

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Dewasa ini sudah banyak kemajuan yang terjadi terhadap perkembangan ilmu pengetahuan. Perkembangan ilmu pengetahuan tersebut ditandai dengan banyaknya ilmu percabangan yang muncul di masyarakat. Salah satu percabangan ilmu yang sedang banyak dibicarakan adalah pengobatan atau terapi menggunakan gen (Brooks, 2002).

Pengobatan atau terapi gen merupakan pendekatan baru dalam pengobatan beberapa penyakit yang obatnya masih jarang ditemukan. Meskipun demikian, pengobatan ini masih bersifat eksperimental. Beberapa penyakit yang dapat diatasi dengan metode terapi gen adalah kanker, penyakit genetik, maupun penyakit karena virus yang menular (Malik, 2005). Pengobatan atau terapi gen merupakan teknik untuk mengoreksi gen-gen cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit.

Perkembangan terapi gen yang sudah ada adalah dengan menambahkan gen yang normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan (Melnikova, 2007). Perkembangan lain yang juga dapat dilakukan adalah mengganti gen yang abnormal dengan gen yang normal melalui rekombinasi homolog dan dapat pula dilakukan dengan cara mereparasi gen abnormal melalui mutasi balik yang selektif sehingga akan mengembalikan fungsi normal dari gen tersebut (Malik, 2005).

Salah satu perkembangan terapi gen dalam bidang kesehatan adalah terapi dengan menggunakan siRNA (*small interfering RNA*). Berdasarkan beberapa penelitian *in vitro*, siRNA dapat menghambat pembentukan sel kanker dengan jalan menghambat ekspresi gen termutasi yang banyak ditemukan pada berbagai tipe kanker, seperti gen *human papilloma virus* (HPV) E6, HPV E7 (Lucentini, 2004; Yague, *et al.*, 2004),

dan *leukemia-associated tyrosine kinase fusion* (TEL-PDGFbR) (Chen, *et al.*, 2004). Dibandingkan dengan terapi menggunakan antibodi, pembuatan sediaan siRNA relatif lebih mudah dan sistem penghantarannya lebih murah (Malik, 2005).

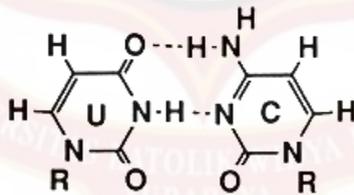
Terapi menggunakan siRNA masih memiliki kendala dalam sistem penghantarannya ke dalam sel. Seperti halnya penghantaran materi genetik lain, secara teori penghantaran siRNA dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu (1) introduksi siRNA sintetik secara langsung; (2) introduksi suatu plasmid atau virus tertentu yang dapat menyandi sekuen gen dimana nantinya akan memproduksi siRNA yang sesuai (Ananthaswamy, 2003). Sistem penghantaran tersebut masih menjadi permasalahan, karena siRNA ini masuk kedalam tubuh akan secara cepat terdegradasi. Untuk mengatasi hal tersebut maka perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan stabilitas siRNA, dimana salah satu cara pengatasannya adalah dengan modifikasi kimia yaitu modifikasi pasangan basa pada rantai siRNA) (Lucentini, 2004).

Berdasarkan perkembangan saat ini, penelitian siRNA dalam simulasi dinamika molekuler untuk menganalisa struktur siRNA hal ini disebabkan siRNA tidak memiliki 'struktur' fungsional seperti dengan DNA (Sharma, 2007)

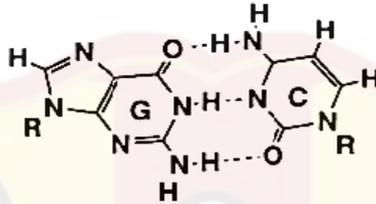
Pola dasar pasangan antara DNA dengan siRNA sangatlah berbeda. Pada molekul DNA, ikatan hidrogen antara basa terjadi melalui pembentukan standar pasangan basa Watson-Crick (WC). Sedangkan dalam molekul siRNA, ikatan hidrogen antara basa dapat terjadi melalui pasangan non Watson-Crick (WC), yang sangat flexibel pola pasangan basanya. Pasangan non Watson-Crick (WC) ini sering juga disebut pasangan basa non-*canonical*, dimana pasangan tersebut merupakan faktor penting dalam mengatur struktur dari siRNA (Bansal,2003).

Pada saat memodifikasi siRNA, perlu dibuat model struktur sekunder siRNA. Karena struktur yang berbentuk double helix / *double strand* inilah yang berinteraksi dengan molekul lainnya (Bansal,2003). Modifikasi yang dilakukan pada penelitian ini antara pasangan basa *non-canonical* (C-U) yang merupakan pasangan yang tidak sebenarnya dengan pasangan basa *canonical* (C-G) yang merupakan pasangan sebenarnya. Penggantian pasangan basa *non-canonical* dengan pasangan *canonical* dimaksudkan untuk membentuk keserasian ikatan hidrogen, apabila terjadi keserasian maka tidak akan terjadi penolakan pembentukan pasangan basa yang berarti dapat meningkatkan stabilitas siRNA tersebut.

Urasil (U) pada pasangan basa *non-canonical* (C-U) akan diganti menjadi Guanine (G) pasangan basa *canonical* oleh RNA polimerase secara spontan sehingga pasangan yang terbentuk akan berikatan dan menstabilkan siRNA dapat lebih stabil. Pergantian pasangan basa ini berdasarkan pada jumlah ikatan hidrogen pada pasangan basa C-U yang lebih sedikit dibandingkan dengan pasangan basa C-G. Pada pasangan basa C-U terdapat 2 ikatan hidrogen yang terbentuk secara jelas ditampilkan pada gambar 1.1 sedangkan pada pasangan basa C-G terdapat 3 ikatan hidrogen yang terbentuk secara jelas ditampilkan pada gambar 1.2. Berdasarkan gambar 1.1 dan gambar 1.2 dapat dilihat bahwa pasangan basa C-G akan lebih stabil dibandingkan dengan pasangan basa C-U.

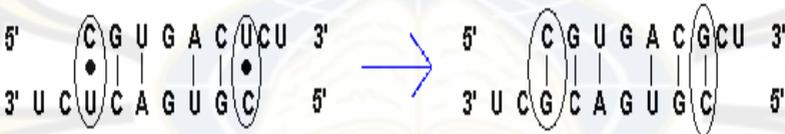


**Gambar 1.1** Pasangan basa *non-canonical* (C-U)



**Gambar 1.2** Pasangan basa *canonical* (C-G)

Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari kestabilan pasangan basa Watson-Crick (WC) dengan menggunakan simulasi dinamika molekuler. Dengan demikian dapat diketahui kestabilan yang terjadi antara pasangan basa *canonical* dan pasangan *non-canonical*. Pasangan basa siRNA yang akan disimulasi secara jelas ditampilkan pada gambar 1.3.



**Gambar 1.3** Pasangan basa siRNA yang akan disimulasi : pasangan basa C-U dimodifikasi menjadi pasangan basa C-G

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan permasalahannya adalah bagaimana pengaruh penggantian dari pasangan basa C-U dengan C-G terhadap kestabilan siRNA.

Berdasarkan permasalahan yang telah diuraikan diatas, maka tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari modifikasi pasangan basa C-U terhadap kestabilan siRNA dengan simulasi dinamika molekuler.

Adapun hipotesis penelitian ini adalah modifikasi pasangan basa C-U dengan C-G yang dapat meningkatkan kestabilan pada siRNA.

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan siRNA sehingga dapat digunakan dalam meningkatkan stabilitas pada siRNA.

