



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo,
Surabaya, Jawa Timur 60115

Untuk Invensi dengan Judul : VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA

Inventor : Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K)

Tanggal Penerimaan : 22 Desember 2016

Nomor Paten : IDP000064817

Tanggal Pemberian : 20 November 2019

Perlindungan Paten untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000064817 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 20 November 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : C 12N 15/00
(71) No. Permohonan Paten : P00201608899
(72) Tanggal Penerimaan: 22 Desember 2016

Data Prioritas :

(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018

Dokumen Pembanding:

NO9836091 (A1)

NO2651038 (C1)

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo,
Surabaya, Jawa Timur 60115

(72) Nama Inventor :
Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K), ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Sri Sulistiyani, M.Si.

Jumlah Klaim : 1

Judul Invensi : VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA

Abstrak :

Invensi ini mengenai varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC
GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC
CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG
AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

adanya invensi ini maka dapat dibuat kit diagnostik simptomatik karies gigi. Kit diagnostik tersebut nantinya bermanfaat untuk rapi karies gigi pada anak pada populasi Jawa di Surabaya



KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA RI
DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
DIREKTORAT PATEN, DESAIN TATA LETAK SIRKUIT TERPADU DAN RAHASIA DAGANG
 Jln. H.R. Rasuna Said, Kav. 8-9 Kuningan Jakarta Selatan 12940
 Phone/Facs. (6221) 57905611; Website: www.dgip.go.id

INFORMASI BIAYA TAHUNAN

Nomor Paten : IDP000064817 Tanggal diberi : 20/11/2019 Jumlah Klaim : 1
 Nomor Permohonan : P00201608899 IPAS Filing Date : 22/12/2016
 Entitlement Date : 22/12/2016

Berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 28 tahun 2019 tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan negara Bukan Pajak Yang Berlaku Pada Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia, biaya tahunan yang harus dibayarkan adalah sebagaimana dalam tabel di bawah.

Biaya Tahunan Ke-	Periode Perlindungan	Batas Akhir Pembayaran	Biaya Dasar	Jml Klaim	Biaya Klaim	Total	Terlambat (Bulan)	Total Denda	Jumlah Pembayaran
1	22/12/2016-21/12/2017	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
2	22/12/2017-21/12/2018	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
3	22/12/2018-21/12/2019	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
4	22/12/2019-21/12/2020	19/05/2020	0	1	0	0	0	0	0
5	22/12/2020-21/12/2021	23/11/2020	0	1	0	0	0	0	0
6	22/12/2021-21/12/2022	23/11/2021	1.500.000	1	150.000	1.650.000	0	0	1.850.000
7	22/12/2022-21/12/2023	23/11/2022	2.000.000	1	200.000	2.200.000	0	0	2.200.000
8	22/12/2023-21/12/2024	23/11/2023	2.000.000	1	200.000	2.200.000	0	0	2.200.000
9	22/12/2024-21/12/2025	23/11/2024	2.500.000	1	250.000	2.750.000	0	0	2.750.000
10	22/12/2025-21/12/2026	23/11/2025	3.500.000	1	250.000	3.750.000	0	0	3.750.000
11	22/12/2026-21/12/2027	23/11/2026	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
12	22/12/2027-21/12/2028	23/11/2027	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
13	22/12/2028-21/12/2029	23/11/2028	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
14	22/12/2029-21/12/2030	23/11/2029	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
15	22/12/2030-21/12/2031	23/11/2030	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
16	22/12/2031-21/12/2032	23/11/2031	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
17	22/12/2032-21/12/2033	23/11/2032	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
18	22/12/2033-21/12/2034	23/11/2033	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
19	22/12/2034-21/12/2035	23/11/2034	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000
20	22/12/2035-21/12/2036	23/11/2035	5.000.000	1	250.000	5.250.000	0	0	5.250.000

Biaya yang harus dibayarkan untuk pertama kali hingga tanggal 16/12/2019 (tahun ke-1 s.d 5) adalah sebesar 0 ₨.

- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali wajib dilakukan paling lambat 6 (enam) bulan terhitung sejak tanggal diberi paten
- Pembayaran biaya tahunan untuk pertama kali meliputi biaya tahunan untuk tahun pertama sejak tanggal penerimaan sampai dengan tahun diberi Paten ditambah biaya tahunan satu tahun berikutnya.
- Pembayaran biaya tahunan selanjutnya dilakukan paling lambat 1 (satu) bulan sebelum tanggal yang sama dengan Tanggal Penerimaan pada periode perlindungan tahun berikutnya.
- Permohonan penundaan pembayaran biaya tahunan akan diterima apabila diajukan paling lama 7 hari kerja sebelum tanggal jatuh tempo pembayaran biaya tahunan berikutnya, dan bukan merupakan pembayaran biaya tahunan pertama kali.
- Dalam hal biaya tahunan belum dibayarkan sampai dengan jangka waktu yang ditentukan, Paten dinyatakan dihapus

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000064817 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 20 November 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : C 12N 15/00

(21) No. Permohonan Paten : P00201608899

(22) Tanggal Penerimaan: 22 Desember 2016

(30) Data Prioritas :

(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

(43) Tanggal Pengumuman: 29 Juni 2018

(56) Dokumen Pembanding:

WO9836091 (A1)

RU2651038 (C1)

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C Unair Jl. Mulyorejo,
Surabaya, Jawa Timur 60115

(72) Nama Inventor :

Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., Mkes., PA(K), ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Dra. Sri Sulistiyani, M.Si.

Jumlah Klaim : 1

(54) Judul Invensi : VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA

(57) Abstrak :

Invensi ini mengenai varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut
Suatu varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC
GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC
CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG
AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

Dengan adanya invensi ini maka dapat dibuat kit diagnosik simptomatik karies gigi. Kit diagnostik tersebut nantinya bermanfaat untuk desain terapi karies gigi pada anak pada populasi Jawa di Surabaya

Deskripsi**VARIAN HLA-DRB1 PADA POPULASI JAWA DI SURABAYA****5 Bidang Teknik Invensi**

Invensi ini secara umum berkaitan dengan varian baru HLA-DRB1. Secara lebih spesifik invensi ini berkaitan dengan varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang dapat digunakan sebagai kandidat penyusunan kit deteksi simptomatik karies gigi pada anak.

Latar Belakang Invensi

Karies gigi merupakan penyakit infeksi yang menimbulkan masalah kesehatan di beberapa negara maju dan berkembang. Risiko karies gigi salah satunya dikendalikan oleh saliva karena keberadaan *Secretory Immunoglobulin A (sIgA)* sebagai substansi anti bakteri. Faktor genetik dan lingkungan diduga berperan pada peningkatan risiko karies gigi melalui pengenalan antigen, respon imunitas dan pola diet. *Major Histocompatibility Complex (MHC)* berperan dalam imunitas seluler untuk merangsang sistem imunitas melalui presentasi antigen kepada reseptor sel T. MHC pada manusia dikenal dengan *Human Leucocyte Antigen (HLA)*. HLA kelas II adalah rangkaian lokus genetik yang terdiri dari 3 lokus polipeptida yaitu DP, DQ dan DR. Lokus DR terdiri dari satu rantai alfa dan dua rantai beta. Lokus HLA-DRB1 menyandi rantai beta fungsional dan bersifat sangat polimorfik.

Imunitas rongga mulut dikendalikan oleh sIgA, *immunoglobulin G (IgG)* dan *immunoglobulin A (IgA)*. Peran sIgA meliputi netralisasi virus, netralisasi toksin, serta hambatan pertumbuhan dan kolonisasi mikroorganisme di epitel atau permukaan gigi.

Variasi genotip HLA-DRB1 disebabkan oleh mutasi pada ekson 2. Mutasi adalah perubahan sekuen nukleotida dari suatu gen. Sebagian besar mutasi berupa mutasi titik yaitu substitusi satu nukleotida dengan nukleotida lain atau delesi satu nukleotida.

Mutasi ini disebut *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Penggantian ini menyebabkan perubahan susunan pasangan basa sehingga menimbulkan perubahan susunan asam amino.

Mutasi regio ekson 2 lokus HLA-DRB1 berkaitan dengan patogenesis karies gigi, karena perubahan susunan asam amino pada regio ekson 2 lokus HLA-DRB1 menyebabkan perubahan presentasi peptida antigen kepada reseptor sel T. Terdapat hubungan polimorfisme lokus HLA dengan jumlah CD4 sebagai indikator infeksi dan pertahanan humoral. Mutasi pada HLA-DRB1 adalah salah satu faktor genomik dari karies gigi yang memiliki peran penting dalam jalur imunogenetik pada patogenesis karies gigi.

Penetapan profil risiko karies pada anak-anak diharapkan mampu memperkirakan risiko seorang anak terhadap karies. Identifikasi faktor risiko genetik adalah langkah potensial untuk pengembangan peranti pemeriksaan yang sensitif. Pemahaman tentang genetika kerentanan atau ketahanan seseorang terhadap karies akan mengembangkan pandangan baru tentang proses karies secara individual dan mendasari pengembangan strategi pencegahan karies. Identifikasi faktor risiko karies gigi secara genetik selanjutnya dimanfaatkan untuk pengembangan alat deteksi risiko karies dengan sensitifitas tinggi.

Oleh karena itu masih diperlukan penelitian untuk menentukan varian HLA-DRB1 sebagai kandidat kit diagnostik simptomatik karies gigi.

Ringkasan Invensi

Invensi ini menyediakan varian-varian baru HLA-DRB1 pada populasi Jawa di Surabaya yang mempunyai urutan nukleotida sebagai berikut. Suatu varian HLA-DRB1 yang memiliki susunan nukleotida sebagai berikut:

TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT
 AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG
 GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG
 AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA
 CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, adalah Elektrophoresis amplikon PCR lokus HLA-DRB1 pada 266 bp. Lajur 1 adalah marker DNA 100 bp. Lajur 2-6 adalah sampel.

5

Uraian Lengkap Invensi

Mutasi titik di regio ekson 2 HLA-DRB terkait erat dalam patogenesis karies gigi. Hal ini diduga terjadi karena perubahan susunan pasangan basa regio ekson 2 pada gen ini
10 menyebabkan perbedaan ikatan peptida antigen. Berbagai sitokin bekerja di jalur ini yaitu IL-2, IL-4, IL-10 dan TGF- β . TCR dan ko-reseptor bekerja secara simultan untuk inisiasi respon sel T agar terjadi aktifasi sel B sehingga menghasilkan sekresi sIgA pada permukaan mukosa.

Berikut diuraikan tahapan invensi yang dilakukan. Analisa DNA pada kelompok sampel dengan kadar sIgA rendah dan tinggi berdasar uji ELISA. Polimorfisme HLA-DRB1 diteliti melalui isolasi DNA untuk PCR-RFLP dilanjutkan dengan sekuensing. Hasil sekuensing digunakan untuk penentuan tata-nama varian HLA-DRB1
20 dan analisis homologi melalui bioinformatik.

Dari total 60 subjek penelitian, 30 subjek penelitian di kelompok kasus terdiri dari 11 laki-laki dan 19 perempuan dengan rerata usia 93,3 bulan (7,7 tahun). 30 subjek penelitian pada kelompok kontrol terdiri dari 11 laki-laki dan 19 perempuan
25 dengan rerata usia 95,33 bulan (7,9 tahun).

Penentuan sampel pada kelompok kasus dan kontrol berdasar pemeriksaan kadar sIgA pada saliva tiap subjek penelitian. Pengelompokan ini selanjutnya digunakan sebagai dasar analisis lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh polimorfisme HLA-DRB1
30 terhadap jalur imunogenetik sekresi sIgA.

sIgA pada 30 sampel dari kelompok kasus menunjukkan rerata 168,50 ng/ml. Rerata tersebut berada pada nilai di bawah 300 ng/ml, sedangkan sIgA pada 30 sampel dari kelompok kontrol menunjukkan rerata sIgA 491,33 ng/ml dan berada di atas 300

ng/ml. Rerata pada kelompok kasus dan kontrol sesuai dengan sumber pustaka Rashkova et al., (2009).

Pemeriksaan polimorfisme HLA-DRB dilakukan melalui isolasi DNA dari sampel darah. Isolasi DNA menggunakan metode *simple and rapid genomic DNA* (Suhartati, 2006) Hasil isolasi DNA dilakukan pemeriksaan kemurnian dan konsentrasi DNA, selanjutnya pemeriksaan ini digunakan sebagai acuan penentuan jumlah DNA yang digunakan pada amplifikasi DNA melalui PCR. Elektrophoresis dilakukan untuk mengetahui letak ampikon HLA-DRB pada 266 bp dengan marker DNA sebesar 100 bp, tampak pada gambar 1.

Ampikon DNA dianalisis melalui RFLP untuk menentukan titik potong nukleotida yang mengalami polimorfisme. Enzim restriksi menggunakan BseRI, BsaJI, RsaI, dan Sau961 dari *New England Biolabs*. Distribusi sampel pada tiap varian HLA-DRB1 berdasar analisis PCR-RFLP tampak kelompok sampel kasus terdiri dari tiga varian HLA-DRB1 dan kelompok sampel kontrol terdiri dari dua varian HLA-DRB1.

Pada 5 kelompok hasil PCR-RFLP dilakukan skuensing menggunakan primer DRB1: 5' CAC GTT TCT TGG AGT ACT CT 3'. Sekuensing menggunakan metode langsung (*Direct Sequencing*) untuk memperoleh hasil yang cepat dan akurat, menggunakan *sequenser ABI PRISM 310*. Susunan nukleotida dan asam amino lokus HLA-DRB1 pada 4 kelompok varian tampak pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Varian HLA- DRB1

No	Varian HLA-DRB1	Susunan Nukleotida
1	DRB1*1209(1)	TTC TTC AAT GGG ACG GAG CGG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG AAG GAC TTC CTG GAA CAC AGG CGG GCC GCG GTG GAC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG
2	DRB1*1209(2)	TTT CTC ATG CGA CGG ACG GGT GCG GTT ACT GGA GAG ACA CTT CCA TAA CCA GGA GGA GCT CCT GCG CTT CGA CAG CGA CGT GGG GGA GTT CCG GGC GGT GAC GGA GCT GGG GCG GCC TGT CGC CGA GTC CTG GAA CAG CCA GAA GGA CTT

		CCT GGA AGA CAG GCG CGC CGC GGT GGA CAC CTA TTG CAG ACA CAA CTA CGG GGC TGT GGA GAG CTT CAC AGT GCA GCG
2	DRB1*1209(3)	TTT CTC ATG CGA CGG AAC GGT GCG GTT ACT GGA GAG ACA CTT CCA TAA CCA GGA GGA GCT CCT GCG CTT CGA CAG CGA CGT GGG GGA GTT CCG GGC GGT GAC GGA GCT GGG GCG GCC TGT CGC CGA GTC CTG GAA CAG CCA GAA GGA CTT CCT GGA AGA CAG GCG CGC CGC GGT GTT CAC CTA TTG CAG ACA CAA CTA CGG GGC TGT GGA GAG CTT CAC AGT GCA GCG G
4	DRB1*1209(4)	TTT TTT TCA TGG GAC GGA ACG GTG CGG TTA CTG GAG AGA CAC TTC CAT AAC CAG GAG GAG CTC CTG CGC TTC GAC AGC GAC GTG GGG GAG TTC CGG GCG GTG ACG GAG CTG GGG CGG CCT GTC GCC GAG TCC TGG AAC AGC CAG AAG GAC TTC CTG GAA GAC AGG CGC GCC GCG GTT GTC ACC TAT TGC AGA CAC AAC TAC GGG GCT GTG GAG AGC TTC ACA GTG CAG CGG TTT TTT AGT GCA GCG GAG AGC TTC ACA GTG CAG GCC AAA GCT TCC AAG TGC ACC CCC CCC CCC CCC CCG TGC AGC GG

Analisis selanjutnya dilakukan *submission* untuk mengetahui *nomenclature* HLA-DRB1 pada tiap kelompok sampel berdasar hasil PCR-RFLP pada *European Bioinformatics Institute (EBI)* pada <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>. Analisis bioinformatik menghasilkan tata nama kelompok varian 1 adalah DRB*1209, kelompok varian 2 adalah DRB*1209(1), kelompok varian 3 adalah DRB*1209(2), kelompok varian 4 adalah DRB*1209(3) dan kelompok varian 5 adalah DRB*1209(4).

Pada kelompok kontrol terdapat dua nomenklatur varian HLA-DRB1 yaitu DRB*1209 dengan ketepatan homologi 100% dan DRB*1209(1) dengan ketepatan homologi 99% terhadap DRB*1209. Nomenklatur varian HLA-DRB1 pada kelompok kasus terdiri dari tiga nomenklatur yaitu DRB*1209(2) dengan ketepatan homologi 97%, DRB*1209(3) dengan ketepatan homologi 96% dan DRB*1209(4) dengan ketepatan homologi 72% terhadap DRB*1209..

Kelompok sampel dengan ketepatan kurang dari 100% yaitu varian DRB*1209(1), DRB*1209(2), DRB*1209(3) dan DRB*1209(4)

selanjutnya dilakukan *submission* pada *Gene Bank* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) untuk memperoleh *accession number*. Tata nama untuk varian DRB*1209(1), DRB*1209(2), DRB*1209(3) dan DRB*1209(4) akan diketahui melalui *submission accession number* dari *Gene Bank* pada situs <http://www.anthony.nolan.org.uk/HIG>.

Hasil sekuensing dilakukan *multiple alignment* dengan pembandingan gen HLA-DRB1 dari kelompok kontrol dengan persentase ketepatan homologi tertinggi (100%). Hasil *multiple alignment* tampak di bawah ini.

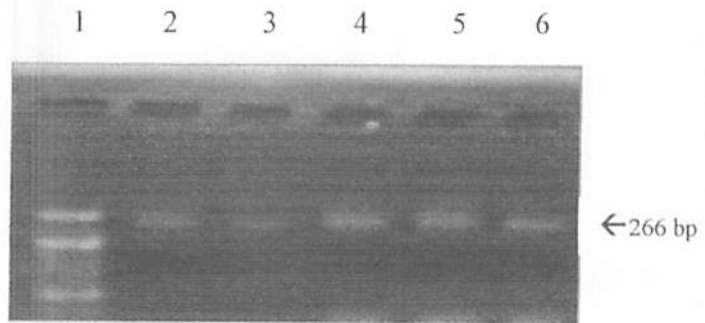
```

15      140      150      160      170      180      190
C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      TTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTTCGGTTACTGGAGAGACACTTCCATAACCAGGAGGAG
C-03  .....
      F F N G T E R V R L L E R H F H N Q E E
20  C-019 ..T..TC.....-AC.....
      F F H G T E R C G Y W R D T S I T R R S
C-12  -.T.CTC...C.....-AC.....
      F L M R R N G A V T G E T L P * P G G
25  C_02  -.T.CTC...C.....-
      F L M R R T G A V T G E T L P * P G G

      200      210      220      230      240      250
30  C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      CTCCTGGCGCTTCGACAGCGGACGTTGGGGGAGTTCGGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCT
C-03  .....
      L L R F D S D V G E F R A V T E L G R P
35  C-019 .....
      S C A S T A T W G S S G R * R S W G G L
C-12  .....
      A P A L R Q R R G G V P G G D G A G A A
40  C_02  .....
      A P A L R Q R R G G V P G G D G A G A A

      260      270      280      290      300      310
45  C-09  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
      GTCGCCGAGTCTTGAACAGCCAGAAGGACTTCTTGAACACAGGCGGGCCGCGGTGGAC
C-03  .....
      V A E S W N S Q K D F L E H R R A A V D
50  C-12  .....
      V A E S W N S Q K D F L E D R R A A V D
      C R R V L E Q P E G L P G R Q A R R G V
C_02  .....
      C R R V L E Q P E G L P G R Q A R R G G
C-019 .....
      S P S P G T A R R T S W K T G A P R L S

```



Gambar 1.

↖