

**Studi In-Silico Perbandingan Reaksi Metilasi pada Protein  
DMP1 dan Gen *DMP1* Menggunakan Katalis METTL10**

**SKRIPSI**

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

Oleh:  
**GRACE ARITONANG**  
**145090207111018**



**JURUSAN KIMIA**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**  
**MALANG**  
**2018**

## Studi In-Silico Perbandingan Reaksi Metilasi pada Protein DMAP1 dan Gen *DMAP1* Menggunakan Katalis METTL10

### ABSTRAK

Penelitian mengenai perbandingan reaksi metilasi pada protein DMAP1 dan gen *DMAP1* menggunakan katalis METTL10 bertujuan untuk melihat peluang serta pengaruh dari terjadinya reaksi metilasi antara protein DMAP1 dan gen *DMAP1*. Penelitian dilakukan dengan metode docking melalui AutoDock dan SwarmDock. Jarak antara ligan dengan reseptor dapat dilihat melalui Discovery Studio. Data yang didapatkan dari penelitian ini adalah energi ikatan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), entropi ( $\Delta S$ ), dan jarak interaksi ligan. Nilai  $\Delta G$  yang didapatkan pada reaksi metilasi protein DMAP1 dan reaksi metilasi gen *DMAP1* masing-masing sebesar  $-1,26$  kcal/mol dan  $-0,63$  kcal/mol sehingga reaksi bersifat spontan. Konstanta inhibisi terkecil yang didapatkan pada reaksi metilasi protein DMAP1 dan reaksi metilasi gen *DMAP1* masing-masing sebesar  $7,73$  mM dan  $51,83$   $\mu$ M. Nilai  $\Delta S$  yang dihasilkan pada reaksi metilasi protein DMAP1 dan reaksi metilasi gen *DMAP1* membuktikan bahwa reaksi berlangsung secara kesetimbangan. Jarak yang dihasilkan pada interaksi AdoHcy dengan  $Fe_4S_4$  tidak lebih dari  $4\text{\AA}$ , sedangkan jarak yang dihasilkan pada interaksi AdoMet dengan  $Fe_4S_4$  lebih dari  $4\text{\AA}$ . Reaksi metilasi lebih cenderung terjadi pada tingkat protein. Reaksi metilasi pada protein DMAP1 diduga akan menyebabkan fungsi protein DMAP1 sebagai suppressor tumor menjadi tidak aktif.

**Kata Kunci:** In-silico, metilasi, protein DMAP1, gen *DMAP1*

## In-Silico Study about Comparison of Methylation on DMAP1 Protein and *DMAP1* Genes Using METTL10 Catalysts

### ABSTRACT

Research on the comparison of methylation on DMAP1 protein and *DMAP1* genes using METTL10 catalysts aims to see opportunity and the effects of the methylation reactions between DMAP1 protein and *DMAP1* genes. The research was conducted by docking with AutoDock and SwarmDock. The distance between ligand and receptors can be viewed using Discovery Studio. Obtained data from this research are bond energy ( $\Delta G$ ), inhibition constant ( $K_i$ ), entropy ( $\Delta S$ ), and ligand interaction distance ( $R$ ). The value of  $\Delta G$  in the DMAP1 protein methylation reaction and *DMAP1* genes methylation reaction were respectively of -1.26 kcal/mol and -0.63 kcal/mol so the reaction was spontaneous. The smallest inhibition constants obtained in the DMAP1 protein methylation reaction and the *DMAP1* gene methylation reactions were 7.73 mM and 51.83  $\mu$ M respectively. The  $\Delta S$  value generated in the methylated reaction of DMAP1 protein and the methylated reaction of *DMAP1* gene proves that the reaction in equilibrium. The distance generated in the AdoHcy interaction with  $Fe_4S_4$  is not more than 4Å, while the distance generated in the AdoMet interaction with  $Fe_4S_4$  is more than 4Å. Methylation reactions are more likely to occur at the protein level. The methylation reaction in DMAP1 protein is suspected to cause the function of DMAP1 protein as tumor suppressor to be inactive.

**Keywords:** In-silico, methylation, DMAP1 protein, *DMAP1* gene

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan penyertaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Studi In-Silico Perbandingan Reaksi Metilasi pada Protein DMAP1 dan Gen DMAP1 Menggunakan Katalis METTL10**. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang turut membantu, mendukung, serta mendoakan penulis dalam penyelesaian skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. Arie Srihardyastutie S.Si., M.Kes., selaku Dosen Pembimbing I yang dengan sabar membimbing penulis, memberikan saran, dukungan, serta doa selama penyusunan skripsi ini.
2. Dr. Edi Priyo Utomo, MS, selaku pembimbing II yang dengan sabar membimbing penulis, memberikan arahan, dukungan, serta doa selama penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Ir. Chanif Mahdi, MS, selaku Dosen Penguji Seminar Proposal dan Seminar Kemajuan yang telah memberikan saran dan arahan terhadap penulisan skripsi ini.
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. Orang tua penulis (S. Aritonang dan Ida R. Siagian), adik penulis (Alice, Stephany, dan Stephano) dan keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, serta doa untuk kelancaran penyusunan skripsi.
6. Yokshan Tanak yang telah memberikan semangat, bantuan, dukungan, serta doa untuk kelancaran penyusunan skripsi.
7. Teman-teman UAKK, PMK Philadelphia, serta teman-teman Kimia angkatan 2014 yang telah memberikan semangat dan doa selama pelaksanaan skripsi.

Penulis menyadari masih banyak hal yang kurang dalam penyusunan skripsi ini, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dalam penulisan selanjutnya.

Malang, Juli 2018

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 GRAFIK</b>	x
<b>DAFTAR TABEL</b>	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xii
<b>DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG</b>	xv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Regulasi Protein	5
2.2 Prolifersi Sel	5
2.3 Asam Amino	5
2.4 Protein	8
2.5 Gen	10
2.6 Metilasi Protein	11
2.7 Metilasi DNA	11
2.8 Donor dan Akseptor Elektron Purin, Pirimidin, dan Asam Amino Aromatik	11
2.9 DMAP1	12
2.10 METTL10	13
2.11 S-Adenosyl-L-Methionine	13
2.12 Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	14
2.13 Molekuler Docking	14
2.14 AutoDock	15
2.15 SwarmDock	15
2.16 Interaksi Protein-Protein	16



<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	17
3.2 Bahan Penelitian	17
3.3 Alat Penelitian	17
3.4 Tahap Penelitian	17
3.5 Prosedur Kerja	18
3.5.1 Penentuan Sekuense Protein DMAP1, Sekuense METTL10, Struktur Model AdoMet, Struktur Model AdoHcy, Struktur model Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> , Struktur Model Empat Basa Nitrogen (Termetilasi dan Tidak Termetilasi)	18
3.5.2 Preparasi Protein DMAP1 dan METTL10	19
3.5.3 Perlakuan Metode Docking Protein dengan AutoDock dan SwarmDock	19
3.5.4 Perlakuan Metode Docking Gen <i>DMAP1</i> dengan AutoDock	19
3.5.5 Analisis Jarak Antar Atom Fe dengan Hidrogen (Metil)	20
3.5.6 Analisis Hasil Docking	20
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Preparasi Protein DMAP1 dan METTL10	21
4.2 Penambahan Ligan ke dalam Reseptor pada Protein DMAP1 dan Gen <i>DMAP1</i>	22
4.3 Analisis Hasil Docking Protein DMAP1	23
4.4 Analisis Hasil Docking Gen <i>DMAP1</i>	27
4.5 Jarak Interaksi Antar Atom Fe dengan Hidrogen (Metil)	33
4.6 Perbandingan Metilasi Protein DMAP1 dan Metilasi Gen <i>DMAP1</i>	33
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan	35
5.2 Saran	35
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	37
<b>LAMPIRAN</b>	41



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada masa ini, para ahli kimia medis yang terlibat dalam perancangan ligan baru untuk beberapa sasaran makromolekul memiliki pengetahuan yang luas mengenai tempat pengikatan topologi pada tingkat molekuler. Pemodelan molekuler telah menjadi bagian yang tidak terpisahkan dari penemuan dan pengembangan obat berdasarkan berbagai macam contoh keberhasilan pengerjaan tercatat menggunakan metode komputasi sehingga dapat menjawab inti pertanyaan dalam bidang desain molekuler. Hal tersebut dapat diberi contoh seperti desain teknik dasar struktur, termasuk docking molekul kecil dan *scoring*. Desain teknik dasar struktur ini dapat menyediakan struktural dan informasi energi dari ikatan ligan-protein, sehingga mengarahkan desain kandidat molekul yang lebih kuat. Penggunaan teknologi *in silico* yang dilakukan secara rutin dapat memungkinkan para ahli kimia medis dalam memahami latar belakang yang diperlukan dalam kimia komputasi dan pengetahuan tentang menangani tata cara kompleks yang mendasar [7].

Penelitian mengenai metilasi protein menjadi sangat diminati dalam bidang keilmuan pada saat ini. Peneliti mulai mempelajari metilasi protein pada tahun 1960an. Selanjutnya pada awal tahun 1980, peneliti telah mengetahui bahwa lisin, arginin, histidin, dan asam amino dikarboksilat merupakan *Post-translation Modifications* (PTMs). Metiltransferase bertanggung jawab pada transfer selektif dari gugus metil ke molekul target. Ketersediaan teknik biologi molekuler dimulai pada pertengahan tahun 1990an dan semakin memperjelas bahwa metilasi protein terlibat dalam banyak fungsi penting, seperti regulasi gen dan transduksi sinyal [13].

Adrian Bird, Frank Grossveld, Robin Holliday, dan A. D. Riggs [6] melaporkan korelasi antara kekurangan dari metilasi DNA dan aktivitas gen dimulai pada pertengahan tahun 1970an. Selanjutnya pada tahun 1975, Holliday dan Riggs mengusulkan hipotesis mengenai DNA yang kemungkinan berperan dalam regulasi ekspresi gen. Penelitian kemudian berlanjut pada tahun 1970an dan dilakukan oleh Howard Cedar dan Aharon Razin. Cedar dan Razin meneliti tentang metilasi DNA dalam konteks regulasi gen dalam eukariot,

yang sebelumnya telah mengerjakan penelitian mengenai metilasi DNA dalam bakteri untuk larangan sistem modifikasi sehingga DNA phage dapat terpotong secara spesifik. Penelitian yang dilakukan memberi bukti jelas adanya pola metilasi, dan pola tersebut dipertahankan dari generasi ke generasi sel [6].

METTL10 adalah suatu enzim yang bekerja untuk melakukan proses metilasi [23]. Menurut hasil penelitian Priyanto [19], METTL10 dapat bereaksi dengan sebelas reseptor berbeda dan salah satunya adalah DMAP1. Hasil analisis docking dari DMAP1 dapat memungkinkan bahwa DMAP1 dapat berperan menjadi reseptor marker kanker pankreas. DMAP1 berfungsi sebagai *suppressor* kanker hingga perbaikan DNA [19]. DMAP1 memiliki sekuense gen dan sekuense protein. Jika gen *DMAP1* aktif, maka gen tersebut akan mensintesis protein DMAP1 sehingga protein DMAP1 menjadi aktif. Protein yang aktif akan membuat DMAP1 menjadi fungsional. Namun, apabila DMAP1 mengalami suatu reaksi metilasi, maka fungsi DMAP1 sebagai *suppressor* menjadi tidak aktif dan menyebabkan sel menjadi terploriferasi.

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian berlanjut mengenai metilasi protein dan metilasi gen. Penelitian akan dilakukan menggunakan protein DMAP1 yang akan dimetilasi sekuense protein dan sekuense gennya. Metode penelitian yang dilakukan adalah dengan cara *in silico* sehingga dapat terlihat interaksi yang terjadi pada protein saat dilakukan penambahan gugus metil ke dalam sekuense protein dan sekuense gen *DMAP1*, kemudian dikatalis dengan METTL0. Hasil yang didapatkan pada interaksi protein dan interaksi gen berupa model interaksi ikatan serta energi. Energi interaksi antara protein maupun gen *DMAP1* yang mengalami reaksi metilasi dengan katalis METTL10 diharapkan dapat menjelaskan kaitan reaksi metilasi dengan fungsi gen maupun protein DMAP1 sebagai *suppressor* yang terlibat dalam proliferasi sel.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah peluang proses metilasi gen *DMAP1* dan protein DMAP1 pada keadaan ideal?

2. Bagaimana pengaruh dari reaksi metilasi yang terjadi pada protein DMAP1 dan gen *DMAP1* dengan menggunakan katalis METTL10 secara *in silico* pada keadaan ideal?
3. Bagaimanakah kaitan reaksi metilasi dengan fungsi gen *DMAP1* maupun protein DMAP1 sebagai *suppressor* yang terlibat dalam proliferasi sel?

### 1.3 Batasan Masalah

1. Interaksi antara ligan dengan reseptor.
2. Analisis hasil docking terbaik antara sekuense protein DMAP1 dengan sekuense gen *DMAP1* menggunakan METTL10 berdasarkan energi ikatan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), entropi ( $S$ ), dan jarak antar atom ( $R$ ).
3. Hasil-hasil perhitungan dilakukan pada kondisi ideal ( $T = 25^\circ\text{C}$ ,  $P = 1 \text{ atm}$ , dan  $V = 22,4 \text{ L}$ ).

### 1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui proses metilasi yang terjadi pada protein DMAP1 dan gen *DMAP1* pada keadaan ideal.
2. Mengetahui pengaruh reaksi metilasi pada protein DMAP1 dan gen *DMAP1* dengan menggunakan katalis METTL10 secara *in silico* pada keadaan ideal.
3. Mengetahui kaitan reaksi metilasi dengan fungsi gen *DMAP1* maupun protein DMAP1 sebagai *suppressor* yang terlibat dalam proliferasi sel.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang ingin didapatkan dari penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan ikatan antara reaksi metilasi yang terjadi pada tingkat protein maupun gen *DMAP1* dengan perubahan fungsinya, sehingga akan dapat memperkuat dugaan bahwa over ekspresi METTL10 pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan marker awal terjadinya kanker pankreas.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Regulasi Protein

Protein memiliki fungsi kritis yang dapat dilihat melalui aktivitas protein sebagai enzim sehingga diperlukan dalam mengkatalis hampir semua reaksi biologis. Sebagian besar enzim dikendalikan oleh perubahan konformasi yang terdapat dalam protein sehingga aktivitas katalitiknya dapat berubah. Aktivitas regulasi enzim berperan sebagai pengatur perilaku sel yang dilakukan dalam bagian tingkatan ekspresi gen dalam menentukan jumlah enzim (protein) yang disintesis oleh sel. Kelanjutan dari tingkat kontrol diperoleh dari regulasi fungsi protein yang memperbolehkan sel untuk beregulasi tidak hanya dengan jumlah tetapi juga dengan aktivitas konstituen proteinnya. Regulasi aktivitas protein terlibat dalam transkripsi dan translasi [3].

### 2.2 Proliferasi Sel

Proliferasi sel merupakan suatu kemampuan sel dalam memproduksi dirinya sendiri dengan cara bertumbuh kemudian terbagi menjadi dua salinan yang sama. Faktor pertumbuhan menggunakan jangkauan dari *pathway* sinyal faktor pertumbuhan untuk mengaktifkan sel sehingga siklus sel dapat dimasuki. Proliferasi dalam banyak kasus dimediasi oleh faktor pertumbuhan yang dioperasikan di dalam lingkungan yang sangat terbatas sehingga hanya sel-sel terdekat yang diarahkan untuk bertumbuh. Sel proliferasi yang tidak terkendali merupakan pertanda dari penyakit kanker. Kanker dapat dianggap sebagai suatu penyakit selular dan genetik yang disebabkan oleh mutasi DNA yang dialami oleh satu sel sebagai komponen dasar gen. Kerusakan genetik yang terjadi pada sel-sel menyebabkan sel tidak peka terhadap mekanisme regulasi siklus sel normal sehingga terjadi proliferasi tanpa kontrol. Banyak *suppressor* tumor berfungsi sebagai regulator negatif dari pertumbuhan faktor mediasi sinyal *pathway* [2,11].

### 2.3 Asam Amino

Asam amino tersusun atas asam amino, gugus karboksil, atom Hidrogen, dan gugus R yang terikat pada sebuah atom C atau dikenal

sebagai karbon  $\alpha$ . Gugus R merupakan suatu rantai cabang sebagai pembeda antara satu asam amino dengan asam amino lainnya [28]. Asam amino mempunyai gugus asam (COOH) dan basa (NH<sub>2</sub>) sehingga menyebabkan asam amino dapat bereaksi dengan asam atau basa (amfoter). Jika asam amino berada dalam larutan asam, maka asam amino tersebut akan bermuatan positif, dan akan bermuatan negatif apabila berada dalam larutan basa. Medan listrik yang tidak mempengaruhi konsentrasi ion Hidrogen (pH) dapat disebut sebagai titik isoelektrik asam amino. pH titik isoelektrik pada setiap asam amino bergantung pada struktur molekulnya masing-masing, sehingga dapat dilihat dalam bentuk tabel sebagai berikut [24]:

**Tabel 2.1 Tabulasi Asam Amino Standar dan Titik Isoelektrik [4]**

Nama	Simbol	Struktur	Gugus Fungsi pada Rantai Samping	Titik Isoelektrik
Glisina	Gly	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	Tidak Ada	6,0
Alanina	Ala	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Gugus Alkil	6,0
*Valina	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{H} \end{array}$	Gugus Alkil	6,0
*Leusina	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Gugus Alkil	6,0
*Isoleusina	Ile	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Gugus Alkil	6,0

*Fenilalanina	Phe	$  \begin{array}{c}  \text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $	Gugus Aromatik	5,5
Prolina	Pro	$  \begin{array}{c}  \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \\    \quad   \\  \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\    \\  \text{C} \\    \\  \text{H}_2  \end{array}  $	Struktur Siklik	6,3
Serina	Ser	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{OH}  \end{array}  $	Gugus Hidroksil	5,7
*Treonina	Thr	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{OH}  \end{array}  $	Gugus Hidroksil	5,6
Tirosina	Tyr	$  \begin{array}{c}  \text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{CH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}  \end{array}  $	Gugus Fenolik	5,7
Sisteina	Cys	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{SH}  \end{array}  $	Tiol	5,0
Metionina	Met	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_2  \end{array}  $	Sulfida	5,7
Asparagina	Asn	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\     \\  \text{O}  \end{array}  $	Amida	5,4
Glutamina	Glu	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\    \\  \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\    \quad    \\  \text{H}_2 \quad \text{O}  \end{array}  $	Amida	5,7

*Triptofan	Trp	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \\   \\ \text{Indol} \end{array}$	Indol	5,9
Asam Glutamat	Glu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\   \quad   \\ \text{H}_2 \quad \text{O} \end{array}$	Asam Karboksilat	3,2
*Lisina	Lys	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \quad   \quad   \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$	Gugus Amino	9,7
*Arginina	Arg	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \\   \quad   \quad   \quad    \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H} \quad \text{NH} \end{array}$	Gugus Guanidin	10,8
*Histidina	His	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{Imidazol} \end{array}$	Cincin Imidazol	7,6

## 2.4 Protein

Protein adalah suatu makromolekul yang terdiri dari satu atau lebih ikatan polipeptida. Setiap polipeptida terdiri atas rantai asam amino yang terikat bersama dengan ikatan peptida (amida). Urutan asam amino yang tepat ditentukan oleh koding gen untuk polipeptida spesifik. Protein memiliki peranan penting dalam reaksi-reaksi fisiologis, misalnya sebagai biokatalisator, menjadi bagian dalam sistem pengaturan ekspresi genetik, dan komponen penyusun sel. Konformasi dari protein bergantung pada urutan asam amino dari polipeptida. Struktur dari protein dapat dideskripsikan ke dalam 4 jenis tingkatan yang berbeda, antara lain [27,29]:

1. Struktur Primer

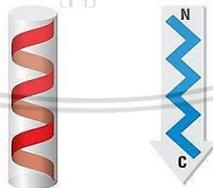
Struktur primer protein merupakan urutan asam amino berbeda di dalam protein yang secara langsung ditentukan oleh urutan nukleotida dalam gen yang menyandinya [18]. Menurut Yuwono [29], “struktur primer menyatakan susunan linear asam-asam amino sepanjang rantai polipeptida”.



**Gambar 2.1. Urutan Asam Amino dari Protein (Struktur Primer) [18]**

2. Struktur Sekunder

Struktur sekunder protein merupakan pola ketetapan secara berulang dari residu asam amino yang berdekatan dan sering kali lebih relatif bersebelahan pada urutan pendek di dalam *backbone* protein [27]. Struktur sekunder dari rantai polipeptida dapat berupa  $\alpha$ -*helix* dan  $\beta$ -*sheets* yang terbentuk melalui interaksi ketetapan ikatan Hidrogen antara gugus N-H dan C=O di dalam bagian dari asam amino pada *backbone* polipeptida [18].



**Gambar 2.2. Pola Ketetapan Berulang Ikatan Hidrogen Konformasi *Backbone* (Struktur Sekunder),  $\alpha$ -*helix* (Merah);  $\beta$ -*sheets* (Biru) [18]**

3. Struktur Tersier

Struktur tersier protein merupakan penataan 3 dimensi dari semua atom yang berkontribusi dengan polipeptida. Keseluruhan struktur 3 dimensi dari rantai polipeptida, yang biasanya berisi

beberapa peregang struktur sekunder terganggu oleh daerah yang kurang tersusun seperti *bends/loops* [27]. Pembentukan globular protein menyebabkan  $\alpha$ -*helix*, atau  $\beta$ -*sheets*, atau keduanya, maupun *loop* dan ikatan yang tidak mempunyai struktur sekunder [18].



**Gambar 2.3. Pembentukan Lipatan Protein (Struktur Tersier) [18]**

#### 4. Struktur Kuartener

Struktur kuartener protein adalah penataan ruang subunit polipeptida di dalam susunan protein dari dua atau lebih polipeptida secara menyeluruh [27].



**Gambar 2.4. Pengaturan Relatif dari Dua atau Lebih Rantai Polipeptida Individual (Struktur Kuartener) [18]**

## 2.5 Gen

Gen merupakan komponen penyusun DNA. DNA adalah molekul polimer yang terdiri dari subunit-subunit kecil (monomer) yang dirangkai untuk membentuk rantai linear berukuran sangat panjang. DNA memiliki 4 monomer yang berbeda, antara lain basa

purin seperti Adenin (A) dan Guanin (G), serta basa pirimidin seperti Timin (T) dan Sitosin (S). Gen memiliki kemampuan dalam merangkai urutan asam amino secara tepat pada setiap ribuan protein-protein yang dibutuhkan oleh sel. Pesan yang terdapat dalam setiap gen terdiri dari kode-kode untuk asam amino di dalam produk gen protein. Pesan tersebut tertulis secara tepat sehingga dapat digunakan untuk urutan asam amino yang harus dihubungkan satu sama lain dalam pembuatan protein [26].

## 2.6 Metilasi Protein

Menurut Linse [13], “metilasi protein merupakan salah satu jenis modifikasi PTMs (*Post-Translational Modifications*) secara reversibel yang memiliki peran penting dalam berbagai proses seluler, seperti aktivitas transkripsi dan perbaikan DNA”. PTMs protein erat kaitannya dengan proses biokimia protein setelah translasi. Salah satu contoh reaksi seperti transfer gugus metil dari S-adenosilmetionin ke gugus akseptor pada protein substrat merupakan reaksi yang terlibat oleh metilasi protein. Macam-macam protein yang dapat dimetilasi antara lain lisin, arginin, histidin, atau residu karboksil [25].

## 2.7 Metilasi DNA

Menurut Robertson, Metilasi DNA adalah “tanda pewarisan epigenetik yang melibatkan transfer kovalen dari gugus metil ke posisi C5 pada cincin Sitosin DNA dengan DNA Metiltransferase (DNMTs)”. Metilasi DNA berperan dalam sejumlah proses penunjuk, seperti pencetakan genomik, inaktivasi X-kromosom, dan penekanan unsur transkripsi berulang. Pada saat metilasi DNA mengalami disregulasi, maka metilasi DNA dapat berkontribusi pada penyakit, seperti kanker. Kerusakan pada metilasi DNA sangat erat kaitannya dengan penyakit kanker, walaupun tidak ada mutasi pada DNMT yang teridentifikasi penyebabnya berhubungan dengan perkembangan tumor [22].

## 2.8 Donor dan Akseptor Elektron Purin, Pirimidin, dan Asam Amino Aromatik

Pada penelitian mengenai purin, hasil menunjukkan bahwa Adenin, Guanin hypoxanthine, dan Xanthine seharusnya menjadi

pendonor elektron yang cukup baik namun purin-purin ini hanya memiliki sifat akseptor elektron yang sangat terbatas. Pendonor elektron terbaik dari semua basa purin ini adalah Guanin. Namun ada cara sederhana untuk meningkatkan sifat pendonor elektron dari purin, yaitu dengan N-metilasi. Sejauh mana metilasi tersebut meningkatkan sifat-sifatnya tergantung pada senyawa (untuk senyawa yang diberikan) pada posisi gugus alkil. Dengan demikian N-metilasi seharusnya hanya menghasilkan peningkatan yang sangat kecil dalam sifat-sifat donor-elektron dari Guanin. Kemudian untuk penelitian mengenai pirimidin, keempat pirimidin mendasar yang masuk ke dalam bagian asam nukleat-urasil, Timin, Sitosin, dan 5-metilsitosin, seharusnya hanya sebagai pendonor moderat dan akseptor moderat. Khususnya, mereka seharusnya menjadi pendonor yang lebih lemah daripada purin dasar. Pada penelitian asam amino aromatik, keempat asam amino aromatik utama yang masuk ke dalam bagian protein, seperti Fenilalanine, Tirosin, Histidin, dan Tryptophan, juga harus menjadi pendonor elektron  $\pi$  yang lumayan baik dan akseptor elektron yang agak lemah. Namun demikian, di antara molekul-molekul ini, Tryptophan adalah salah satu yang sejauh ini yang seharusnya menjadi donor  $\pi$  elektron terbaik. Hasil ini sesuai dengan temuan eksperimental Isenberg dan Szent-GyÖrgyi, yang menunjukkan bahwa, dari empat asam amino ini, Tryptophan adalah satu-satunya yang membentuk kompleks transfer elektron dengan riboflavin [20].

## 2.9 DMAP1

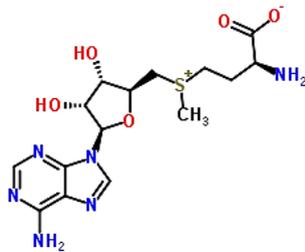
Pada awalnya, *DNA Methyltransferase 1-Associated Protein 1* (DMAP1) diidentifikasi sebagai protein yang terkait dengan domain N-terminal DNMT1. DMAP1 dibuktikan dapat digunakan sebagai *co-repressor* pada proses transkripsi melalui interaksi dengan histon deasetilasi 2. Menurut Penicut dan Behrens [17], “DMAP1 secara biokimia diidentifikasi sebagai komponen dari TIP60-p400 kompleks histon asetiltransferase”. DMAP1 merupakan suatu aktivator kuat pada metilasi *in vitro* DNMT1 sehingga disarankan sebagai *co-repressor* dalam mendukung perbaikan serta aksi *de novo* pada DNMT1 [15,17]. Sekuense dari DMAP1 dapat dilihat pada **Lampiran B.1.**

## 2.10 METTL10

*Methyltransferase Like-10* (METTL10) adalah enzim pengkatalis reaksi metilasi pada substrat *S-adenosyl-L-methionine* (AdoMet) yang dapat menghasilkan produk *S-adenosyl-L-homocysteine* (AdoHcy) serta produk-produk biomolekul termetilasi, seperti asam nukleat, protein, lipid, dan molekul kecil lainnya. Reaksi metilasi yang disebutkan dapat terjadi pada DNA serta protein. *Guanidinoacetate* hasil sintesis dari glisin dan arginin saat mengalami reaksi metilasi akan membentuk kreatinin akibat dari degradasi non enzimatis. Hal tersebut diduga dapat mengakibatkan terjadinya penyakit komplikasi, seperti Diabetes Mellitus (DM) [23]. Menurut Srihardyastutie [23], “METTL10 diduga kuat sebagai protein marker yang dapat digunakan sebagai marker awal terjadinya komplikasi pada DM”. Sekuense dari DMAP1 dapat dilihat pada **Lampiran B.2**.

## 2.11 *S-Adenosyl-L-Methionine*

*S-Adenosyl-L-methionine* (AdoMet) dapat memberikan banyak fungsi utama dalam hati, salah satunya adalah sebagai prekursor untuk sistein (1 dari 3 asam amino glutathione, suatu mekanisme pertahanan fisiologis utama terhadap stres oksidatif). AdoMet sangat dibutuhkan dalam melawan toksisitas radikal bebas oksigen yang dihasilkan oleh berbagai patogen, termasuk alkohol, yang menyebabkan stres oksidatif oleh induksi sitokrom P450E1 (CYP2E1) dan oleh metabolit asetaldehida. AdoMet juga dapat bertindak sebagai agen metilasi utama di dalam hati. Prekursor AdoMet adalah metionin, salah satu asam amino penting, yang diaktifkan oleh AdoMet-sintetase. Adapun aktivitas seluler dasar dari AdoMet salah satunya adalah perannya sebagai donor metil dan aktivator dalam reaksi transmetilasi dan reaksi transsulfurasi ke struktur dan fungsi membran [12]. AdoMet dibuat di dalam tubuh dari metionin (asam amino yang ditemukan dalam makanan) dan telah ditemukan untuk mengatur fungsi utama dalam sel-sel hidup [9].



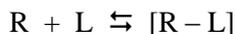
**Gambar 2.5. Struktur Kimia *S*-Adenosyl-*L*-Methionine (Gambar diambil dari <http://www.chemspider.com>)**

## 2.12 Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>

Senyawa Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> yang berbentuk menyerupai kubus menjalankan fungsi penting fisiologis dalam berbagai macam organisme. Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> diketahui berperan memfasilitasi transport elektron. Pada proses redoks inti Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> berperan sebagai pembawa dan penyimpan elektron dalam beberapa enzim, seperti nitrogenase dan hidrogenase. Nitrogenase dan hidrogenase berperan penting dalam mentransfer elektron dari agen reduktan ke inti yang aktif, sementara pada enzim lain seperti *aconitase* dan asetil CoA sintase, inti Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> berperan sebagai inti aktif yang mengkatalis transformasi substrat [21].

## 2.13 Molekuler Docking

Molekuler docking merupakan metode komputasi dan pemodelan yang dapat digunakan dalam penggambaran interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan reseptor [8]. Interaksi ligan dengan reseptor dapat dinyatakan dalam persamaan reaksi sebagai berikut:



Reaksi yang mengarah ke arah reaktan dapat dinyatakan sebagai konstanta afinitas ( $K_A$ ), sedangkan reaksi yang mengarah ke arah produk dapat dinyatakan sebagai konstanta disosiasi ( $K_D$ ) yaitu reaksi pengikatan ligan dengan reseptor yang bersifat homogen [10].

Molekuler docking memiliki 2 aspek penting, yaitu penggunaan logaritma dan fungsi *scoring*. Fungsi *scoring* dapat

memperkirakan afinitas ikatan dan penentuan posisi antara ligan dengan makromolekul. Ada beberapa teori mengidentifikasi hal ini, seperti teori energi bebas Gibbs. Semakin kecil nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang dihasilkan, maka konformasi yang terbentuk akan semakin stabil [8].

#### 2.14 AutoDock

AutoDock merupakan perangkat lunak dalam memprediksi ukuran molekul, seperti substrat atau kandidat obat, yang tergabung kepada reseptor yang diketahui dalam struktur 3 dimensi. Perangkat lunak ini dapat menyediakan prediksi konformasi ligan dan korelasi antara konstanta inhibisi dan eksperimen. AutoDock dapat digunakan pada kristalografi sinar X, perancangan struktur dasar obat, docking protein-protein, serta studi mekanisme kimia. Selain itu, perangkat lunak ini dapat digunakan dalam memvisualisasikan kisi-kisi afinitas atom. Hal tersebut dapat membantu ahli kimia sintetik dalam merancang pengikat yang lebih baik pada senyawa organik yang diteliti [5].

#### 2.15 SwarmDock

SwarmDock adalah algoritma docking protein-protein pertama yang didasarkan pada optimasi partikel swarm, dan dikembangkan untuk docking yang fleksibel dengan menggunakan mode normal sebagai metode perubahan model konformasional. Swarmdock mengambil keuntungan dari *correlated energy landscape* yang mengelilingi sisi ikatan sesungguhnya, karena posisi energi rendah yang ditemukan oleh anggota swarm bertindak sebagai penarik untuk subset dari swarm. Terlebih lagi, algoritma SwarmDock disajikan untuk mendemonstrasikan, bahwa perubahan pemodelan konformasional sebagai kombinasi linear dari mode normal adalah metode yang efektif dari fleksibilitas dalam docking pemodelan protein-protein. Docking lokal dan global, fleksibel, tidak terikat dengan dilakukan pada beberapa hal yang kompleks. Sementara SwarmDock hanya diimplementasikan dengan fungsi energi yang sederhana, SwarmDock dapat mendocking dengan sukses struktur fleksibel yang mengalami perubahan konformasi yang signifikan pada pengikatan [14].

## 2.16 Interaksi Protein – Protein

*Protein–Protein Interactions* (PPIs) merupakan interaksi fisik antara dua atau lebih protein yang terjadi di dalam sel sama seperti diantara sel-sel. PPIs telah menjadi komponen penting pada hampir semua proses seluler sehingga dapat menyebabkan banyak fungsi biologis, seperti proliferasi sel, modulasi diferensiasi pertumbuhan, transkripsi gen, pemberi stabilitas sitoskeletal, menaikkan replikasi selular. PPIs mengambil peranan penting dalam pengendalian alur informasi antara proses biologis. PPI dapat diklasifikasikan secara 2 jenis berdasarkan jangka waktu ikatan, antara lain [4]:

### 1. PPIs Permanen (*Permanent PPIs*)

Pada interaksi ini, multi subunit kompleks terbentuk oleh protein dan terikat secara permanen. Hal ini dapat diberi contoh seperti hemoglobin dan RNA polimerase membentuk kompleks yang stabil [4].

### 2. PPIs Sementara (*Transient PPIs*)

Pada interaksi ini, terjadi pengumpulan dan pemisahan dibawah kondisi fisik tertentu seperti fosforilasi dan perubahan konformasi. Jenis PPIs tidak memiliki nilai persentase yang besar pada asam amino non polar [4].

## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Tempat Dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Gedung Institut Atsiri Lantai 1, Universitas Brawijaya pada bulan Maret 2018 sampai dengan Juli 2018.

### 3.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini antara lain sekuense protein DMAP1, sekuense protein *Methyltransferase Protein Like-10* (METTL10) yang ketiganya diunduh dari NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), struktur model *S-Adenosyl-L-Homocystein* (AdoHcy), struktur model *S-Adenosyl-L-Methionine* (AdoMet) yang diunduh dari RSCB ([www.rscb.org](http://www.rscb.org)), struktur model Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>, struktur model empat basa nitrogen DNA (seperti Adenin, Timin, Sitosin, dan Guanin) termetilasi serta tidak termetilasi yang diunduh dari ChemSpider.

### 3.3 Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan pada penelitian ini antara lain perangkat keras berupa laptop dengan spesifikasi *processor* Intel(R) Core(TM) i3-3217U CPU @1.80GHz (4CPUs) dengan RAM 2.00GB, perangkat lunak *AutoDock Tools version 1.5.6*, perangkat lunak *Discovery Studio 2016 v16.1.0.15350*, perangkat lunak HyperChem, ChemSpider (<http://www.chemspider.com>), SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org>), RCSB ([www.rscb.org](http://www.rscb.org)), SwarmDock (<https://bmm.crick.ac.uk/~svc-bmm-swarmdock>), dan NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

### 3.4 Tahap Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini berupa *Metadata Analysis*. Tahapan-tahapan penelitian yang akan dikerjakan antara lain:

1. Penentuan Sekuense protein DMAP1, Sekuense METTL10, struktur model AdoMet, struktur model AdoHcy, struktur model Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>, struktur model empat basa nitrogen (Adenin, Guanin, Sitosin, dan Timin) yang termetilasi dan tidak termetilasi

2. Preparasi protein DMAP1 dan METTL10
3. Perlakuan metode docking protein dengan SwarmDock dan AutoDock
4. Perlakuan metode docking gen dengan AutoDock
5. Analisis hasil docking
  - a. Energi ikatan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), entropi ( $\Delta S$ ), dan jarak interaksi ligan
  - b. Mekanisme Reaksi Metilasi

### 3.5 Prosedur Kerja

#### 3.5.1 Penentuan Sekuense Protein DMAP1, Sekuense METTL10, Struktur Model AdoMet, Struktur Model AdoHcy, Struktur Model Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>, Struktur Model Empat Basa Nitrogen (Termetilasi dan Tidak Termetilasi)

Sekuense dari protein DMAP1 dan METTL10 dapat ditentukan melalui NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Pada situs ini dimasukkan nama protein yang diinginkan sebagai kata kuncinya, kemudian dipilih organisme berupa *Homo sapien*. Selanjutnya sekuense protein disalin untuk didapatkan struktur 3D protein dan dianalisa lebih lanjut mengenai kemiripan strukturnya menggunakan SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org>).

Penentuan struktur model AdoMet dilakukan dengan mengunduh format file berupa MOL yang didapatkan melalui ChemSpider (<http://www.chemspider.com>). Kemudian file tersebut dibuka dengan Discovery Studio dan diubah kedalam format PDB. Struktur model AdoHcy didapatkan dengan menghilangkan gugus CH<sub>3</sub> menggunakan Discovery Studio.

Penentuan struktur model 4 basa nitrogen (Adenin, Guanin, Sitosin, dan Timin) termetilasi dan tidak termetilasi dilakukan dengan mengunduh format file berupa MOL yang didapatkan melalui ChemSpider. Kemudian file tersebut dibuka menggunakan Discovery Studio dan diubah kedalam format PDB.

Penentuan struktur model Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> dilakukan dengan mengunduh 3CIW yang didapatkan melalui RCSB (<https://www.rcsb.org>) dengan format file berupa PDB. Selanjutnya file 3CIW dibuka dengan Discovery Studio untuk menghapus komponen yang tidak diperlukan (hanya menyisakan SF4) sehingga didapatkan model struktur Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>. Kemudian file disimpan dalam bentuk PDB.

### 3.5.2 Preparasi Protein DMAP1 dan METTL10

Perlakuan ini dilakukan dengan cara mencari struktur protein pada DMAP1 dan METTL10 yang dapat dilihat melalui SwissModel. Pada situs ini kemiripan struktur molekul dapat terlihat. Bentuk molekul protein yang diinginkan dapat diperoleh melalui sekuense yang telah disalin pada NCBI dan dimasukkan ke dalam menu *modelling* kemudian pilih *myWorkspace*. Setelah itu, sekuense yang telah disalin di lampirkan ke dalam kotak *Target Sequence* kemudian dipilih *Build Model*. Model protein yang dihasilkan dari sekuense akan terbentuk dan dipilih molekul protein dengan persentase kemiripan minimal 50%. Selanjutnya, model molekul diunduh dalam bentuk PDB agar dapat dilakukan docking. File yang diunduh disimpan dalam satu file.

### 3.5.3 Perlakuan Metode Docking Protein dengan AutoDock dan SwarmDock

Protein DMAP1 dan protein METTL10 dalam bentuk PDB pada awalnya didocking dalam SwarmDock (<https://bmm.crick.ac.uk/~svc-bmm-swarmdock>). DMAP1 digunakan sebagai reseptor dan METTL10 digunakan sebagai ligan. Hasil docking dari SwarmDock kemudian didocking dengan Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> menggunakan AutoDock Tools. Hasil docking dengan Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub> kemudian didocking dengan AdoMet dan AdoHcy.

### 3.5.4 Perlakuan Metode Docking Gen dengan AutoDock

Perlakuan ini dilakukan dengan mencari struktur model empat basa nitrogen, seperti Adenin, Timin, Sitosin, dan Guanin, menggunakan *webserver* berupa ChemSpider dan diunduh dalam format MOL. Kemudian struktur model DNA tersebut dibuka menggunakan Discovery Studio untuk diubah kedalam format PDB. Struktur model DNA yang digunakan yaitu empat basa nitrogen yang termetilasi dan 4 basa nitrogen yang tidak termetilasi. Basa nitrogen yang termetilasi didocking dengan kompleks METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoHcy, sedangkan basa nitrogen yang tidak termetilasi didocking dengan kompleks METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoMet. Setiap basa nitrogen didocking menggunakan AutoDock.

### 3.5.5 Analisis Jarak Antar Atom Fe dan S dengan Hidrogen (Metil)

Penentuan jarak antar atom Fe dan S dengan Hidrogen (metil) dilakukan menggunakan Discovery Studio. Penentuan dilakukan dengan cara mendocking METTL10 dengan  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  menggunakan AutoDock. Kemudian hasil yang didapatkan didocking kembali dengan AdoMet atau AdoHcy. Selanjutnya, dicari jarak antar atom melalui kompleks yang didapatkan menggunakan Discovery Studio.

### 3.5.6 Analisis Hasil Docking

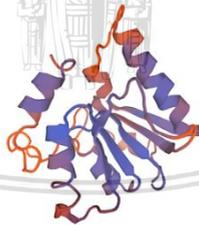
Hasil docking yang didapatkan berupa energi ikatan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), dan entropi ( $\Delta S$ ) yang didapatkan dari AutoDock Tools. Jarak interaksi antar atom Fe dan S dengan Hidrogen (metil) yang didapatkan dari Discovery Studio.



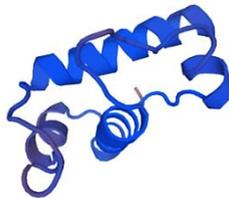
## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Preparasi Protein DMAP1 dan METTL10

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, METTL10 digunakan sebagai ligan, sedangkan DMAP1 digunakan sebagai reseptor. Hal tersebut dikarenakan METTL10 dapat mendonorkan gugus metil ke dalam reseptor. Preparasi METTL10 dilakukan dengan pengambilan sekuense yang terdapat dalam NCBI. Kedua protein ini diambil sesuai dengan organismenya, yaitu *Homo sapien*. Kemudian sekuense protein METTL10 dimasukkan kedalam SwissModel untuk mendapatkan struktur model 3D dari protein METTL10 (Gambar 4.1). Perlakuan yang sama dilakukan pada preparasi DMAP1. Hasil dari pemodelan struktur model 3D protein DMAP1 menggunakan SwissModel dapat dilihat pada Gambar 4.2. Jenis struktur model 3D protein yang didapatkan dari METTL10 dan DMAP1 merupakan jenis struktur tersier. Struktur tersier METTL10 dan DMAP1 terbentuk karena terjadinya pelipatan (*folding*) rantai  $\alpha$ -*helix*, konformasi  $\beta$ , maupun gulungan rambang suatu polipeptida. Hal ini terjadi karena adanya lain ikatan Hidrogen, ikatan ionik, interaksi dipol-dipol, dan gaya Van der Waals yang pada dasarnya seluruh ikatan non kovalen.



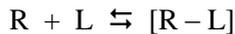
**Gambar 4.1.** Struktur Model 3D dari Protein METTL10



**Gambar 4.2.** Struktur Model 3D dari Protein DMAP1

## 4.2 Penambatan Ligan ke dalam Reseptor pada Protein DMAP1 dan Gen *DMAP1*

Pada tahapan ini, dilakukan docking dari ligan ke reseptor menggunakan AutoDock untuk melihat peluang terjadinya reaksi metilasi pada protein DMAP1 dan gen *DMAP1*. Peluang tersebut dapat dilihat melalui hasil docking yang menjelaskan afinitas serta kestabilan konformasi ligan dengan reseptor. Hal ini bertujuan untuk memberikan prediksi yang tepat terhadap struktur kompleks Reseptor-Ligan ( $[R - L]$ ) dengan kondisi kesetimbangan seperti:



Reaksi docking metilasi protein yang terjadi pada penelitian ini dapat dituliskan sebagai berikut:

- [1]  $DMAP1 + METTL10 \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10]$
- [2]  $[DMAP1-METTL10] + Fe_4S_4 \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4]$
- [3]  $[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4] + AdoMet \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet]$
- [4]  $[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4] + AdoHcy \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoHcy]$

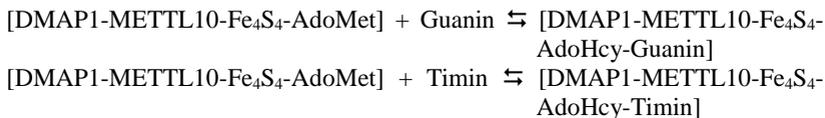
Selanjutnya hasil reaksi pada persamaan [3] digunakan pada tahapan docking gen termetilasi, sedangkan persamaan [4] digunakan pada tahapan docking gen tidak termetilasi.

### 1. Reaksi pada Gen Tidak Termetilasi

- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet] + Adenin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet-Adenin]$$
- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet] + Sitosin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet-Sitosin]$$
- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet] + Guanin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet-Guanin]$$
- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet] + Timin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet-Timin]$$

### 2. Reaksi pada Gen Termetilasi

- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoHcy] + Adenin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoHcy-Adenin]$$
- $$[DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoMet] + Sitosin \rightleftharpoons [DMAP1-METTL10-Fe_4S_4-AdoHcy-Sitosin]$$



Penelitian ini menggunakan  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  dan AdoMet karena senyawa  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  dapat memfasilitasi transfer elektron dan sangat dimungkinkan bertindak sebagai kofaktor dalam reaksi metilasi yang dikatalisis oleh enzim METTL10, sedangkan AdoMet dapat bertindak sebagai sumber metil.  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  akan berinteraksi dengan AdoMet dan mentransferkan elektronnya kepada AdoMet. Transfer elektron dari  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  ke AdoMet ini ditentukan oleh ion sulfonium yang ada di dalam AdoMet [16]. Senyawa yang digunakan pada penelitian ini adalah AdoHcy dan AdoMet. Hal ini dilakukan untuk melihat probabilitas terjadinya reaksi metilasi yang terdapat dalam DMAP1.

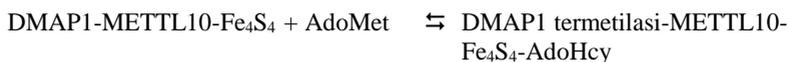
### 4.3 Analisis Hasil Docking Protein DMAP1

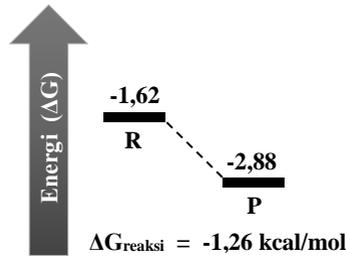
Berdasarkan hasil docking yang dilakukan, setiap kompleks dari protein DMAP1 yang didapatkan menghasilkan data berupa energi ikatan (G),  $K_i$ , dan entropi (S). Gambar struktur 3D dari kompleks protein DMAP1 dapat dilihat pada Lampiran D. Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan jenis interaksi yang terjadi pada [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ ] saat ditambatkan oleh AdoMet dan AdoHcy.

**Tabel 4.1** Tabulasi Data Hasil Docking Protein

<b>Data Docking</b> \ <b>Protein</b>	<b>[METTL10-DMAP1-<math>\text{Fe}_4\text{S}_4</math>-AdoHcy]</b>	<b>[METTL10-DMAP1-<math>\text{Fe}_4\text{S}_4</math>-AdoMet]</b>
Energi Ikatan (kcal/mol)	-2,88	-1,62
$K_i$	7,73 mM	64,70 mM
Entropi (S) (kcal/mol/K)	4,58	4,58

Reaksi metilasi yang diduga terjadi pada protein DMAP1 antara lain:





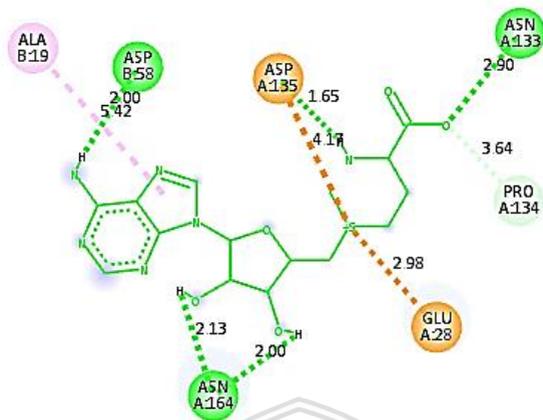
**Grafik 4.1** Grafik Spontanitas Protein DMAP1

Energi ikatan ( $\Delta G$ ) merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Apabila  $\Delta G$  semakin kecil, maka ikatan ligan dengan reseptor semakin stabil [1]. Selain itu,  $\Delta G$  juga mengindikasikan spontanitas dari suatu reaksi. Energi ikatan ( $\Delta G$ ) juga berhubungan dengan konstanta inhibisi ( $K_i$ ). Nilai  $K_i$  menunjukkan kestabilan kompleks yang terbentuk antara reseptor dengan ligan. Semakin kecil nilai  $K_i$ , maka akan semakin kuat pengikatan kompleks ligan dengan reseptor. Pada tahap penelitian ini digunakan ligan uji berupa AdoMet dan AdoHcy sebagai pembandingan dalam reaksi metilasi. Berdasarkan hasil docking protein DMAP1 menggunakan AutoDock yang terdapat pada Tabel 4.1 membuktikan bahwa energi ikatan dan nilai  $K_i$  pada [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -AdoHcy] lebih kecil dibandingkan dengan energi ikatan dan nilai  $K_i$  pada [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -AdoMet]. Hal ini menunjukkan bahwa [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -AdoHcy] memiliki ikatan ligan dengan reseptor yang lebih stabil dan lebih kuat. Nilai  $\Delta G$  yang dihasilkan pada reaksi metilasi protein sebesar  $-1,26 \text{ kcal/mol}$ . Interaksi antara ligan dengan protein DMAP1 dapat terjadi jika kompleks yang dihasilkan memiliki nilai  $\Delta G < 0$ . Spontanitas dari reaksi metilasi protein DMAP1 dapat dilihat pada Grafik 4.1. Grafik menunjukkan bahwa reaksi yang terjadi pada metilasi protein DMAP1 bersifat spontan.

Entropi ( $\Delta S$ ) merupakan suatu derajat ketidakteraturan dalam sistem atau kebebasan sistem. Semakin tinggi entropi, maka sistem akan menjadi semakin tidak teratur. Apabila dihasilkan nilai  $\Delta S > 0$ , maka reaksi menjadi spontan. Apabila dihasilkan nilai  $\Delta S < 0$ , maka reaksi menjadi tidak spontan. Apabila dihasilkan nilai  $\Delta S = 0$ , maka reaksi yang terjadi adalah kesetimbangan. Entropi yang terdapat

dalam Tabel 4.1 memiliki hasil nilai yang sama, yaitu 4,58 kcal/mol/K. Hal tersebut dikarenakan organisme yang digunakan pada penelitian ini adalah *Homo sapien*.  $\Delta S$  pada tahap metilasi protein didapatkan melalui selisih nilai  $S_{\text{produk}}$  dengan  $S_{\text{reaktan}}$ , sehingga nilai yang didapatkan bernilai nol. Nilai nol yang dihasilkan pada tahap metilasi protein menandakan reaksi yang terjadi adalah kesetimbangan.

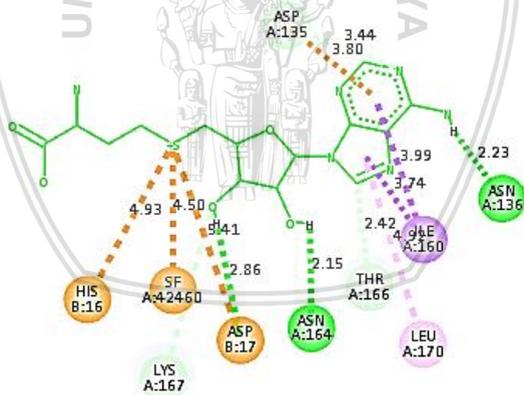
Molekuler docking merupakan metode komputasi dan pemodelan yang dapat digunakan dalam penggambaran interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan reseptor [8]. Jenis interaksi yang terjadi pada [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] saat ditambahkan oleh AdoMet dan AdoHcy dapat dilihat melalui Gambar 4.3 dan Gambar 4.4 dalam bentuk diagram 2D. Pada Gambar 4.3 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada ASP58 (Asam Aspartik 58), ASN164 (Asparagin164), dan ASN133 (Asparagin133). Sedangkan pada Gambar 4.4 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada ASN136 (Asparagin136) dan ASN164 (Asparagin164). Ikatan hidrogen yang terdapat pada Gambar 4.3 dan Gambar 4.4 menunjukkan interaksi antara hidrogen dengan fragmen molekul X-H, dimana molekul X lebih elektronegatif dibanding H, dan atom pada sebuah molekul terdapat tanda-tanda pembentukan ikatan.



**Interactions**

- |                   |                            |                      |          |
|-------------------|----------------------------|----------------------|----------|
| Attractive Charge | Conventional Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond | Pi-Alkyl |
|-------------------|----------------------------|----------------------|----------|

**Gambar 4.3** Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] dengan AdoMet



**Interactions**

- |                         |                            |                      |          |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|----------|
| Attractive Charge       | Conventional Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond | Pi-Alkyl |
| Unfavorable Donor-Donor | Pi-Sigma                   | Pi-Cation            | Pi-Anion |

**Gambar 4.4** Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] dengan AdoHcy



#### 4.4 Analisis Hasil Docking Gen *DMAPI*

Hasil penelitian yang didapatkan untuk docking 4 basa nitrogen yang termetilasi dan tidak termetilasi sama seperti hasil docking protein *DMAPI*, yaitu energi ikatan (G), Ki, dan entropi (S). Gambar struktur 3D dari kompleks gen *DMAPI* termetilasi dan kompleks gen *DMAPI* tidak termetilasi dapat dilihat pada Lampiran E dan Lampiran F. Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan jenis interaksi yang terjadi pada [METTL10-*DMAPI*-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>] saat ditambahkan oleh AdoMet dan AdoHcy.

**Tabel 4.2** Tabulasi Data Hasil Docking Gen Termetilasi

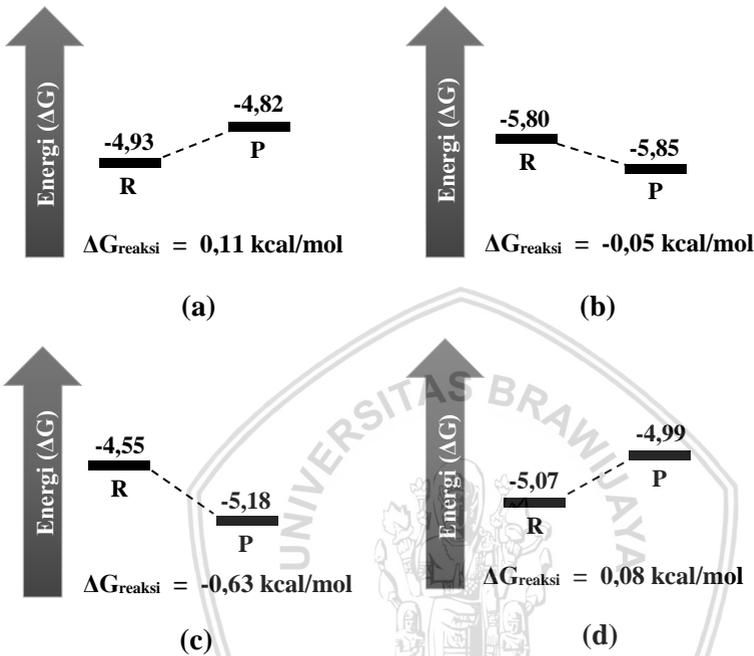
Gen \ Data Docking	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoHcy-Adenin termetilasi]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoHcy-Guanin termetilasi]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoHcy-Sitosin termetilasi]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoHcy-Timin termetilasi]
Energi Ikatan (kcal/mol)	-4,82	-5,85	-5,18	-4,99
Ki	292,92 μM	51,83 μM	160,86 μM	220,22 μM
Entropi (S) (kcal/mol/K)	4,58	4,58	4,58	4,58

**Tabel 4.3** Tabulasi Data Hasil Docking Gen Tidak Termetilasi

Gen \ Data Docking	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoMet-Adenin]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoMet-Guanin]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoMet-Sitosin]	[METTL10- <i>DMAPI</i> -Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> -AdoMet-Timin]
Energi Ikatan (kcal/mol)	-4,93	-5,80	-4,55	-5,07
Ki	242,96 μM	55,80 μM	461,05 μM	191,40 μM
Entropi (S) (kcal/mol/K)	4,58	4,58	4,58	4,58

Pada Tabel 4.2 dan Tabel 4.3 digunakan basa nitrogen tidak termetilasi dan basa nitrogen termetilasi sebagai pembanding untuk melihat peluang adanya reaksi metilasi. Berdasarkan hasil docking yang didapatkan, kompleks yang memiliki ikatan ligan dengan reseptor yang lebih stabil dan lebih kuat adalah Guanin termetilasi. Hal tersebut dikarenakan Guanin termetilasi memiliki energi ikatan dan nilai Ki yang terkecil. Selanjutnya, energi ikatan pada basa nitrogen tidak termetilasi dan basa nitrogen yang termetilasi

digunakan untuk melihat spontanitas dari kompleks yang dihasilkan. Basa nitrogen tidak termetilasi dianggap sebagai Reaktan (R), sedangkan basa nitrogen termetilasi dianggap sebagai Produk (P).

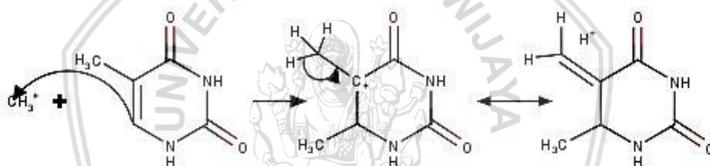


**Grafik 4.2** Spontanitas (a) Adenin; (b) Guanin; (c) Sitosin; (d) Timin

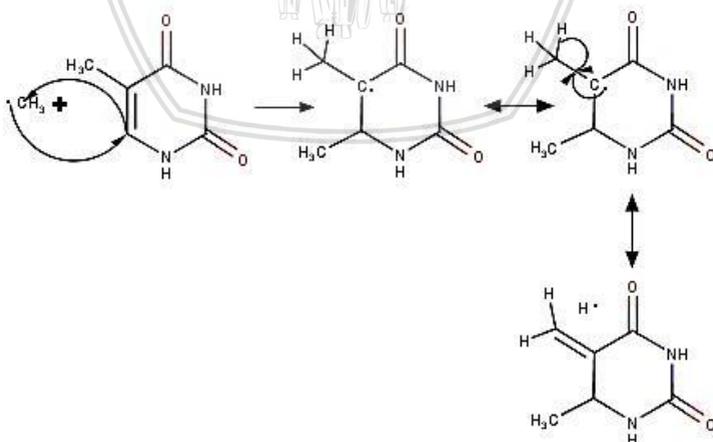
Grafik 4.2a, Grafik 4.2b, Grafik 4.2c, dan Grafik 4.2d membuktikan bahwa basa nitrogen yang memiliki reaksi spontan adalah Guanin dan Sitosin, sedangkan basa nitrogen yang memiliki reaksi tidak spontan adalah Adenin dan Timin. Hal tersebut dikarenakan  $\Delta G_{\text{reaksi}}$  yang dihasilkan pada Guanin dan Sitosin bernilai negatif, sedangkan  $\Delta G_{\text{reaksi}}$  yang dihasilkan pada Adenin dan Timin bernilai positif. Namun, jika  $\Delta G$  dari keempat basa nitrogen tersebut dibandingkan, nilai  $\Delta G$  terendah terdapat pada Sitosin, yaitu sebesar  $-0,63 \text{ kcal/mol}$ .

Gambar 4.5 dan Gambar 4.6 menjelaskan bahwa Sitosin dapat bereaksi dengan  $\text{CH}_3$  elektrofil dan  $\text{CH}_3$  radikal, dengan kata lain Sitosin berpeluang mengalami reaksi metilasi. Pada Gambar 4.5, dimungkinkan adanya delokalisasi/pergeseran atom positif. Namun

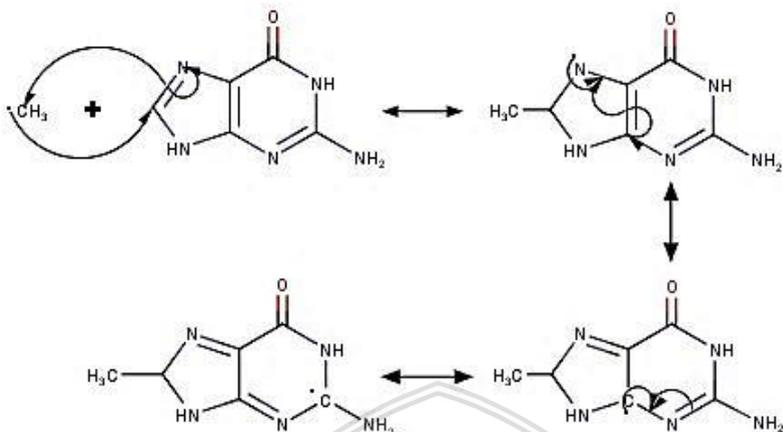
jika dibandingkan dengan  $\text{CH}_3$  radikal yang terdapat pada Gambar 4.6, stabilisasi lebih banyak terjadi pada  $\text{CH}_3$  radikal. Gambar 4.4 menjelaskan bahwa interaksi antara Sitosin dengan  $\text{CH}_3$  radikal mengalami resonansi sebanyak 3 kali kemungkinan. Struktur pada Gambar 4.5 hanya distabilkan oleh 3 atom Hidrogen melalui hiperkonjugasi. Apabila struktur pada Sitosin (Gambar 4.6) dibandingkan dengan struktur pada Guanin (Gambar 4.7), Guanin memiliki jumlah resonansi yang lebih banyak dibandingkan dengan jumlah resonansi yang terjadi pada Sitosin. Hal ini disebabkan oleh karena Guanin dapat beresonansi sebanyak 5 kali kemungkinan yang terjadi melalui delokalisasi elektron, sedangkan Sitosin dapat beresonansi sebanyak 3 kali kemungkinan melalui hiperkonjugasi. Hal ini dapat memberikan dugaan bahwa struktur yang lebih stabil terdapat pada Guanin, karena semakin banyak resonansi yang terjadi pada suatu struktur kimia, maka dihasilkan struktur yang semakin stabil.



**Gambar 4.5** Mekanisme Reaksi Sitosin dengan  $\text{CH}_3$  Elektrofil

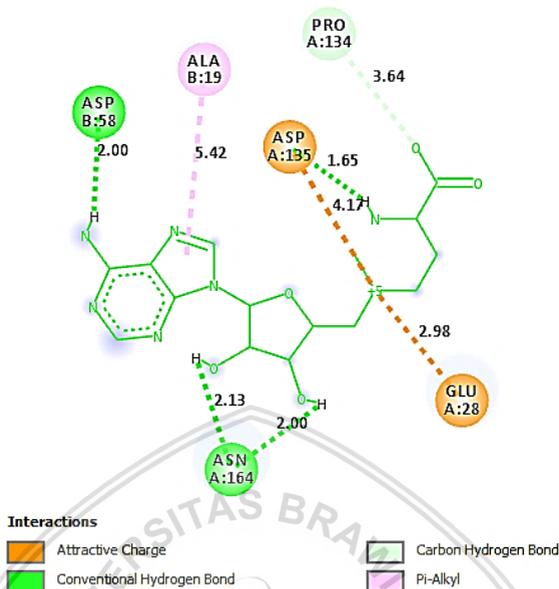


**Gambar 4.6** Mekanisme Reaksi Sitosin dengan  $\text{CH}_3$  Radikal

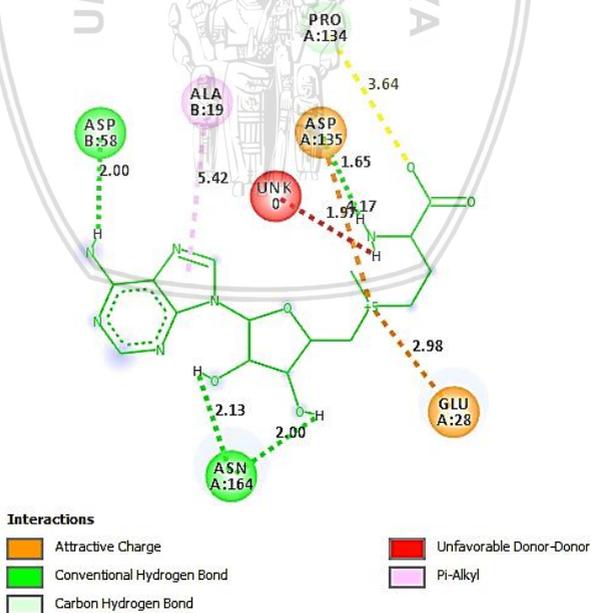


**Gambar 4.7** Mekanisme Reaksi Guanin dengan  $\text{CH}_3$  Radikal

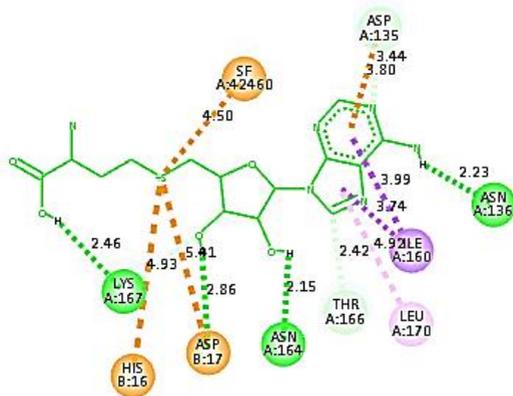
Jenis interaksi yang terjadi pada [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -AdoMet] saat ditambahkan oleh Sitosin dan Guanin dapat dilihat melalui Gambar 4.8 dan Gambar 4.9, sedangkan jenis interaksi yang terjadi pada [METTL10-DMAP1- $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -AdoHcy] saat ditambahkan oleh Sitosin termetilasi dan Guanin termetilasi dapat dilihat melalui Gambar 4.10 dan Gambar 4.11 dalam bentuk diagram 2D. Pada Gambar 4.8 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada ASP58 (Asam Aspartik 58) dan ASN164 (Asparagin164). Sedangkan pada Gambar 4.9 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada ASP58 (Asam Aspartik 58) dan ASN164 (Asparagin164). Kemudian pada Gambar 4.10 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada LYS167 (Lisin167), ASN164 (Asparagin164), dan ASN136 (Asparagin136). Sedangkan pada Gambar 4.11 terdapat ikatan hidrogen konvensional dan ikatan hidrogen karbon pada garis berwarna hijau, khususnya pada ASP58 (Asam Aspartik 58) dan ASN164 (Asparagin164). Ikatan hidrogen yang terjadi menunjukkan interaksi antara hidrogen dengan fragmen molekul X-H, dimana molekul X lebih elektronegatif dibanding H, dan atom pada sebuah molekul terdapat tanda-tanda pembentukan ikatan.



Gambar 4.8 Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoMet] dengan Sitosin



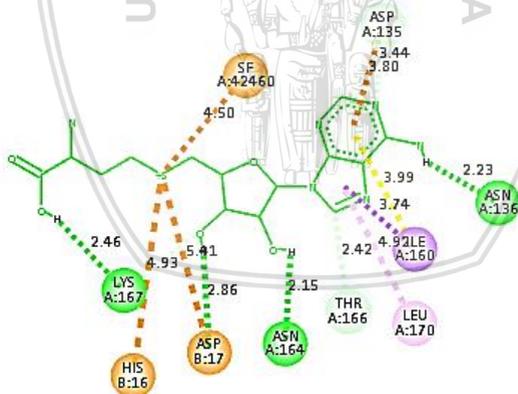
Gambar 4.9 Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoMet] dengan Guanin



**Interactions**

- |                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Attractive Charge          | Pi-Cation |
| Conventional Hydrogen Bond | Pi-Anion  |
| Carbon Hydrogen Bond       | Pi-Sigma  |
| Unfavorable Donor-Donor    | Pi-Alkyl  |

**Gambar 4.10** Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoHcy] dengan Sitosin Termetilasi



**Interactions**

- |                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Attractive Charge          | Pi-Cation |
| Conventional Hydrogen Bond | Pi-Anion  |
| Carbon Hydrogen Bond       | Pi-Sigma  |
| Unfavorable Donor-Donor    | Pi-Alkyl  |

**Gambar 4.11** Interaksi [METTL10-DMAP1-Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>-AdoHcy] dengan Guanin Termetilasi

#### 4.5 Jarak Interaksi Antar Atom Fe dan S dengan Hidrogen (Metil)

Selanjutnya dicari jarak interaksi antara atom Fe dan S dengan Hidrogen pada AdoMet dan AdoHcy untuk melihat peluang perpindahan elektron. Tabel 4.4 menunjukkan perbandingan jarak interaksi antara atom Fe dan S dengan Hidrogen:

**Tabel 4.4** Tabulasi Jarak antar atom Fe dan S dengan Hidrogen (Metil) (R)

Interaksi Atom	Pada AdoHcy (Å)	Pada AdoMet (Å)
H-H6	3,548	>4
H-Fe1	3,539	>4
H-H4	3,997	>4
S-H (metil)	3,548	>4
H-H (metil)	3,792	>4

Menurut Nicolet [16], perpindahan elektron yang ada pada atom Fe dengan Hidrogen (metil) terjadi pada jarak antara 3,0Å-3,8Å. Tabel 4.4 menunjukkan bahwa interaksi antara atom Fe dengan Hidrogen (metil) pada AdoHcy menyebabkan terjadinya perpindahan elektron, sedangkan interaksi antara atom Fe dengan Hidrogen (metil) pada AdoMet tidak menyebabkan terjadinya perpindahan elektron. Hal ini disebabkan oleh jarak interaksi yang terjadi pada atom Fe melebihi 4Å dari atom H, sedangkan jarak interaksi antara AdoHcy dengan Fe tidak melebihi 4Å. Gambar dari jarak antar atom ini dapat dilihat pada Lampiran H.

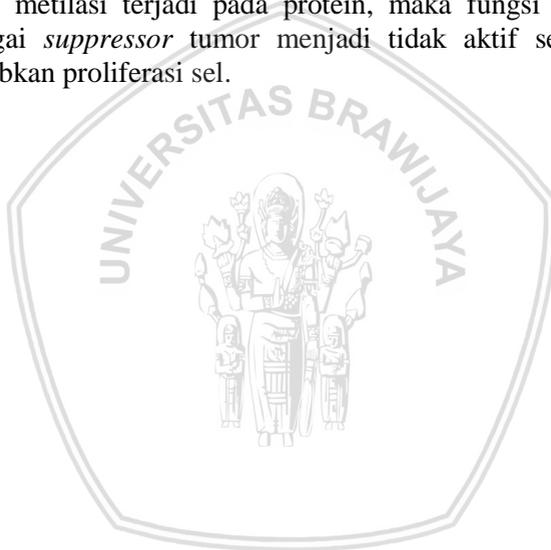
#### 4.6 Perbandingan Metilasi Protein DMAP1 dan Metilasi Gen *DMAP1*

Berdasarkan hasil penelitian, nilai  $\Delta G$  dari reaksi metilasi protein dan reaksi metilasi gen dihasilkan sebagai berikut:

**Tabel 4.8** Tabulasi Perbandingan Energi Metilasi Protein DMAP1 dan Metilasi Gen *DMAP1*

$\Delta G$ Reaksi Metilasi Protein DMAP1	$\Delta G$ Reaksi Metilasi Gen <i>DMAP1</i>
-1,26 kcal/mol	-0,63 kcal/mol

Hal ini dapat membuktikan bahwa metilasi lebih cenderung terjadi pada protein dikarenakan  $\Delta G$  reaksi metilasi protein memiliki nilai lebih rendah jika dibandingkan dengan  $\Delta G$  reaksi metilasi gen. Apabila reaksi metilasi terjadi pada protein, maka fungsi protein DMAP1 sebagai *suppressor* tumor menjadi tidak aktif sehingga dapat menyebabkan proliferasi sel.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hasil analisis in-silico interaksi metilasi protein DMAP1 dengan katalis METTL10 dan kofaktor  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  terjadi dalam keadaan kesetimbangan dan reaksi berjalan secara spontan ( $\Delta G$  sebesar  $-1,26$  kcal/mol).
2. Hasil analisis in-silico interaksi metilasi *gen* DMAP1 dengan katalis METTL10 dan kofaktor  $\text{Fe}_4\text{S}_4$  terjadi dalam keadaan kesetimbangan dan reaksi berjalan secara spontan ( $\Delta G$  sebesar  $-0,63$  kcal/mol).
3. Reaksi metilasi lebih cenderung terjadi pada tingkat protein. Reaksi metilasi pada protein DMAP1 diduga akan menyebabkan fungsi protein DMAP1 sebagai *suppressor* tumor menjadi tidak aktif.

#### 5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya perlu dikaji lebih lanjut mengenai reaksi metilasi yang terjadi pada protein DMAP1 secara lebih mendalam lagi.