

**Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10  
(*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya  
Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**ABISHA Joses Priyanto  
135090200111027**



**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2017**



**Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10  
(*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya  
Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana sains dalam bidang Kimia

**Oleh:**

**ABISHA Joses Priyanto  
135090200111027**



**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2017**

# LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

## **Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10 (*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas**

Oleh:  
**ABISHA JOSES PRIYANTO**  
**135090200111027**

Setelah diseminarkan di depan Majelis Penguji  
pada tanggal.....  
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh  
gelar Sarjana Sains dalam bidang Kimia

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Arie Srihardyastutie, S.Si., M.Kes  
NIP. 197203262002122001

Dr. Edi Priyo Utomo, MS  
NIP. 195712271986031003

Mengetahui, Ketua  
Jurusan Kimia  
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Masruri, S.Si., M.Si, Ph.D.  
NIP.19731020 2002121 001

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Abisha Joses Priyanto  
NIM : 135090200111027  
Jurusan : Kimia  
Penulis Skripsi Berjudul :

### **Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10 (*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas**

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang tercantum di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, Agustus 2017  
Yang menyatakan

Abisha Joses P.  
135090200111027

# **Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10 (*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas**

## **ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi METTL10 dengan protein yang bertanggung jawab pada regulator apoptosis sehingga dapat menjadi kandidat marker kanker pankreas serta mengetahui profil sifat fisik interaksi antara METTL10 dengan protein target menggunakan analisis *in-silico* dengan metode *Molecular Docking*. Proses analisis *in-silico* dengan metode *Molecular Docking* dilakukan dalam beberapa tahapan yaitu: 1) Optimalisasi struktur Geometri dari METTL10 sebagai ligan, 2) Optimalisasi struktur Geometri dari reseptor METTL10 yang sesuai dengan *pathway* teraktifasi, 3) Proses *Docking* menggunakan *web server docking* berupa Patchdock/Firedock dan pyDOCKweb. Uji hasil penambatan dilakukan dengan memvisualisasikan menggunakan program *docking* berupa *Discovery Studio*, *LigPlot+*, *Chimera*. Hasil penambatan dipengaruhi oleh berbagai energi, yaitu energi bebas Gibbs, Van Der Waals, Desolvasi, Kelektronegatifan, konstanta inhibisi, dan berbagai jenis ikatan yang terbentuk. Dari hasil penelitian, interaksi yang terjadi antara METTL10 adalah dengan EEF1A1 pada residu Asam Glutamat45 milik METTL10 dengan residu Lisin100 milik EEF1A1. R-Glutamat dari METTL10 berinteraksi dengan R-Lisin dari EEF1A1 dikarenakan R-Lisin memiliki halangan sterik yang lebih kecil sehingga Lisin pada EEF1A1 mempunyai probabilitas yang tinggi untuk termetilasi. Didukung dengan nilai ikatan Hidrogen sebesar -0,27 kJ/mol, energi bebas gibbs sebesar -44,580 kal/mol, elektrostatik -40,173, ACE sebesar 11,89, gaya Van Der Waals sebesar 39,228, desolvasi sebesar -8,329 dan nilai  $K_i$  sebesar 0,930 sebagai sifat fisik interaksi. Sehingga EEF1A1 dapat mendukung METTL10 berperan sebagai kandidat marker kanker pankreas.

Kata kunci: METTL10, *in-silico*, *molecular docking*, Lisin, metilasi, energi bebas Gibbs, EEF1A1, kanker pankreas

# ***In-Silico Modeling Analysis of METTL10 (Methyltransferase Like Protein 10) Interaction with Its Receptor As A Pancreatic Cancer Marker Candidate***

## **ABSTRACT**

This research was conducted with purpose to determine the interactions that occur between METTL10 (*Methyltransferase Like Protein 10*) to its receptor that responsible in apoptotic regulator so that it can be decided to be a candidate for pancreatic cancer marker and to know the physical properties of interaction between METTL10 and protein target using in-silico modelling analysis by Molecular Docking method. The analysis process of in-silico using methods Molecular Docking carried out in several main stages: 1) Optimizing the geometry structure of METTL10 as ligand, 2) Optimizing the geometry structure of METTL10 receptors corresponding to the activated pathway, 3) A web server docking process using a docking form Parchdock/Firedock and pyDOCKweb. The results performed by visualizing using a docking program such as *Discovery Studio*, *LigPlot<sup>+</sup>*, *Chimera*. The Results are influenced by a variety of energy, namely the Gibbs free energy, Van Der Waals, desolvation, electronegativity, inhibition constants, and various types of bonds that are formed. As a result showed that METTL10 more interacted to EEF1A1 receptor on METTL10's Glutamate acid45 residue with EEF1A1's Lysin100 residue. R-Glutamate from METTL10 interacts with R-Lysin from EEF1A1 because R-Lysin has a smaller steric hindrance so that Lysin in EEF1A1 has a high probability for methylation. Supported by Hydrogen bond value of -0.27 kJ / mol, gibbs-free energy of -44.580 cal / mol, electrostatic of -40.173, ACE of 11.89, Van Der Waals force of 39.222, desolvation of -8.329 and Ki value of 0.930 as the physical nature of the interaction. So EEF1A1 can support METTL10 as a pancreatic cancer marker candidate.

Keywords: METTL10, *Methyltransferase*, *in-silico*, *molecular docking*, Lysin, Methylation, Gibbs free energy, EEF1A1, pancreatic cancer

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan kasih-Nya sehingga skripsi yang berjudul **Analisis Pemodelan *In-Silico* Interaksi METTL10 (*Methyltransferase Like Protein 10*) dengan Reseptornya Sebagai Kandidat Marker Kanker Pankreas** dapat tersusun dan terselesaikan dengan baik. Penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Ucapan terimakasih ditujukan kepada:

1. Dr. Arie Srihardyastutie, S.Si., M.Kes selaku pembimbing I dan Dr. Edi Priyo Utomo, MS selaku Pembimbing II yang telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan perhatian yang diberikan selama penyusunan skripsi ini.
2. Ellya Indahyanti, S.Si.,M.Eng selaku penasehat akademik yang telah memberikan semangat, dukungan dan masukan.
3. Dr. Sasangka Prasetyawan, MS selaku dosen penguji seminar proposal dan kemajuan yang telah memberikan saran.
4. Masruri, S.Si, M.Si, Ph.D, selaku Ketua Jurusan Kimia dan segenap staf pengajar Jurusan Kimia atas semua bimbingan, bantuan dan ilmu yang telah diberikan.
5. Kedua orang tua penulis serta segenap keluarga besar atas segala dukungan dan doa yang diberikan dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Hannah Lelitya de Fretes, Felix Pratama Suhandinata, dan Joshua Lukito selaku sahabat yang selalu memberi semangat, saran, hiburan, dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Jordy B.T. Silalahi, teman-teman PMK Philadelphia, teman-teman Kimia 2013 serta seluruh instansi yang telah memberi dukungan doa selama preoses penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan dan penyempurnaan sehingga dapat bermanfaat bagi pihak yang membaca.

Malang, Agustus 2017

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI</b>	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b>	iii
<b>ABSTRAK</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>KATA PENGANTAR</b>	vi
<b>DAFTAR ISI</b>	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	ix
<b>DAFTAR TABEL</b>	x
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xi
<b>DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG</b>	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	2
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	4
2.1 Pankreas	4
2.2 Kanker Pankreas	5
2.3 Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2	6
2.4 Marker	7
2.5 METTL10	8
2.6 TEF1 dan TEF2	8
2.7 SRP9	9
2.8 METTL20	9
2.9 METTL21A	10
2.10 METTL21D	11
2.11 ZNF468	11
2.12 DMAP1	11
2.13 METTL7B	12
2.14 EEF1A1	13
2.15 TREX1	13
2.16 TREX2	14
2.17 NIP7	15

2.18 Faktor-faktor Pengaruh Interaksi Antara Ligan dengan Reseptor Makromolekul	15
2.19 Protein Data Bank	19
2.20 <i>Molecular Docking</i>	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	21
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.2 Alat dan Bahan	21
3.3 Tahapan Penelitian	21
3.4 Prosedur Penelitian	22
3.4.1 Penentuan <i>pathway</i> dari METTL10	22
3.4.2 Preparasi Protein METTL10	22
3.4.3 Preparasi protein reseptor	22
3.4.4 Optimasi geometri dan minimisasi energi METTL-10 dan seluruh reseptor yang berbentuk protein	23
3.5 <i>Molecular Docking</i> : METTL-10 dengan reseptor-reseptornya	23
3.6 Analisis <i>Molecular Docking</i>	23
3.6.1 Analisis Energi Bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ )	24
3.6.1 Kontak Residu dan Ikatan Hidrogen	24
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	25
4.1 Analisis <i>In-Silico</i> menggunakan METTL10 sebagai ligan	25
4.2 Penentuan Interaksi METTL10 dengan Reseptornya	26
4.3 Penggolongan Reseptor METTL10 sebagai Kandidat Marker	27
4.4 Probabilitas Interaksi METTL10 dengan reseptornya	32
4.5 Hasil <i>docking</i> METTL10 dengan EEF1A1	35
4.6 Interaksi METTL10 dengan EEF1A1	38
<b>BAB V PENUTUP</b>	42
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	43
<b>LAMPIRAN</b>	49

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b>	Bagian-bagian dari Pankreas	4
<b>Gambar 4.1</b>	Urutan Asam Amino dari METTL10	25
<b>Gambar 4.2</b>	Struktur 3D METTL10	25
<b>Gambar 4.3</b>	<i>Pathway</i> METTL10 Versi 10.5	26
<b>Gambar 4.4</b>	<i>Pathway</i> METTL10 Versi 10.4	27
<b>Gambar 4.5</b>	Sekuens Asam Amino RRF1A1 yang tertambatkan pada nomor 100 (Lisin, K)	35
<b>Gambar 4.6</b>	Sekuens Asam Amino METTL10 yang tertambatkan pada nomor 45 (Asam Glutamat, E)	35
<b>Gambar 4.7</b>	Hasil <i>docking</i> antara METTL10 dengan EEF1A1	36
<b>Gambar 4.8</b>	Interaksi yang terjadi antara residu Asam Glutamat45 (METTL10) dengan Lisin100 (EEF1A1)	36
<b>Gambar 4.9</b>	Interaksi Molekuler antara residu Asam Glutamat45 dengan residu Lisin100 (METTL10-EEF1A1)	38
<b>Gambar 4.10</b>	Struktur Asam Glutamat	39
<b>Gambar 4.11</b>	Struktur Lisin	40

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1</b> Tabulasi Penggolongan Peranan Protein Reseptor pada Kanker	28
<b>Tabel 4.2</b> Tabulasi Hasil <i>Docking</i>	32
<b>Tabel 4.3</b> Tabulasi Data Penyimpangan RMSD Protein Reseptor	33
<b>Tabel 4.4</b> Tabulasi Nilai Energi bebas EEF1A1 dan METTL10	37

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b> Diagram alir Penelitian	49
<b>Lampiran 2</b> Perhitungan Konstanta Inhibisi (Ki)	50
<b>Lampiran 3</b> Sekuens Protein METTL10 (UniProt ID: Q5JPI9)	53
<b>Lampiran 4</b> Sekuens Protein SRP9 (UniProt ID: P49458)	53
<b>Lampiran 5</b> Sekuens Protein METTL20 (UniProt ID: Q8IXQ9)	53
<b>Lampiran 6</b> Sekuens Protein METTL21A (UniProt ID: Q8WXB1)	54
<b>Lampiran 7</b> Sekuens Protein METTL21D (UniProt ID: Q9H867)	54
<b>Lampiran 8</b> Sekuens Protein ZNF468 (UniProt ID: Q5VIY5)	54
<b>Lampiran 9</b> Sekuens Protein DMAP1 (UniProt ID: Q9NPF5)	55
<b>Lampiran 10</b> Sekuens Protein METTL7B (UniProt ID: Q6UX53)	55
<b>Lampiran 11</b> Sekuens Protein EEF1A1 (UniProt ID: P68104)	56
<b>Lampiran 12</b> Sekuens Protein TREX1 (UniProt ID: Q9NSU2)	56
<b>Lampiran 13</b> Sekuens Protein TREX2 (dengan UniProt ID: Q9BQ50)	57
<b>Lampiran 14</b> Sekuens Protein (UniProt ID: Q9Y221)	57
<b>Lampiran 15</b> Intrepetasi Huruf pada sekuens Asam Amino	58

## DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG

<b>Simbol/singkatan</b>	<b>Keterangan</b>
METTL10	Methyltransferase Like Protein 10
EEF1A1	Eukaryotic Elongation Factor 1 Alpha 1
SRP9	Signal Recognition Protein 9 kDa
METTL21A	Methyltaransferase Like Protein 21A
METTL21D	Methyltransferase Like Protein 21D
ZNF468	Zinc Finger Protein 468
DMAP1	DNA Methyltransferase 1- associated Protein
METTL7B	Methyltransferase Like Protein 7B
NIP7	Nucleolar Pre-RNA Processing Protein
TREX1	Three-prime repair exonuclease 1
TREX2	Three-prime repair exonuclease 2
HSP	Heat Shock Protein
VCP	Valosin Containing Protein
Å	Amstrong
kDa	Kilo Dalton
$\Delta G^0$	Energi Bebas Gibbs
Ki	Kosntanta Inhibisi
RMSD	Root Mean Square Deviation
VDW	Van Der Waals
ACE	Atomic Contact Energy
HB	Hydrogen Bonding
L/mol	Liter per molekul
kal/mol	Kalori per molekul
kJ/mol	Kilo Joule per molekul
PDB	Protein Data Bank
RSCB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics