

BAB 1

PENDAHULUAN

Kemajuan pengobatan pada abad ini ditunjukkan dengan penemuan *small RNA* yang dapat mempengaruhi ekspresi gen. Penemuan dimulai ketika Andrew Fire dan teman-temannya mengumumkan penemuan RNA *interference*, suatu RNA heliks ganda (dsRNA) yang dapat membatalkan ekspresi gen pada cacing nematoda (Fire *et al.*, 1998). Kemampuan dsRNA dalam pembungkaman ekspresi gen diimplementasikan dalam prinsip terapi gen pada manusia. Gen yang dibungkam (*silencing*) dimaksudkan agar gen tidak meneruskan pesan atau ekspresi gen yang jelek, abnormal, atau menyebabkan penyakit (Malik, 2005). dsRNA diketahui membungkam gen dengan menandai perantara mereka, yaitu mRNA untuk dihancurkan. Mekanisme pembungkaman ini terjadi pada tahap translasi dan tahap transkripsi (Novina and Sharp, 2004).

Mekanisme kerja RNAi adalah melibatkan suatu intermediat aktif yang disebut *small interfering RNA* (siRNA). siRNA ini berhasil membungkam ekspresi gen yang dikehendaki pada sel mamalia. Molekul siRNA berukuran kecil, yaitu hanya 21-25 nukleotida dengan 2 nukleotida pada kedua ujung yang tidak berpasangan. Molekul ini dihasilkan dari hasil kerja enzim Dicer yang memotong-motong dsRNA, siRNA ini akan membentuk kompleks yang disebut RISC (*RNA- induced silencing complex*) (Novina and Sharp, 2004).

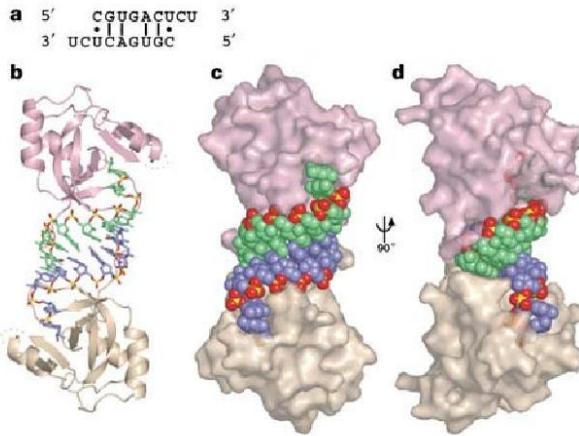


Gambar 1.1. Pasangan basa siRNA dengan 2 nukleotida pada kedua ujung yang tidak berpasangan.

Komponen utama dari kompleks RISC adalah protein Argonaute (Ago) dengan bobot molekul 100 kDa (Ikeda *et al.*, 2006). RISC akan memotong mRNA pada bagian yang mengandung *sequence* homolog dengan siRNA sehingga ekspresi gen yang salah atau cacat dapat dibungkam (*silence*) (Provost, *et al.*, 2002; Agrawal, *et al.*, 2003; Lucentini, 2004; Pray, 2004; Tang, 2005).

Pada penelitian sebelumnya telah dipelajari kestabilan kompleks siRNA-Ago (Gambar 1.1) dengan simulasi dinamika molekul selama 5 ns (Ma *et al.*, 2004) dan telah dilakukan penelitian perhitungan energi bebas kompleks siRNA-Ago sehingga diketahui afinitasnya (Novalia, 2011). Penelitian ini meneruskan simulasi tersebut hingga 20 ns dan melakukan sampling konformasi dengan metode penklasteran hirarki. Sampling konformasi diperlukan untuk mempelajari selektifitas interaksi.

Sesuai dengan kemajuan teknologi saat ini, komputasi pada perkembangan obat telah berkembang selama empat dekade menggunakan program-program yang dapat membantu simulasi protein ligan. Sampling konformasi siRNA-Ago ini akan ditentukan menggunakan program *Multiscale Modeling Tools for Structural Biology* (MMTSB) (Feig *et al.*, 2004).



Gambar 1.2. Struktur PAZ (Argonaute)-siRNA. PAZ *domain* berwarna merah muda dan krem. RNA berwarna biru dan hijau, gugus fosfat pada RNA berwarna kuning dan oksigen berwarna merah (Ma *et al.*, 2004).

Penelitian ini akan mempelajari konformasi kompleks Argonaute-siRNA yaitu dengan melakukan penklasteran yang dihasilkan menggunakan metode *hierarchical clustering algorithm* pada simulasi dinamika molekular. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk mempelajari lebih lanjut tentang pengenalan siRNA dan Argonaute (Estrada *et al.*, 2010).