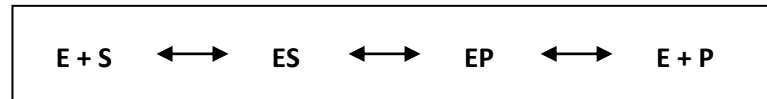
## 2.5 Enzim

Enzim merupakan makromolekul yang dapat mempercepat reaksi kimia tanpa ikut bereaksi. Karena disintesis di dalam sel makhluk hidup, enzim disebut juga biokatalisator. Di luar molekul katalitik RNA, semua enzim adalah protein yang sebagian besar berbentuk globular dengan berat molekul sekitar 12.000 hingga satu juta g/mol. Dalam aktivitas katalitiknya, beberapa enzim membutuhkan komponen tambahan yang disebut kofaktor. Kofaktor ini dapat berupa ion anorganik seperti  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ , dan  $Zn^{2+}$  atau berupa molekul organik (Lehninger, 2004).

Enzim diklasifikasikan dalam enam kelompok, yaitu oksireduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase, dan ligase. Tiap enzim memiliki sisi aktif dan sisi ikatan yang berbeda. Pada permukaan sisi aktif terdapat residu asam amino yang dapat berikatan dengan substrat sehingga enzim memiliki sifat selektif dan spesifik. Emil Fischer (1894) merumuskan bahwa sisi aktif enzim

merupakan komplementer dari substratnya seperti gembok dan kuncinya yang dikenal dengan teori *lock and key*.

Reaksi enzimatik secara sederhana dapat dituliskan sebagai berikut:



dengan keterangan E, S, dan P adalah enzim, substrat, dan produk sedangkan ES dan EP adalah keadaan transisi kompleks enzim dengan substrat dan produk (Lehninger, 2004).

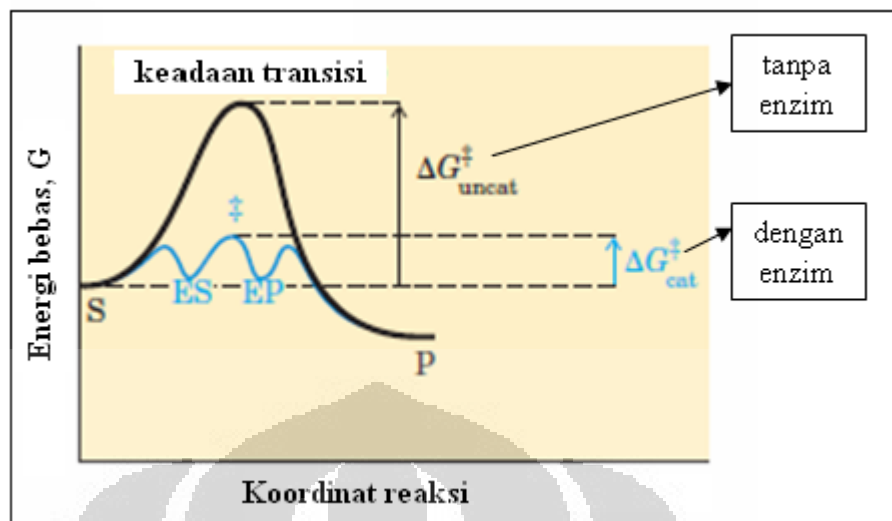
Terdapat beberapa cara kerja enzim untuk menurunkan energi bebasnya, antara lain:

- Menurunkan energi aktivasi dengan menciptakan keadaan yang dapat menstabilkan keadaan transisi enzim-substrat.
- Mengurangi energi keadaan transisi tanpa mengubah konformasi substrat dengan cara mendistribusikan muatan.
- Memberikan mekanisme reaksi alternatif.
- Mengurangi perubahan entropi yang terjadi dengan cara menempatkan substrat pada orientasi yang tepat (Fersht, 1985).

Dengan adanya enzim, energi yang dibutuhkan untuk mencapai keadaan transisi menjadi lebih kecil sehingga reaksi berlangsung lebih cepat (**Gambar 2.4**).

Kerja enzim dipengaruhi antara lain oleh pH, temperatur, konsentrasi substrat, konsentrasi enzim serta inhibitor. Struktur dan fungsi enzim dipengaruhi oleh interaksi nonkovalen yang terdiri atas ikatan hidrogen, ikatan ionik, interaksi van der Waals, dan interaksi hidrofobik. Walaupun masing-masing interaksi tersebut bersifat lemah namun akumulasi dari keempat jenis interaksi lemah ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap kestabilan struktur tiga dimensi dan aktivitas katalitik enzim (Lehninger, 2004).





Keterangan : S = Substrat, ES = Keadaan transisi kompleks Enzim-Substrat, EP = Keadaan transisi kompleks Enzim-Produk, dan P = Produk.

[Sumber : Lehninger, 2004]

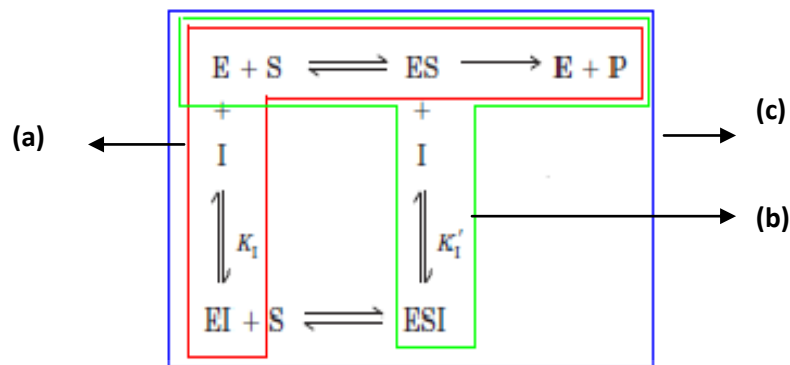
**Gambar 2.4** Skema perbandingan energi bebas reaksi tanpa dan dengan enzim

## 2.6 Inhibitor Enzim

Inhibitor enzim merupakan molekul yang berinteraksi melalui cara tertentu dengan enzim untuk mencegah enzim bekerja dengan normal. Inhibitor enzim bekerja dengan cara mengganggu sifat katalitik enzim atau menurunkan aktivitas katalitiknya. Berdasarkan sifatnya, inhibitor enzim terbagi menjadi inhibitor *reversible* dan *irreversible*.

### 1. Inhibitor *reversible*

Inhibitor *reversible* berikatan dengan enzim melalui interaksi nonkovalen seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, dan interaksi hidrofobik. Inhibitor ini membentuk kompleks EI (inhibitor-enzim) tetapi tidak mengalami katalisis sehingga dapat menurunkan efisiensi aktivitas enzim. Ada tiga jenis inhibitor *reversible* (**Gambar 2.5**), yaitu: inhibitor kompetitif (**Gambar 2.5a**), inhibitor nonkompetitif (**Gambar 2.5b**), inhibitor unkompetitif (**Gambar 2.5c**), dan inhibitor campuran.



Keterangan : (a) Inhibitor kompetitif, (b) Inhibitor nonkompetitif, dan (c) Inhibitor campuran.

[Sumber : Lehninger, 2004]

**Gambar 2.5** Skema persamaan reaksi inhibitor *reversible*

Inhibitor kompetitif adalah semua jenis senyawa yang memiliki kemiripan struktur kimia dan geometri dari substrat. Inhibitor ini berkompetisi untuk mendapatkan sisi aktif yang sama dengan molekul substrat. Inhibitor berinteraksi dengan enzim tanpa adanya reaksi kimia. Proses inhibisi dipengaruhi oleh konsentrasi inhibitor, konsentrasi substrat, serta afinitas relatif enzim dan substrat pada sisi aktif. Inhibitor nonkompetitif bereaksi baik pada posisi yang jauh atau dekat dengan sisi aktif. Efek dari inhibitor nonkompetitif adalah perubahan bentuk enzim dan sisi aktifnya, sehingga substrat tidak dapat bereaksi lagi dengan enzim.

Inhibitor unkompetitif hanya dapat berikatan pada kompleks enzim-substrat, tidak pada enzim dalam keadaan bebasnya. Pengikatan ketiganya menjadi suatu kompleks akan membuat kompleks ESI (Enzim-Inhibitor-Substrat) yang secara katalitik tidak aktif (Hudiyono, 2006). Inhibitor campuran merupakan inhibitor dapat berikatan dengan enzim pada waktu yang bersamaan dengan substrat. Pengikatan inhibitor memberikan dampak terhadap substrat dan sebaliknya. Inhibitor tipe ini dapat dikurangi dengan meningkatkan konsentrasi dari substrat. Meskipun terdapat kemungkinan bagi inhibitor campuran untuk berikatan pada sisi aktif, tetapi proses inhibisi dapat juga terjadi akibat ikatan pada sisi alosterik. Ketika inhibitor berikatan dengan sisi alosterik maka dia akan mengubah

konformasi tiga dimensi enzim sehingga afinitas substrat terhadap sisi aktif berkurang.

## 2. Inhibitor *irreversible*

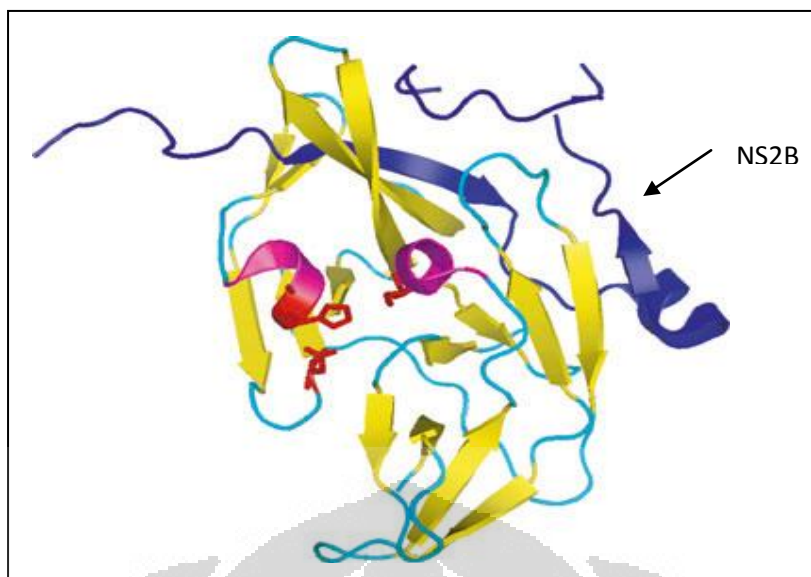
Inhibitor ini dapat membentuk ikatan kovalen dengan enzim atau merusak residu gugus fungsional yang vital bagi aktivitas enzim sehingga enzim menjadi inaktif. Reaksi yang terjadi dapat berupa ikatan antara gugus nukleofilik enzim, seperti hidroksil dan sulfhidril pada residu serin, sistein, threonin atau tirosin, dengan gugus elektrofilik inhibitor (Lundblad, 2004).

## 2.7 Protease

Protease merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi hidrolisis ikatan kovalen peptida sehingga menghasilkan ujung nitrogen (N) dan karbon (C) yang bebas. Protease disebut juga proteinase atau peptidase. Menurut gugus fungsional pada sisi aktifnya, protease terbagi menjadi empat kelompok, yaitu protease serin, protease sistein, protease aspartat, dan protease metallo (<http://www.oswego.edu/>, 4 September 2011, 13.40 WIB)

### 2.7.1. NS3 Protease

NS3 protease pada virus dengue termasuk dalam famili serin protease yang terdiri dari 180 residu asam amino dengan terminal nitrogen. Studi terhadap sekuens virus menunjukkan bahwa sisi aktif NS3 protease terdiri atas tiga asam amino fungsional yaitu His51, Asp75, dan Ser135 (Noble *et al.*, 2010). Aktivitas katalitik NS3 protease dibantu oleh kofaktor NS2B yang dapat dilihat pada **Gambar 2.6**. Konjugasi NS3-NS2B berperan dalam pemotongan prekursor poliprotein pada NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A, dan NS4B/NS5, serta pada sisi pemotongan internal protein C, NS2A, NS3, dan NS4A (Brinkworth, 1999).



[Sumber : Melino, *et al.*, 2007]

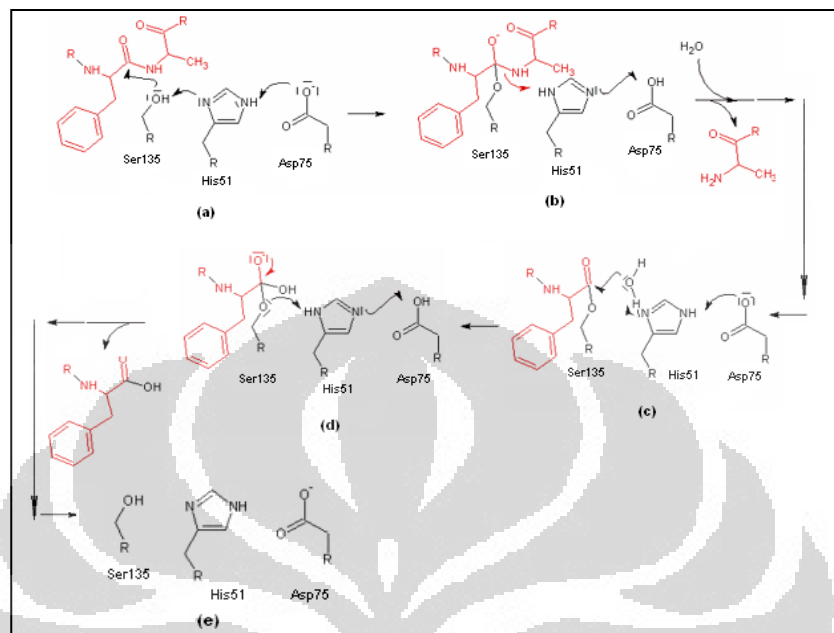
**Gambar 2.6** Struktur NS2B-NS3 protease

### 2.7.2 Mekanisme Proteolisis

Mekanisme proteolisis NS3 protease mengikuti mekanisme protease serin yang menggunakan gugus serin untuk menghidrolisis ikatan peptida substrat. Mekanisme serin protease terdiri atas dua langkah, yakni serangan nukleofilik gugus hidroksil serin dan serangan nukleofilik molekul air. Kedua langkah ini diaktivasi oleh basa yang berasal dari gugus imidazol histidin (Bruce *et al.*, 2002).

Dari **Gambar 2.7.**, pada tahap (a) pasangan elektron bebas pada atom N gugus imidazol histidin mengabstraksi atom hidrogen pada gugus hidroksil serin sehingga serin menjadi nukleofil kuat dan dapat menyerang atom C karbonil substrat. Gugus imidazol histidin yang telah terprotonasi lalu distabilkan oleh aspartat (Asp75). Pada (b) terbentuk keadaan transisi tetrahedral serta gugus N substrat yang terprotonasi oleh histidin sehingga ikatan dengan C karbonil terlepas dan menghasilkan keadaan transisi asil (c). Histidin kemudian berperan lagi sebagai basa yang membuat molekul air menjadi nukleofil dan menyebabkan gugus OH<sup>-</sup> dari air bereaksi dengan residu C karbonil sehingga terbentuk suatu keadaan transisi tetrahedral. Pada tahap (d) histidin kembali berperan sebagai asam yang memprotonasi gugus hidroksil serin sehingga terjadi transfer elektron

dan menghasilkan produk hasil pemecahan substrat dan enzim kembali ke bentuk bebasnya (e) (Alberts *et al.*, 2002).



Keterangan : (a) Pembentukan nukleofil kuat, (b) Pembentukan keadaan transisi tetrahedral, (c) Keadaan transisi asil, (d) Protonasi gugus hidroksil serin, dan (e) Terbentuknya enzim ke dalam bentuk asalnya.

[Sumber : <http://www.oswego.edu/>]

### Gambar 2.7 Mekanisme proteolisis NS3 protease

Agar dapat bereaksi dan terjadi interaksi antara enzim dengan substrat, harus ada kesesuaian bentuk, ukuran, dan interaksi yang terjadi antara *binding pocket* sisi aktif enzim dengan rantai samping substrat. Misalnya pada kimotrisin, memiliki *binding pocket* yang hanya dapat berinteraksi dengan gugus hidrofobik rantai samping substrat (James *et al.*, 1980).

Inhibisi terhadap enzim NS3 protease dapat menyebabkan terhambatnya aktivitas enzimatisnya, sehingga poliprotein yang terbentuk dari translasi RNA menjadi tidak dapat dipotong-potong dan poliprotein tetap berada dalam bentuk satu untai panjang yang utuh. Akibatnya protein-protein lain yang vital bagi

keberlangsungan replikasi virus dengue tidak dapat terbentuk (Samira *et al.*, 2009) dan proses pembentukan virus baru tidak terjadi.

## 2.8 Bioinformatika

Bioinformatika dapat didefinisikan sebagai aplikasi dari alat komputasi dan analisis untuk menangkap dan menginterpretasikan data-data biologi. Ilmu ini merupakan ilmu baru yang merangkul berbagai disiplin ilmu termasuk ilmu komputer, matematika, fisika, biologi, dan ilmu kedokteran. Semuanya saling menunjang dan saling bermanfaat satu sama lainnya (Utama, 2003). Ilmu tersebut menjadi penting karena perkembangan teknologi informasi dan peningkatan ilmu komputer, khususnya pada bidang biologi molekuler, menjadikan bioinformatika sebagai ilmu yang membuka sudut pandang baru dalam menyelesaikan persoalan biologi molekuler (Baxevanis dan Ouellette, 2005). Perangkat utama bioinformatika adalah *software* yang didukung oleh kesediaan internet (Baxevanis dan Ouellette, 2005).

Ilmu teknik informasi di masa sekarang, telah memungkinkan untuk mengkomputasi struktur protein secara lengkap, untuk mengkomputasi interaksi ikatan, dan juga interaksi protein dengan obat atau inhibitor. Hal ini sebenarnya juga telah dilakukan pada riset kimia teoritis, untuk mengetahui energi minimum dari suatu konformasi senyawa, diperlukan tenaga komputasi yang sangat besar, terutama jika senyawa tersebut sangat kompleks. (Syamsudin, 2007).

Bioinformatika juga memberikan peranan dalam hal pengklasifikasian virus, sebelumnya peneliti harus melihat morfologi virus secara akurat dengan menggunakan mikroskop elektron yang sangat mahal. Selain itu, peneliti juga harus mengisolasi dan mendapatkan virus itu sendiri. Akan tetapi kini dengan kemajuan bioinformatika, teknik isolasi dan sekuensing DNA/RNA dapat digunakan untuk mengidentifikasi berbagai virus dengan cara membandingkan genom virus dengan *database* seperti *Genbank*, EMBL (*European Molecular Biology Laboratory*) dan DDBJ (*DNA Data Bank of Japan*) (Utama, 2003).

### 2.8.1 Database

*Database* adalah sekumpulan data yang saling berhubungan satu dengan yang lainnya. Data adalah fakta-fakta atau informasi yang dapat direkam dan mempunyai makna. Dapat juga diartikan *database* adalah koleksi data *item* yang saling terkait terkelola sebagai satu unit (Oppel, 2004). Setiap *file* dari suatu sekuen berisi informasi mengenai asal organisme, nama sekuen, dan juga nomor akses yang digunakan untuk mengidentifikasi sekuen tersebut (Mount, 2004).

Keberadaan *database* adalah syarat utama dalam analisis bioinformatika. *Database* informasi dasar telah tersedia saat ini. Untuk *database* DNA yang utama adalah GenBank di Amerika Serikat, untuk *database* protein dapat ditemukan di *Swiss-Prot* (Swiss), dan *Protein Data Bank* (PDB) di Amerika Serikat untuk struktur 3D protein. Data yang berada dalam *database* itu hanya kumpulan/arsip data yang biasanya dikoleksi secara sukarela oleh para peneliti, namun saat ini banyak jurnal atau lembaga pemberi dana penelitian mewajibkan penyimpanan dalam *database* (Syamsudin, 2007).

### 2.8.2 Protein Data Bank (PDB)

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

*Research Collaboratory for Structural Biology Protein Data Bank* (RCSB PDB) merupakan portal informasi yang menyediakan berbagai macam *tools* dan sumber-sumber untuk mempelajari struktur biologi molekuler dan hubungannya dengan sekuens, fungsi, dan penyakit. RCSB merupakan anggota dari *Worldwide Protein Data Bank* (wwPDB). wwPDB terdiri dari organisasi-organisasi yang bekerja sebagai pusat pengumpulan, pemrosesan, dan distribusi data PDB. Anggota-anggota wwPDB adalah RCSB PDB (USA), MSD-EBI (Europe) PDBj

(Japan), dan BMRB (USA). Misi dari wwPDB adalah memelihara dan menjamin arsip tunggal *Protein Data Bank*, berupa data struktur makromolekular yang ada di sumber-sumber internasional agar mempunyai data yang seragam dan tersedia secara terbuka untuk komunitas global. Situs wwPDB dapat diakses pada alamat <http://www.wwpdb.org/>.

Format PDB adalah format yang dimengerti baik oleh komputer maupun manusia (*machine- and human-readable*). Pada format ini ditampilkan informasi tentang protein, sumber depositor, sekuens, struktur sekunder, dan juga koordinat tiga dimensinya (Baxevanis dan Ouelette, 2005).

Penentuan struktur molekul protein yang ada pada file PDN didapatkan dengan menggunakan data eksperimen, baik dari kristalografi sinar-X maupun spektroskopi NMR (Resonansi Magnetik Inti), yang kemudian dibantu dengan berbagai program komputer untuk membuat model molekul yang paling sesuai dengan data eksperimen (Baxevanis dan Ouetlette, 2005). File PDB dapat diakses bebas dari situs RCSB PDB dengan alamat situs <http://www.rcsb.org/pdb/> dan dapat ditampilkan menggunakan *software viewer* molekuler.

### 2.8.3 Format FASTA

Format FASTA terdiri atas *definition line* dan sekuens asam amino ataupun nukleotida. Dalam berbagai program analisis bioinformatika, format yang umum digunakan sebagai format *input (query sequence)* yaitu format FASTA. Format ini lebih praktis jika digunakan untuk data-data primer pada manusia walaupun format FASTA tergolong kurang informatif dibanding format lainnya (Taufik, 2006; Baxevanis dan Ouetlette, 2005).

Seperti yang telah kita ketahui bahwa penamaan asam amino memiliki dua pengkodean yaitu kode satu huruf dan kode tiga huruf). Sebagai contoh Lysin, dalam kode tiga huruf dinyatakan dalam Lys sedangkan kode satu huruf dinyatakan dengan K. Dalam format FASTA, penamaan yang dicantumkan untuk sekuens asam amino ataupun nukleotida yaitu kode satu huruf (*one letter code*).



## 2.9 *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 dan teknik komputasional untuk menirukan dan memodelkan perilaku molekul sehingga dapat digunakan untuk mempelajari sistem molekular tertentu (Leach, 2001).

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

Energi total molekul berhubungan dengan energi internal sistem atau energi potensial. Molekul berada dalam keadaan atau konformasi paling stabil ketika energi potensialnya mencapai nilai paling minimum. Keadaan ini mempengaruhi karakter molekul dalam peranannya pada proses kimia dan biologi. Dalam *molecular modelling*, energi potensial molekul dapat di minimisasi dengan menggunakan teknik minimisasi energi seperti *steepest descent* dan *conjugate gradient* (Leach, 2001).

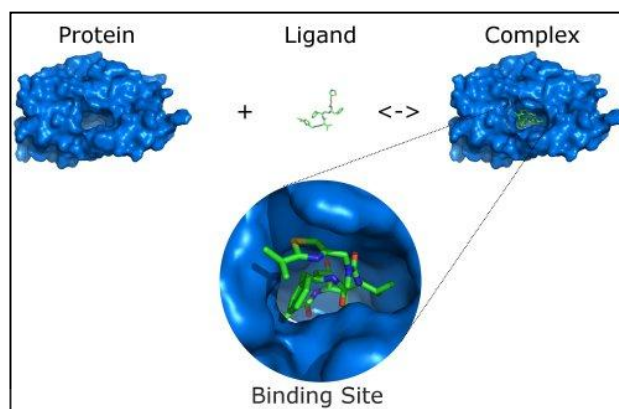
Parameter-parameter yang berhubungan dengan energi total molekul disebut juga sebagai *force field*. Terdapat beberapa macam *force field* yang penggunaannya disesuaikan dengan molekulnya, seperti MM+ untuk molekul organik dan AMBER untuk peptida, protein dan DNA (Hypercube Inc., 2002).

## 2.10 *Molecular Docking*

*Docking* merupakan suatu metode yang dapat memprediksikan orientasi dari suatu molekul ke molekul yang lain ketika berikatan dalam membentuk kompleks yang stabil (Rarey, 1996). *Molecular docking* merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul. *Molecular docking* dapat memprediksikan orientasi dari suatu molekul ke molekul yang lain ketika berikatan membentuk kompleks yang stabil. Terdapat dua aspek penting dalam *molecular docking*, yaitu fungsi *scoring* dan penggunaan algoritma (Funkhouser, 2007).

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

Bagian pencarian meliputi semua kemungkinan orientasi dan konformasi dari protein yang dipasangkan dengan ligan. Selain itu, semua kemungkinan rotasi dan translasi relatif ligan terhadap protein menjadi dasar pencarian. Kebanyakan program *docking* menggunakan fleksibilitas ligan sebagai dasar pencarian dan beberapa menggunakan fleksibilitas reseptor protein. Semua bentuk konformasi yang diperoleh selama pencarian disebut dengan pose. Proses *docking* secara umum diperlihatkan pada **Gambar 2.8**



[Sumber : <http://www.oswego.edu/>]

### Gambar 2.8 Docking Antara Enzim dengan Ligan

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

1. *Docking* protein-protein
2. *Docking* ligan-protein
3. *Docking* ligan-DNA

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

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

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

Universitas Indonesia

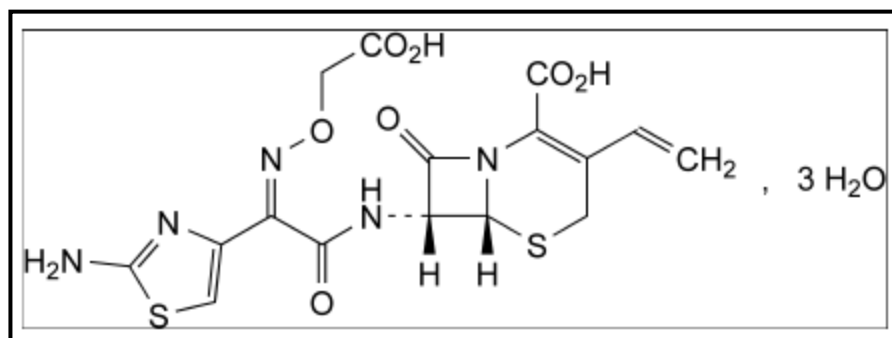
Salah satu aplikasi kimia komputasi yang cukup memadai untuk penemuan obat adalah *Molecular Operating Environment* (MOE) yang dirancang oleh *chemical computing group*. MOE menawarkan fasilitas yang cukup lengkap dan *user-friendly* sehingga cocok untuk digunakan dalam pembelajaran.

### 2.11 *Molecular Operating Environment*

*Molecular Operating Environment* (MOE) merupakan suatu sistem perangkat lunak yang dirancang oleh *chemical computing group* untuk membantu *cheminformatics*, *molecular modeling*, *bioinformatics*, *virtual screening*, *structured-based design*, dan lain-lain. *Molecular Operating Environment* (MOE) sebuah perangkat lunak yang terintegrasi kimia komputasi, pemodelan molekul, dan perangkat lunak aplikasi ilmu informatika serta memiliki aplikasi untuk mendesain dan menganalisis senyawa. Aplikasi yang ditulis dalam bahasa pemrograman berbentuk *Scientific Vector Language* (SVL) (<http://www.scientificcomputing.com>, 15 November 2011, 14.05 WIB). Pada penelitian ini, digunakan perangkat lunak *MOE 2008.10*.

### 2.12 *Cefixime*

Cefixime merupakan obat yang termasuk dalam kelompok antibiotik cephalosporin. Cefixime dapat digunakan dalam berbagai pengobatan untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Hal ini dikarenakan, cefixime menghambat sintesis mukopeptida yang berada di dinding sel bakteri. Karakteristik dari cefixime berupa bubuk putih, sedikit higroskopis, sedikit larut dalam air dan etanol, larut dalam metanol, dan tidak larut dalam etil asetat. Cefixime memiliki nama Trivial yaitu (6*R*,7*R*)-7-[[*Z*]-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate. Struktur cefixime dapat dilihat pada **Gambar 2.9**.



[Sumber : European Pharmacopoeia, 2011]

**Gambar 2.9** Struktur Cefixime



## BAB 3 METODE PENELITIAN

### 3.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat PC dengan program *Microsoft Windows XP* pada *single computer Intel Pentium Dual Core* 2 GB yang ditunjang dengan akses internet untuk menjalin koneksi dengan program *online*.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain ACDlabs, VegaZZ, Moe 2008.10, Toxtree-v2.5.0, NS2B-NS3 protease, 649 ligan dan *online software* di <http://ilab.acdlabs.com> dan CAESA v2.4 *Synthetic Accesibility*. Untuk bagan kerja pada penelitian ini dapat dilihat pada **Lampiran 1**.

### 3.2 Pencarian Data NS2B-NS3 Protease Virus Dengue *Protein Data Bank*

Pencarian struktur enzim NS2B-NS3 dari *Protein Data Bank* (PDB) melalui situs *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) dengan alamat <http://www.rcsb.org/pdb/> dengan menggunakan perangkat komputer yang terhubung dengan internet. Sistem operasi yang digunakan adalah *Microsoft Windows XP* dengan *browser Mozilla Firefox 2.0*. Format data yang digunakan adalah format PDB.

### 3.3 Visualisasi Sisi Aktif NS2B-NS3 Protease

Melakukan visualisasi ketiga residu sisi aktif NS3 protease virus dengue dan letak NS2B sebagai kofaktor enzim menggunakan *software* MOE 2008.10.

### 3.4 Menggambar Ligan Cefixime dan Modifikasinya

Ligan yang akan diuji pada penelitian ini digambar secara dua dimensi dengan menggunakan program *software offline ACDLabs 12.0*. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah cefixime dan modifikasinya. Ligan yang sudah digambar, dioptimasi dengan *tools 'Clean Structure' dan '3D Structure Optimization'*. Gambar disimpan dalam format *MDL Mol file*. Format penyimpanan ligan kemudian dirubah menjadi MDL Mol dengan menggunakan *software Vegazz*. Semua ligan kemudian dimasukkan ke dalam *database MOE*.

### 3.5 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi NS2B-NS3 Protease

NS2B-NS3 protease dari PDB dibuka dengan *software MOE 2008.10* dan selanjutnya dioptimasi. Proses optimasi geometri dan minimisasi energi NS2B-NS3 protease diawali dengan menghilangkan molekul air dan molekul logam. Lalu dilakukan protonasi dengan *protonate 3D*. Setelah itu dilakukan pengaturan muatan partial dengan menggunakan *partial charge* dan optimasi dengan *forcefield MMFF94*. Jenis optimasi yang digunakan adalah *gas phase* dan dilakukan *fix charge* dengan *RMS gradient* sebesar  $0.05 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ , dan parameter yang lain menggunakan *default* yang telah ada di *software MOE*. Kemudian di simpan dalam format *.moe*.

### 3.6 Preparasi Ligan Cefixime dan Modifikasinya

Ligan-ligan yang sudah dikonvert dalam bentuk MDL.mol disimpan dalam satu folder. Optimasi geometri dan minimisasi energi struktur tiga dimensi ligan menggunakan *software MOE 2008.10*. Kandidat ligan yang sudah dirancang dibuka dengan *software MOE 2008.10* dalam bentuk *database viewer*. Selanjutnya ligan dilakukan “wash” dalam menu *compute*, dilakukan penyesuaian muatan *partial* ligan dengan “*partial charge*” dan dioptimasi menggunakan *forcefield MMFF94*. Selanjutnya ligan diminimasi menggunakan *energy minimize* dengan *RMS gradient* sebesar  $0.001 \text{ kcal.mol}^{-1} \cdot \text{\AA}^{-1}$ . Parameter lainnya disesuaikan

dengan *default* yang ada dalam *software* MOE 2008.10. Kemudian disimpan dalam format *.mdb*.

### **3.7 *Molecular Docking* antara Enzim dengan Ligan**

Proses simulasi *docking* antara enzim dengan ligan diawali dengan preparasi *file docking* yang dilakukan dengan membuka *file* enzim dalam format *.moe*, setelah itu memilih residu asam amino yang menjadi target *docking*. Selanjutnya membuka file kandidat ligan dalam format *.mdb*. Setelah proses preparasi selesai, dilakukan *docking* dengan menggunakan menu *compute-simulation-dock* pada *software* MOE 2008.10. Hasil *docking* disimpan dalam format *.mdb*. Daerah *docking* yang dipilih adalah *selected residues*. *Placement method* menggunakan *triangle matcher* dengan pengulangan pembacaan energi tiap posisi 1.000.000 dan parameter yang lain sesuai yang ada dalam MOE 2008.10. Tahapan berikutnya *scoring function* menggunakan London dG, *refinement* menggunakan *forcefield*. Pengulangan yang pertama sebanyak 100 kali, sedangkan yang kedua hanya ditampilkan satu yang terbaik dari 100 kali pengulangan.

## **3.8 Analisis *Molecular Docking***

### **3.8.1 Penentuan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil *Docking***

Hasil kalkulasi *docking* dilihat pada *output* dalam format *notepad*. Penentuan konformasi protein-ligan hasil *docking* dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi ikatan yang paling rendah. Energi ikatan dan konstanta inhibisi hasil *docking* dilihat pada *output* dalam format *notepad*. Kompleks enzim-ligan yang dipilih adalah kompleks yang memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi terkecil untuk kemudian dilakukan analisis lebih lanjut.



### 3.8.2 *Contact Residue* dan Ikatan Hidrogen

*Contact residue* yang terjadi pada kompleks enzim-ligan terbaik hasil *docking* diidentifikasi dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 dan sebelumnya dilakukan minimisasi energi hasil *docking* pada kandidat ligan dengan nilai energi bebas ikatan terendah. Hasil minimisasi energi disimpan dalam format \*.moe lalu memilih *option interactions* untuk *contact residu* pada kompleks enzim-ligan.

Ikatan hidrogen yang terjadi pada kompleks enzim-ligan terbaik hasil *docking* diidentifikasi dengan menggunakan *software* MOE 2008.10 dan sebelumnya dilakukan minimisasi energi hasil *docking* pada kandidat ligan dengan nilai energi bebas ikatan terendah. Hasil minimisasi energi disimpan dalam format \*.moe untuk mengetahui ikatan hidrogen.

### 3.8.3 *ADMET Test*

Tiga modifikasi ligan terbaik dilakukan *ADMET Test* (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicology Test*) menggunakan *online software* di <http://ilab.acdlabs.com> dan *offline software* Toxtree-v2.5.0. Tiga ligan terbaik di-*input* secara *online* maupun *offline* dan memilih keterangan apa saja yang kita perlukan untuk *ADMET Test* tersebut.

### 3.8.4 *Synthetic Accesibility Prediction*

Tiga modifikasi ligan terbaik yang memiliki nilai afinitas terbaik terhadap target NS2B-NS3 protease, tidak mempunyai nilai secara *practical* bila desain ligan tersebut tidak dapat disintesis secara *wet lab*. Prediksi suatu ligan dapat disintesis (*synthetic accesibility prediction*) secara *wet lab* dilakukan menggunakan *online software* CAESA (Computer Assisted Estimation of Synthetic Accesibility) yang dikembangkan oleh *Symbiosis Inc* dan didukung oleh *Keymodule Ltd*, Leeds, UK serta Pfizer.

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pencarian Data NS2B-NS3 Protease Virus Dengue *Protein Data Bank*

Data struktur enzim NS2B-NS3 protease yang digunakan diunduh dari *Protein Data Bank* <http://www.rcsb.org/pdb/>, yang dikelola oleh *Research Collaboratory for Structural Biology*. Pada *database* berisi informasi mengenai struktur beragam protein, asam nukleat, dan kompleks yang telah dirancang secara eksperimen. NS2B-NS3 protease yang diunduh memiliki PDB ID 2FOM.

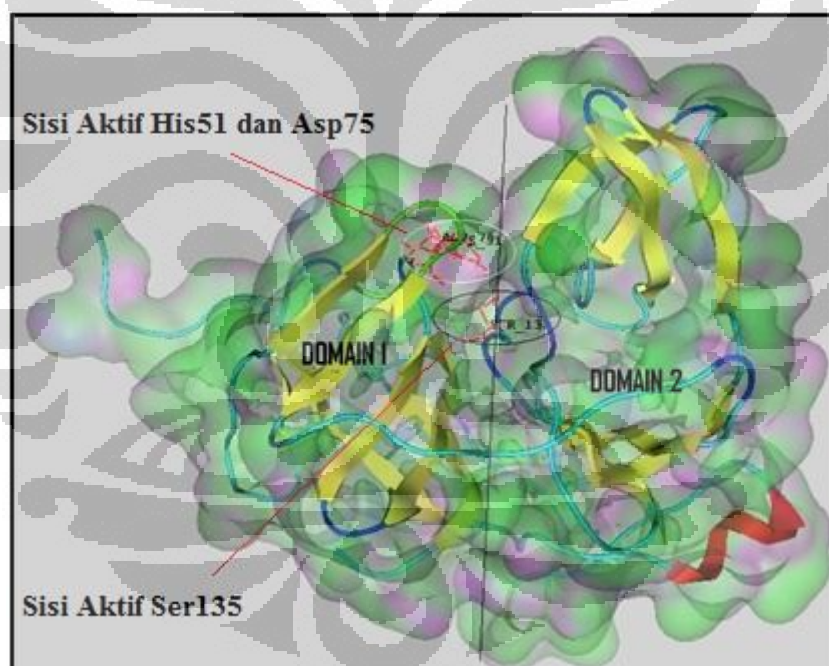
Kode yang dipilih adalah 2FOM karena struktur tiga dimensi enzim NS3 protease dari kode 2FOM ini berasosiasi dengan kofaktor NS2B. Jika struktur NS3 protease tidak berasosiasi dengan kofaktornya, dikhawatirkan akan berpengaruh terhadap konformasi atau *folding* akhir enzim sehingga mempengaruhi aktivitas katalitik enzim serta hasil *molecular docking*. Residu esensial dari NS2B yang berasosiasi dengan NS3 protease berjumlah 47 residu asam amino. Data PDB dari 2FOM menyebutkan bahwa struktur tiga dimensi kristal enzim ini ditentukan dengan metode *X-ray crystallography* dan dipublikasikan pada tahun 2006 (Erbel, 2006). Enzim yang dikristalkan berasal dari virus *dengue* dengan *serotype* DENV2. Format yang digunakan dalam mengunduh struktur tiga dimensi enzim melalui PDB adalah format .pdb yang sesuai sebagai *input* dalam tahap *molecular docking* dan simulasi dinamika molekul (*molecular dynamics simulation*).

#### 4.2 Visualisasi Sisi Aktif NS2B-NS3 Protease

Pada *software MOE 2008.10* dilakukan penghilangan molekul air dan klorin dari struktur kristal dengan *option MOE Sequence Editor*. Molekul air dihilangkan karena pada proses *docking* yang akan dilakukan, enzim akan dibuat rigid. Molekul klorin pada protease merupakan molekul yang diperoleh saat

pengkristalan dan perlu dihilangkan karena tidak memiliki fungsi dalam kerja enzim. Enzim yang akan digunakan untuk *docking* terdiri protease NS3 dengan kofaktor NS2B.

Pada enzim dilakukan visualisasi untuk melihat posisi residu-residu yang memiliki fungsi penting dan akan digunakan untuk proses *docking*. NS2B-NS3 protease memiliki tiga residu *active site* (sisi aktif) yaitu His51, Asp75, dan Ser135 (Noble *et al.*, 2010). Ketiga residu asam amino ini sama-sama bersifat polar dan hidrofilik (**Lampiran 2**). Dari hasil visualisasi terlihat bahwa residu sisi aktif terletak di permukaan enzim dan berada relatif jauh dari kofaktor (**Lampiran 3**). Oleh karena itu, ketiga residu ini dijadikan target ikatan inhibitor saat proses *docking*, simulasi dinamika molekul dan analisis sifat inhibisi ligan yang akan diamati dari interaksi ligan dengan NS2B-NS3.



**Gambar 4.1** Visualisasi celah yang terbentuk antara ke dua domain

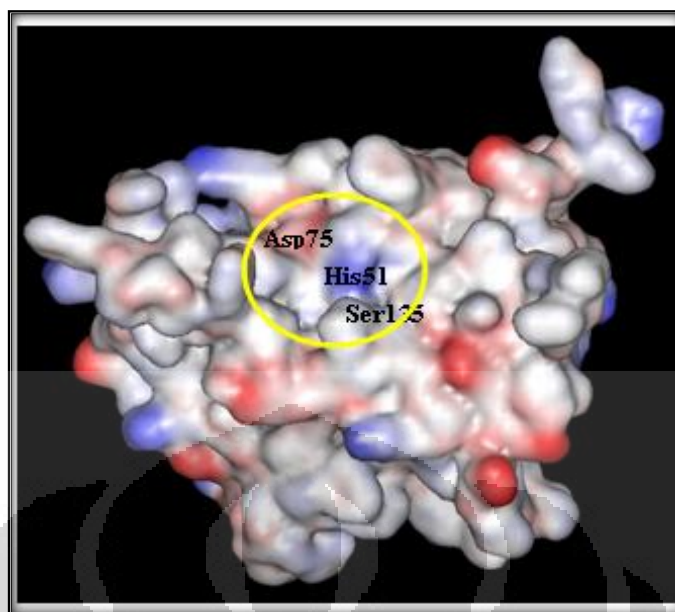
Dengan memperhatikan **Gambar 4.1** protease pada virus *dengue* tersusun dari dua domain protein yang memiliki 180 residu asam amino dan terhubung dengan 47 residu utama NS2B (Iempridee, 2008). Residu asam amino dalam serin protease virus *dengue* tersusun oleh dua  $\beta$ -barrels dan tiap  $\beta$ -barrels tersebut dibentuk oleh enam  $\beta$ -strands. Pada domain I teridentifikasi posisi residu His51

dan Asp75, sedangkan posisi residu Ser135 berada pada domain II. Walaupun Ser135 berada dalam domain protein yang berbeda, namun ketiganya dapat bergabung secara bersama pada celah (*cleft*) *binding site* pada pertemuan antara kedua domain (Brinkworth, 1999).

Dari hasil visualisasi sisi aktif, posisi NS3 protease yang relatif jauh dari kofaktor NS2B mengindikasikan bahwa kofaktor NS2B tidak berperan langsung terhadap reaksi katalitik enzim seperti yang terjadi pada kofaktor logam, yang umumnya berada pada sisi aktif enzim dan ikut serta membentuk ikatan dengan substrat. Walaupun mekanisme molekuler peran NS2B terhadap aktivitas katalitik enzim belum diketahui secara pasti, namun studi terhadap kinetika reaksi enzimatik NS3 protease menunjukkan bahwa kehadiran kofaktor NS2B berperan penting terhadap aktivitas katalitik enzim (Melino, 2007).

NS2B dapat membentuk suatu struktur "*belt-like*" yang membungkus sekitar domain protease sehingga enzim dapat membentuk area sisi aktif (Luo *et al.*, 2008). Selain itu, asam amino Arg78-Leu87 dari NS2B mempengaruhi formasi dari sisi aktif dengan melibatkan  $\beta$ -*hairpin* yang masuk ke dalam ujung C-terminal  $\beta$ -*barrel* sehingga residu sisi aktif lebih memusatkan pada pengenalan substrat (Lescar *et al.*, 2009). Posisi ujung N-terminal dari NS2B membentuk  $\beta$ -*strand* yang masuk ke dalam ujung N-terminal  $\beta$ -*barrel* dari protease yang dapat melindungi residu hidrofobik dari pelarut dan memberikan kestabilan terhadap protease (Lescar *et al.*, 2009; Erbel *et al.*, 2006).

Selain melihat visualisasi dari sisi aktif NS2B-NS3 protease, dipelajari juga visualisasi permukaan enzim untuk mengetahui kecenderungan dan bentuk *binding site* sisi aktif enzim. Warna permukaan pada **Gambar 4.2** menunjukkan kecenderungan potensial elektrostatik dari residu asam amino enzim.



[Sumber : Tambunan, 2009]

**Gambar 4.2** Visualisasi permukaan NS2B-NS3 protease berdasarkan spektrum potensial elektrostatisnya

Residu netral pada **Gambar 4.2** ditunjukkan dengan warna putih, residu bermuatan positif berwarna biru dan residu bermuatan negatif berwarna merah. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa enzim memiliki *binding site* yang spesifik di daerah sisi aktifnya (lingkaran kuning). *Binding site* di sekitar Asp75 dan Ser135 bermuatan negatif sehingga lebih menyukai residu substrat yang memiliki gugus positif (Tambunan *et al.*, 2009). Daerah di dekat residu Asp75 dan Ser135 juga memiliki *binding pocket* spesifik yang memiliki bentuk seperti celah yang relatif sempit dan bermuatan negatif sehingga bentuk ini sesuai untuk rantai samping substrat yang memiliki rantai cukup panjang dan bermuatan positif (Tambunan *et al.*, 2009).

### 4.3 Menggambar Ligand Cefixime dan Modifikasinya

Ligan cefixime dan modifikasinya digambar secara dua dimensi dengan menggunakan *software offline ACDLabs 12.0*. Ligan yang sudah digambar, dioptimasi dengan *tools 'Clean Structure' dan '3D Structure Optimization'*.

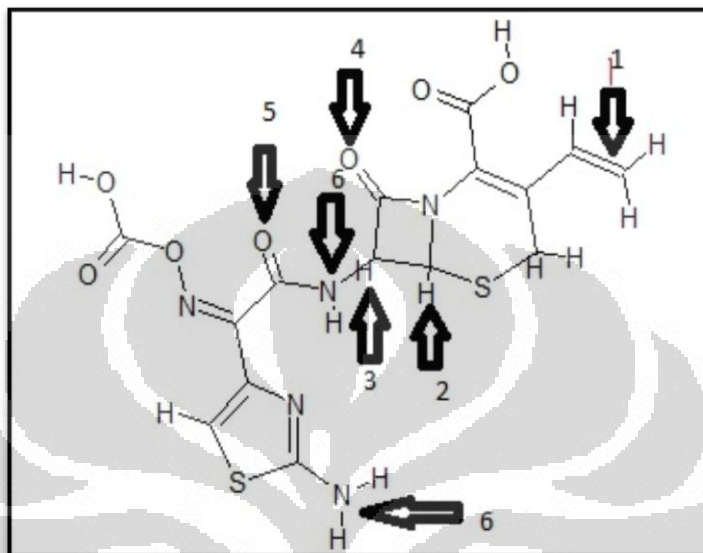
Gambar disimpan dalam format *MDL Mol file*. Agar dapat digunakan dalam proses *docking* menggunakan *software MOE 2008.10*, ligan harus memiliki jenis *file* yang sesuai. *MOE 2008.10* hanya dapat mendeteksi ligan dengan format MDL Mol sehingga pada *file* ligan dengan format *MDL Mol file* harus diubah. Format penyimpanan ligan kemudian diubah menjadi MDL Mol dengan menggunakan *software VegaZZ*. Semua ligan kemudian dimasukkan ke dalam *database* MOE.

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, residu Ser135 bermuatan negatif sehingga lebih menyukai residu substrat yang memiliki gugus positif dan residu Asp75 dan Ser135 bersifat sebaliknya serta ketiga residu ini bersifat polar. Prinsip memodifikasi cefixime yang dilakukan adalah membuat cefixime yang ada menjadi lebih polar dan hidrofil. Untuk membuat cefixime menjadi lebih polar, pada beberapa posisi gugus fungsi atau atom hidrogen pada cefixime diubah dengan gugus-gugus fungsi yang bersifat lebih polar seperti alkohol, asam karboksilat, aldehyd, dan amida. Gugus-gugus polar sederhana ini memiliki kepolaran yang berbeda seperti gugus alkohol merupakan gugus yang paling polar di antara gugus-gugus tersebut dan gugus amida merupakan gugus yang kepolarannya paling kecil (Rachmania, 2010). Dengan memperhatikan **Gambar 4.3** terdapat lima posisi pada cefixime yang secara stereokimia dapat diubah dengan beberapa gugus fungsi yang bersifat polar. Akan tetapi hanya dua atau tiga dari posisi itu yang diubah tiap satu struktur modifikasi cefixime. Hal ini agar massa molekul yang ada tidak terlalu tinggi dan menyimpang dari *Lepinski Rules*.

Pada posisi pertama, ikatan alkena di ujung cefixime diubah menjadi ikatan alkana dan salah satu atom hidrogen yang ada diganti menjadi gugus fungsi yang bersifat polar. Pada posisi ke dua dan ke tiga, atom hidrogen pada posisi tersebut diubah menjadi gugus fungsi yang bersifat polar. Untuk posisi ke empat dan ke lima, atom oksigen yang berikatan dengan karbon diubah menjadi gugus fungsi yang bersifat polar.

Pada posisi ke enam, ditambahkan ion  $H^+$  ke atom nitrogen yang terdapat pada cefixime. Hal ini bertujuan agar modifikasi cefixime yang dilakukan membuat cefixime menjadi lebih hidrofil dibandingkan sebelumnya. Daftar urutan dan posisi modifikasi pada cefixime dapat dilihat pada **Lampiran 4**. Dalam

penelitian ini digunakan peptida dengan sekuens asam amino Bz-Nle-K-R-R-H sebagai standar (Zheng Yin *et al.*, 2005). Peptida standar ini akan mendapatkan perlakuan yang sama seperti pada peptida siklis. Struktur dua dimensi ligan ini dapat dilihat pada **Lampiran 5**.



**Gambar 4.3** Beberapa posisi gugus fungsi pada cefixime yang dimodifikasi

#### 4.4 Optimasi Geometri dan Minimisasi Energi NS2B-NS3 Protease

Sebelum dilakukan proses *docking* atau *screening* terhadap NS2B-NS3 protease, terlebih dahulu dilakukan proses optimasi geometri dan minimisasi energi struktur NS2B-NS3 protease (yang selanjutnya akan disebut enzim). Walaupun struktur tiga dimensi protease didapatkan dari *Protein Data Bank*, harus tetap dilakukan optimasi dan minimisasi energi karena proses kristalisasi enzim atau protein lain untuk penentuan struktur tiga dimensi dalam *Protein Data Bank* dilakukan dalam kondisi vakum sehingga hasil pencitraan kristal oleh *X-ray crystallography* adalah ketika protein ditempatkan dalam kondisi vakum yang menyebabkan terjadinya pergeseran-pergeseran panjang dan sudut ikatan pada struktur tiga dimensinya.

Pada proses optimasi geometri, dihilangkan molekul air dan klorin yang terdapat pada sekuens asam amino NS2B-NS3 protease dengan

menggunakan *software MOE 2008.10* melalui pilihan *sequence* editor. Sehingga molekul yang tersisa adalah rangkaian sekuens NS3 protease dan kofaktor NS2B.

Langkah berikutnya, memilih pilihan *protonate3D* pada kolom *compute* dalam *software MOE 2008.10*. Tahapan ini bertujuan untuk membuat protease terprotonasi ke dalam bentuk ionisasinya dan menentukan koordinat tiga dimensi untuk atom-atom hidrogen dalam makromolekul. Atom-atom hidrogen diperlukan untuk mekanika molekular, dinamika molekular atau kalkulasi elektrostatik. Selanjutnya pada enzim yang telah terprotonasi ditambahkan muatan parsial dengan memilih menu *partial charge* pada kolom *compute* dalam *software MOE 2008.10* dan parameter yang dipilih adalah *method current force field*. Tujuan penambahan muatan parsial ini untuk meyakinkan bahwa muatan enzim terprotonasi tepat dengan keadaan alaminya sehingga proses *docking* akan berjalan sesuai dengan keadaan nyata. Perlakuan *hydrogen fix* digunakan untuk memperbaiki struktur molekul apabila terdapat hidrogen yang hilang.

Tahapan berikutnya yang dilakukan adalah minimisasi energi protease. Pengaturan parameter dilakukan pada *potensial setup*. Pada pengaturan parameter ditentukan jenis *force field* yang akan digunakan. *Forcefield* yang sesuai dengan keadaan sistem penelitian ini adalah MMFF94x (*merck Molecular Force Field 94x*) dengan jenis solvasi *gas phase* karena dalam tahapan *molecular docking*, protease atau enzim dibuat dalam keadaan *rigid* maka perlu dihilangkan energi solvasinya. Penggunaan *force field* MMFF94x dinilai lebih baik dibandingkan *force field* yang lain karena kepekaannya terhadap optimasi geometri protein (protease) dengan inhibitor cukup tinggi. Saat ini *force field* MMFF94x sangat banyak digunakan dalam biologi komputasi karena keakuratannya dan penggunaannya yang luas (Panigrahi & Desiraju, 2007).

Tahapan selanjutnya, dilakukan minimisasi energi menggunakan pilihan pada kolom *compute* dan pilihan *energy minimize* dalam *software MOE 2008.10*. Minimisasi energi berguna untuk pembuatan molekul paling stabil, penentuan konformasi dengan energi terendah, pencarian konformasi dan persiapan untuk simulasi dinamika molekular, serta analisis vibrasional. Minimisasi energi dilakukan dengan mengaplikasikan teknik optimisasi non-linear dengan skala



besar untuk menghitung konformasi (mendekati geometri awal) dengan energi dari atom-atom adalah nol. Minimisasi energi dilakukan dengan *force field* yang sama yaitu MMFF94x dan dilakukan hingga mencapai *RMS gradient* 0,05 kcal/Å. Algoritma yang digunakan adalah *alpha sphere* yang dapat menyesuaikan molekul kecil sehingga tepat posisi pada makromolekul dan dapat menghitung afinitas pengikatan (Kataoka *et al.*, 2004). Visualisasi enzim yang telah dioptimasi dan minimisasi energi dapat dilihat pada **Lampiran 6**.

#### 4.5 Preparasi Ligan Cefixime dan Modifikasinya

Ligan yang telah dikonversi dalam format *MDL Mol*, diimpor ke dalam *database viewer (dv) MOE 2008.10* untuk dilakukan optimasi geometri dan minimisasi energi. Optimasi geometri ligan diawali dengan melakukan *wash* yang terdapat pada *database viewer (dv) MOE 2008.10* dengan tujuan untuk memperbaiki posisi atom hidrogen dan struktur ligan. Setelah itu dilakukan optimasi kalkulasi energi menggunakan *force field* MMFF94 hingga mencapai *RMS gradient* 0,001 kcal/Å. Parameter lain yang digunakan menggunakan pengaturan dasar dari *MOE 2008.10*.

Operasi *wash* biasa dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan operasi utama pada *database viewer* yang bertujuan untuk meyakinkan bahwa molekul yang dimasukkan dalam *database* berada dalam bentuk yang sesuai untuk tahapan selanjutnya. Proses optimasi geometri dan minimisasi energi pada ligan diharapkan dapat menghilangkan *bad contact* dari struktur ligan. *Bad contact* yang dimaksud adalah interaksi yang bersifat tidak rasional yang muncul pada sistem molekuler dengan mengacu pada keadaan riil suatu sistem tertentu. Penghilangan *bad contact* akan menghasilkan bentuk geometri struktur yang sesuai atau mendekati keadaan sebenarnya di alam.

#### 4.6 *Molecular Docking* antara Enzim dengan Ligan

*Molecular docking* merupakan sebuah metode untuk memprediksi konfigurasi ikatan yang lebih disukai antara ligan yang berukuran kecil-sedang dan target makromolekul yang *rigid*, yang biasanya berbentuk protein. Dalam penelitian ini, dilakukan proses *docking* antara ligan cefixime dan modifikasinya menggunakan *software* MOE 2008.10. Proses *docking* atau *screening* dilakukan pada 649 ligan modifikasi (yang selanjutnya disebut ligan) dan satu ligan standar yaitu Bz-Nle-K-R-R-H terhadap residu sisi aktif dari NS2B-NS3 protease yaitu His51, Asp75, dan Ser135, yang dipilih pada aplikasi *MOE sequence editor*.

Pada proses *docking* 649 ligan, dilakukan proses *screening* pertama untuk menentukan kandidat ligan terbaik yang dapat terikat secara geometri dan energisitas dengan *binding site* protein (Teodoro *et al.*, 2001). Proses *screening* yang pertama dilakukan untuk mencari kandidat ligan yang memiliki nilai  $\Delta G$  lebih besar dari nilai  $\Delta G$  cefixime standar. Sedangkan *screening* ke dua dilakukan untuk mencari kandidat ligan yang memiliki nilai  $\Delta G$  lebih besar dari nilai  $\Delta G$  ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H. Setelah dilakukan dua proses *screening* dilakukan proses *docking* untuk mencari kandidat ligan yang terbaik sebagai inhibitor.

Proses *docking* dilakukan menggunakan *software* MOE 2008.10 dengan memilih kolom *compute* lalu pilihan *dock*. Sebelumnya, telah dipilih tiga sisi aktif (His51, Asp75, dan Ser135) pada NS2B-NS3 protease dengan menggunakan *MOE sequence editor*. Pada proses *docking* enzim atau protease diberi kondisi yang *rigid* sedangkan ligan dikondisikan pada keadaan yang fleksibel sehingga dapat bebas bergerak maupun berotasi.

Pada persiapan proses *docking* dilakukan beberapa pengaturan parameter untuk mendapatkan konformasi yang tepat. *Placement method* yang dipilih adalah *triangle matcher* yang merupakan pengaturan awal dari program MOE dan jumlah putaran diatur sebanyak 1.000.000. *Triangle matcher* digunakan untuk mengorientasikan ligan dalam sisi aktif berdasarkan *charge group* dan *spatial fit*. *Triangle matcher* menunjukkan gerakan acak ligan dalam sisi aktif enzim untuk

menghasilkan orientasi ikatan yang optimal (Cook, 2009). Selain itu, *triangle matcher* lebih baik daripada *alpha matcher* karena dapat menghasilkan pose yang lebih sistematis dan akurat (Manavalan et al., 2010).

Parameter lain yang diatur adalah fungsi *scoring* saat proses *docking* dilakukan. Fungsi *scoring* yang digunakan adalah London dG dengan *retain* sebesar 100, tanpa duplikasi (Mazur et al., 2009). *Retain* bertujuan untuk mengatur jumlah konformasi terbaik ligan yang ingin ditampilkan. Fungsi *scoring* akan mengukur aktivitas biologi berdasarkan ikatan dan interaksi yang terjadi antara ligan dengan target protein (Nylander, 2007). Fungsi *scoring* menggunakan London dG mengestimasi besarnya energi bebas ikatan Gibbs ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dari pose ligan terhadap enzim berdasarkan perhitungan:

$$\Delta G = c + E_{flex} + \sum_{h-bonds} c_{HB} f_{HB} + \sum_{m-lig} c_M f_M + \sum_{atom\ i} \Delta D_i$$

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

Pada parameter *docking* terdapat tahapan *refinement* yang digunakan untuk melakukan perbaikan lebih lanjut. *Refinement* yang dilakukan menggunakan *force field* dengan alasan hasil yang diperoleh akan lebih akurat (MOE, 2008). Pada *refinement* dengan *force field* dilakukan pengaturan *cutoff* sehingga terdapat nilai batas bagi partikel agar masuk ke dalam perhitungan gaya. Nilai *pocket cutoff* yang digunakan sebesar 6Å. Selanjutnya dilakukan *retain* (tampilan) terakhir hasil *refinement* sebanyak satu, sehingga diperoleh hanya satu konformasi yang paling optimal dari tiap ligan.

Selama proses *docking* berlangsung, satu seri posisi (beberapa konformasi dan orientasi tertentu dari kompleks enzim-ligan) dihasilkan untuk setiap molekul.

Algoritma untuk optimisasi orientasi enzim-ligan bekerja dengan penjajaran dari atom ligan triplet pada sisi yang merupakan pusat bidang alfa (*alpha-sphere*) yang tercipta pada sisi ikatan yang ditentukan. Selama simulasi konformasi dihasilkan secara bertahap dari konformer tunggal (protomer, tautomer) dengan mengaplikasikan satu set koleksi sudut torsi yang dipilih terhadap ikatan yang dapat berotasi. (Mazur, Pawel *et al.*, 2009).

#### 4.7 Analisis Molecular Docking

Proses *docking* yang dilakukan akan menghasilkan tiga hal penting, yaitu menghasilkan orientasi dan posisi yang dihasilkan suatu ligan sebagai inhibitor terhadap enzim, mengidentifikasi senyawa yang memiliki afinitas terhadap protein dari *database* senyawa yang tersedia, dan memprediksi afinitas yang dimiliki suatu molekul terhadap enzim. Ketiga hal tersebut berupa fungsi *scoring* (*London dG*) yang dikalkulasi sebagai nilai energi bebas ikatan,  $\Delta G_{\text{binding}}$  dalam kkal/mol (Rachmania, 2011).

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

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

$K_A$  = Konstanta aktivitas biologis

Berdasarkan pada perumusan tersebut, semakin rendah atau negatif nilai  $\Delta G_{\text{binding}}$  maka interaksi kompleks enzim-ligan akan semakin kuat. Hal ini disebabkan 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.

#### 4.7.1 Penentuan Konformasi Kompleks Enzim-Ligan Hasil *Molecular*

##### *Docking*

Pada penelitian ini, dilakukan dua kali proses *screening* atau *docking* ligan. Proses *screening* pertama dilakukan untuk mencari kandidat ligan yang memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) lebih besar dibandingkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) cefixime standar. Berdasarkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dari hasil *screening* 649 ligan, cefixime standar berada di urutan 576 dengan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) sebesar -11,7376 Kkal/mol. Maka untuk proses *screening* berikutnya dilakukan *screening* terhadap 575 ligan modifikasi cefixime dan satu ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H. Ligan Bz-Nle-K-R-R-H dipilih sebagai ligan standar karena pada beberapa penelitian sebelumnya diketahui bahwa ligan Bz-Nle-K-R-R-H dapat menghambat NS2B-NS3 protease. Setelah dilakukan *screening* terhadap 576 ligan, didapatkan informasi bahwa ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H berada pada urutan ke tiga belas dengan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) sebesar -19,2446 Kkal/mol.

Untuk tahapan *docking* berikutnya, dilakukan *docking* secara satu per satu dari dua belas ligan terbaik yang ada. **Tabel 4.1** menampilkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dari dua belas ligan terbaik, ligan standar, dan cefixime standar. Data nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) yang negatif dan relatif kecil menandakan bahwa konformasi ligan yang terbentuk pada kompleks enzim-ligan pada konformasi yang paling stabil. Setelah dianalisis dapat disimpulkan bahwa kedua belas ligan tersebut membentuk kompleks enzim-ligan yang lebih stabil dan menghambat enzim lebih baik dibandingkan ligan standar dan cefixime standar.

Berdasarkan **Tabel 4.1**, tiga ligan hasil modifikasi cefixime yang memiliki nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) terendah adalah ligan C261, C385, dan C386. Pada tahapan berikutnya, ketiga ligan ini yang akan dianalisis berdasarkan parameter yang dilakukan.

**Tabel 4.1** Nilai  $\Delta G_{\text{binding}}$  hasil *docking*

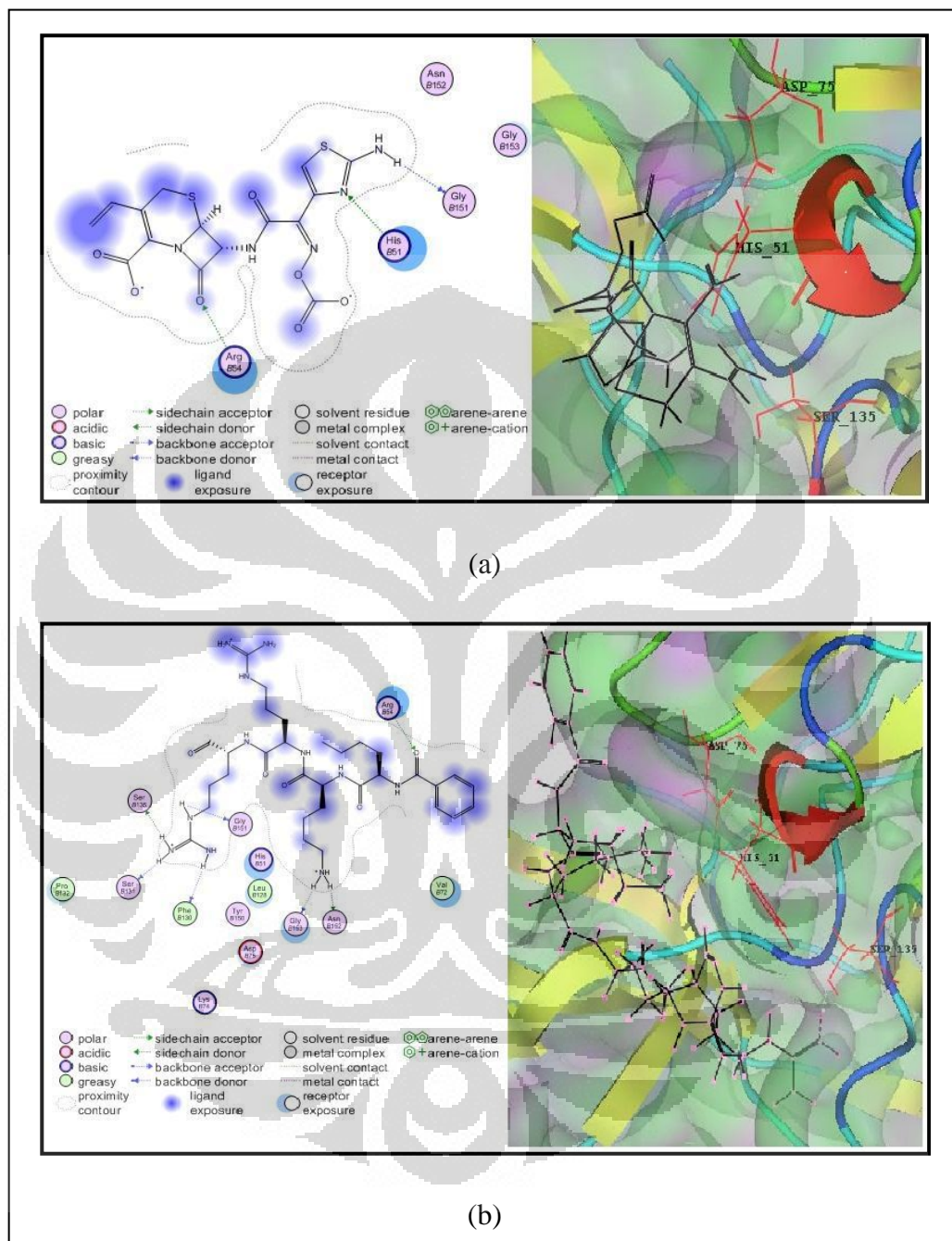
Ligan	Nilai $\Delta G_{\text{binding}}$ (Kkal/mol)
Cefixime Standar	-11,7376
Standar Bz-Nle-K-R-R-H	-19,2446
C154	-20,0446
C172	-21,0503
C186	-20,4198
C261	-21,9564
C279	-20,0134
C293	-19,9790
C294	-21,4181
C356	-20,4953
C377	-20,6515
C385	-28,7438
C386	-26,3431
C481	-19,5180

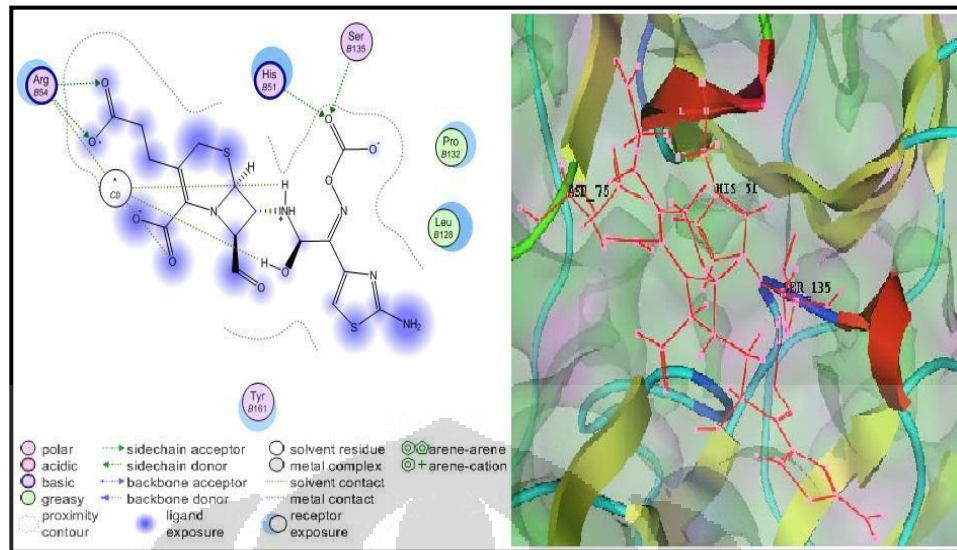
#### 4.7.2 *Contact Residue* dan Ikatan Hidrogen

Selain melihat nilai ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ), diamati juga interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim. Interaksi yang terjadi antara ligan dan enzim tidak hanya berupa ikatan hidrogen, namun juga terdapat interaksi non-kovalen lain yang dapat meningkatkan afinitas inhibitor terhadap enzim. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang memiliki nilai lebih besar pengaruhnya pada ikatan kompleks dibandingkan ikatan lain. Ikatan hidrogen didefinisikan sebagai gaya intermolekul yang terjadi antara atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi dengan atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada suatu atom elektronegatif (Nurbaiti, 2009).

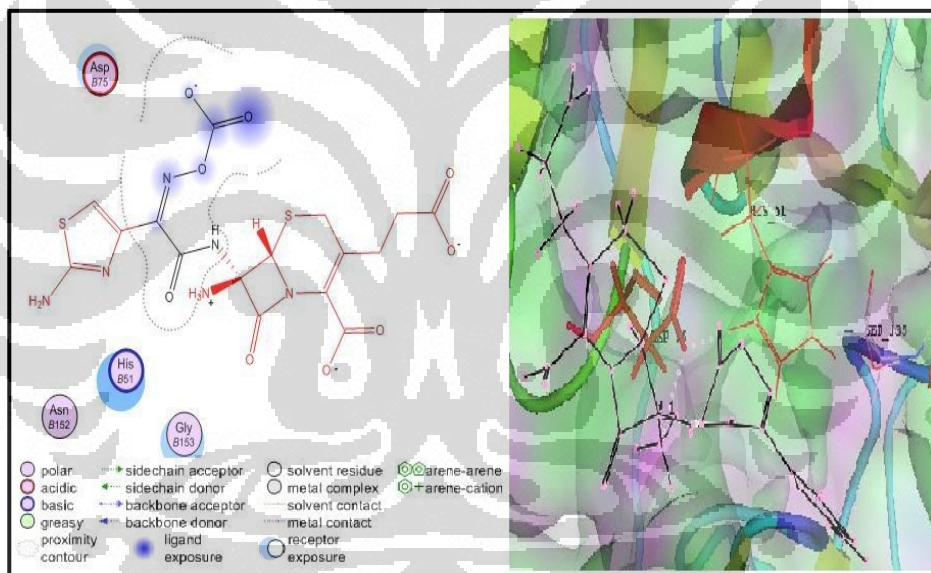
Identifikasi interaksi ligan dilakukan menggunakan program *ligand interaction* pada *software MOE 2008.10*. Visualisasi kontak residu yang terjadi

antara tiga ligan dengan nilai ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) terbaik, ligan standar dan cefixime standar dapat dilihat pada **Gambar 4.4** dan data interaksinya pada **Lampiran 8**.



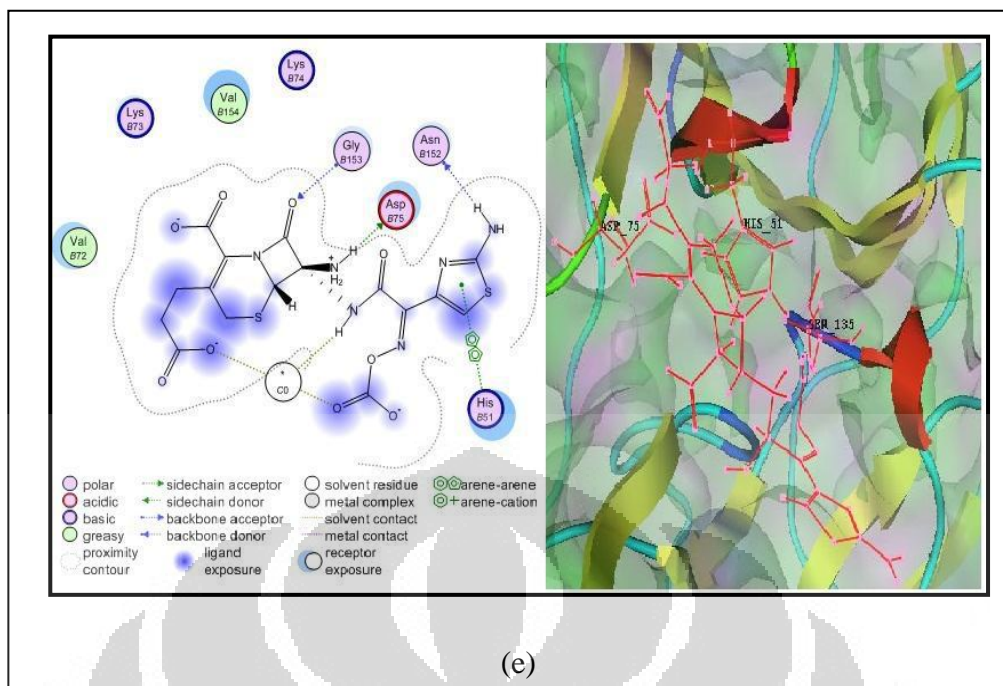


(c)



(d)





Keterangan : Visualisasi kontak residu NB2B-NS3 dengan ligan:

- (a) Cefixime standar, (b) standar Bz-Nle-K-R-R-H,  
 (c) C261, (d) C385, dan (e) C386.

#### Gambar 4.4 Visualisasi kontak residu

Berdasarkan tampilan dua dimensi interaksi ligan, diperoleh data kontak residu dan ikatan hidrogen pada **Tabel 4.2**. Berdasarkan tabel tersebut ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H dan cefixime standar hanya memiliki satu ikatan hidrogen dengan sisi aktif dari NS2B-NS3 protease. Untuk cefixime standar hanya terdapat tiga ikatan hidrogen dengan residu dari NS2B-NS3 protease, yang mana bila dibandingkan dengan kandidat lain yang ditampilkan merupakan jumlah ikatan hidrogen yang paling sedikit. Ikatan hidrogen dapat terjadi jika jarak antara hidrogen dengan atom elektronegatif berada dalam rentang 2.5 – 3.5 Å.

Untuk kontak residu, paling banyak terjadi pada ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H dan ligan C385 dengan ketiga sisi aktif NS2B-NS3 protease termasuk ke dalam lima belas kontak residu pada NS2B-NS3 protease. Hal ini menandakan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H baik digunakan sebagai inhibitor NS2B-NS3 protease. Untuk ligan C385 bila dilihat dari tampilan dua dimensi interaksi ligannya, hanya beberapa bagian saja yang dapat masuk ke dalam celah dan

berinteraksi dengan NS2B-NS3 protease, sedangkan beberapa bagian lainnya tidak dapat masuk.

**Tabel 4.2** Interaksi ligan setelah proses *docking*

Ligan	Kontak residu	Ikatan Hidrogen
Cefixime Standar	Gly151, His51, Arg54, Asn152, Gly153	Gly151, His51, Arg54
Standar Bz-Nle-K-R-R-H	Phe130, Ser131, Ser135, Gly151, Asn152, Gly153, Arg54, His51, Val72, Lys74, Asp75, Leu128, Phe130, Pro132, Tyr150	Phe130, Ser131, Ser135, Gly151, Asn152, Gly153, Arg54
C261	Trp50, Arg54, His51, Ser135, Leu128, Pro132, Tyr161, Trp50, Val72, Asn152, Gly153, Val154	Trp50, Arg54, His51, Ser135
C385	Asp75, Gly153, Arg54, Trp50, Val155, His51, Asp75, Asn152, Gly153, Val154, Tyr161, Val162, Trp50, Val72, Val155	Asp75, Gly153, Arg54, Trp50, Val155
C386	Arg54, Asp75, Asn152, Gly153, His51, Val72, Lys73, Lys74, Asp75, Asn152, Gly153, Val154, Arg54, Tyr161	Arg54, Asp75, Asn152, Gly153

Keterangan : Huruf yang dicetak merah merupakan residu sisi aktif NS2B-NS3 protease

Untuk ligan C261 terdapat empat ikatan hidrogen dengan dua di antaranya merupakan ikatan hidrogen dengan sisi aktif NS2B-NS3 protease dan terjadi kontak residu sebanyak dua belas interaksi. Untuk ligan C386 terdapat empat ikatan hidrogen dengan hanya satu ikatan yang merupakan ikatan hidrogen dengan sisi aktif NS2B-NS3 protease.

Bila dilihat dan dianalisis berdasarkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ), ikatan hidrogen, dan kontak residu yang terjadi, ketiga ligan modifikasi cefixime ini (C261, C385, dan C386) dapat menghambat NS2B-NS3 protease dengan cukup optimal.

Tiga ligan hasil modifikasi terbaik dianalisis berdasarkan gugus fungsi yang dimodifikasinya. Perubahan gugus fungsi pada cefixime mempengaruhi nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dan jumlah kontak residu yang dihasilkan. Pada **Tabel 4.3** dapat dilihat perbandingan struktur pada cefixime standar dengan tiga ligan hasil modifikasi terbaik. Tiga ligan terbaik ini memiliki modifikasi gugus asam karboksilat pada posisi pertama. Untuk ligan C385 dan C386 mempunyai modifikasi gugus amida pada posisi ke tiga. Pada ligan C261 tidak hanya posisi pertama saja yang dimodifikasi tetapi juga pada posisi ke empat dan ke lima yaitu diubah menjadi gugus aldehid dan gugus alkohol.

**Tabel 4.3** Perbandingan struktur cefixime standar dengan tiga modifikasi terbaik

LIGAN	GUGUS FUNGSI					
	1	2	3	4	5	Modifikasi N
Cefixime Standar	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
C261	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
C385	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
C386	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>

Bila dilihat dari perubahan struktur yang ada, dapat disimpulkan bahwa perubahan beberapa gugus dapat meningkatkan jumlah ikatan hidrogen dan menurunkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ). Ikatan hidrogen terjadi antara atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi dengan atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada suatu atom elektronegatif (Nurbaiti, 2009). Pada tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime, gugus yang pada cefixime standar hanya berupa hidrogen diubah menjadi gugus yang memiliki keelektronegatifan tinggi seperti asam karboksilat, amida, aldehid, dan alkohol. Keempat gugus fungsi ini memiliki

atom oksigen yang memiliki keelektronegatifan tinggi sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan atom hidrogen yang terdapat pada NS2B-NS3 protease.

### 4.7.3 ADMET Test

Dalam mendesain suatu obat, penentuan sifat toksikologi dalam mendesain obat perlu diperhatikan. Hal ini bertujuan untuk memprediksi efek yang merugikan bagi suatu spesies makhluk hidup (Antonio *et al.*, 2009). Penentuan sifat toksikologi ini dilakukan dengan menggunakan *software online* di <http://ilab.acdlabs.com>. Tiga modifikasi ligan terbaik di-*input* secara *online* dan memilih keterangan apa saja yang kita perlukan untuk *ADMET Test* tersebut. Visualisasi struktur tiga ligan modifikasi cefixime terbaik dapat dilihat pada **Lampiran 9**.

Lima parameter *Lipinski's Rule of Five* yang harus dipenuhi adalah berat molekul kurang dari 500 Da, logP kurang dari 5, jumlah hidrogen donor ( $n_{\text{OHNH}}$ ) tidak lebih dari 5, jumlah hidrogen akseptor ( $n_{\text{ON}}$ ) tidak lebih dari 10, dan molar *refractivity* di antara 40-130. Namun, saat ini *Lipinski's Rule of Five* sudah jarang digunakan sebagai syarat mutlak untuk merancang obat. Terlepas dari hal tersebut prinsip dasar *Lipinski's Rule of Five* tetap bisa digunakan sebagai pendekatan dalam merancang obat. Berdasarkan **Tabel 4.4** ligan cefixime standar yang memiliki pelanggaran *Lipinski's Rule of Five* yang paling kecil.

Bioavailabilitas oral suatu obat dapat dilihat melalui berat molekul, jumlah *rotatable bond* ( $n_{\text{rotb}}$ ), jumlah ikatan hidrogen ( $n_{\text{ON}}$  dan  $n_{\text{OHNH}}$ ), dan luas daerah permukaan polar (TPSA) dari obat tersebut. Pada penelitian ini, bioavailabilitas oral juga dianalisis menggunakan *software online* di <http://ilab.acdlabs.com>. Hasil menggunakan *software* tersebut dapat dilihat pada **Tabel 4.5**.

**Tabel 4.4** Nilai *molecular descriptor*

Ligan	Berat Molekul	n ON	n OHNH	TPSA	logP
Cefixime Standar	439, 42	12	5	238, 05	-0, 24
Standar Bz-Nle-K-R-R-H	659, 82	16	14	283,29	-1, 14
C261	501, 49	14	7	278, 51	-2, 37
C385	500, 46	15	8	301, 37	-3, 47
C386	500, 46	15	8	301, 37	-3, 47

Keterangan : Batas maksimum untuk setiap parameter pada *Lipinski's Rule of Five* yaitu

- (a) molekul kurang dari 500 Da, (b) jumlah hidrogen akseptor (n ON) tidak lebih dari 10, (c) jumlah hidrogen donor (n OHNH) tidak lebih dari 5, (d) molar *refractivity* di antara 40-130, dan (e) logP kurang dari 5.

**Tabel 4.5** Bioavailabilitas oral

Ligan	Solubilitas	Stabilitas (pH<2)	Absorpsi Pasif	Transport Aktif
Cefixime Standar	Hijau	Hijau	Merah	Kuning
Standar Bz-Nle-K-R-R-H	Hijau	Hijau	Merah	Kuning
C261	Hijau	Hijau	Merah	Kuning
C385	Hijau	Hijau	Merah	Kuning
C386	Hijau	Hijau	Merah	Kuning

Pada **Tabel 4.5** indikator warna yang ada menjelaskan seberapa baik bioavailabilitas oral yang dimiliki senyawa obat tersebut. Hijau menjelaskan bahwa senyawa obat tersebut memiliki tingkatan bioavailabilitas oral yang baik dari suatu parameter yang dilakukan. Dari tabel di atas dapat dianalisis bahwa

kelima senyawa obat tersebut memiliki kemampuan bioavailabilitas oral yang hampir sama pada semua parameter yang diketahui.

Sifat hidrofobisitas suatu obat dapat dilihat melalui nilai logP. Semakin besar nilai logP maka semakin hidrofobik obat tersebut. Semakin besar sifat hidrofobik obat tersebut maka kemampuan obat tersebut untuk tetap berada di dalam tubuh semakin lama sebab obat tidak akan mudah untuk terbuang keluar dari dalam tubuh. Tubuh manusia mengandung 90% air. Oleh karena itu, sifat hidrofobik obat tersebut akan membuat obat tidak mudah terbawa air atau darah melainkan tetap berikatan dengan enzim atau protein di dalam tubuh.

Berdasarkan **Tabel 4.4** ketiga ligan modifikasi terbaik, ligan cefixime standar, dan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H memiliki nilai logP di bawah lima sehingga ke lima ligan tersebut memiliki sifat hidrofobisitas yang rendah dan memenuhi salah satu syarat untuk dijadikan kandidat inhibitor NS2B-NS3 protease.

Studi toksikologi dengan menggunakan hewan memiliki beberapa keterbatasan seperti waktu, dana yang besar, ketersediaan laboratorium yang memadai dan serta adanya masalah tentang etika dalam penggunaan hewan sebagai bahan uji (Antonio *et al.*, 2009). Untuk membantu mengatasi masalah tersebut, Toxtree adalah *software open source* yang mampu memperkirakan toksikologi dari suatu molekul secara cepat dan murah. Ketiga ligan modifikasi terbaik, ligan cefixime standar, dan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H ditentukan sifat toksisitasnya menggunakan *software* Toxtree-v2.5.0 dan hasil dari *software* ini dapat dilihat pada **Tabel 4.6**. Dalam menentukan tingkat toksisitas suatu senyawa, Toxtree-v2.5.0 menentukannya berdasarkan aturan Benigni dan Bossa. Aturan Benigni dan Bossa ini melihat toksisitasnya berdasarkan keberadaan gugus-gugus yang berpotensi mengandung sifat mutagenik dan karsinogenik dalam senyawa uji tersebut.

**Tabel 4.6** Toksisitas beberapa ligan berdasarkan *software* Toxtree-v2.5.0

ToxTree Parameters	Cefixime	Ligan Standar	Ligan C261	Ligan C385	Ligan C386
<i>Negative for genotoxic carcinogenity</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Negative for nongenotoxic carcinogenity</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Potential S.Typhiurium TA 100 mutagen based on QSAR</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Potential carcinogen based on QSAR</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Structural alert for genotoxic carcinogenicity</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Structural alert for non genotoxic carcinogenicity</i>	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Berdasarkan hasil pada **Tabel 4.6**, ligan cefixime standar, ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H, dan tiga ligan terbaik hasil modifikasi memiliki toksisitas yang sama. Pada parameter *Negative for nongenotoxic carcinogenity*, *Potential S.Typhiurium TA 100 mutagen based on QSAR*, *Potential carcinogen based on QSAR*, dan *Structural alert for non genotoxic carcinogenicity*, seluruh ligan tersebut memiliki sifat toksisitas sesuai dengan yang diharapkan. Untuk parameter *Negative for genotoxic carcinogenity* dan *Structural alert for genotoxic carcinogenicity*, memiliki sifat yang kurang baik karena berpotensi menyebabkan

karsinogenesis. Penelitian ini, difokuskan menganalisis sifat toksisitas berdasarkan pada sifat *carcinogenicity* dan *mutagenicity*, karena kedua sifat tersebut memiliki dampak langsung pada kesehatan manusia. Ligan cefixime dan tiga ligan hasil modifikasi terbaik memiliki sifat *carcinogenicity* dan *mutagenicity* berdasarkan enam parameter yang dilakukan menggunakan *offline software* Toxtree-v2.5.0.

#### 4.7.4 *Synthetic Accesibility Prediction*

*Synthetic Accesibility Prediction* dilakukan untuk memprediksi nilai peluang tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime dapat disintesis secara *wet lab*. Ligan cefixime standar dan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H tidak diprediksi pada penelitian ini karena kedua ligan tersebut sudah terbukti dapat disintesis secara *wet lab*. Penentuan *Synthetic Accesibility Prediction* menggunakan *online software* CAESA (Computer Assisted Estimation of Synthetic Accesibility) berdasarkan beberapa parameter yaitu *Synthetic Accesibility* dari senyawa atau ligan tersebut, *Residual Complexity*, dan ketersediaan *Starting Materials* untuk mensintesis molekul tersebut yang dilihat dari *database Acros, Aldrich, dan Lancaster*.

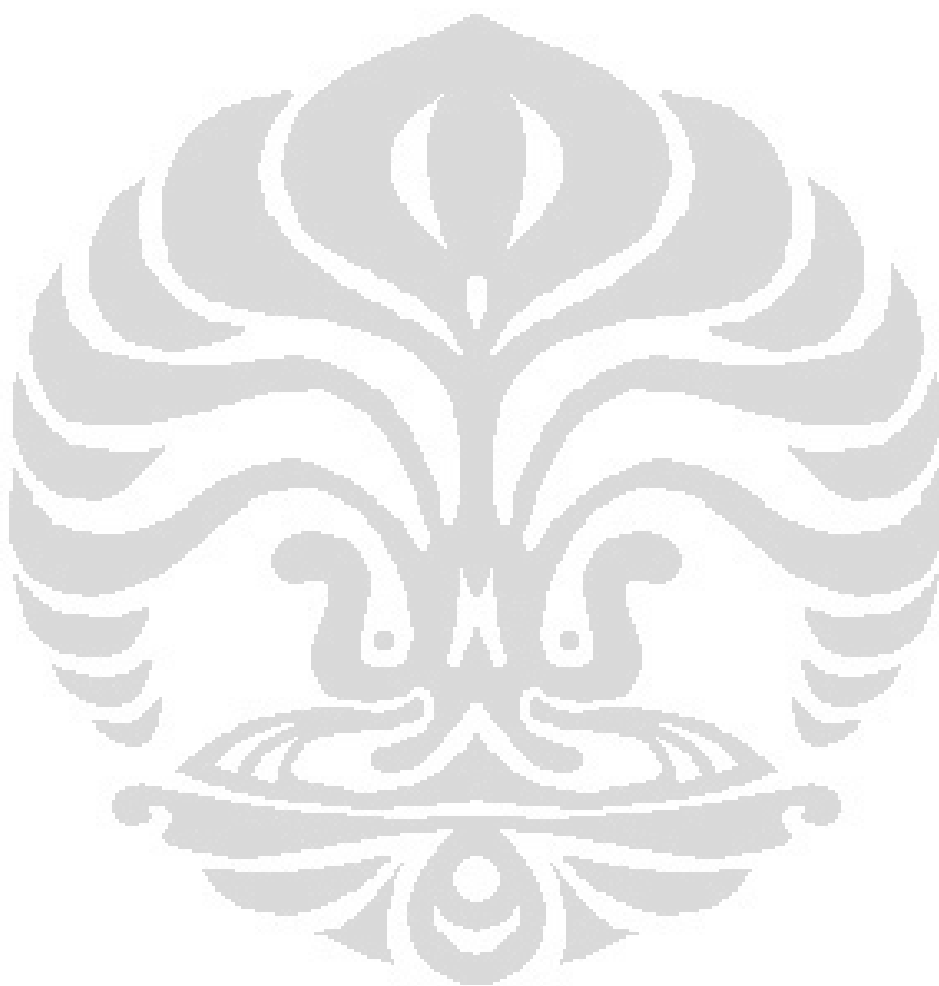
Pada **Tabel 4.7**, ditampilkan nilai *Synthetic Accesibility*, *Residual Complexity*, dan *Starting Materials* dari tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime.

**Tabel 4.7** Hasil *Synthetic Accesibility Prediction*

<b>Ligan</b>	<b><i>Synthetic Accesibility</i></b>	<b><i>Structural Complexity</i></b>	<b><i>Starting Materials</i></b>
<b>C261</b>	25%	74%	20%
<b>C385</b>	36%	62%	42%
<b>C386</b>	36%	62%	41%



Tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime memiliki nilai *Synthetic Accesibility* dan *Starting Materials* yang rendah. Berdasarkan hasil *output* dari *online software* CAESA ketiga ligan ini lebih besar peluang disintesisnya menggunakan senyawa berdasarkan *database Aldrich* bukan melalui cefixime. Dari nilai *output Synthetic Accesibility*, *Residual Complexity*, dan *Starting Materials* yang dihasilkan dapat disimpulkan bahwa ketiga ligan tersebut dapat disintesis secara *wet lab*.



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.2 Kesimpulan

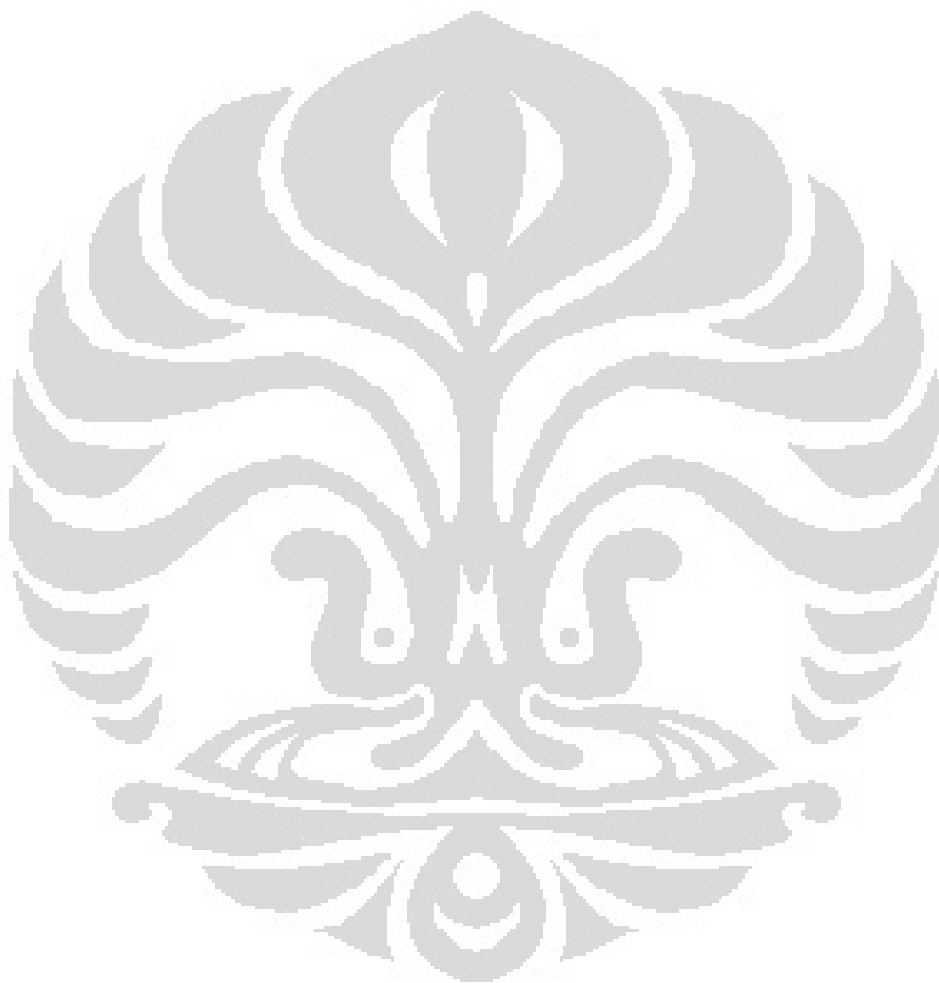
Melalui proses *molecular docking*, didapatkan tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime yang memiliki kemampuan untuk menghambat NS2B-NS3 protease yaitu C261, C385, dan C386. Pemilihan ketiga ligan terbaik tersebut ditentukan dengan membandingkan nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) modifikasi ligan dengan nilai ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dari cefixime standar dan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H.

Cefixime standar memiliki ikatan hidrogen yang terkecil dibandingkan tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime yaitu hanya tiga ikatan hidrogen dengan residu NS2B-NS3 protease dan dari ketiga ikatan tersebut hanya satu yang berikatan dengan sisi aktif NS2B-NS3 protease. Di antara ketiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime berdasarkan interaksi ligan dengan enzim, interaksi terbaik dimiliki oleh ligan C261 karena ligan C261 memiliki dua ikatan hidrogen dengan residu sisi aktif NS2B-NS3 protease dan memiliki kontak residu yang dapat dikatakan sama banyaknya dengan dua kandidat lain berdasarkan hasil visualisasi kontak residu ligan. Semakin banyak ikatan hidrogen dengan sisi aktif diharapkan semakin kuat ligan tersebut dalam berikatan dengan enzim.

Dari hasil *ADMET Test* diketahui bahwa ketiga ligan tersebut lolos dua parameter dari *Lipinski's Rule of Five* serta memiliki sifat bioavailabilitas oral, sifat hidrofobisitas, dan sifat toksisitas yang sama baiknya. Dapat disimpulkan di antara tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime, ligan C261 yang memiliki nilai yang paling baik sebagai inhibitor NS2B-NS3 protease dibandingkan ligan C385 dan C386 bila dilihat berdasarkan beberapa parameter. Antibiotik cefixime yang biasa digunakan sebagai antibakteri ternyata memiliki kemampuan yang rendah sebagai inhibitor NS2B-NS3 protease.

## 5.2 Saran

Perlu dilakukan *molecular dynamic simulation* terhadap tiga kandidat ligan terbaik, ligan cefixime standar, dan ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H untuk melihat pengaruh dari pelarut dan suhu pada interaksi ligan dengan NS2B-NS3 protease.



## DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., A Jonson, J.Lewis, M. Raff, K.Roberts, P.Walter. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. Edisi ke Empat. Garland Science, New York.
- Amarilla, Alberto. (2009). *Genetic diversity of the E Protein of Dengue Type 3 Virus*. *Virology Journal*. doi:10.1186/1743-422X-6-113.
- Apriyanti, Nissia. (2010). Karya utama sarjana kimia UI. *Simulasi dinamika molekul kompleks NS3-NS2B protease virus dengue dengan inhibitor potensial peptide siklis disulfide*. Depok : Program Studi S1 Reguler Departemen Kimia FMIPA UI.
- Amelia, Fitri. (2007). *Studi In Silico Perancangan Vektor dan Host Vaksin Kanker Mulut Rahim Berbasis Protein Kapsid LI melalui Predikdi Epitope HMM*. Depok : Program Studi Magister Departemen Kimia FMIPA UI.
- Baxevanis, A.D., Ouetlette, B.F. (2005). *Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins*. Edisi ke Dua. John Wiley & Sons, Inc., USA.
- Baxevanis, Oulette. (2001). *Bioinformartics: A Practical Guide to The Analysis of Genes and Protein, 2nd edition*. Wiley Interscience.
- Black, Jacquelyn, G. (1999). *Microbiology Principles and Explorations*. Edisi ke Empat. John Wiley & Sons, Inc., USA.
- Brinkworth, R. I.; Fairlie, D. P.; Leung, D.; Young, P. R. (1999). *Homology Model of the Dengue 2 Virus NS3 Protease: Putative Interactions with Both Substrate and NS2B Cofactor*. *J. Gen. Virol.*, 80, 1167–1177.
- Chaturvedi, U.C., Shrivastava, R., and Nagara, R. (2005). *Dengue Vaccines: Problem and Prospects*, *Indian J. Med. Res.* 121: 639-652.
- Chaturvedi , U.C., Nagara, R. (2008). *Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever: Indian Perspective*. Department of Microbiology, CSM Medical.
- Cook, I.T. (2009). *Structural rearrangement of SULT2A1: effects on dehydroepiandrosterone and raloxifene sulfation*. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2010;1;(2):81-87.
- Chemical Computational Group. (2008). *Molecular Operating Environment Tutorial*.
- Effler, P.V., Pang, L., Kitsutani, P.. (2005). *Dengue fever*. Hawaii, 2001-2002. *Emerg Infect Dis* 11:742– 749.

- Etesse, H., Carsenti, R., Farrinoti, Durrant, P.M., Roger *et al.* (1998). *Pharmacokinetic parameters and killing rates in serum of volunteers receiving amoxicillin, cefadroxil or cefixime alone or associated with niflumic acid or paracetamol.* European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics [1998, Vol. 23, No.3, pp. 357-366].
- Fersht, Alan. (1985). *Enzyme Structure and Mechanisms.* San Francisco: W.H. Freeman. pp. 50–2.
- Funkhouser, Thomas. (2007). *Lecture : Protein-Ligand Docking Methods.* Princeton University.
- Gill. (2009) . *Recombinant nucleocapsid-like particles from dengue-2 virus induce protective CD4 cells against viral encephalitis in mice and CD8.* Vaccines Division, Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Playa. Havana, Cuba.
- Guglani, L., Kabra, S. K. (2005). *Sel T Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection.* Dengue Bull. 29: 58-69.
- Hadinegoro, S. R., Satari, H. I. (2000). *Demam Berdarah Dengue, Naskah Lengkap Pelatihan Bagi Pelatih, Dokter Spesialis anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD.* Balai Penerbit, Fakultas Kedokteran UI.
- Hudiyono, Sumi & Sri Handayani. (2006). *Biokimia.* Depok. Departemen Kimia FMIPA UI.
- Hypercube, Inc. (2002). *HyperChem Release 7 for Windows.* Publication HC70-00-01-00.
- James *et al.* (1980). *Specificity Pocket of Chymotrypsin.* J. Mol. Biol. 144:43-88.
- Katzenmeier, Gerd. (2004). *Inhibition of the NS2B-NS3 Protease – Towards A Causative Therapy for Dengue Virus Diseases.* Dengue Bulletin – Vol 28.
- Kirsten, Guido. (2008). *Concept of Pharmacophores and Their Application in Computer Aided Drug Design.* ICS UNIDO Workshop. Trieste, Italy.
- Larson, Richard S. (2006). *Methods In Molecular Biology: Bioinformatics and Drug Discovery.* Humana Press Inc. Totowa, New Jersey.
- Leach, A. R. (2001). *Molecular Modelling: Principles and Applications.*
- Lehninger. (2004). *Biochemistry.* Edisi Ke Empat. New York: W.H Freeman and Company.

- Lescar, J. (2008). *On a mouse monoclonal antibody that neutralizes all four dengue virus serotypes*. School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Biopolis, Singapore.
- Li J, Lim SP, Beer D, Patel V, Wen D, *et al.* (2005). *Functional Profiling of Recombinant NS3 Proteases From All Four Serotypes of Dengue Virus Using Tetrapeptide and Octapeptide Substrate Libraries*. *J. Biol. Chem.*, 280, 28766–28774.
- Liew, S. C. (2006). *Development of Novel Vaccine for the Concurrent Immunisation Against Multiple Dengue Virus Serotype*. School of Life Sciences Queensland University of Technology, Australia.
- Limans, Irwan K. (2010). *Karya Sarjana Utama Kimia: Simulasi dinamika molekul kompleks NS2B-NS3 protease DENV-2 dengan inhibitor potensial peptida siklis*. Depok: Departemen Kimia FMIPA-UI.
- Lindenbach BD & Rice CM . (2007). *Flaviviridae: The Viruses and Their Replication: In Fundamental Virology*.pp: 991 1041. Lippincott.
- Lucientes, Maria Teresa Gil. (2004). *Protein Docking and Interactions Modeling*
- Lin, *et al.* 2008. *Evaluation of MHC-II peptide binding prediction servers: applications for vaccine research*. *BMC Bioinformatics*.
- Manavalan, B., Murugapiran S.K., Gwang Lee, Sangdun Choi. (2010). *Molecular modeling of the reductase domain to elucidate the reaction mechanism of reduction of peptidyl thioester into its corresponding alcohol in non-ribosomal peptide synthetases*. *BMC Structural Biology*. 10:1472-6807.
- Matsumoto, Yoshimi, Akiko Ikemoto, Shuichi Tawara. (1999). *Antibacterial activity of cefixime against Salmonella typhi and applicability of Etest*. *J Infect Chemother* 5:176-179.
- Mazur, P. (2009). *Does Molecular Docking Reveal Alternative Chemopreventive Mechanism of Activation of Oxireductase by Sulforaphane Isothiocyanate?* *J. Mol. Model.* DOI 10.1007/s00894-009-0628-5.
- Melino, Sonia & Paci, Maurizio. (2007). *Progress for Dengue Virus Diseases Towards The NS2B–NS3pro Inhibition for A Therapeutic-Based Approach*. *FEBS Jour.*,: 2986-3002.
- Moman, Eldemiro. *Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. Saarland University.
- Mount, D.W. (2004). *Bioinformatics: Sequence and genome analysis*. Edisi Ke Dua. New York: CSHL Press.

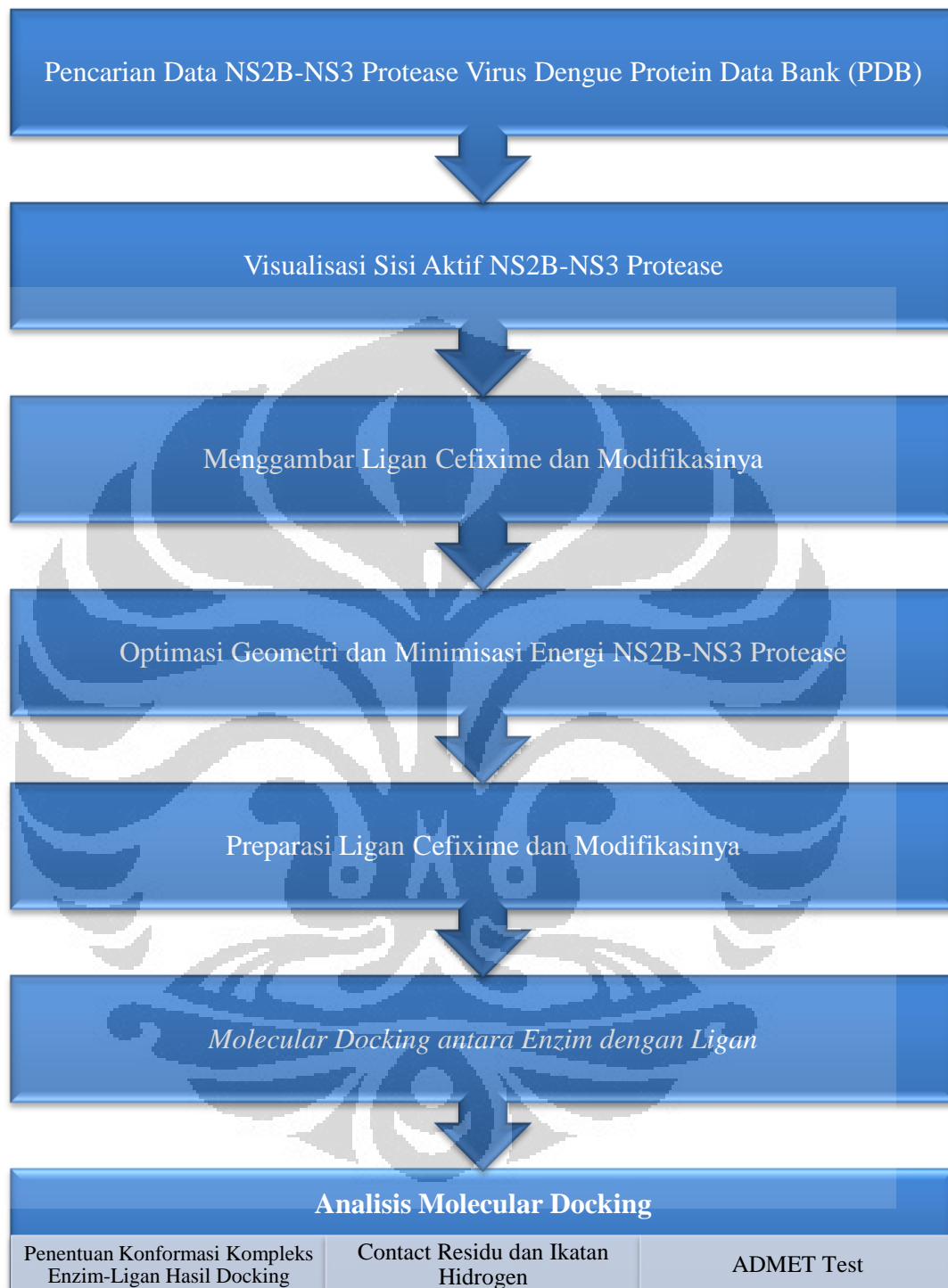
- Nurbaiti, S. (2009). Disertasi: *Stabilitas termal dan Pergerakan Dinamis Klenow-Like DNA Polimerase 1 ITB-1 Berdasarkan Simulasi Dinamika Molekul*. Bandung: FMIPA ITB.
- Nurfadly. (2009). *Deteksi dan Penentuan Serotipe Virus Dengue Tipe 1 dari Nyamuk Aedes Aegypti dengan menggunakan Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) di Kota Medan*. Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara.
- Nylander, Eva. (2007). *DockControl: a New Integrated Software for Design of Experiments and Molecular Docking: Application to HIV-Protease Inhibitors*. Sweden.
- Oppel, Andy. (2004). *Databases Demystified: A self-teaching guide*. McGraw-Hill.
- Palumbo, Emilio. (2008). *Strategies for Dengue Vaccine*. Department of Pediatric, Hospital of Sondrio, Italy.
- Pandey, B.D., et al. (2008). *Dengue virus*. Nepal. *Emerging infectious diseases* 14:514 – 515.
- Qi et al. (2008). Biological characteristics of dengue virus and potential targets for drug design. *Acta Biochim Biophys Sin*: 91-101.
- Rachmania, R. A. (2010). Tesis: *Modifikasi Oseltamivir sebagai Penghambat Neuraminidase Virus Influenza A Subtipe H1N1 melalui Docking dan Simulasi Dinamika Molekul*. Depok: Departemen Kimia-FMIPA UI.
- Raekiansyah, Muhareva., Sudiro, T Mirawati. (2004). *Genetic Variation Among Dengue Virus that Possibly Correlate with Pathogenesis*. *Med. J. Ind.*, 13:190.
- Rintoko, et al. (2009). *Fungsi Utama Sistem Imun Spesifik Seluler dan Jalur Komplemen yang Berperan*. Praktisi Dental Preventive & Aesthetic Clinic Jakarta.
- Sengupta, Jayati, A.K. Mondal, Piyush Jain, P.D. Garg et al. (2004). *Comparative evaluation of cefpodoxime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections*. *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 71--June, 2004.
- Siqueira, J.B., et al. (2005). *Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002*. *Emerg Infect Dis* 11:48 – 53.
- Soegijanto, S. (2006). *Demam Berdarah Dengue, Edisi ke-2*, Airlangga Universitas Press, Surabaya.

- Springer. (2010). *Dengue Virus*. Springer Heidelberg Dordrecht London New York.
- Suyono, Yoyon. (2007). *Perancangan Vaksin Peptida Tetravalen Virus Dengue Melalui Homology Modeling Artificial Neural Network*. Depok: Program Studi Magister Ilmu Kimia FMIPA UI.
- Sutarto. (2008). *Analisis mutasi protease HIV-1 dan pengaruhnya pada resistensi virus terhadap saquinavir menggunakan metode perhitungan mekanika kuantum dan molekular simulasi dinamik*. Universitas Indonesia.
- Syamsudin. (2007). *Rancangan In Silico Vaksin Peptida Tetravalen Virus Dengue dengan Backbone Protein E DENV-3 Melalui Homology Modeling Hidden Markov Model*. Depok: Program Studi Magister Ilmu Kimia FMIPA UI.
- Tambunan, Usman Sumo Friend, Bramantya Nindyapati, Arli . (2011). *In silico modification of suberoylanilidehydroxamic acid (SAHA) as potential inhibitor for class II histone deacetylase (HDAC)*. BMC Bioinformatics.
- Tambunan, Usman Sumo Friend, Samira. (2009). *Perancangan peptida siklis sebagai inhibitor potensial untuk enzim NS3-NS2B protease virus dengue secara in silico melalui molecular docking*. Universitas Indonesia.
- Tambunan, Usman Sumo Friend dan Wulandari, Evi Kristin. (2010). Identification of a better *Homo sapiens* Class II HDAC inhibitor through binding energy calculation and descriptor analysis. BMC Bioinformatics, 11, 7-16.
- Taufik, Rizky Ichsan. (2006). *Analisis Rancangan Vaksin Tetravalen Virus Dengue Penyebab Demam Berdarah dengan Backbone DENV-2 dan Model Algoritma ANN melalui Homology Modeling*. Depok: Departemen Kimia FMIPA UI.
- Tomlinson, et al. (2008). *Substrate Inhibition Kinetic Model for West Nile Virus NS2B-NS3 Protease*. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Sealy Center for Structural Biology and Molecular Biophysics, University of Texas Medical Branch. Galveston.
- Tomlinson *et al.* (2009). New Approaches to Structure-Based Discovery of Dengue Protease Inhibitors. *Infectious Disorders-Drug Targets*, 9, 327-343 327.
- Teodoro, Miguel L., Phillips, G.N. & Kavraki, L.E. (2001). *Molecular docking: A problem with thousands of degrees of freedom*. IEEE International Conference on Robotics and Automation.
- Utama, Andi. (2003). *Aplikasi Bioinformatika dalam Virologi*. IlmuKomputer.com.



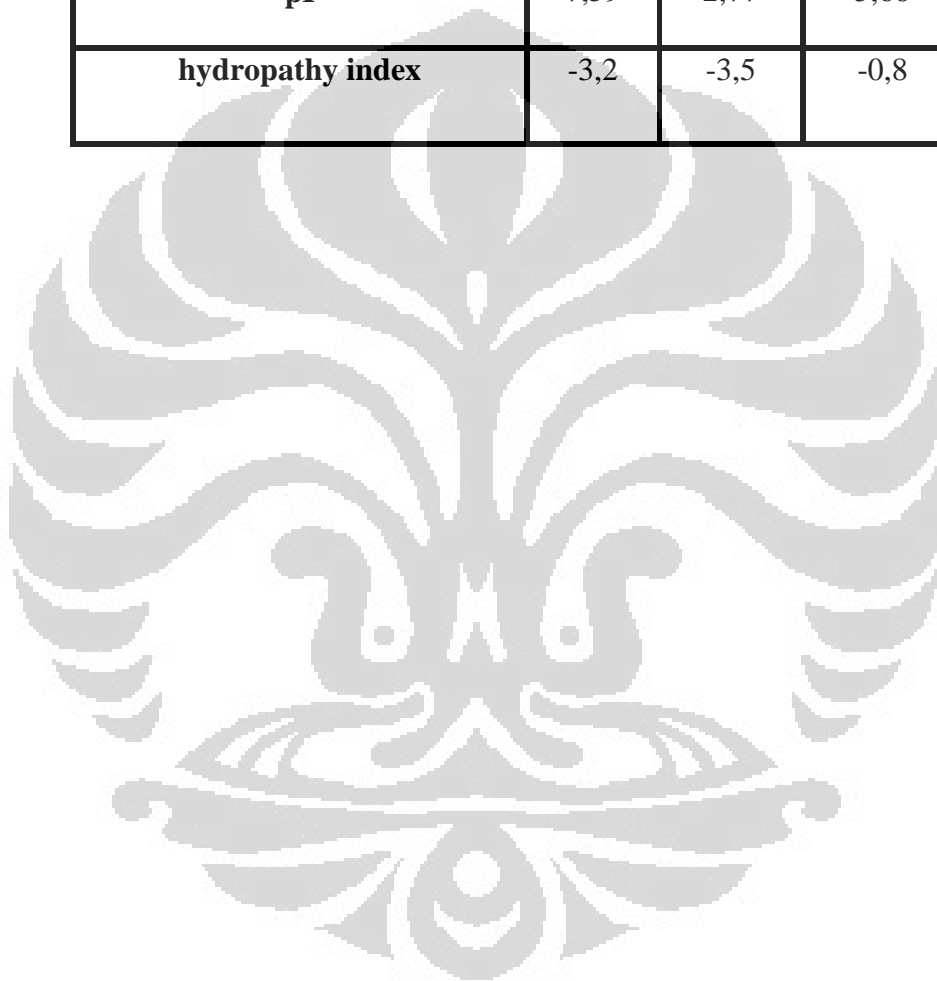
- Vazquez, et al. (2009). *Monoclonal antibody to dengue capsid protein. Its application in dengue studies*. Department of Virology; PAHO/WHO Collaborating Center for the Study of Dengue and its Vector; “Pedro Kouri” Tropical Medicine Institute; Habana, Cuba.
- Vignuzzi, Marco., Wendth, Emily., Andiny, Raul. (2008). *Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity*. US National Institutes of Health.
- Westhead, P., Wright, M., Ucbasaran, D. (2001). *The internationalization of new and small firms: a resource-based view*. *Journal of Business Venturing* 16(4), 333-358.
- Whitehead, Stephen, S., et al. 2007. *Prospect for a Dengue Virus Vaccine*. Nature Publishing Group.
- WHO. (2009). *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. World Health Organization.
- WHO. (2010). *Number of Deaths Haemorrhagic Fever (DF/DHF) of Dengue Fever and Dengue 2000-2010 in the Western Pacific Region*. WHO Western Pacific Regional Office.
- Zuo, Z., et al. (2008). *Mechanism of NS2B-Mediated Activation of NS3pro in Dengue Virus: Molecular Dynamics Simulations and Bioassays*. Centre for Biomedical & Life Sciences, Singapore Polytechnic.
- <http://www.infeksi.com/articles.php?lng=in&pg=53> (25 Agustus 2011, 20.35 WIB)
- <http://www.litbang.depkes.go.id/maskes/052004/demamberdarah1.html> (15 Agustus, 17.15 WIB)
- <http://www.scientificcomputing.com> (15 November 2011, 14.05 WIB)
- <http://biovirus.org> (6 September 2011, 13.32 WIB)
- <http://www.cdc.gov> (4 September 2011, 15.10 WIB)
- <http://www.oswego.edu> (4 September 2011, 13.40 WIB)
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (15 Agustus 2011, 13.16 WIB)

### Lampiran 1. Bagan kerja penelitian

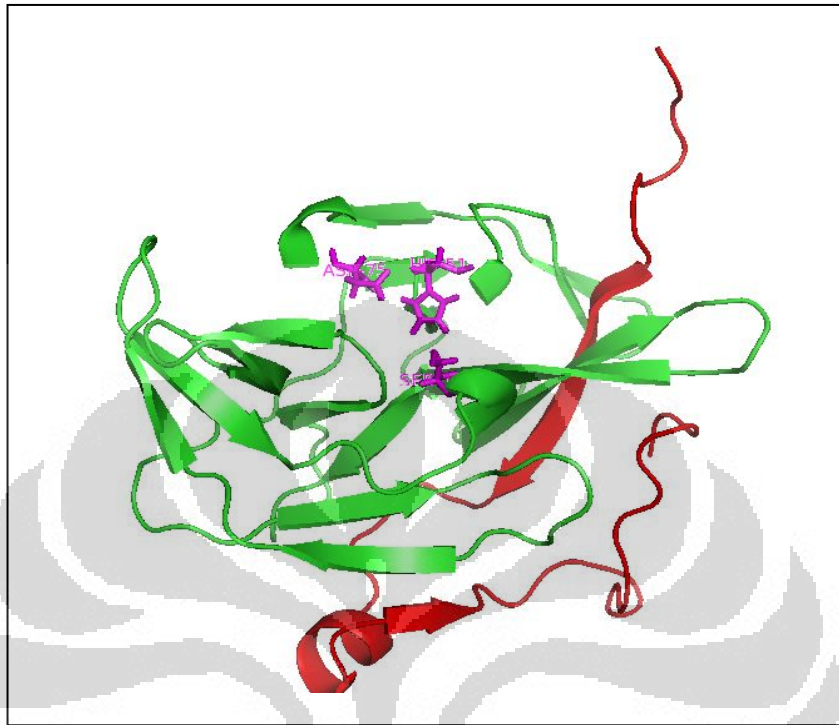


**Lampiran 2. Data fisikokimia residu asam amino sisi aktif NS3 Protease**

	<b>His51</b>	<b>Asp75</b>	<b>Ser135</b>
<b>kepolaran</b>	polar	polar	polar
<b>muatan pada pH=7</b>	(+)	(-)	netral
<b>pI</b>	7,59	2,77	5,68
<b>hydropathy index</b>	-3,2	-3,5	-0,8



### Lampiran 3. Posisi sisi aktif dan kofaktor dari NS3 Protease



Keterangan : residu sisi aktif enzim ditunjukkan dengan *stick* berwarna ungu  
sedangkan kofaktor NS2B ditunjukkan dengan pita berwarna  
merah

#### Lampiran 4. Daftar urutan dan posisi modifikasi pada cefixime

No	Kode Ligan	Gugus Fungsi					Modifikasi N
		1	2	3	4	5	
1	CM	Hidrogen	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
2	C1	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
3	C2	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
4	C3	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
5	C4	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
6	C5	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
7	C6	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
8	C7	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
9	C8	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
10	C9	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
11	C10	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
12	C11	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
13	C12	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
14	C13	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
15	C14	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
16	C15	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	tidak
17	C16	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
18	C17	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
19	C18	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
20	C19	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
21	C20	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
22	C21	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	tidak
23	C22	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
24	C23	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	tidak
25	C24	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
26	C25	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
27	C26	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
28	C27	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
29	C28	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
30	C29	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
31	C30	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
32	C31	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
33	C32	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
34	C33	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
35	C34	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
36	C35	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak

37	C36	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
38	C37	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
39	C38	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
40	C39	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
41	C40	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
42	C41	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
43	C42	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
44	C43	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
45	C44	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
46	C45	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
47	C46	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
48	C47	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
49	C48	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
50	C49	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
51	C50	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
52	C51	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
53	C52	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
54	C53	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
55	C54	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
56	C55	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
57	C56	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
58	C57	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
59	C58	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
60	C59	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
61	C60	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
62	C61	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
63	C62	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
64	C63	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
65	C64	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
66	C65	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	tidak
67	C66	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
68	C67	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
69	C68	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
70	C69	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
71	C70	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
72	C71	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	oksigen	<b>Aldehid</b>	tidak
73	C72	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	hidrogen	oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
74	C73	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	oksigen	Oksigen	tidak
75	C74	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
76	C75	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	oksigen	Oksigen	Tidak
77	C76	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
78	C77	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
79	C78	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>

80	C79	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
81	C80	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
82	C81	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
83	C82	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
84	C83	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
85	C84	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
86	C85	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
87	C86	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
88	C87	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
89	C88	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
90	C89	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
91	C90	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
92	C91	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
93	C92	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
94	C93	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
95	C94	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
96	C95	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
97	C96	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
98	C97	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
99	C98	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
100	C99	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
101	C100	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
102	C101	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
103	C102	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
104	C103	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
105	C104	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
106	C105	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
107	C106	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
108	C107	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
109	C108	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
110	C109	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
111	C110	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
112	C111	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
113	C112	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
114	C113	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
115	C114	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
116	C115	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	tidak
117	C116	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
118	C117	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
119	C118	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
120	C119	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
121	C120	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
122	C121	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	tidak

123	C122	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
124	C123	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	tidak
125	C124	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
126	C125	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
127	C126	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
128	C127	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
129	C128	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
130	C129	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
131	C130	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
132	C131	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
133	C132	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
134	C133	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
135	C134	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
136	C135	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
137	C136	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
138	C137	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
139	C138	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
140	C139	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
141	C140	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
142	C141	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
143	C142	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
144	C143	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
145	C144	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
146	C145	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
147	C146	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
148	C147	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
149	C148	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
150	C149	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
151	C150	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
152	C151	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
153	C152	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
154	C153	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
155	C154	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
156	C155	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
157	C156	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
158	C157	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
159	C158	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
160	C159	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
161	C160	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
162	C161	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
163	C162	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
164	C163	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
165	C164	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Ya</b>



166	C165	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Oksigen	tidak
167	C166	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Oksigen	ya
168	C167	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Aldehid	Tidak
169	C168	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Aldehid	ya
170	C169	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Tidak
171	C170	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	ya
172	C171	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	tidak
173	C172	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	ya
174	C173	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Aldehid	Oksigen	tidak
175	C174	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Aldehid	Oksigen	ya
176	C175	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Tidak
177	C176	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	ya
178	C177	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	Tidak
179	C178	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	ya
180	C179	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	Tidak
181	C180	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	Ya
182	C181	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Karboksilat	Oksigen	Tidak
183	C182	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Karboksilat	Oksigen	Ya
184	C183	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Tidak
185	C184	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Ya
186	C185	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Tidak
187	C186	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Ya
188	C187	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Tidak
189	C188	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Ya
190	C189	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Oksigen	Tidak
191	C190	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Oksigen	Ya
192	C191	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Karboksilat	Tidak
193	C192	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Karboksilat	Ya
194	C193	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Tidak
195	C194	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Ya
196	C195	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Tidak
197	C196	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Ya
198	C197	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	Alkohol	Tidak
199	C198	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Oksigen	Alkohol	Ya
200	C199	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Alkohol	Tidak
201	C200	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Alkohol	Ya
202	C201	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Tidak
203	C202	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Ya
204	C203	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Tidak
205	C204	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Ya
206	C205	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Karboksilat	Tidak
207	C206	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Karboksilat	Ya
208	C207	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Tidak

209	C208	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
210	C209	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
211	C210	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
212	C211	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
213	C212	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
214	C213	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
215	C214	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>Ya</b>
216	C215	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	tidak
217	C216	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
218	C217	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
219	C218	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
220	C219	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
221	C220	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
222	C221	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	tidak
223	C222	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
224	C223	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	tidak
225	C224	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
226	C225	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
227	C226	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
228	C227	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
229	C228	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
230	C229	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
231	C230	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
232	C231	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
233	C232	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Ya</b>
234	C233	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
235	C234	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
236	C235	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
237	C236	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
238	C237	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
239	C238	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
240	C239	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
241	C240	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Ya</b>
242	C241	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
243	C242	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
244	C243	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
245	C244	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
246	C245	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
247	C246	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>Ya</b>
248	C247	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
249	C248	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Ya</b>
250	C249	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
251	C250	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Ya</b>

252	C251	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Alkohol	Oksigen	Tidak
253	C252	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Alkohol	Oksigen	Ya
254	C253	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Aldehid	Tidak
255	C254	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Aldehid	Ya
256	C255	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Karboksilat	Tidak
257	C256	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Karboksilat	Ya
258	C257	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Alkohol	Tidak
259	C258	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Alkohol	Ya
260	C259	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Tidak
261	C260	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Ya
262	C261	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Tidak
263	C262	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Ya
264	C263	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Tidak
265	C264	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Ya
266	C265	Alkohol	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	tidak
267	C266	Alkohol	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
268	C267	Alkohol	Hidrogen	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak
269	C268	Alkohol	Hidrogen	Amida	Oksigen	Oksigen	ya
270	C269	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Oksigen	Tidak
271	C270	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Oksigen	ya
272	C271	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Amida	tidak
273	C272	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Amida	ya
274	C273	Amida	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	tidak
275	C274	Amida	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
276	C275	Amida	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Oksigen	Tidak
277	C276	Amida	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Oksigen	ya
278	C277	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Tidak
279	C278	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	ya
280	C279	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Tidak
281	C280	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	ya
282	C281	Amida	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
283	C282	Amida	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
284	C283	Hidrogen	Alkohol	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak
285	C284	Hidrogen	Alkohol	Amida	Oksigen	Oksigen	ya
286	C285	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Amida	Oksigen	Tidak
287	C286	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Amida	Oksigen	ya
288	C287	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Amida	Tidak
289	C288	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Amida	ya
290	C289	Alkohol	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
291	C290	Alkohol	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
292	C291	Hidrogen	Amida	Alkohol	Oksigen	Oksigen	Tidak
293	C292	Hidrogen	Amida	Alkohol	Oksigen	Oksigen	ya
294	C293	Hidrogen	Amida	Hidrogen	Alkohol	Oksigen	Tidak

295	C294	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
296	C295	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
297	C296	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
298	C297	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
299	C298	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
300	C299	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
301	C300	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
302	C301	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
303	C302	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
304	C303	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
305	C304	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
306	C305	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
307	C306	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
308	C307	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
309	C308	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
310	C309	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
311	C310	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
312	C311	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
313	C312	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
314	C313	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
315	C314	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
316	C315	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
317	C316	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
318	C317	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
319	C318	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
320	C319	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Tidak
321	C320	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
322	C321	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
323	C322	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
324	C323	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
325	C324	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
326	C325	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
327	C326	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
328	C327	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
329	C328	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
330	C329	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
331	C330	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
332	C331	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
333	C332	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
334	C333	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
335	C334	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
336	C335	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
337	C336	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>

338	C337	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
339	C338	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
340	C339	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
341	C340	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
342	C341	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
343	C342	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
344	C343	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	Tidak
345	C344	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
346	C345	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
347	C346	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
348	C347	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
349	C348	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
350	C349	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
351	C350	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
352	C351	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
353	C352	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
354	C353	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
355	C354	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
356	C355	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
357	C356	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
358	C357	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
359	C358	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
360	C359	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
361	C360	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
362	C361	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
363	C362	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
364	C363	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
365	C364	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
366	C365	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
367	C366	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
368	C367	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
369	C368	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
370	C369	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
371	C370	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
372	C371	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
373	C372	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
374	C373	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
375	C374	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
376	C375	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
377	C376	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
378	C377	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
379	C378	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
380	C379	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak

381	C380	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
382	C381	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
383	C382	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
384	C383	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
385	C384	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
386	C385	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
387	C386	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
388	C387	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
389	C388	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
390	C389	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
391	C390	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
392	C391	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
393	C392	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
394	C393	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
395	C394	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
396	C395	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
397	C396	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
398	C397	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
399	C398	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
400	C399	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Tidak
401	C400	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
402	C401	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
403	C402	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
404	C403	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
405	C404	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
406	C405	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
407	C406	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
408	C407	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
409	C408	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
410	C409	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
411	C410	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
412	C411	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
413	C412	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
414	C413	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
415	C414	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
416	C415	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
417	C416	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
418	C417	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
419	C418	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
420	C419	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
421	C420	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
422	C421	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
423	C422	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>

424	C423	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Tidak
425	C424	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	ya
426	C425	Aldehid	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
427	C426	Aldehid	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
428	C427	Aldehid	Hidrogen	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak
429	C428	Aldehid	Hidrogen	Amida	Oksigen	Oksigen	ya
430	C429	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Oksigen	Tidak
431	C430	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Oksigen	ya
432	C431	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Amida	Tidak
433	C432	Aldehid	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Amida	ya
434	C433	Amida	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
435	C434	Amida	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
436	C435	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Oksigen	Tidak
437	C436	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Oksigen	ya
438	C437	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Tidak
439	C438	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	ya
440	C439	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Aldehid	Tidak
441	C440	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	Aldehid	ya
442	C441	Amida	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
443	C442	Amida	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
444	C443	Hidrogen	Aldehid	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak
445	C444	Hidrogen	Aldehid	Amida	Oksigen	Oksigen	ya
446	C445	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Amida	Oksigen	Tidak
447	C446	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Amida	Oksigen	ya
448	C447	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Amida	Tidak
449	C448	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Oksigen	Amida	ya
450	C449	Aldehid	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	Tidak
451	C450	Aldehid	Amida	Hidrogen	Oksigen	Oksigen	ya
452	C451	Hidrogen	Amida	Aldehid	Oksigen	Oksigen	Tidak
453	C452	Hidrogen	Amida	Aldehid	Oksigen	Oksigen	ya
454	C453	Hidrogen	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Tidak
455	C454	Hidrogen	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	ya
456	C455	Hidrogen	Amida	Hidrogen	Oksigen	Aldehid	Tidak
457	C456	Hidrogen	Amida	Hidrogen	Oksigen	Aldehid	ya
458	C457	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Oksigen	Tidak
459	C458	Amida	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Oksigen	ya
460	C459	Hidrogen	Amida	Aldehid	Oksigen	Oksigen	Tidak
461	C460	Hidrogen	Amida	Aldehid	Oksigen	Oksigen	ya
462	C461	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Amida	Oksigen	Tidak
463	C462	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Amida	Oksigen	ya
464	C463	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Amida	Tidak
465	C464	Hidrogen	Hidrogen	Aldehid	Oksigen	Amida	ya
466	C465	Aldehid	Hidrogen	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak

467	C466	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
468	C467	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
469	C468	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
470	C469	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
471	C470	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
472	C471	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
473	C472	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
474	C473	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
475	C474	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
476	C475	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
477	C476	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
478	C477	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
479	C478	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
480	C479	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Tidak
481	C480	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
482	C481	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
483	C482	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
484	C483	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
485	C484	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
486	C485	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
487	C486	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
488	C487	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
489	C488	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
490	C489	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
491	C490	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
492	C491	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
493	C492	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
494	C493	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
495	C494	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
496	C495	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
497	C496	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
498	C497	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
499	C498	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
500	C499	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
501	C500	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
502	C501	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
503	C502	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
504	C503	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Tidak
505	C504	Hidrogen	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
506	C505	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
507	C506	<b>Karboksilat</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
508	C507	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
509	C508	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>

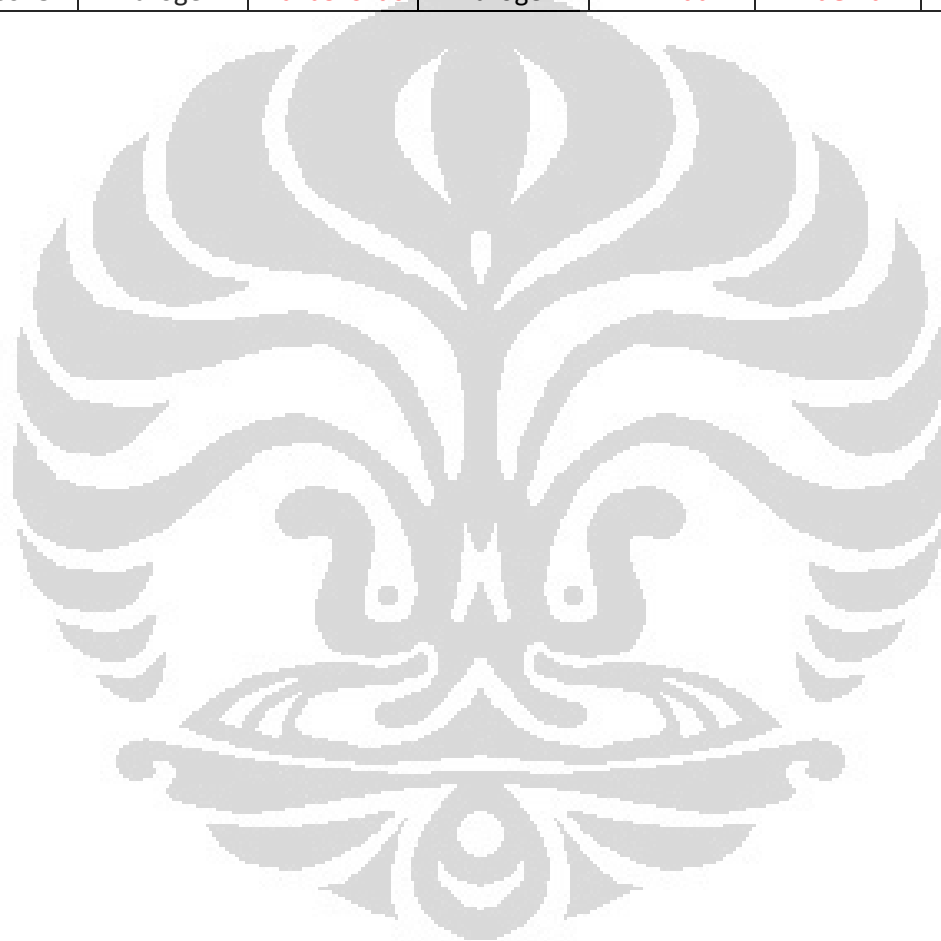


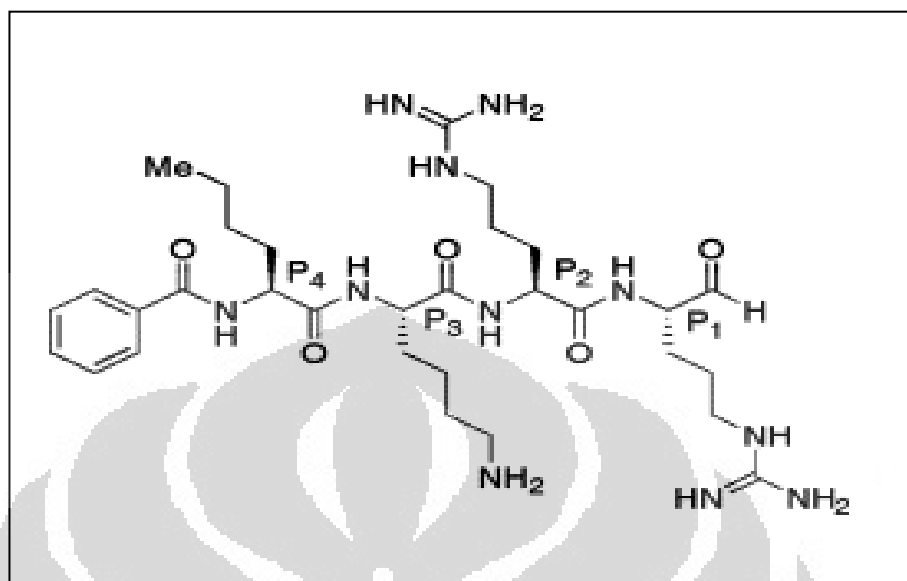
510	C509	Aldehid	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Tidak
511	C510	Aldehid	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	ya
512	C511	Alkohol	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Oksigen	Tidak
513	C512	Alkohol	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Oksigen	ya
514	C513	Aldehid	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	Tidak
515	C514	Aldehid	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	ya
516	C515	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Oksigen	Tidak
517	C516	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Oksigen	ya
518	C517	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	Tidak
519	C518	Hidrogen	Alkohol	Hidrogen	Karboksilat	Aldehid	ya
520	C519	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Tidak
521	C520	Hidrogen	Aldehid	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	ya
522	C521	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	Tidak
523	C522	Hidrogen	Karboksilat	Hidrogen	Aldehid	Alkohol	ya
524	C523	Alkohol	Karboksilat	Amida	Oksigen	Oksigen	Tidak
525	C524	Alkohol	Karboksilat	Amida	Oksigen	Oksigen	ya
526	C525	Amida	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	Oksigen	Tidak
527	C526	Amida	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	Oksigen	ya
528	C527	Karboksilat	Amida	Alkohol	Oksigen	Oksigen	Tidak
529	C528	Karboksilat	Amida	Alkohol	Oksigen	Oksigen	ya
530	C529	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Amida	Oksigen	Tidak
531	C530	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Amida	Oksigen	ya
532	C531	Hidrogen	Amida	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	Tidak
533	C532	Hidrogen	Amida	Alkohol	Karboksilat	Oksigen	ya
534	C533	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Alkohol	Oksigen	Tidak
535	C534	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Alkohol	Oksigen	ya
536	C535	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Amida	Tidak
537	C536	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Amida	ya
538	C537	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Alkohol	Karboksilat	Tidak
539	C538	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Alkohol	Karboksilat	ya
540	C539	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Alkohol	Tidak
541	C540	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Alkohol	ya
542	C541	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	Tidak
543	C542	Amida	Hidrogen	Hidrogen	Alkohol	Karboksilat	ya
544	C543	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Alkohol	Tidak
545	C544	Karboksilat	Hidrogen	Hidrogen	Amida	Alkohol	ya
546	C545	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	Tidak
547	C546	Alkohol	Hidrogen	Hidrogen	Karboksilat	Amida	ya
548	C547	Karboksilat	Amida	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	Tidak
549	C548	Karboksilat	Amida	Hidrogen	Oksigen	Alkohol	ya
550	C549	Alkohol	Karboksilat	Hidrogen	Oksigen	Amida	Tidak
551	C550	Alkohol	Karboksilat	Hidrogen	Oksigen	Amida	ya
552	C551	Amida	Alkohol	Hidrogen	Oksigen	Karboksilat	Tidak

553	C552	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
554	C553	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
555	C554	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
556	C555	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
557	C556	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
558	C557	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
559	C558	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
560	C559	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Tidak
561	C560	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
562	C561	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
563	C562	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
564	C563	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
565	C564	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
566	C565	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
567	C566	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
568	C567	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
569	C568	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
570	C569	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
571	C570	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
572	C571	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
573	C572	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
574	C573	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
575	C574	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
576	C575	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
577	C576	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
578	C577	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Tidak
579	C578	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
580	C579	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
581	C580	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
582	C581	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
583	C582	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
584	C583	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
585	C584	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
586	C585	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
587	C586	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
588	C587	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Tidak
589	C588	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
590	C589	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	Tidak
591	C590	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
592	C591	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
593	C592	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
594	C593	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
595	C594	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>

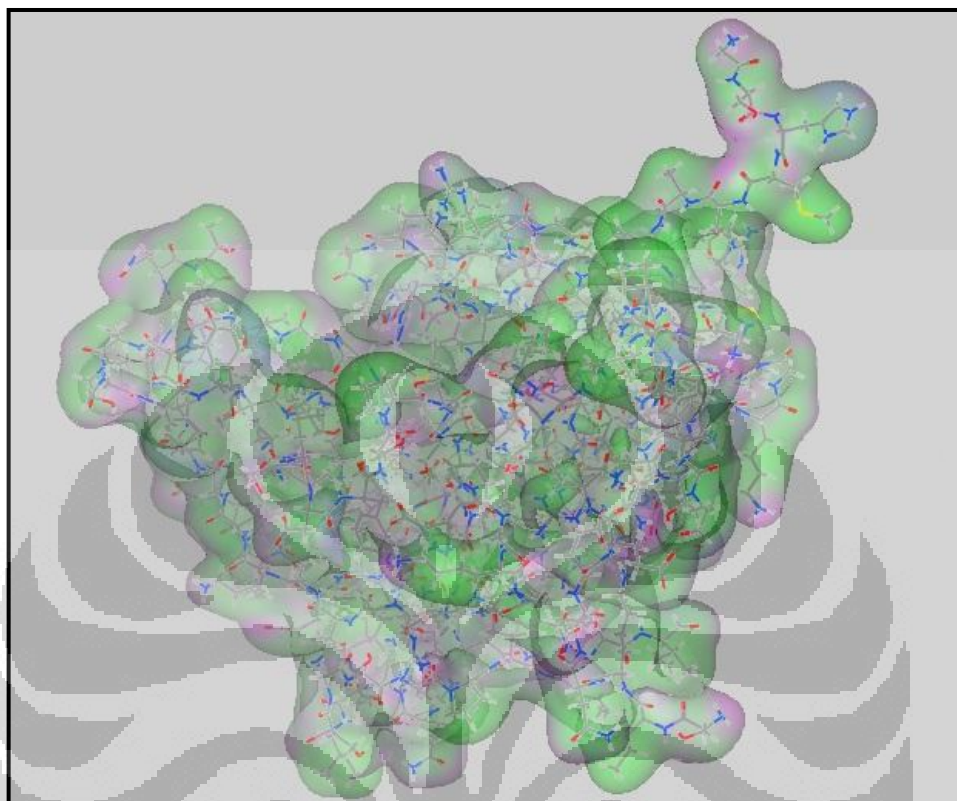
596	C595	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
597	C596	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
598	C597	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
599	C598	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
600	C599	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	Tidak
601	C600	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Oksigen	<b>ya</b>
602	C601	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	Tidak
603	C602	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
604	C603	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
605	C604	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Alkohol</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
606	C605	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	Tidak
607	C606	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Alkohol</b>	<b>ya</b>
608	C607	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
609	C608	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
610	C609	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
611	C610	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
612	C611	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	Tidak
613	C612	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Oksigen	<b>ya</b>
614	C613	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak
615	C614	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
616	C615	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
617	C616	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
618	C617	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
619	C618	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
620	C619	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Tidak
621	C620	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
622	C621	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
623	C622	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
624	C623	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
625	C624	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
626	C625	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
627	C626	<b>Amida</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
628	C627	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
629	C628	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
630	C629	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Tidak
631	C630	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
632	C631	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	Tidak
633	C632	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>
634	C633	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	Tidak
635	C634	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
636	C635	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	Tidak
637	C636	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	Oksigen	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
638	C637	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	Tidak

639	C638	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Oksigen	<b>ya</b>
640	C639	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	Tidak
641	C640	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Oksigen	<b>ya</b>
642	C641	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	Tidak
643	C642	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Oksigen	<b>ya</b>
644	C643	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	Tidak
645	C644	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	<b>Amida</b>	<b>ya</b>
646	C645	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	Tidak
647	C646	Hidrogen	<b>Amida</b>	Hidrogen	<b>Aldehid</b>	<b>Karboksilat</b>	<b>ya</b>
648	C647	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	Tidak
649	C648	Hidrogen	<b>Karboksilat</b>	Hidrogen	<b>Amida</b>	<b>Aldehid</b>	<b>ya</b>



**Lampiran 5. Struktur dua dimensi ligan standar Bz-Nle-K-R-R-H**

**Lampiran 6. Visualisasi NS2B-NS protease setelah optimasi geometri dan minimisasi**



## Lampiran 7. Data Interaksi

- Ligan Cefixime Standar

Interaction Data

Ligand:       :  
Receptor: 2FOM: VIRAL PROTEIN/PROTEASE

Heavy atoms: ligand = 29, receptor = 1466

ligand distance	receptor	residue	chain	type	score
H 2968	O 2730	GLY 151	2FOM 2	H-don	16.9% 2.03
N 2942	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	H-acc	15.5% 2.62
O 2954	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	H-acc	13.8% 2.64
N 2937	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.29
O 2939	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.41
O 2939	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.30
O 2939	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.33
N 2940	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.37
N 2940	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.66
N 2940	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.57
N 2940	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.07
N 2940	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.96
C 2941	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.48
C 2941	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.37
C 2941	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.37
N 2942	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.47
N 2942	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.46
C 2944	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.51
C 2944	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.38
C 2944	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.95
N 2946	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.68
N 2946	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.43
C 2947	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.71
C 2947	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.39
C 2947	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.82
C 2949	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.30
C 2949	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.34
C 2949	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.84
C 2949	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.99
C 2949	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.55
C 2949	CB 1220	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.58
O 2950	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.41
O 2950	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.11
O 2950	CB 1220	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.81
O 2951	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.81
O 2951	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.14
O 2951	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.02
O 2951	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.71
O 2951	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 2.88
O 2951	CB 1220	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 2.84
O 2951	CA 1216	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.32

Universitas Indonesia

**Lampiran 7. (lanjutan)**

O	2965	CA	1216	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.36
C	2949	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.26
O	2950	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
O	2950	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.91
O	2951	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.74
C	2953	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.72
C	2953	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.07
C	2953	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.08
O	2954	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.47
O	2954	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.26
O	2954	NE	1277	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
C	2957	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.32
C	2957	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.30
N	2959	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.43
N	2959	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
N	2959	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.45
C	2963	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.67
C	2963	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.25
C	2963	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.08
C	2963	NE	1277	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.06
C	2963	CD	1274	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.66
O	2964	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.32
O	2964	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.58
O	2964	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	2.92
O	2964	NE	1277	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	2.56
O	2964	CD	1274	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.33
O	2965	NH	1283	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.76
O	2965	NH	1280	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	2.55
O	2965	CZ	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	2.84
O	2965	NE	1277	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	2.95
O	2965	CD	1274	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.26
O	2965	CG	1271	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.73
C	2941	O	2730	GLY	151	2FOM	2	weak	0.0%	4.04
N	2946	C	2729	GLY	151	2FOM	2	weak	0.0%	3.75
N	2946	O	2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.40
N	2946	C	2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.76
C	2941	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.02
N	2942	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.96
N	2942	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.14
N	2946	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.03
N	2946	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.06



## Lampiran 7. (lanjutan)

- Ligan Standar Bz-Nle-K-R-R-H

Interaction Data

Ligand:       :  
Receptor: 2FOM: VIRAL PROTEIN/PROTEASE

Heavy atoms: ligand = 47, receptor = 1466

ligand distance	receptor	residue	chain	type	score
H 3035	O 2421	PHE 130	2FOM 2	H-don	32.9% 1.88
H 3039	O 2441	SER 131	2FOM 2	H-don	23.5% 1.80
H 3036	OG 2491	SER 135	2FOM 2	H-don	51.6% 1.83
H 3033	O 2730	GLY 151	2FOM 2	H-don	13.3% 2.07
H 3011	OD 2741	ASN 152	2FOM 2	H-don	43.1% 1.71
H 3037	O 2751	GLY 153	2FOM 2	H-don	47.4% 1.70
O 2938	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	H-acc	23.9% 2.70
O 2938	NH 1280	ARG 54	2FOM 2	H-acc	18.3% 2.81
O 2937	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.52
O 2937	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.98
O 2937	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.13
O 2937	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.83
O 2937	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.36
O 2937	CB 1220	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.84
C 2975	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.26
C 2975	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.23
C 2975	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.44
C 2976	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.39
C 2976	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.48
C 2976	CD 1226	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.37
C 2976	ND 1224	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.38
C 2976	CG 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.37
C 2976	CB 1220	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.02
C 2977	NE 1230	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.20
C 2977	CE 1228	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.49
O 2938	CZ 1279	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.19
C 2941	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.33
C 2945	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.82
C 2945	NH 1280	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.98
C 2945	CZ 1279	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.41
C 2949	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.32
C 2950	NH 1283	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.62
C 2950	NH 1280	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.37
C 2950	CZ 1279	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.61
C 2950	NE 1277	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.45
C 2951	NH 1280	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.22
C 2952	NH 1280	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.80
C 2952	CZ 1279	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.12
C 2952	NE 1277	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.33
C 2952	CD 1274	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 4.19
C 2940	CG 1560	VAL 72	2FOM 2	weak	0.0% 3.82

Universitas Indonesia

**Lampiran 7. (lanjutan)**

C	2961	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.28
C	2961	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.82
C	2961	CB 1606	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.91
N	2962	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.37
N	2962	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.89
N	2962	CB 1606	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.58
C	2978	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.13
C	2978	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.47
C	2979	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.58
C	2979	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.08
C	2979	CG 2394	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.44
N	2980	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.61
C	2981	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.83
N	2982	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.74
N	2982	CB 2391	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.34
C	2981	O 2421	PHE	130	2FOM 2	weak	0.0%	3.83
N	2983	O 2421	PHE	130	2FOM 2	weak	0.0%	3.93
N	2980	O 2441	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	4.37
C	2981	O 2441	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	3.14
C	2981	C 2440	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	3.78
N	2982	O 2441	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	2.90
N	2982	C 2440	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	3.24
N	2982	CA 2438	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	4.09
N	2982	N 2436	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	4.47
N	2983	C 2440	SER	131	2FOM 2	weak	0.0%	3.66
N	2980	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.44
N	2980	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.12
C	2981	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.11
C	2981	C 2450	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.15
C	2981	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.57
C	2981	N 2447	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.96
N	2982	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.66
N	2982	N 2447	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.56
N	2983	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.50
N	2983	C 2450	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.67
N	2983	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.59
N	2983	N 2447	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.04
N	2980	OG 2491	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.73
C	2981	OG 2491	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.69
N	2983	CB 2488	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.98
N	2983	CA 2484	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	4.11
N	2983	N 2482	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	4.06
C	2981	OH 2722	TYR	150	2FOM 2	weak	0.0%	3.93
N	2982	OH 2722	TYR	150	2FOM 2	weak	0.0%	3.48
N	2983	OH 2722	TYR	150	2FOM 2	weak	0.0%	3.97
N	2983	CZ 2721	TYR	150	2FOM 2	weak	0.0%	4.22
N	2983	CE 2719	TYR	150	2FOM 2	weak	0.0%	3.83
C	2977	O 2730	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	4.08
C	2978	O 2730	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	3.99
C	2979	O 2730	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	4.09
N	2980	C 2729	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	3.79
N	2980	CA 2726	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	4.02
C	2981	O 2730	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	3.72
C	2981	C 2729	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	4.21
C	2981	CA 2726	GLY	151	2FOM 2	weak	0.0%	3.95

**Lampiran 7. (lanjutan)**

N	2983	C	2729	GLY	151	2FOM	2	weak	0.0%	3.99
N	2983	CA	2726	GLY	151	2FOM	2	weak	0.0%	3.48
C	2961	OD	2741	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.75
N	2962	ND	2742	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.15
N	2962	CG	2740	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.68
C	2978	O	2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.84
C	2978	C	2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.36
C	2979	O	2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.38
N	2980	O	2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.18
C	2960	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.51
C	2961	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.48
N	2962	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.83
N	2962	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.43
N	2962	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.97
C	2969	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.50
O	2973	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.70
O	2973	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.02
O	2973	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.78
O	2973	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.17
C	2975	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.16
C	2975	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.24
C	2978	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.31

- **Ligan C261**

Interaction Data

Ligand: :

Receptor: 2FOM: VIRAL PROTEIN/PROTEASE

Heavy atoms: ligand = 66, receptor = 1466

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance
O	3016	NE 1202	TRP 50	2FOM 2	H-acc	30.2% 2.81
O	3016	NH 1279	ARG 54	2FOM 2	H-acc	49.9% 2.62
O	3017	NH 1282	ARG 54	2FOM 2	H-acc	52.8% 2.63
O	2949	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	H-acc	46.3% 2.55
O	2966	NE 1276	ARG 54	2FOM 2	H-acc	77.6% 2.54
O	2967	NH 1282	ARG 54	2FOM 2	H-acc	67.7% 2.58
O	2949	OG 2491	SER 135	2FOM 2	H-acc	78.3% 2.62
C	2948	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.51
C	2948	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.38
C	2948	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.32
O	2949	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.49
O	2949	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.49
O	2950	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.88
O	2950	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.36
C	2964	NH 1282	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.32
C	2964	CZ 1278	ARG 54	2FOM 2	weak	0.0% 3.76

**Lampiran 7. (lanjutan)**

O	2966	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.38
O	2966	CD 1273	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.44
O	2966	CG 1270	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	4.26
O	2967	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.40
O	2967	NE 1276	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.41
O	2938	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.62
O	2938	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.44
N	2939	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.41
N	2939	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.14
N	2939	CG 2394	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.41
N	2941	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.98
N	2941	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.32
C	2943	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.16
C	2943	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.89
C	2944	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.35
C	2946	CD 2400	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.80
C	2946	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.70
C	2946	CG 2394	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	4.40
C	2947	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.85
O	2969	CD 2396	LEU	128	2FOM 2	weak	0.0%	3.68
O	2938	CB 2452	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.03
O	2938	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.34
O	2938	C 2450	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.49
O	2938	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.70
N	2939	CG 2455	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.74
N	2939	CB 2452	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.60
N	2939	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.58
N	2939	N 2447	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.20
N	2941	CD 2458	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.49
N	2941	CG 2455	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.81
C	2943	CG 2455	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.48
C	2948	CB 2452	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.81
C	2948	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.68
C	2948	C 2450	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.15
C	2948	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.71
O	2949	CB 2452	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.50
O	2949	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.38
O	2949	C 2450	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.14
O	2949	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.14
O	2950	CB 2452	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	3.68
O	2950	O 2451	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.16
O	2950	CA 2448	PRO	132	2FOM 2	weak	0.0%	4.09
O	2938	OG 2491	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.78
C	2948	OG 2491	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.58
O	2949	CB 2488	SER	135	2FOM 2	weak	0.0%	3.46
O	2968	CE 2852	TYR	161	2FOM 2	weak	0.0%	3.79
C	3004	NE 1202	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.92
C	3004	CD 1199	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.99
C	3009	NE 1202	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	4.27
C	3014	NE 1202	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.96
O	3016	CZ 1207	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.53
O	3016	CE 1204	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.49
O	3016	CD 1199	TRP	50	2FOM 2	weak	0.0%	3.98
C	2998	CE 1227	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.92
O	2999	NE 1229	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.44

**Lampiran 7. (lanjutan)**

O	2999	ND	1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.60
C	3004	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.44
C	3014	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.33
C	3014	NH	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.25
C	3014	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.75
O	3016	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.45
O	3016	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.42
O	3017	NH	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.14
O	3017	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.32
C	3003	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.92
C	3005	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.76
C	3009	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.84
C	3010	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.52
O	3011	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.54
O	3012	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.09
O	2999	C	2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.85
N	2987	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.08
O	2988	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.09
O	2988	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.51
O	2988	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.68
O	2988	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.62
N	2989	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.01
N	2989	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.41
N	2989	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.01
N	2989	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.40
C	2993	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.98
C	2996	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.39
C	2996	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.12
C	2997	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.07
C	2998	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.83
C	2998	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.85
C	2998	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.51
C	2998	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.42
O	2999	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
O	2999	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.36
O	2999	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.66
O	2999	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.10
O	3000	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.47
O	3000	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.26
O	3000	CA	2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.92
O	3000	N	2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
O	3019	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.34
N	2989	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.07

## Lampiran 7. (lanjutan)

- Ligan C385

Interaction Data

Ligand:       :  
Receptor: 2FOM: VIRAL PROTEIN/PROTEASE

Heavy atoms: ligand = 66, receptor = 1466

ligand distance	receptor	residue	chain	type	score
H 2938	OD 1611	ASP 75	2FOM 2	H-don	61.3% 1.48
H 2940	O 2751	GLY 153	2FOM 2	H-don	35.1% 2.03
O 2971	NH 1282	ARG 54	2FOM 2	H-acc	30.4% 2.50
O 2971	NE 1276	ARG 54	2FOM 2	H-acc	21.2% 2.57
O 3019	NE 1202	TRP 50	2FOM 2	H-acc	26.3% 2.70
O 3018	NH 1282	ARG 54	2FOM 2	H-acc	22.7% 2.46
O 3018	NH 1279	ARG 54	2FOM 2	H-acc	21.5% 2.83
O 3001	N 2768	VAL 155	2FOM 2	H-acc	25.1% 2.66
N 2941	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.20
N 2941	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.78
N 2941	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.02
N 2941	CB 1219	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.12
O 2942	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.16
O 2942	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.41
O 2942	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.70
O 2942	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.45
O 2943	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.47
O 2943	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.90
O 2943	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.32
O 2943	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.11
O 2943	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.71
O 2943	CB 1219	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.29
C 2952	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.30
C 2952	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.79
C 2952	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.84
C 2952	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.23
C 2953	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.89
C 2953	CE 1227	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.32
C 2953	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.24
C 2953	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.14
C 2953	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.38
C 2953	CB 1219	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.50
O 2954	NE 1229	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.96
O 2954	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.03
O 2954	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.50
O 2954	CG 1222	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.43
O 2954	CB 1219	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.48
O 2954	O 1218	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.15
O 2955	CD 1225	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 3.86
O 2955	ND 1223	HIS 51	2FOM 2	weak	0.0% 4.17

Universitas Indonesia

**Lampiran 7. (lanjutan)**

S	2962	CA 1215	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.19
S	2962	N 1213	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.36
C	2960	NH 1282	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.91
C	2960	NH 1279	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	4.33
C	2960	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.81
C	2960	NE 1276	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.81
S	2962	NH 1279	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.99
S	2962	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	4.21
C	2969	NH 1282	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.98
C	2970	NH 1282	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.60
C	2970	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	4.14
C	2970	NE 1276	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.77
O	2971	NH 1279	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	4.21
O	2971	CZ 1278	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	2.92
O	2971	CD 1273	ARG	54	2FOM 2	weak	0.0%	3.69
N	2937	OD 1610	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.94
N	2937	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.55
N	2941	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.97
N	2941	OD 1610	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.34
O	2942	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.24
O	2942	OD 1610	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.43
C	2956	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.11
C	2956	OD 1610	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.23
C	2956	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.98
S	2962	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.47
S	2962	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	4.49
C	2964	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.30
C	2964	CG 1609	ASP	75	2FOM 2	weak	0.0%	3.99
N	2937	OD 2741	ASN	152	2FOM 2	weak	0.0%	3.74
O	2942	OD 2741	ASN	152	2FOM 2	weak	0.0%	3.92
O	2942	C 2735	ASN	152	2FOM 2	weak	0.0%	3.84
N	2937	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.93
N	2937	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.47
N	2937	N 2745	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.28
N	2941	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.38
O	2942	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.11
O	2942	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.48
O	2942	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.10
O	2942	N 2745	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.03
C	2945	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.31
C	2945	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.67
C	2945	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.66
N	2946	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.91
N	2946	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.48
N	2946	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.18
N	2946	N 2745	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.32
C	2948	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.27
C	2948	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.34
C	2948	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.30
N	2950	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.72
N	2950	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.61
C	2952	O 2751	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	3.84
C	2952	C 2750	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.32
C	2952	CA 2747	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.12
C	2952	N 2745	GLY	153	2FOM 2	weak	0.0%	4.23

**Lampiran 7. (lanjutan)**

C	2945	O	2757	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.81
C	2945	C	2756	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.08
C	2945	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.24
C	2945	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.65
N	2946	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.97
S	2947	O	2757	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.36
S	2947	C	2756	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.31
N	2950	O	2757	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	2.96
N	2950	C	2756	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.59
N	2950	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.99
N	2950	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.32
S	2947	CD	2848	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.82
N	2950	CB	2842	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.70
N	2950	C	2840	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.84
N	2950	CA	2838	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.95
N	2950	O	2862	VAL	162	2FOM	2	weak	0.0%	3.79
N	2950	N	2857	VAL	162	2FOM	2	weak	0.0%	3.53
C	3012	NE	1202	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.97
C	3012	CD	1199	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.98
C	3016	NE	1202	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	4.24
C	3017	CZ	1207	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	4.35
C	3017	CE	1204	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	4.05
C	3017	NE	1202	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.16
C	3017	CD	1199	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.97
O	3018	CZ	1207	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
O	3018	CE	1204	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.90
O	3018	NE	1202	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.34
O	3018	CD	1199	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	4.18
O	3019	CZ	1207	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.88
O	3019	CE	1204	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.62
O	3019	CD	1199	TRP	50	2FOM	2	weak	0.0%	3.69
C	3016	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.33
C	3017	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.69
C	3017	NH	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.87
C	3017	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.28
O	3018	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.07
O	3018	NE	1276	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
C	3013	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
C	3013	O	1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.03
O	3014	CG	1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.04
O	3014	O	1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.74
O	3015	O	1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.18
O	2989	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	2.73
O	2989	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.62
C	2996	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.75
C	2996	C	2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.76
C	2999	O	2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.93
O	2989	CG	2760	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.24
O	2989	CB	2758	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.43
O	2989	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.67
O	2989	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.05
C	2996	C	2756	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.30
C	2996	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.10
C	2996	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.99



**Lampiran 7. (lanjutan)**

C	3000	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.25
O	3001	CG	2760	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.08
O	3001	CB	2758	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.44
O	3001	C	2756	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.41
O	3001	CA	2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.22
O	2990	CG	2776	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.29
N	2991	CG	2776	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.41
N	2991	CB	2774	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.33
N	2991	N	2768	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.22
C	2998	N	2768	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.46
C	3000	CG	2776	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.13
C	3000	N	2768	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	3.90
O	3001	CG	2776	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	3.48
O	3001	CB	2774	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	3.72
O	3001	O	2773	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.28
O	3001	C	2772	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	4.47
O	3001	CA	2770	VAL	155	2FOM	2	weak	0.0%	3.69

- **Ligan C386**

## Interaction Data

Ligand: :

Receptor: 2FOM: VIRAL PROTEIN/PROTEASE

Heavy atoms: ligand = 66, receptor = 1466

==== Ligand 1: (# heavy atoms = 47) =====

ligand	receptor	residue	chain	type	score	distance		
O	3018	NH 1282	ARG	54	2FOM 2	H-acc	79.6%	2.56
O	3019	NH 1279	ARG	54	2FOM 2	H-acc	83.1%	2.49
H	2939	OD 1611	ASP	75	2FOM 2	H-don	60.8%	1.50
H	2983	O 2736	ASN	152	2FOM 2	H-don	30.8%	1.88
O	2958	N 2745	GLY	153	2FOM 2	H-acc	16.5%	3.04
N	2941	ND 1223	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.49
O	2942	NE 1229	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.03
O	2942	CE 1227	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	2.96
O	2942	ND 1223	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	2.87
O	2942	CG 1222	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.94
O	2943	ND 1223	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.06
O	2943	CG 1222	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.00
O	2943	CB 1219	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.56
N	2944	CE 1227	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.38
N	2944	CD 1225	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	4.15
N	2944	ND 1223	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.74
N	2944	CG 1222	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.54
N	2944	CB 1219	HIS	51	2FOM 2	weak	0.0%	3.45

**Lampiran 7. (lanjutan)**

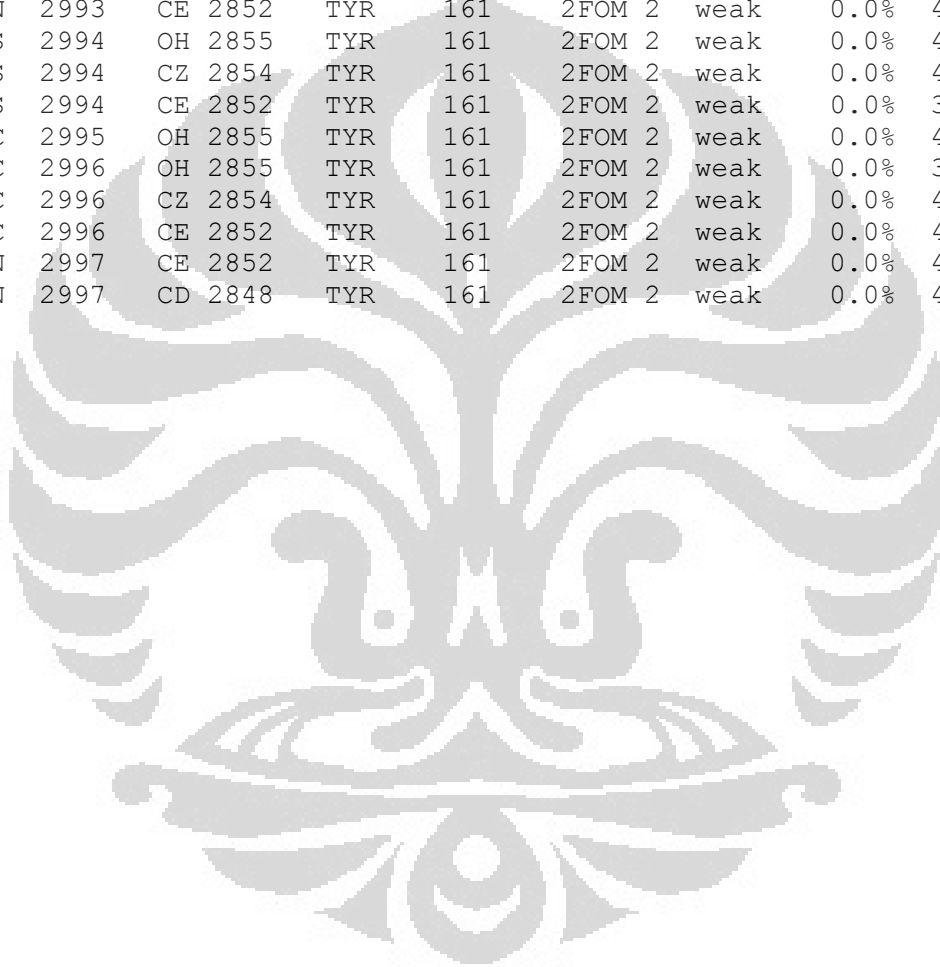
N	2946	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.22
N	2946	CD 1225	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.05
N	2946	ND 1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.83
N	2946	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.31
S	2947	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.92
S	2947	CD 1225	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.20
C	2948	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.48
C	2948	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.44
C	2948	CD 1225	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.64
C	2948	ND 1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.60
C	2948	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.73
C	2948	CB 1219	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.49
C	2949	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.76
C	2949	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.18
C	2949	CD 1225	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.67
C	2949	ND 1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
C	2949	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.09
N	2950	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.12
N	2950	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.31
C	2951	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.02
C	2951	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.62
C	2951	CD 1225	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.96
C	2951	ND 1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.29
C	2951	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.51
C	2951	CB 1219	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.92
C	2952	NE 1229	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.50
C	2952	CE 1227	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.66
C	2952	ND 1223	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.33
C	2952	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
C	2953	CB 1219	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.73
O	2955	CG 1222	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.27
O	2955	CB 1219	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	3.17
O	2955	CA 1215	HIS	51	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
C	2966	O 1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.16
O	2967	O 1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.91
O	2967	C 1556	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.29
O	2968	O 1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.14
O	2968	C 1556	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.33
C	2969	CG 1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.38
C	2969	O 1557	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.85
C	2970	CG 1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	4.43
O	2971	CG 1560	VAL	72	2FOM	2	weak	0.0%	3.93
C	2966	C 1572	LYS	73	2FOM	2	weak	0.0%	4.21
O	2967	O 1573	LYS	73	2FOM	2	weak	0.0%	3.49
O	2967	C 1572	LYS	73	2FOM	2	weak	0.0%	3.34
O	2967	CA 1570	LYS	73	2FOM	2	weak	0.0%	3.55
O	2967	N 1568	LYS	73	2FOM	2	weak	0.0%	4.28
O	2967	N 1578	LYS	74	2FOM	2	weak	0.0%	3.83
O	2968	C 1582	LYS	74	2FOM	2	weak	0.0%	4.20
O	2968	N 1578	LYS	74	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
N	2937	CG 1609	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.41
N	2937	CB 1606	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.67
N	2941	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.57
O	2942	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	2.89
O	2942	CG 1609	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.91

**Lampiran 7. (lanjutan)**

O	2943	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.69
N	2944	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.32
C	2951	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
C	2952	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.21
C	2952	CG 1609	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.42
C	2956	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.42
C	2956	CG 1609	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.45
C	2957	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
O	2958	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.31
O	2958	CB 1606	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
C	2966	N 1600	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.46
O	2968	OD 1611	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.25
O	2968	CG 1609	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	4.37
O	2968	CB 1606	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.59
O	2968	CA 1602	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.98
O	2968	N 1600	ASP	75	2FOM	2	weak	0.0%	3.55
O	2942	OD 2741	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.42
O	2942	CG 2740	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.46
O	2942	O 2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.13
O	2942	C 2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.59
O	2942	CA 2733	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.14
C	2945	O 2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.61
C	2945	C 2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.33
N	2946	O 2736	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.49
N	2946	C 2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.88
N	2950	C 2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.88
C	2957	OD 2741	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.95
O	2958	ND 2742	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.07
O	2958	OD 2741	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.09
O	2958	CG 2740	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	3.63
O	2958	C 2735	ASN	152	2FOM	2	weak	0.0%	4.30
N	2941	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.32
O	2942	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.55
O	2942	N 2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.08
N	2946	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.06
N	2946	N 2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.03
C	2952	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.03
C	2952	N 2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.95
C	2956	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.50
C	2957	O 2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	4.50
C	2957	C 2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.82
C	2957	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.83
C	2957	N 2745	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.87
O	2958	O 2751	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.61
O	2958	C 2750	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.16
O	2958	CA 2747	GLY	153	2FOM	2	weak	0.0%	3.24
C	2957	CG 2760	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.95
C	2957	CA 2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.49
C	2957	N 2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.68
O	2958	CG 2760	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.55
O	2958	CA 2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.32
O	2958	N 2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.41
C	2961	CG 2760	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.96
S	2962	CA 2754	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.89
S	2962	N 2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	3.74

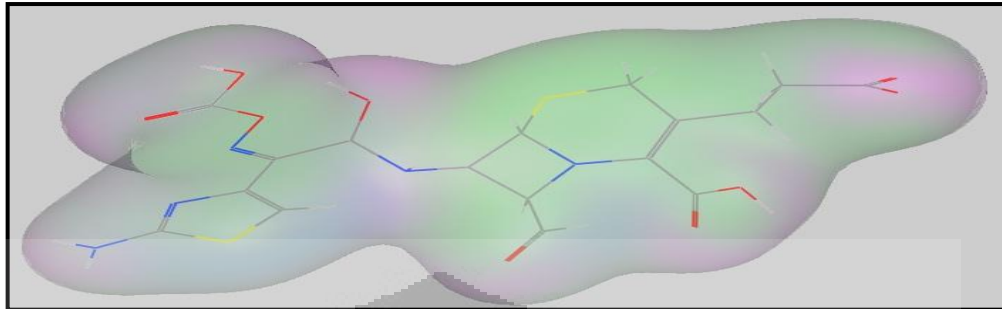
**Lampiran 7. (lanjutan)**

N	2963	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.19
C	2964	N	2752	VAL	154	2FOM	2	weak	0.0%	4.47
C	3017	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.26
C	3017	NH	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.39
C	3017	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.78
O	3018	NH	1279	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.55
O	3018	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.47
O	3019	NH	1282	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.22
O	3019	CZ	1278	ARG	54	2FOM	2	weak	0.0%	3.27
N	2991	OH	2855	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.91
C	2992	CE	2852	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.85
N	2993	CE	2852	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.32
S	2994	OH	2855	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.04
S	2994	CZ	2854	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.11
S	2994	CE	2852	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.89
C	2995	OH	2855	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.13
C	2996	OH	2855	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	3.68
C	2996	CZ	2854	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.30
C	2996	CE	2852	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.36
N	2997	CE	2852	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.04
N	2997	CD	2848	TYR	161	2FOM	2	weak	0.0%	4.35

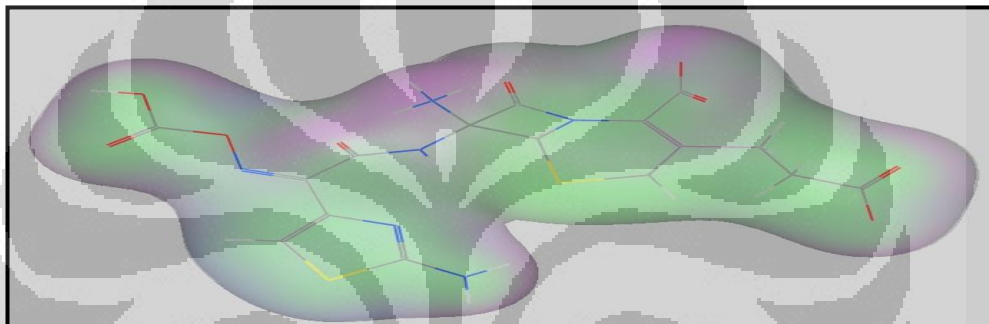


### Lampiran 8. Visualisasi tiga ligan terbaik hasil modifikasi cefixime

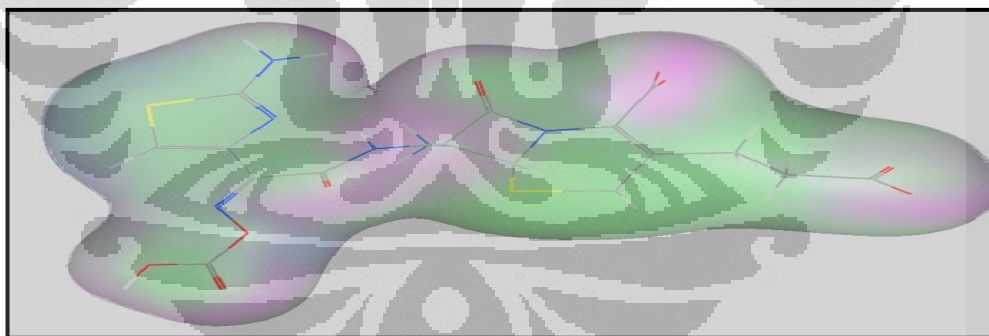
- Ligan C261



- Ligan 385



- Ligan 386



Keterangan : Awan ungu = Ikatan hidrogen

Awan hijau = Sisi hidrofobik

Awan biru = Sisi polar