

## PREDIKSI EFEKTIVITAS EFAVIRENZ TERHADAP BERBAGAI *HUMAN-INFECTING* RETROVIRUS SECARA *IN-SILICO* MENGGUNAKAN TOOLS BIOINFORMATIKA DAN KIMIA MEDISINAL

Billgerd Tjengal,<sup>1</sup> Ade Fany Safitri,<sup>2</sup> Julio Jonathan Gilbert Alexis,<sup>2</sup> Nadira Rahmatunisa,<sup>2</sup> Sigit Nur Pratama<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sains dan Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung

<sup>2</sup> Mikrobiologi, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung, Bandung

<sup>3</sup> Biologi, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung, Bandung  
Corresponding author's email : bilgerd.tjengal@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Salah satu strategi terapi infeksi HIV-1 (*retroviridae*) adalah dengan menggunakan NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) untuk menekan replikasi virus dengan berikatan dengan enzim *reverse transcriptase* (RT-ase). Salah satu obat pada golongan ini adalah Efavirenz (EFV). Berdasarkan baiknya efektivitas EFV pada RT-ase HIV-1, maka diduga EFV juga memiliki aktivitas terhadap HIV-2 dan HTLV. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efektivitas kerja EFV dalam kelompok *human-infecting Retrovirus* yaitu HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan *tools* bioinformatika dan kimia medisinal antara lain yaitu, konstruksi pohon filogenetik, *pairwise sequence alignment*, mencari motif dan domain sekuens RT-ase, prediksi struktur sekunder, memodelkan struktur 3D RT-ase, *docking*, dan prediksi hidrofobisitas dengan *Kyte-Doolittle Hydrophathy Plot*.

**Hasil:** Terdapat kesamaan ancestor dari keempat virus dari hasil konstruksi pohon filogenetik, terdapat domain RT-like *Superfamily* pada HIV-2 dan HTLV-1. Nilai similaritas, identitas dan hasil pemodelan struktur RT-ase HTLV-1 dan HTLV-2 tidak memberikan hasil yang baik. Nilai energi ikatan EFV dengan RT-ase HIV-2 lebih besar dari RT-ase HIV-1.

**Kesimpulan:** EFV tidak memiliki efek pada HIV-2, HTLV-1, HTLV-2.

**Kata kunci:** Bioinformatika, Efavirenz, HIV, HTLV, Retrovirus.

### ABSTRACT

**Introduction:** One strategy for HIV-1 (*retroviridae*) infection therapy is using NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) to suppress viral replication by binding to the reverse transcriptase (RT-ase) enzyme. One drug in this class is Efavirenz (EFV). Based on the good effectivity of EFV in HIV-1, it is suspected that EFV also has activity against HIV-2 and HTLV. This study aims to determine the activity of EFV in the human-infecting retroviruses such as HIV-2, HTLV-1, and HTLV-2.

**Methods:** This study uses Bioinformatics and Medicinal Chemistry tools such as, phylogenetic tree construction, pairwise sequence alignment, looking for RT-ase motifs and domains, predicting secondary structures, modelling 3D RT-ase structures, docking, and predicting hydrophobicity with *Kyte-Doolittle Hydrophathy Plot*.

**Result:** There is a common ancestor of the four viruses according to the constructed phylogenetic tree. There are also RT-like *Superfamily* domains at HIV-2 and HTLV-1. The similarity and identity value, and results of HTLV-1 and HTLV-2 RT-ase structural modeling do not give good results. Binding energy value of EFV to HIV-2 RT-ase is higher than HIV-1 RT-ase.

**Conclusion:** EFV is not effective against HIV-2, HTLV-1 and HTLV-2

**Keywords:** Bioinformatics, Efavirenz, HIV, HTLV, Retrovirus

## 1. PENDAHULUAN

Retrovirus (*Retroviridae*) merupakan salah satu golongan virus yang memiliki genom berupa rantai tunggal RNA dan memiliki enzim *reverse transcriptase* (ssRNA-RT). *Reverse transcriptase* (RT-ase) adalah enzim yang memiliki fungsi untuk membentuk DNA dari genom RNA virus (*RNA dependent DNA polymerase*).

*Human-infecting* Retrovirus secara umum diklasifikasikan ke dalam tiga subfamili yaitu oncornavirus, lentivirus, dan spumavirus. Klasifikasi ini dilakukan berdasarkan morfologi dari virion dan analisis sekuens genomnya. Oncornavirus terdiri dari *Human T-cell Leukemia Virus type 1* (HTLV-1) dan *Human T-cell Leukemia Virus type 2* (HTLV-2). Lentivirus terdiri dari *Human Immunodeficiency Virus type 1* (HIV-1) dan *Human Immunodeficiency Virus type 2* (HIV-2).<sup>[1]</sup>

HIV-1 pertama kali diisolasi pada tahun 1983 oleh Francoise Barre-Sinoussi dan rekan-rekannya di Perancis yang waktu itu menjadi penyebab utama penyakit AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). HIV-2 diisolasi pada tahun 1986 dari pasien berkebangsaan Afrika Barat dan Portugis yang memiliki gejala mirip AIDS yang ditemukan membawa antibodi yang mirip dengan SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*).<sup>[1]</sup>

HTLV-1 pertama kali diisolasi pada tahun 1980 dan ditemukan endemik di bagian barat daya Jepang, Afrika Barat, dan banyak menyerang orang-orang berkulit hitam. Sedangkan HTLV-2 pertama kali ditemukan pada tahun 1982 dari seorang pengguna narkoba yang terkena HTLV-2. Penyakit ini endemik di antara komunitas Amerika asli di Amerika Utara, Amerika Tengah, dan Amerika Utara, dan Amerika Selatan juga beberapa suku pygmy di Afrika.<sup>[1]</sup>

Keempat virus tersebut memiliki potensi menyebabkan pandemik dengan penularan melalui kontak cairan tubuh yang mengandung sel darah putih, terutama darah dan lapisan lendir pada saluran kelamin. Telah tercatat 2,7 juta kasus infeksi baru di seluruh dunia pada tahun 2007, dengan total penderita di Asia pada tahun tersebut mencapai 4,9 juta jika diakumulasikan dengan statistik tahun-tahun sebelumnya. Di Indonesia sendiri, tercatat terjadi 333.200 kasus infeksi di tahun 2009 dan diprediksi akan terus meningkat.<sup>[2]</sup>

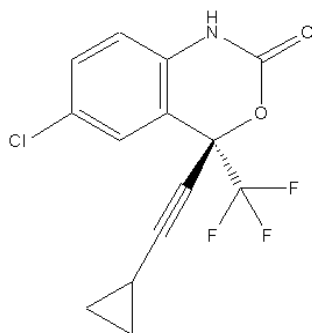
Di beberapa daerah di Indonesia seperti Papua dan Papua Barat, transmisi HIV-1 disebabkan terutama oleh aktivitas seks bebas.<sup>[3]</sup> Peristiwa ini mendorong penelitian terhadap HIV-1 dan virus-virus yang berkerabat dekat dengannya secara virulensi dan aktivitas infeksi. Hingga saat ini, belum ditemukan adanya obat yang berfungsi untuk memberantas 100% keberadaan retrovirus dalam tubuh manusia yang telah terinfeksi. Hal ini disebabkan karena virus tersebut mampu mengintegrasikan genomnya pada genom inang. Kemampuan ini memungkinkan sel 'terlihat' sehat padahal selalu membawa genom virus di dalamnya yang ikut direplikasi ketika sel membelah. Ketika sistem imun tubuh inang melemah, aktivitas replikasi virus akan kembali berjalan, menghasilkan partikel virus baru. Sejauh ini, penanganan terhadap infeksi HIV dilakukan melalui terapi dengan pemberian obat antiretroviral untuk menekan aktivitas replikasi virus dalam tubuh penderita.<sup>[4]</sup>

Salah satu strategi terapi yang digunakan terhadap infeksi oleh HIV-1 adalah dengan menghambat RT-ase secara langsung untuk menekan replikasi virus. Nama golongan obat yang bekerja melalui mekanisme ini adalah NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase*

*inhibitor*).<sup>[5]</sup> Salah satu obat yang berada pada golongan ini adalah Efavirenz (EFV). EFV berikatan secara langsung pada RT-ase dan mendisrupsi sisi katalitik enzim. Dikarenakan tempat bekerjanya EFV pada RT-ase, maka diduga EFV juga memiliki aktivitas terhadap HIV-2 dan HTLV.<sup>[5]</sup>

*Human-infecting Retrovirus* juga mampu mengalami mutasi dengan kecepatan yang relatif tinggi dikarenakan aktivitas transkripsi balik pada genomnya. Hal ini disebabkan karena rendahnya fidelitas RT-ase pada virus karena tidak adanya perbaikan terhadap pasangan basa nitrogen yang mengalami *mispairing*. Terakumulasinya 'kesalahan-kesalahan' yang ada menimbulkan besarnya peluang dihasilkannya virus mutan baru.<sup>[4]</sup>

Karakteristik tersebut dapat berujung dengan ditemukannya *strain* maupun spesies virus baru yang lebih resisten terhadap obat-obatan yang kini telah beredar. Oleh karena itu, maka studi seperti ini penting untuk menentukan apakah obat yang beredar masih efektif atau tidak.<sup>[4]</sup> Selain itu, studi seperti ini juga dapat digunakan untuk mendesain secara rasional suatu obat baru yang memiliki aktivitas terhadap RT-ase mutan.



**Gambar 1.** Struktur EFV

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan efektivitas kerja EFV terhadap HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2; Menentukan parameter hidrofobisitas RT-ase HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-

2 untuk mengembangkan antiretroviral baru yang lebih spesifik terhadap retrovirus target.

## 2. METODE PENELITIAN

### 2.1 Pengambilan Sekuens

Sekuens protein RT-ase yang sensitif terhadap EFV diperoleh dari PDB. *Whole genome sequence* virus uji HLTV-1; HLTV-2; HIV-1; HIV-2 diperoleh dari NCBI (*National Center for Biotechnology Information*).

### 2.2 Konstruksi Pohon Filogenetik

Pohon filogenetik seluruh retrovirus uji and HIV-1 yang sensitif terhadap EFV dikonstruksi dengan metode UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*) dengan virus rubella (*Togaviridae*) sebagai *outgroup*. Kekokohan pohon filogenetik diuji dengan *bootstrap* sebanyak 100 kali. Konstruksi filogeni dilakukan dengan perangkat lunak MEGA-X versi 10.0.5.

### 2.3 Penentuan Gen Pengkode RT-ase

Gen pengkode RT-ase dari *whole genome sequence* retrovirus diprediksi menggunakan GeneMark dengan pendekatan heuristik. Gen-gen yang terprediksi dianotasi menggunakan database dari NCBI. Sekuens gen pengkode RT-ase masing-masing retrovirus kemudian dicatat.

### 2.4 Prediksi Motif dan Domain

Motif dan domain dari sekuens protein RT-ase dari retrovirus diprediksi menggunakan NCBI Conserved Domain Search.

### 2.5 Pairwise Sequence Alignment

*Pairwise sequence alignment* (PSA) dilakukan terhadap protein RT-ase yang sensitif terhadap EFV dengan masing-masing sekuens

protein RT-ase retrovirus target. Nilai *similarity* dan *identity* masing-masing sekuens kemudian dicatat. PSA dilakukan menggunakan EMBOSS Water (EMBL-EBI).

## 2.6 Prediksi Struktur Protein

Seluruh sekuens protein RT-ase diprediksi struktur sekundernya menggunakan CFSSP (Chou & Fasman Secondary Structure Prediction Server). Struktur 3D protein juga dimodelkan menggunakan SWISS-MODEL (ExpASY). *Template* yang digunakan untuk memodelkan struktur 3D protein adalah *Reverse Transcriptase*. Model struktur 3D protein kemudian di-superimposisi menggunakan SuperPose v1.0. Struktur divisualisasi menggunakan *toolbox* Molecule Viewer dari perangkat lunak MATLAB 2018b.

## 2.7 Docking

*Docking* dilakukan pada model RT-ase menggunakan AutoDock 4.2.6. Hasil *docking* yang dicatat merupakan *binding energy* (energi ikatan) dan interaksi antara konformasi EFV yang memiliki energi ikatan yang paling rendah dengan RT-ase model kemudian divisualisasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2019.

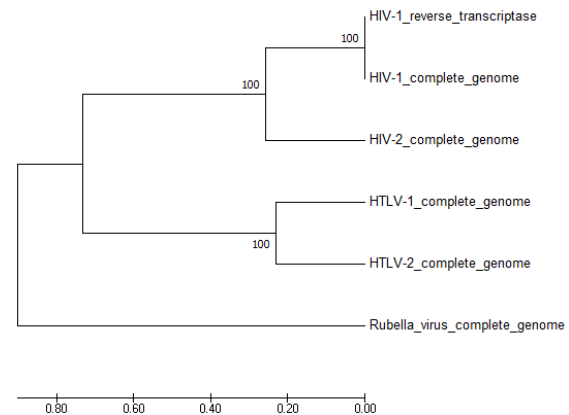
## 2.8 Prediksi Hidrofobisitas

Prediksi hidrofobisitas keempat sekuens RT-ase dilakukan menggunakan Kyte-Doolittle Hydrophathy Plot.

## 3. HASIL

Dari pohon filogenetik yang terbentuk dapat dilihat bahwa HIV-1 yang sensitif terhadap EFV dan HIV-1 uji memiliki kedekatan sangat erat. HIV-1 uji dan HIV-2 uji memiliki hubungan kedekatan yang lumayan erat, dengan hasil serupa antara HTLV-1 uji terhadap HTLV-2 uji.

Pohon filogenetik ini dapat diterima sebab outgroup virus rubella berada di luar clade virus uji, dan nilai kekokohan pada setiap clade adalah 100.



**Gambar 2.** Pohon Filogenetik

Pohon filogenetik dikonstruksi dengan pendekatan *distance-based method* menggunakan logaritma *cluster based* yakni UPGMA (*Unweighted Pair Group with Arithmetic analysis*). Metode tersebut dipilih karena algoritmanya sangat sederhana dibanding metode lainnya, dan menghasilkan pohon filogenetik yang *rooted*, dan waktu konstruksinya relatif sangat cepat. Tujuan dari konstruksi pohon filogenetik ini adalah untuk mengamati kedekatan antara keempat kelompok *human-infecting* retrovirus, yaitu antara HIV-RT, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2 dan bukan untuk benar-benar menentukan hubungan evolusioner keempat virus tersebut. Dalam konstruksi pohon filogenetik, digunakan virus rubella sebagai *outgroup* karena virus rubella bukanlah merupakan retrovirus melainkan kelompok virus dari famili *Togaviridae* dan genus *Rubivirus*. Dari pohon filogenetik ini dapat disimpulkan bahwa keempat retrovirus tersebut memiliki kedekatan yang signifikan. Dari hasil ini juga diduga EFV memiliki aktivitas pada HIV-2 maupun HTLV.

Setelah dilakukannya konstruksi pohon filogenetik, prediksi motif dan domain protein

dilakukan untuk memprediksi keberadaan gugus atau domain yang mampu berinteraksi dengan EFV. EFV memiliki afinitas untuk berikatan pada domain RT-like *superfamily* pada RT-ase HIV-1. Dari hasil prediksi motif dan domain seluruh RT-ase, diperoleh bahwa pada RT-ase HIV-1, HIV-2, HTLV-1 terdapat *domain hits* RT-like *superfamily*.<sup>[6]</sup> Hasil ini mendukung hipotesis, sehingga EFV dapat bekerja secara efektif terhadap HIV-2, HTLV-1.<sup>[6]</sup> Pada RT-ase HTLV-2 didapati tidak memiliki *domain hits* tersebut, sehingga EFV tidak memiliki aktivitas terhadap HTLV-2.

PSA dilakukan untuk menentukan *similarity* dan *identity* dari kedua sekuens protein yang disejajarkan. *Similarity* yang mendekati 100% berarti kedua protein tersebut memiliki sifat fisikokimia yang mirip. Sedangkan *identity* 100% berarti banyak residu asam amino yang mirip. Dari hasil PSA diperoleh bahwa ketiga RT-ase target memiliki *similarity* yang rendah dengan RT-ase yang sensitif dengan EFV. Sehingga EFV mungkin memiliki afinitas yang rendah pada HIV-2, HTLV-1 dan HTLV-2. Nilai *similarity* dan *identity* dirangkum pada tabel berikut ini:

**Tabel 1.** *Similarity* dan *identity*

	<i>Similarity</i>	<i>Identity</i>
HIV-1	100%	100%
HIV-2	77,3%	61,8%
HTLV-1	41,2%	24,1%
HTLV-2	35,8%	21,8%

Prediksi struktur sekunder protein RT-ase dilakukan dengan menggunakan CFSSP (Chou & Fasman Secondary Structure Prediction Server) dan SWISS-MODEL (ExpASY). Prediksi struktur sekunder ini berfungsi untuk menentukan struktur sekunder protein berupa urutan-urutan residu

asam amino mana saja dari protein tersebut yang memiliki struktur  $\alpha$ -helix atau  $\beta$ -sheet.

Dari hasil prediksi struktur sekunder ini, diperoleh adanya perbedaan signifikan pada komposisi dan jumlah  $\alpha$ -helix dan  $\beta$ -sheet dari keseluruhan protein. Pada RT-ase HIV-1 dan HIV-2, terdapat perbedaan jumlah  $\alpha$ -helix dan  $\beta$ -sheet pada domain RT-like *Superfamily*, sehingga dapat disimpulkan bahwa struktur domain tersebut berbeda. Pada RT-ase HIV terlihat lebih banyak struktur  $\alpha$ -helix, sedangkan pada HTLV terdapat lebih banyak  $\beta$ -sheet, sehingga disimpulkan bahwa struktur protein RT-ase HIV dan HTLV tidak sama, menyebabkan aktivitas pengikatan EFV terhadap keseluruhan RT-ase lainnya berbeda.

Melalui pemodelan struktur 3D ini, terlihat bahwa RT-ase terdiri dari dua *chain* yakni A dan B, dan hanya *chain* A yang berikatan dengan EFV, sehingga yang dimodelkan hanya *chain* A. Untuk memudahkan visualisasi, RT-ase HIV-1 dan RT-ase target disuperimposisi dan divisualisasi bersama.

Dari hasil visualisasi ini, terlihat bahwa struktur protein model RT-ase HTLV-1 dan HTLV-2 sangat berbeda dengan RT-ase HIV-1 walaupun menggunakan *template* yang sama. Pada model yang terbentuk, tidak dapat lagi ditemukan tempat berikatan EFV pada protein model. Dari pemodelan ini disimpulkan bahwa EFV tidak memiliki aktivitas pada RT-ase HTLV-1, maupun HTLV-2 dan tidak dilanjutkan ke *docking*.

RT-ase HIV-2 di lain pihak memiliki kesamaan struktur 3D yang relatif mirip dengan RT-ase HIV-1, sehingga dilanjutkan ke *docking* RT-ase HIV-2 dengan EFV sebagai ligan. Pada hasil *docking*, diperoleh energi ikatan minimum EFV dengan RT-ase HIV-1 yaitu sebesar -8,35 kkal/mol sedangkan energi ikatan minimum EFV dengan RT-ase HIV-2 yaitu sebesar

-6,57 kkal/mol yang merupakan nilai yang lebih besar, sehingga disimpulkan kekuatan ikatan EFV dengan RT-ase HIV-2 lebih lemah.

Dari visualisasi 2D hasil *docking*, terlihat bahwa jumlah ikatan antara EFV dengan RT-ase HIV-1 lebih banyak dibandingkan dengan RT-ase HIV-2. Maka disimpulkan EFV tidak memberikan efek yang signifikan pada HIV-2 dibandingkan dengan HIV-1.

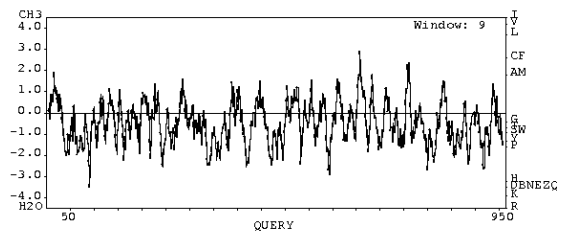
Berdasarkan perbedaan struktural dan fungsional yang didapat, perlu adanya pengembangan *antiretroviral* yang memiliki sisi pengikatan yang lebih spesifik pada RT-ase HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2.

Salah satu parameter suatu obat dapat berikatan secara spesifik adalah terbentuknya ikatan antara molekul obat dengan reseptor. Beberapa jenis ikatan yang dapat terbentuk adalah interaksi hidrofobik, ikatan hidrogen, interaksi dipol-dipol, atau ikatan kovalen. Bila protein target cenderung hidrofobik, maka perlu dibuat senyawa yang juga hidrofobik, sebaliknya bila protein target hidrofilik, maka perlu dibuat senyawa yang hidrofilik pula.

Berikut ini dilakukan analisis hidrofobisitas untuk saran pengembangan *antiretroviral* yang lebih spesifik pada HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2.

### Pengembangan Obat untuk HIV-2

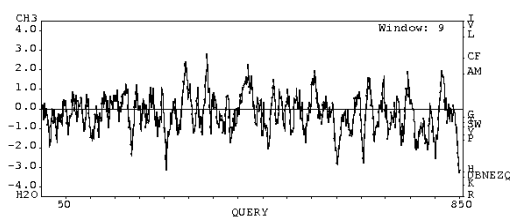
Berdasarkan hasil prediksi hidrofobisitas diperoleh bahwa residu asam amino pada sekuens protein HIV-2 relatif hidrofilik sehingga bila ingin mengembangkan suatu obat baru, obat tersebut harus memiliki banyak gugus polar pada molekul obatnya.



Gambar 3. Plot Hidrofobisitas RT-ase HIV-2

### Pengembangan Obat untuk HTLV-1

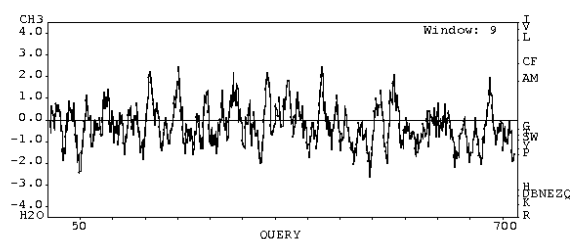
Berdasarkan hasil prediksi hidrofobisitas diperoleh bahwa residu asam amino pada sekuens protein HTLV-1 relatif seimbang sehingga bila ingin mengembangkan suatu obat baru, obat tersebut harus memiliki sifat hidrofobisitas yang mendekati sifat hidrofobisitas protein.



Gambar 4. Plot Hidrofobisitas RT-ase HTLV-1

### Pengembangan Obat untuk HTLV-2

Diagram Kyte-Doolittle sekuens protein RT-ase HTLV-2 memiliki daerah yang hidrofobik dan daerah hidrofilik dengan daerah hidrofilik yang sedikit lebih dominan.



Gambar 5. Plot Hidrofobisitas RT-ase HTLV-2

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil PSA, prediksi struktur sekunder dan pemodelan struktur 3D dan *docking*; dapat disimpulkan bahwa EFV tidak memiliki efek pada HIV-2, HTLV-1, HTLV-2 sebagaimana didukung oleh hasil uji klinis.<sup>[5]</sup>

#### 5. SARAN

Saran pengembangan obat *antiretroviral* NNRTI seperti EFV pada HIV-2, HTLV-1, dan HTLV-2 adalah dengan memodifikasi struktur molekul obatnya agar sesuai dengan model protein yang telah dimodelkan.

#### 6. UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat-Nya, penyusunan laporan penelitian ini dapat terlaksana dengan lancar. Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas kontribusi dan bantuan yang diberikan oleh Pak Dr. Adi Pancoro dan Husna Nugrahapraja, S.Si., M.Si., Ph.D yang selalu mendukung setiap proses penelitian, serta asisten penelitian Lulu Nur Afifah yang telah memberi saran, arahan serta kritik membangun yang sangat berguna dalam keberjalanan penelitian. Semoga laporan penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Weiss, R. A. (1996). Retrovirus classification and cell interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37(suppl B), 1–11.
2. UNAIDS, Report on the Global AIDS Epidemic, 2008
3. Badan Pusat Statistik dan Kementerian Kesehatan, Prevalensi HIV di Tanah Papua, (pengumpulan data 2006, publikasi 2007), Jakarta

4. Flint, Jane; Racaniello, Vincent R.; Rall, Glenn F.; Skalka, Anna Marie (2015) *Principles of Virology*, 4th edition. New Jersey: American Society for Microbiology, p.530-531, 198-199
5. Sustiva® Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb Company. 2009 March
6. Ashok Kumar, T. (2013). CFSSP: Chou and Fasman Secondary Structure Prediction server. *WIDE SPECTRUM: Research Journal*. 1(9):15-19



## LAMPIRAN

### 1. Sekuens Asam Amino RT-ase Hasil Prediksi Menggunakan GeneMark

#### HIV-1

MSLPGRWKPKMIGGIGGFIVKVRQYDQILIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGC  
TLNFPISPIETVPVKLKPMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEGKISKIGPENPY  
NTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSXTVLDVGDAYF  
SVPLDEDFRKYTAFTIPI SINNETPGIRYQYNVLPQGWKGS PAIFQSSMTKILEPFRKQNP  
DIVIYQYMDLQVGSLEIGQHRTKIEELRQHLLRWGLTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHP  
DKWTVQPIVLPKDSWTVNDIQKLVGKLNWASQIYPGIKVRQLCKLLRGTKALTEVIPLT  
EEAELELAENREILKEPVHGVYDPSKDLIAEIQKQGQGWYQIYQEPFKNLKTGKYAR  
MRGAHTNDVKQLTEAVQKITTESIVIWKTPKFKLPIQKETWETWWTEYWQATWIPEWEF  
VNTPLVPLKWLWYQLEKEPIVGAETFYVDGAANRETKLGKAGYVTNRGRQKVVTLTDTTNQK  
TELQAIYLLALQDSGLEVNIVTDSQYALGIIQAQPDQSESELVNQIIEQLIKKEKVYLAWV  
PAHKGIGGNEQVDKLVSAIRKVLFLDGDIDKAQDEHEKYHSNWRAMASDFNLPVVAKEI  
VASCDKQKLGKGEAMHGQVDCSPGIWQLDCTHLEGKVIILVAVHVASGYIEAEVIPAETGQE  
TAYFLLKLAGRWPVKTIHTDNGSNFTGATVRAACWWAGIKQEFGIYPNPQSQGVVESMNK  
ELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERIVDIIATDIQTKELQKQ  
ITKIQNFRVYYRDSRNPPLWKGPAKLLWKGEAVVIQDNSDIKVVPRRKAKIIRDYGKQMA  
GDDCVASRQDED

#### HIV-2

MTGDTPINIFGRNILTALGMSLNLPVAKIEPIKVTLPKPGKDGPRKQWPLTKEKIEALKE  
ICEKMEKEGQLEEAPPTNPYNTPTFAIKKKDKNKWRMLIDFRELNKVTQDFTEIQLGIPH  
PAGLAKKKRISILVDVGDAYFSIPLHEDFRQYTAFTLPAVNNMEPGKRYIYKVLVLPQGWKGS  
PAIFQYTMRQVLEPFRKANPDVILIYQYMDLILIASDRTGLEHDKVVLQKELLNGLGFST  
PDEKFQKDPFPQWGMGCELWPTKWKLQKLQLPQKDIWTVNDIQKLVGVNLWAAQIYSGIKT  
KHLCLIRGKMTLTEEVDWTELAEALEENKIILSQEQEGYQYQEEKELEATIQKSQGHQ  
WTYKIHQEEKILKVGKYAKIKNTHTNVRLLAQVVQKIGKEALVIWGRIPKFHLPVERET  
WEQWWDNYWQVTWIPEWDFVSTPPLVRLTFNLVGDPIPGAETFYTDGSCNRQSKEGKAGY  
VTDRGKDKVKVLEQTTNQQAELEVFRMALADSGPKVNIIVDSQYVMGIVAGQPTSEENRI  
VNQIIEEMIKKEAVYVAVVPAHKGIGGNQEVVDHLVSQGIRQVLFLEKIEPAQEEHEKYHS  
IIKELTHKFGIPLLVARQIVNSCAQCQKGEAIGHQVNAEIGVWQMDYTHLEGKIIIVAV  
HVASGFIEAEVIPAESGRQTALFLLKLSRWPITHLHTDNGPNFTSQEVKMAVWVVGIEQ  
SFGVPYNPQSQGVVEAMNHHLKNQISRIREQANTIETIVLMAVHCMNFKRRGGIGDMTPA  
ERLINMITTEQEQIQLQRKNSNFKNFQVYYREGRDQLWKGPGEELLWKGEAVIVKVGTDI  
KVVPRRKAKIIRDYGGRQELDSSPHLEGAREDEMACPCQVPEIQNKRPREGGALCSPPQG  
GMGMVDLQQGNIPTTRKKSSRNTGILEPNTRKRMALLSCSKINLVYRKVLDRCYPRLCRH  
PNT



## HTLV-1

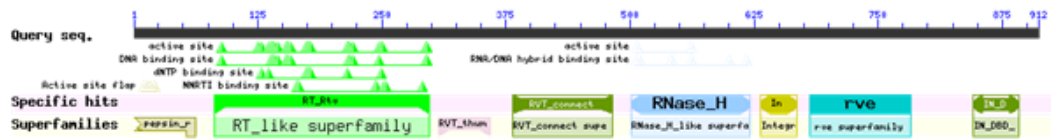
LQHLVRKALEAGHIEPYTGPGNNPVFPVKKANGTWRFIHDLRATNSLTIDLSSSSPGPPD  
LSSLPTTLAHLQOTIDLKDAFFQIPLPKQFQPYFAFTVPQQCNYPGTRYAWRVLPQGFKN  
SPTLFEMQLAHILQPIRQAFPPQCTILQYMDDILLASPSHADLQLLSEATMASLISHGLPV  
SENKTQQTPTGTIKFLGQIISP NHLTYDAVPKVPIRSRWALPELQALLGEIQWVSKGTPTL  
RQPLHSLYCALQRHTDPRDQIYLNPSQVQSLVQLRQALSQNCRSRLVQTLPLLGAIMLTL  
TGTTTVVFQSKQWPLVWLHAPLPHTSQCPWGQLLASAVLLLDKYTLQSYGLLCQTIHNN  
ISTQTFNQFIQTS DHPSVPILLHSHRFKNLGAQTGELWNTFLKTTAPLAPVKALMPVFT  
LSPVIINTAPCLFSDGSTSQAAYILWDKHILSQRSFPLPPPHKSAQRAELLGLLHGLSSA  
RSWRCLNIFLDSKYLYHYLRTLALGTFQGRSSQAPFQALLPRLLSRKVVYLHHVRSHTNL  
PDPISRLNALTDALLITPVLQLSPADLHSFTHCGQTALTLQGATTTEASNILRSCHACRK  
NNPQHQPQGHIRRGLLPNHIWQGDITHFYKNTLYRLHVWVDTFSGAISATQKRKETSS  
EAISSLLQAIAYLGKPSYINTDNGPAYISQDFLNMCTSLAIRHTTHVPYNPTSSGLVERS  
NGILKTLKYFTDKPDLPMDNALSIALWTINHLNVLTNCHKTRWQLHHS PRLQPI PETH  
SLSNKQTHWYYFKLPGLNSRQWKGPQEALQEAGAALIPVSASSAQWIPWRLKRAACPR  
PVGGPADPKEKDHQHHG

## HTLV-2

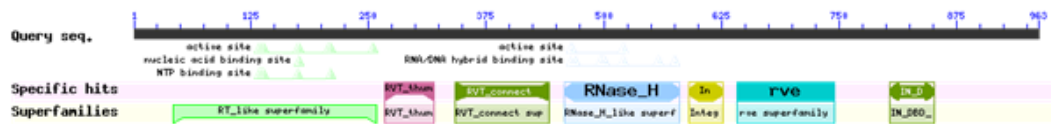
MRKMFPTSTIVQYMDDILLASPTNEELQQLSQTTLQALTTHGLPISQEKTTQTPGQIRFL  
GQVISPNHITYESTPTIPIKSQWTLTELQVILGEIQWVSKGTPILRKHLQSLYSALHGYR  
DPRACITLTPQQHALHAIQQALQHNCRGRLNPALPLLGLISLSTSGTTSVIFQPKQNW  
LAWLHTPHPPTSLCPWGHLACTILTLDKYTLQHYGQLCQSFHHNMSKQALCDFLRNSPH  
PSVGILIHMGREFHNLGSQPSGPWKTLHLPTLLQEPRLLRPIFTLSPVVDLDTAPCLFSD  
GSPQKAAYVLWDQITLQODITPLPSHETHSAQKCELLALICGLRAAKPWPSLNIFLDSKY  
LIKYLHSLAIGAF LGTSAHQTLQAALPLLQGKTIYLHHVRSHTNLPDP ISTFNEYTDSL  
ILAPLVPLTPQGLHGLTHCNQRALVSFGATPREAKSLVQTCHTCQTINSQHMPRGYIRR  
GLLPNHIWQGDVTHYKYYKYKYLHVWVDTFSGAVSVSCKKKETS CETISAVLQAISLLG  
KPLHINTDNGPAFLSQEFQEFCTSYRIKHSTHYPYNPTSSGLVERTNGVIKNLLNKYLLD  
CPNLPLDNAIHKALWTLNQLNVMNPSGKTRWQIHHSPPLPPIPEASTPPKPPKWFYKYL  
PGLTNQRWKGPLQSLQEAGAALLSIDGSPRWIPWRFLKKAACPRPDASELAEHAATDHQ  
HHG



## 2. Prediksi Motif dan Domain RT-ase HIV-1, HIV-2, HTLV-1 dan HTLV-2



Gambar 2.1 Prediksi Motif dan Domain RT-ase HIV-1



Gambar 2.2 Prediksi Motif dan Domain RT-ase HIV-2

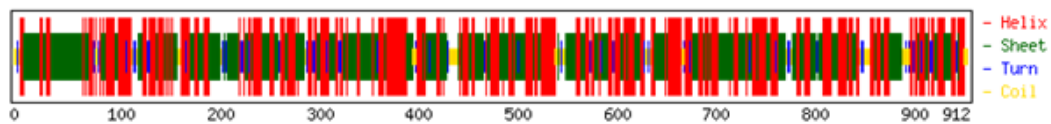


Gambar 2.3 Prediksi Motif dan Domain RT-ase HTLV-1

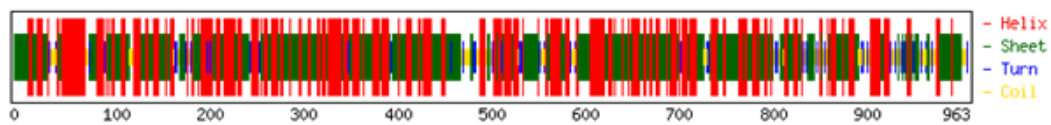


Gambar 2.4 Prediksi Motif dan Domain RT-ase HTLV-2

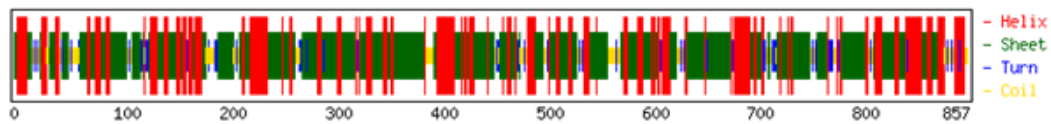
## 3. Prediksi Struktur Sekunder RT- ase HIV-1, HIV-2, HTLV-1 dan HTLV-2



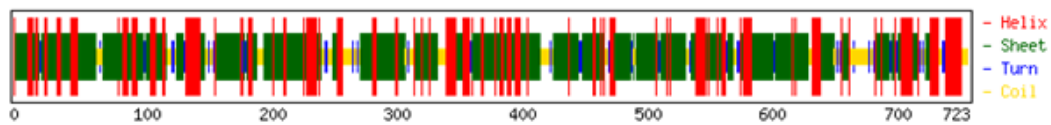
Gambar 3.1 Prediksi Struktur Sekunder RT-ase HIV-1



Gambar 3.2 Prediksi Struktur Sekunder RT-ase HIV-2



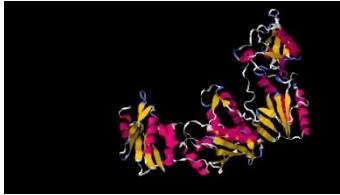








Gambar 3.3 Prediksi Struktur Sekunder RT-ase HTLV-1



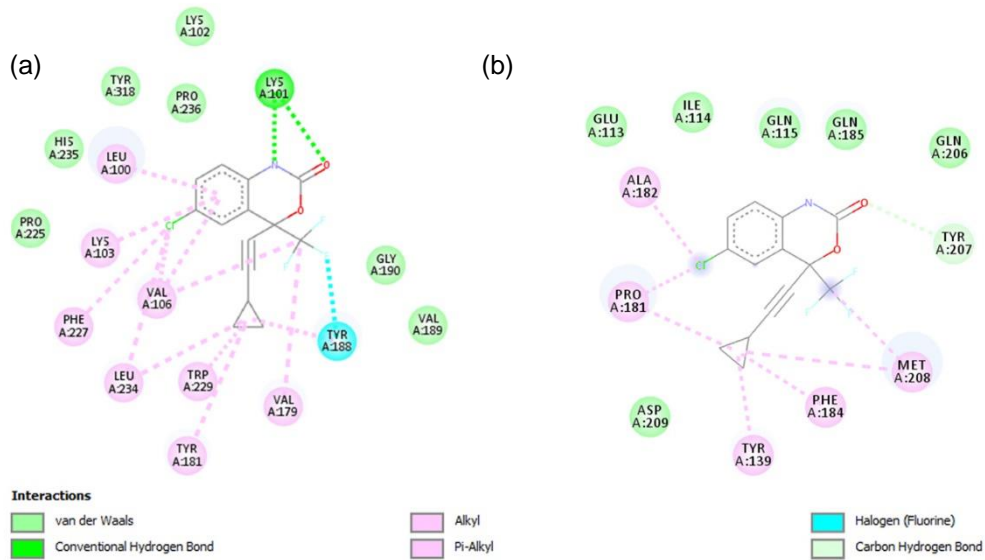
Gambar 3.4 Prediksi Struktur Sekunder RT-ase HTLV-2

**4. Pemodelan Struktur 3D Protein RT-ase HIV-1, HIV-2, HTLV-1 dan HTLV-2**

**Tabel 4.1** Pemodelan dan Superimposisi RT-ase Target terhadap RT-ase HIV-1

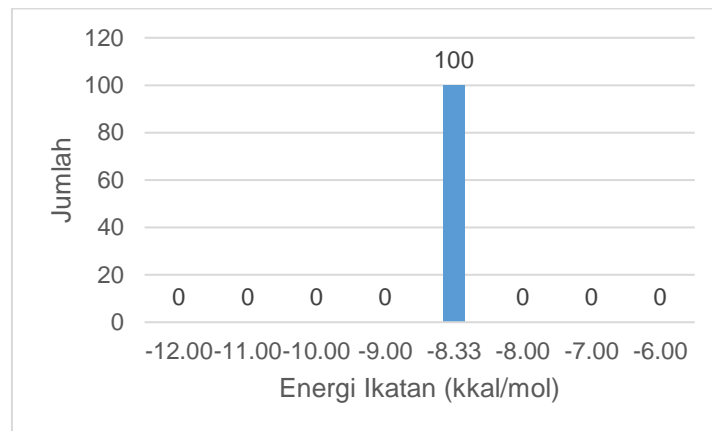
	RT-ase HIV-1	RT-ase Target	Superimposisi
HIV-2			
HTLV-1			
HTLV-2			

## 5. Hasil Docking EFV dengan RT-ase HIV-1 dan HIV-2

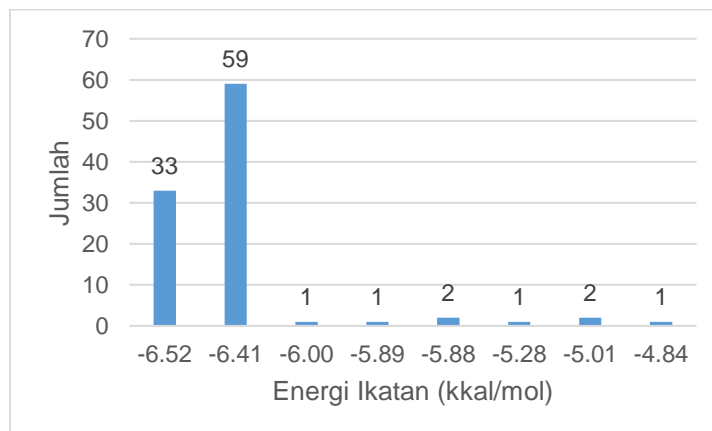


**Gambar 5.1**

Interaksi EFV dan residu asam amino pada RT-ase (a) HIV-1, dan (b) HIV-2



(a)



(b)

**Gambar 5.2** Distribusi energi ikatan hasil *docking* EFV pada RT-ase (a) HIV-1, dan (b) HIV-2

