

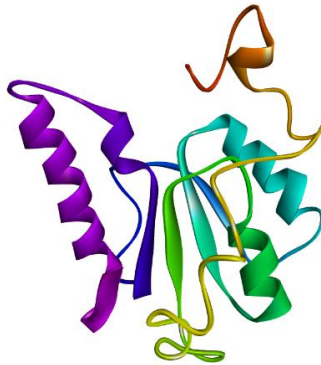
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Analisis *In-Silico* menggunakan METTL10 sebagai ligan

```
MSSGADGGGGAAVAARSDKGSPEGDFVPSALGTREHWDA  
VYERELQTFREYGDTGEIWFGEESMNRLIRWMQKHKIPLDAS  
VLDIGTGNGVFLVELAKFGFSNITGIDYSPSAIQLSGSIIIEKEGL  
SNIKLVEDFLNLSTQLSGFHICIDKGTFFDAISLNPDNAIEKRK  
QYVKLSRVLKVKGFFLITSCNWTKEELLNEFSEGWSTVAGF  
WLTAALTSWAQAFSTASASRVGGTTGTHHHAWIIFVFLAETR  
FCHVVQAGLELLGSSDSPTWPPKVLGLYHARPSLAF
```

Gambar 4.1 Urutan Asam Amino dari METTL10



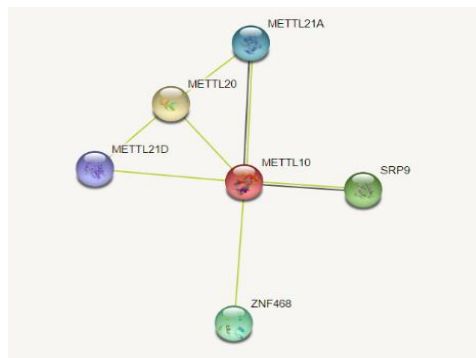
Gambar 4.2 Struktur 3D METTL10

Pada penelitian ini, digunakan sebuah senyawa protein METTL10 atau *Methyltransferase Like Protein 10* sebagai ligan yang akan di *docking* dengan reseptor-reseptornya. Pada **Gambar 4.1** ditunjukkan urutan asam amino yang dimiliki oleh METTL10 yang diambil di UniProt dengan ID Q5JPI9 pada bagian *Sequence* (FASTA). Setiap huruf pada urutan asam amino pada **Gambar 4.1** mewakili satu asam amino. Untuk tiap arti dari huruf yang ada pada urutan asam amino dapat dilihat pada **Lampiran 15**. Kemudian, urutan asam amino yang diambil pada bagian FASTA dimodelkan untuk mendapatkan struktur berbentuk tiga dimensi (3D) dengan menggunakan *Swiss Model*. Pada **Gambar 4.2** merupakan hasil

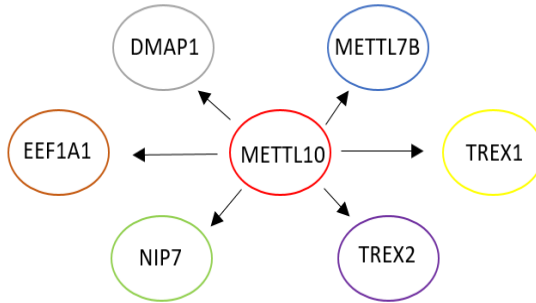
pemodelan menggunakan *Swiss Model* dan didapatkan hasil struktur 3D dari METTL10 yang stabil. METTL10 memiliki jenis struktur Tersier, di mana struktur dari METTL10 ini terjadi *foldings* atau pelipatan sehingga membentuk *helix* dan juga terdapat struktur linear dari METTL10 yang berbentuk seperti tali. Terbentuknya struktur ini dikarenakan adanya gaya Van Der Waals dan interaksi antara gugus non polar sehingga terbentuknya *foldings*. Selain itu juga terdapat ikatan hydrogen, ikatan disulfida, interaksi hidrofobik dan interaksi ionik yang didapatkan pada struktur METTL10. METTL10 digunakan sebagai ligan dikarenakan fungsi dari METTL10 yang berperan dalam proses metilasi atau berperan dalam mendonor gugus metil kepada reseptor.

4.2 Penentuan Interaksi METTL10 dengan Reseptornya

Dari hasil pemodelan yang telah didapatkan, kemudian METTL10 ditentukan arah interaksinya dengan menentukan reseptor-reseptor yang memungkinkan bekerja dengan METTL10. Penentuan ini dilakukan dengan melihat interaksi yang terjadi antara METTL10 pada www.string-db.org. Penentuan ini dilakukan untuk melihat interaksi secara fisiologis antara METTL10 dengan reseptor-reseptornya yang tercantumkan.



Gambar 4.3 Pathway METTL10 Versi 10.5



Gambar 4.4 Pathway METTL10 Versi 10.4

Interaksi yang terjadi dan memungkinkan dengan METTL10 dapat dilihat pada **Gambar 4.3** dan **Gambar 4.4**. Pada **Gambar 4.3** dan **Gambar 4.4** tidak memiliki perbedaan, tetapi hanya terjadi pembaharuan informasi tentang interaksi yang terjadi antara METTL10 dengan reseptornya. Kedua interaksi ini diambil sesuai dengan organismenya, yaitu *Homo Sapien*. Dapat dilihat bahwa METTL10 dapat berinteraksi dengan sebelas reseptor yang berbeda, yaitu DMAP1, METTL7B, TREX1, TREX2, NIP7, EEF1A1, METTL20, METTL21A, METTL21D, SRP9 dan ZNF468. Setiap protein reseptor ini memiliki fungsi fisiologis yang berbeda-beda pada organisme *Homo Sapien*, tidak hanya yang berperan dalam kanker saja tetapi juga terdapat protein yang berperan pada penyakit yang lain.

4.3 Penggolongan Reseptor METTL10 sebagai Kandidat Marker

Dari hasil interaksi yang telah didapatkan, setiap reseptor dapat digolongkan berdasarkan fungsi fisiologisnya. Protein-protein reseptor ini dibedakan berdasarkan peranannya pada penyakit kanker sehingga dapat dievaluasi kinerja spesifik interaksinya dengan METTL10.

Tabel 4.1 Tabulasi Penggolongan Peranan Protein Reseptor pada Kanker

Jenis Protein	
Berperan dalam Kanker	Fungsi
EEF1A1	Sebagai faktor pemanjangan dan berperana dalam pertumbuhan sel dan proliferasi sel serta dapat berperan juga sebagai regulator
TREX1	Katalis dalam aktivitas DNA eksonuklease, peranan DNA eksonulease adalah sangat penting dalam memperbaiki nukleotida terfragmentasi untuk mencegah terjadinya kanker
TREX2	Peranan sama dengan TREX1 tetapi bekerja pada eksonuklease untuk DNA beruntai ganda
METTL7B	Mengkatalis proses metilasi dan bekerja sama dengan protein tumor suppressor RhoBTB1 untuk mencegah terjadinya fragmentasi Golgi agar tidak terjadi kanker
DMAPI	Terlibat dalam represi dan aktivasi pada proses transkripsi sebagai fungsinya termasuk sebagai suppressor tumor hingga perbaikan DNA
ZNF468	Berfungsi dalam regulasi transkripsional atau dapat berfungsi sebagai regulator
Tidak berperan dalam Kanker	Fungsi
SRP9	Ribonukleoprotein kompleks yang berperan sebagai faktor perlambat aktivitas secara in vitro dalam suatu organisme
NIP7	Berperan dalam biogenesis pada sintesis protein
METTL20	Protein yang memetilasi lisin pada flavoprotein di mitokondria
METTL21A	Sebagai katalis reaksi metilasi pada residu lisin terhadap protein HSP
METTL21D	Mengkatalis proses metilasi pada protein VCP

Pada **Tabel 4.1**, terdapat protein-protein yang berperan dalam kasus penyakit kanker berdasarkan penelusuran dari hasil-hasil penelitian [17,20,22,23,24,27]. Didapatkan ada enam protein berbeda yang berperan dalam kanker sedangkan pada lima protein lain tidak berperan dalam penyakit kanker [12,13,14,15,16,29]. Didapatkan protein yang berperan dalam kanker adalah EEF1A1, TREX1, TREX2, METTL7B, DMAP1 dan ZNF468. Dari hasil evaluasi lebih lanjut dari protein EEF1A1 pada *String*, bahwa EEF1A1 merupakan sub-unit dari protein EEF1A [46]. EEF1A1 merupakan protein yang memiliki fungsi sebagai faktor pemanjangan, di mana faktor pemanjangan ini memiliki peranan dalam pertumbuhan sel dan proliferasi sel serta dapat berperan juga sebagai regulator [23]. Hasil penelitian, EEF1A1 menjadikan antigen Tumor pankreas yang disebabkan oleh sel-sel apoptosis yang menginduksi antigen termasuk faktor pemanjangan sebagai respon terhadap autoimunitas selama kanker [47]. Pada TREX1 merupakan protein yang berperan dalam katalis aktivitas DNA Eksonuklease, di mana DNA Eksonuklease ini berfungsi untuk memperbaiki nukleotida yang terfragmentasi. Jikalau aktivitas dari DNA Eksonuklease ini terganggu, maka akan mengganggu juga kelangsungan hidup sel dan akan meningkatkan terjadinya kanker [24]. TREX2 merupakan protein yang memiliki fungsi yang hampir sama dengan TREX1, tetapi TREX2 bekerja pada DNA Eksonuklease rantai ganda [27]. METTL7B merupakan protein yang bekerja sebagai katalis proses metilasi. METTL7B dapat bekerja sama dengan tumor suppressor pada Golgi, yaitu RhoTBT1. RhoTBT1 ini memiliki fungsi untuk mencegah terjadinya fragmentasi pada Golgi, jika RhoTBT1 ini kinerjanya semakin berkurang akan menyebabkan meningkatnya invansi kanker pada Golgi [22]. Kemudian DMAP1 merupakan protein yang berperan dalam supresi dan aktivasi pada proses transkripsi. DMAP1 juga dapat berperan pada suppressor kanker hingga perbaikan DNA, jika DMAP1 berinteraksi dengan Nu₄A Histone Asetiltransferase. ZNF468 merupakan protein yang jumlahnya cukup melimpah pada eukariotik dan memiliki fungsi sebagai regulator apoptosis [20].

Sedangkan protein yang tidak berperan pada penyakit kanker adalah SRP9, NIP7, METTL20, METTL21A dan METTL21D [12,13,14,15,16,29]. SRP9 merupakan ribonuklease protein yang terdapat pada Retikulum Endoplasma (RE) dan memiliki peranan

sebagai faktor perlambat aktivitas secara *in vitro* pada berbagai organisme [12]. NIP7 merupakan protein yang memiliki peran pada proses biogenesis selama sintesis protein [29]. METTL20 merupakan protei yang berfungsi sebagai katalis proses metilasi residu Lisin pada Flavoprotein, jika terjadi metilasi maka kinerja Flavoprotein dalam mentransfer elektron pada Asetil KoA akan menurun [13]. METTL21A merupakan protein yang berperan dalam mengkatalis proses metilasi pada protein HSP (*Heat Shock Protein*), di mana HSP memiliki fungsi untuk memperbaharui sel mati akibat stress [15]. METTL21D merupakan protein yang berperan dalam katalis metilasi pada protein VCP, jika VCP mengalami mutase maka tubuh akan mengalami penyakit neurodegenerative [16].

Dari fungsi-fungsi fisiologi yang telah diketahui, protein yang dapat kemungkinan berperan dalam menjadi reseptor marker kanker pankreas merupakan protein EEF1A1 dikarenakan pada EEF1A1 bekerja secara spesifik pada pankreas, selain itu EEF1A1 berfungsi juga sebagai regulator dan proliferasi yang memiliki peranan penting dalam penyakit kanker. Kemudian, EEF1A1 dipilih dikarenakan proses metilasi yang terjadi adalah pada protein bukan pada DNA. Tetapi perlu dilakukan proses *docking* terhadap kesebelas protein ini untuk melihat proses metilasi yang terjadi pada residu Lisin terhadap semua reseptor sehingga dapat dianalisis lebih lanjut.

Proses *docking* yang dilakukan adalah secara *online* atau melalui *webservice*, yaitu *Patchdock/Firedock* dan *pyDockweb*. Kedua *web server* ini digunakan karena proses *docking* yang dilakukan adalah antara protein dengan protein, di mana protein memiliki ukuran molekul yang besar dan jumlahnya cukup banyak sehingga tidak dapat digunakan *software* atau secara *offline*. *Patchdock* atau *pyDockweb* merupakan alat *docking* yang sama, hanya dibedakan pada parameter yang diukur. Sedangkan pada *Firedock* merupakan alat untuk menyaring hasil konformasi *docking* terbaik yang telah dilakukan oleh *Patchdock*. Parameter dari *Patchdock* adalah energi bebas, ikatan hidrogen, energi kontak atom, koordinat dari transformasi ligan. Sedangkan pada *pyDockweb* parameter yang diambil adalah elektrostatis, desolvasi, gaya Van Der Waals dan energi bebas. Dari hasil analisis dengan menggunakan kedua *server* tersebut akan didapatkan data berupa energi-energi yang sesuai dengan

parameternya dan *file* konformasi yang terbentuk. *File* tersebut kemudian dapat divisualisasikan dengan menggunakan *LigPlus*⁺ untuk melihat gambar kontak yang terjadi antara residu ligan dengan reseptor secara dua dimensi (2D).

4.4 Probabilitas Interaksi MeTTL10 dengan reseptornya

Tabel 4.2 Tabulasi Hasil *Docking*

METTL10								
Reseptor	Asam Amino (RMSD)	Elektrostatik	Desolvasi	VDW (L/mol)	ΔG^0 (kal/mol)	Ki	ACE	HB (kJ/mol)
DMAP1	Phe187-Ala155 (2.52 Å)	-9.148	-34.267	40.312	-39.384	0.938	5.67	-0.64
EEF1A1	Trp59-Asp97 (2.71 Å) Glu45-Lys100 (2.49 Å) Ser160-Met49 (1.91 Å)	-40.173	-8.329	39.228	-44.580	0.930	11.89	-0.27
METTL7B	-	-6.856	-71.608	32.961	-75.168	0.884	-7.09	0.00
NIP7	Gly185-Ser116 (2.94 Å) Asp66-Tyr109 (2.62 Å) Arg70-Glu105 (2.67 Å) Ser178-Met159 (2.15 Å)	-8.203	-31.186	24.934	-36.895	0.942	13.92	-5.19
TREX1	Ser64-Glu138 (2.75 Å) Trp59-Ser137 (2.66 Å) Arg170-Ala149 (3.07 Å) Arg170-Cys97 (2.51 Å)	-15.114	-37.322	10.198	-51.415	0.919	5.94	-3.25
TREX2	-	-17.178	-27.443	35.268	-41.095	0.935	8.75	-3.09
METTL20	Gln101-Leu161 (2.70 Å) Asp85-Tyr92 (3.31 Å) Gln87-Tyr92 (2.87 Å) Thr155-Asp90 (2.28 Å)	-18.491	-43.228	46.206	-57.099	0.911	-5.35	-3.27
METTL21A	Phe187-Tyr198 (3.26 Å) Lys74-Glu63 (3.05 Å) Ile69-Arg194 (2.40 Å)	-6.496	-36.828	49.528	-38.371	0.939	15.25	-3.65
METTL21D	Glu57-Lys180 (2.96 Å) Glu10-His37 (2.27 Å) Glysin6-Leu46 (3.00 Å)	-18.491	-43.228	46.206	-57.099	0.911	4.68	-2.23
SRP9	Gln8-Glu57 (2.06 Å) Glu12-Glu57 (3.01 Å)	-31.617	-4.219	46.690	-31.168	0.950	2.34	0.00
ZNF468	Trp59-Cys388 (2.11 Å) Glu62-Cys388 (2.70 Å)	-47.983	3.726	60.939	-38.163	0.940	2.86	-1.52

Dari **Tabel 4.2** didapatkan data energi beserta data interaksi antara residu asam amino pada METTL10 dengan masing-masing

reseptor. Kemudian data reseptor pada **Tabel 4.2** yang memiliki peranan dalam kanker dan interaksi dengan residu Lisin diambil dikarenakan fungsi dari METTL10 adalah memetilasi pada residu Lisin sehingga protein yang tidak memiliki interaksi dengan residu Lisin dan tidak berperan dalam kanker dapat dieleminasi atau tidak digunakan. Dari hasil pemilihan reseptor, kemudian dihitung persentase penyimpangan dari setiap interaksi residu yang ada, sehingga dapat dilihat berapa persen penyimpangan yang terjadi pada interaksi tersebut dengan standar adalah 2 Å sebagai standar RMSD.

Tabel 4.3 Tabulasi Data Penyimpangan RMSD Protein Reseptor

Persentase Penyimpangan RMSD				
Reseptor	Residu	RMSD yang dihasilkan (Å)	RMSD standart (Å)	Penyimpangan (%)
METTL10-EEF1A1	Trp59-Asp97	2.71	2	35.5
	Glu45-Lys100	2.49	2	24.5
	Ser160-Met49	1.91	2	0
METTL10-TREX1	Ser64-Glu138	2.75	2	37.5
	Trp59-Ser137	2.66	2	33
	Arg170-Ala149	3.07	2	53.5
	Arg170-Cys97	2.51	2	25.5
METTL10-TREX2	-	-	-	-
METTL10-METTL7B	-	-	-	-
METTL10-DMAP1	Phe187-Ala155	2.52	2	26
METTL10-ZNF468	Trp59-Cys388	2.11	2	5.5
	Glu62-Cys388	2.70	2	35
METTL10-METTL21D	Glu57-Lys180	2.96	2	48
	Glu10-His37	2.27	2	13.5
	Glysin6-Leu46	3.00	2	50

Suatu residu memiliki kedekatan yang cukup baik dari standarnya jikalau nilai dari persentase pentimpangannya semakin kecil atau nilai dari RMSD yang dimiliki oleh residu dibawah dari 2 Å. Dari data pada **Tabel 4.3** diketahui bahwa nilai penyimpangan yang terjadi pada residu Lisin karena reaksi metilasi ada pada residu Asam Glutamat45 dengan Lisin100 milik interaksi METTL10 dengan EEF1A1 dan residu Glutamin57 dengan Lisin180 pada interaksi METTL10 dengan METTL21D. Penyimpangan yang memiliki presentase lebih kecil adalah antara Asam Glutamat45 dengan Lisin100 pada interaksi METTL10 dengan EEF1A1 dengan nilai sebesar 24.5% sedangkan pada interaksi METTL10 dengan METTL21D pada residu Glutamin57 dengan Lisin180 memiliki persentase penyimpangan sebesar 48%. Hal ini membuktikan bahwa interaksi antara Asam Glutamat45 dengan Lisin100 milik METTL10-EEF1A1 memiliki kedekatan yang baik dari standart. Tetapi secara fungsi fisiologi dari masing-masing reseptor juga mempengaruhi, yang merujuk pada **Tabel 4.1**, diketahui bahwa METTL21D memiliki fungsi fisiologi pada kinerja otak sedangkan pada EEF1A1 memiliki peranan paa kanker. Sehingga METTL21D juga tidak bisa dipilih menjadi kandidat reseptor yang bekerja sama dengan METTL10 untuk menjadi kandidat marker. Salah satu reseptor yang memenuhi syarat dari METTL10 adalah reseptor EEF1A1, di mana reseptor ini memiliki peran penting terhadap kanker terutama pada pankreas secara fisiologis dan diantara interaksi metilasi yang terjadi pada residu lisin dari reseptor-reseptor METTL10, EEF1A1 memiliki interaksi residu Lisin dengan penyimpangan terkecil. Sehingga EEF1A1 dapat menjadi reseptor METTL10 sebagai kandidat marker kanker pankreas.

4.5 Hasil docking METTL10 dengan EEF1A1

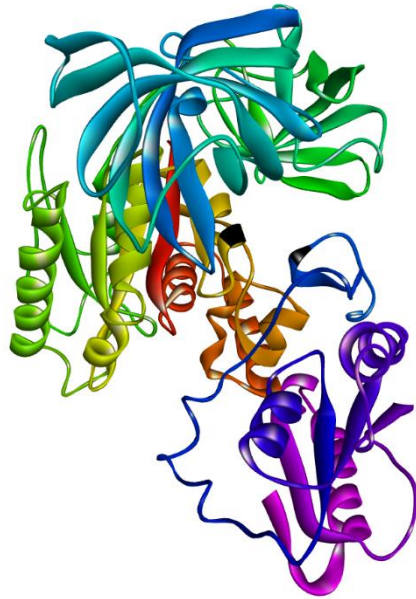
Docking yang dilakukan adalah dengan menggunakan *websver docking*. File PDB dari EEF1A1 di ambil pada PDB ID 4C0S dan kemudian dioptimalisasi. Pada **Gambar 4.5** merupakan hasil docking yang terbentuk. Menurut pada **Tabel 4.3**, interaksi yang sesuai adalah pada residu Asam Glutamat45 milik METTL10 dengan Lisin100 milik EEF1A1. Dapat dilihat pada **Gambar 4.5**, terdapat bagian warna hitam adalah tempat dimungkinnya terjadinya tambatan antara Asam Glutamat45 dengan Lisin100. Disesuaikan juga dengan **Gambar 4.7**, bahwa tempat tertambatnya residu pada METTL10 adalah pada nomor residu 45 dengan simbol E yang berarti asam amino Glutamat. Sedangkan pada **Gambar 4.8** yang merupakan sekuens dari EEF1A1 menunjukkan pada asam amino urutan ke-100 adalah asam amino Lisin yang ditunjukkan dengan kode asam amino K.

```
MSSGADGGGGAAVAARSDKGSPGEDGFVPSALGTREHWDA  
VYERELQTFREYGDTGEIWFGEESMNRLIRWMQKHKIPLDAS  
VLDIGTGNVFLVELAKFGFSNITGIDYSPSAIQLSGSIIKEGL  
SNIKLKVEDFLNLSTQLSGFHICIDKGTFDAISLNPDNAIEKRRK  
QYVKSLSRVLKVKGFFLITSCNWTKEELLNEFSEGWSTVAGF  
WLTAALTSWAQAIFSTSASRVGGTTGTHHAWIIFVFLAETR  
FCHVVQAGLELLGSSDSPTWPPKVLGLYHARPSLAF
```

Gambar 4.5 Sekuens Asam Amino EEF1A1 yang tertambatkan pada nomor 100 (Lisin, K)

```
MGKEKTHINIVVIGHVDSGKSTTTGHLIYKCGGIDKRTIEKFE  
KEAAEMGKGSFKYAWVLDKKAERERGITIDISLWKPFETSKY  
YVTIIDAPGHRDFIKNMITGTSQADCAVLIVAAGVGEFEAGIS  
KNGQTRHALLAYTLGVKQLIVGVNKMDSSTEPYSQKRYEEI  
VKEVSTYIKKIGYNPDTVAFVPISGWNGDNMLEPSANMPWF  
KGWKVTRKDGNASGTTLEALDCILPPTRPTDKPLRLPLQDV  
YKIGGIGTVVGRVETGVLPKGMVVTAFVNVVTEVKSIVEM  
HHEALSEALPGDNVGFNVKNVSVKDVRRGNVAGDSKNDPP  
MEAAAGFTAQVILNHPGQISAGYAPVLDCHTAHIACKFAELK  
EKIDRRSGKKLEDGPKFLKSGDAAIVDMVPGKPMCVESFSY  
PPLGRFAVRDMRQTVAVGVKAVDKKAAGAGKVTKSAQKA  
QKAK
```

Gambar 4.6 Sekuens Asam Amino METTL10 yang tertambatkan pada nomor 45 (Asam Glutamat, E)



Gambar 4.7 Hasil *docking* antara METTL10 dengan EEF1A1



Gambar 4.8 Interaksi yang terjadi antara residu Asam Glutamat45 (METTL10) dengan Lisin100 (EEF1A1)

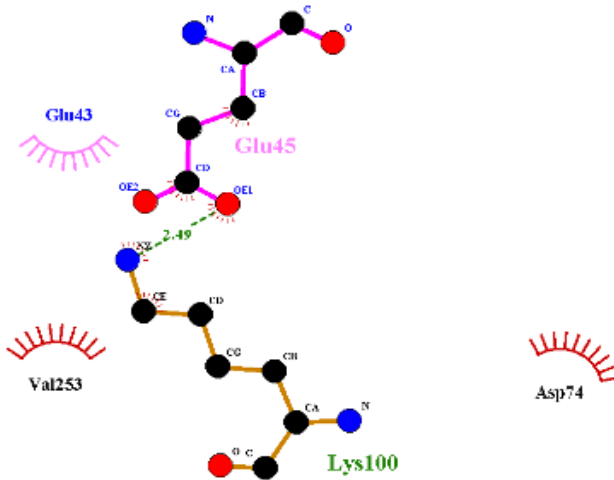
Pada **Tabel 4.4** dapat dilihat bahwa hasil reaksi dari METTL10 dengan EEF1A1 menghasilkan reaksi yang spontan yang dihitung dari energi yang dihasilkan dari selisih energi dari EEF1A1 dengan METTL10. Reaksi spontan dimaksudkan adalah reaksi yang terjadi untuk menghasilkan produk bekerja secara spontan atau mudahnya produk terbentuk dikarenakan dibutuhkan energi yang sedikit untuk membentuk suatu produk. Oleh sebab itu berdasarkan **Tabel 4.2** dan **Tabel 4.4**, EEF1A1 dengan METTL10 merupakan salah satu reaksi yang paling spontan diantara interaksi METTL10 dengan reseptor yang lain.

Tabel 4.4 Tabulasi Nilai Energi bebas EEF1A1 dan METTL10

Molekul	ΔG (kal/mol)
EEF1A1	1212.84
METTL10	1257.42
METTL10-EEF1A1	-44.580

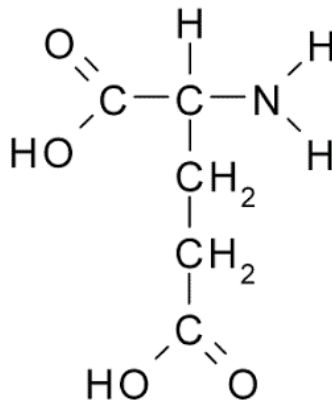
4.6 Interaksi METTL10 dengan EEF1A1

Dari berbagai kemungkinan interaksi yang terjadi, reseptor EEF1A1 adalah protein reseptor yang memungkinkan METTL10 menjadi kandidat marker kanker pankreas. Interaksi hasil *docking* yang terjadi adalah pada residu Asam Glutamat45 milik METTL10 dengan residu Lisin100 pada EEF1A1.

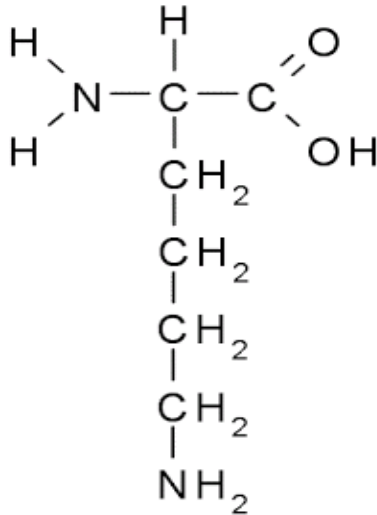


Gambar 4.9 Interaksi Molekuler antara residu Asam Glutamat45 dengan residu Lisin100 (METTL10-EEF1A1)

Dapat dilihat pada **Gambar 4.5** terjadi interaksi antara atom O (Oksigen) milik residu Asam Glutamat45 (METTL10) dengan atom N (Nitrogen) milik Lisin100 (EEF1A1). Dari interaksi antara atom ini terjadi ikatan hidrogen dikarenakan adanya atom O dan atom N yang memiliki kepolaran yang cukup besar sehingga ikatan hidrogen yang terbentuk kuat. Dengan data energi pada **Tabel 4.2** pada bagian EEF1A1, dapat dilihat nilai ikatan hidrogen terbentuk sebesar -0.27 kJ/mol, di mana nilai ikatan yang salah satu terbesar diantara reseptor yang lain yang berperan pada kanker. Kemudian memiliki energi kontak atom (ACE) yang cukup besar dengan nilai 11.89, sehingga menandakan gaya Van Der Waals akan semakin kecil terbentuk dikarenakan terdapatnya ikatan dengan kepolaran yang semakin besar. Jika ditinjau dari nilai ΔG^0 , interaksi antara METTL10 dengan EEF1A1 ini memiliki reaksi yang spontan yang berarti produk dari reaksi ini akan terbentuk semakin cepat dikarenakan tidak diperlukan energi yang cukup besar dalam membentuk produk reaksi. Hal ini ditunjukkan dengan nilai ΔG^0 sebesar -44.580 kal/mol. Didukung dengan data elektrostasik yang cukup besar dengan nilai -40.173, menandakan ikatan pada intekasi ligan dan reseptor ini cukup kuat dikarenakan adanya elektron bebas yang dimiliki atom-atom yang berinteraksi yang saling mengisi orbital molekul sehingga HOMO LUMO yang terjadi semakin dekat dengan energi yang kecil dan mengakibatkan adanya gaya tarik-menarik.



Gambar 4.10 Struktur Asam Glutamat



Gambar 4.11 Struktur Lisin

Pada **Gambar 4.6** dan **Gambar 4.7** merupakan struktur dari asam amino Asam Glutamat dan asam amino Lisin. Asam amino secara umum mengikat empat gugus, yaitu gugus amina (NH₂), gugus karbonyl (COOH), atom Hidrogen dan satu gugus sisa atau rantai samping. Pada Lisin (**Gambar 4.7**), gugus sisa atau rantai samping dari Lisin adalah Butamina ((CH₂)₄-NH₂). Pada gugus samping ini akan terjadi metilasi dan lisin akan menerima metil sehingga akan terjadi proses metilasi pada residu Lisin. R-Asam Glutamat dari METTL10 berinteraksi dengan R-Lisin dari EEF1A1. Hal ini diduga karena R-Lisin memiliki halangan sterik yang lebih kecil sehingga Lisin pada EEF1A1 mempunyai probabilitas yang tinggi untuk termetilasi. Tetapi diperlukan suatu sumber metilasi untuk menghasilkan produk yang diinginkan untuk menjadi sebuah marker. Oleh sebab itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dilihat bagaimana metilasi terjadi dan pada bagian mana metilasi terjadi.

Jikalau terjadi interaksi antara METTL10 dengan EEF1A1 maka dapat diduga bahwa protein EEF1A1 akan teraktifkan atau mengalami upregulasi atau overekspresi. Overekspresi EEF1A1 juga

ditemui dalam beberapa kasus kanker diantaranya kanker payudara. Peranan EEF1A dalam organisasi sitoskeleton dapat meningkatkan motilitas sel tumor. Sel-sel apoptosis dapat mengeluarkan antigen, termasuk faktor EEF1A dan faktor pemanjangan lainnya, untuk menginduksi respon autoimun selama kanker. Hal ini menjelaskan bahwa ekspresi tinggi dan sekresi faktor pemanjangan dari jaringan tumor, dikombinasikan dengan tingkat peptida bakteri yang diturunkan dari EEF1A pada penyakit neoplastik, dapat menyebabkan autoimunitas pada kanker payudara [47].

Seperti kanker payudara, pengaturan ekspresi EEF1A dikaitkan dengan kanker prostat dan memperburuk metastasis-bebas dan kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan. Selain itu, bentuk protein EEF1A1 yang terpotong, gen penginduksi tumor prostat 1 (PTI-1), telah terdeteksi pada sampel darah yang berasal dari karsinoma prostat. Karena EEF1A1 terlalu banyak diekspresikan, dan berkembang baik dan berdiferensiasi dengan adanya sel tumor, ini bisa berfungsi sebagai biomarker serum untuk melacak perkembangan metastasis kanker prostat [48].

METTL10 adalah enzim yang bekerja dalam proses metilasi, sedangkan EEF1A1 adalah protein yang berfungsi sebagai factor elongasi pada sebuah kanker. Sehingga apabila terjadi reaksi metilasi pada EEF1A1 maka akan menyebabkan perubahan fungsi fisiologis dari EEF1A1. Dari beberapa alasan tersebut maka METTL-10 dapat diprediksikan sebagai akndidat marker yang terkait dengan kanker atau tumor pancreas, namun masih perlu dilakukan berbagai penelitian yang lebih lanjut untuk menguatkan prediksi tersebut.

