

[perpustakaan.uns.ac.id](http://perpustakaan.uns.ac.id)

[digilib.uns.ac.id](http://digilib.uns.ac.id)

**DINAMIKA REAKTIVASI MUTAN p53-Y220C  
OLEH ADDUCT PRIMA-SISTEIN**



Disusun Oleh :  
**ANGELINE PRITA CAHYANTI**  
M0307028

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian  
persyaratan mendapatkan gelar Sarjana Sains**

**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA  
2013**

*commit to user*

### HALAMAN PENGESAHAN

Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas  
Sebelas Maret telah mengesahkan skripsi mahasiswa:

Angeline Prita C. NIM M0307028 dengan judul "Dinamika Reaktivasi  
Mutan p53-Y220C oleh *Adduct* PRIMA-Sistein"

Skripsi ini dibimbing oleh :

Pembimbing I



Dr. rer. nat. Fajar Rakhman Wibowo, M.Si

NIP : 19730605 200003 1001

Dipertahankan di depan Tim Penguji Skripsi pada :

Hari : Selasa

Tanggal : 11 Juni 2013

Anggota Tim Penguji :

1. Prof. Drs. Sentot Budi Rahardjo, Ph.D

NIP 19560507 198601 1001

2. Muh. Widyo Wartono, M.Si

NIP 19760822 200501 1001

1. ....


2. ....

Disahkan Oleh

Ketua Jurusan Kimia

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Sebelas Maret Surakarta

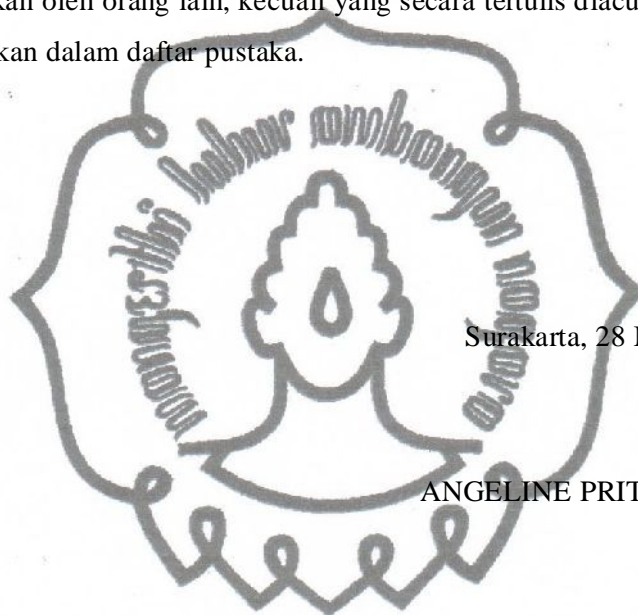


Dr. Eddy Heraldly, M.Si

NIP: 19640305 200003 1002

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul “DINAMIKA REAKTIVASI MUTAN p53-Y220C OLEH ADDUCT PRIMA-SISTEIN ” belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga belum pernah ditulis atau dipublikasikan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Surakarta, 28 Mei 2013

ANGELINE PRITA CAHYANTI

**DINAMIKA REAKTIVASI MUTAN p53-Y220C****OLEH ADDUCT PRIMA-SISTEIN****ANGELINE PRITA CAHYANTI**

Jurusan Kimia. Fakultas MIPA. Universitas Sebelas Maret.

**ABSTRAK**

Mutasi tirosin pada residu 220 menjadi sistein (Y220C) dapat menginduksi *cavity* pada residu 220 sebagai pusatnya. Mutasi ini dapat menurunkan kestabilan termal. Di sisi lain, mutasi ini menyebabkan adanya sedikit perubahan pada bagian kontak DNA. *p53 reactivation and induction of massive apoptosis-1* (PRIMA-1) dapat mereaktivasi p53, namun mekanisme dan target residunya belum jelas. Selain itu, modifikasi sistein juga mampu mereaktivasi p53. Oleh karena itu, modifikasi sistein menggunakan PRIMA-1, yang disebut *adduct* PRIMA-sistein pada residu 220 dapat digunakan untuk mereaktivasi p53. Modifikasi Y220C dilakukan dengan memaksa *adduct* PRIMA-sistein masuk ke dalam *cavity* yang berukuran lebih kecil dibanding struktur *adduct* tersebut. Pengamatan stabilitas pada level molekuler dilakukan dengan cara simulasi dinamika molekuler (DM). Pada penelitian ini, telah dilakukan simulasi DM pada modifikasi p53-Y220C. *Trajectory-Trajectory* yang dihasilkan simulasi dinamika molekul selama 100ns menunjukkan perubahan dinamika karena adanya modifikasi Y220C pada residu nomor 220. Data *Backbone B-factor* dan order parameter menunjukkan bahwa adanya modifikasi Y220C sebagian mampu menyerupai *wild type* pada residu 118 dan 120. Pada residu nomor 226, data *backbone b-factor* menunjukkan bahwa modifikasi Y220C mampu memberikan perubahan fluktuasi secara signifikan. Pada residu 229, data order parameter menunjukkan bahwa modifikasi Y220C memberikan perubahan fleksibilitas secara signifikan. Dengan demikian, dapat menduga bahwa adanya *adduct* PRIMA-sistein memberikan perubahan stabilitas sebagian pada mutan p53-Y220C hingga menyerupai p53-*wild type*.

Kata kunci: reaktivasi, p53-Y220C, *adduct* PRIMA-sistein, simulasi dinamika molekuler

*commit to user*

## **DYNAMICS OF p53-Y220C MUTANTS REACTIVATION BY PRIMA-CYSTEINE ADDUCT**

**ANGELINE PRITA CAHYANTI**

Department of Chemistry. Faculty of Mathematics and Natural Sciences.  
Sebelas Maret University.

### **ABSTRACT**

Mutation of tyrosine on residue number 220 to cysteine (Y220C) induces a deep cavity at residue number 220 as a center. This mutation is able to decrease the thermal stability. On the other hand, this mutation leads to slight change in DNA contact moiety. p53 reactivation and induction of massive apoptosis-1 (PRIMA-1) is able to reactivate of p53, however the mechanism and target residue is not clear yet. In addition, modification of cysteine is able to reactivate of p53. Therefore, modification cysteine using PRIMA-1, so called PRIMA-cysteine adducts at residue number 220 could be used to reactivate p53-Y220C. Modification of Y220C has been done with enforced PRIMA-cysteine adducts into the cavity, which is smaller than the adduct structure. Observation the stability at molecular level was done by means of molecular dynamics (MD) simulations. In this research, MD simulations of modified p53-Y220C by PRIMA-cysteine adducts have been performed. The trajectories resulted from 100ns molecular dynamic simulations show the changes of dynamics behavior due to modification of Y220C on residue number 220. These changes may indicate the alterations of protein backbone conformations. Backbone b-factor data and order parameter data show that modification of Y220C were able to partly resemble the wild type conformational behavior at residue number 118 and 120. At residue number 226, backbone b-factor data show that modification of Y220C was able significantly changes per residue fluctuation. At residue 229, order parameter data show that modification of Y220C was significantly changes its flexibility. Thus, it can be surmise that PRIMA-cystein adducts was partially provide stability changes in mutant p53-Y220C to resemble stability of p53-wild type.

Keywords : reactivation, p53-Y220C, *adduct* PRIMA-sistein, molecular dynamic simulations

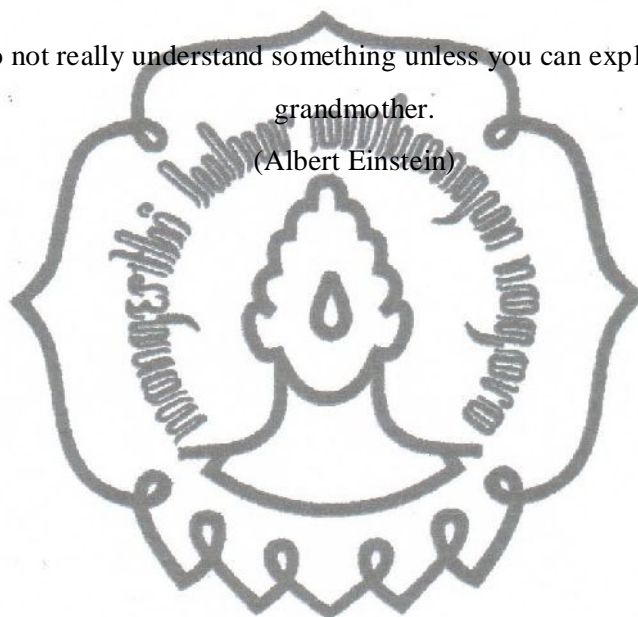
## MOTTO

Sebab karena kasih karunia kamu diselamatkan oleh iman; itu bukan usahamu, tetapi pemberian Allah, itu bukan hasil pekerjaanmu: jangan ada orang yang memegahkan diri.

(Ef 2:8-9)

You do not really understand something unless you can explain it to your grandmother.

(Albert Einstein)



*commit to user*

## PERSEMBAHAN

*Karya ini saya persembahkan kepada :*

- *Kedua orang tuaku yang selalu memberi semangat dan mendukung saya hingga akhirnya dapat menyelesaikan skripsi ini.*
- *Simbah "kakung dan putri", karena dukungan doa yang tiada henti hingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini .*
- *Sinta, Fema, Cita, atas persahabatan yang kita jalin selama ini*
- *Jeman-teman KMK St. Theresia FMIPA UNS, atas persaudaraan yang tak tergantikan*

*commit to user*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan YME atas limpahan rahmat-Nya bagi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan sebagai salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana sains Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta. Atas segala karunia-Nya pulalah penulis menyadari bahwa segala sesuatu memiliki proses dan waktunya masing-masing.

Dalam menyusun skripsi ini penulis menemui berbagai hambatan dan permasalahan yang beragam. Namun, atas bimbingan, kritikan, saran, dan dorongan semangat yang bermanfaat dari berbagai pihak, semua hambatan dan permasalahan tersebut dapat penulis atasi dengan baik. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu penulis, yaitu sebagai berikut.

1. Ir. Ari Handono Ramelan, M.Sc., Ph.D., selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Dr. Eddy Heraldly, M.Si., selaku ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Dr. rer. nat. Fajar R. Wibowo, M.Si., selaku dosen pembimbing I, yang dengan penuh kesabaran membimbing penulis menyelesaikan skripsi ini, memberikan banyak kesempatan, pengalaman dan inspirasi bagi penulis.
4. Drs. Mudjijono, Ph.D., selaku pembimbing akademis yang memberikan bimbingannya selama perkuliahan.
5. Edi Pramono, M.Si., selaku ketua laboratorium Kimia Dasar yang telah memberikan akses bagi penulis melakukan penelitian di laboratorium Kimia Dasar bagian Komputasi Kimia.
6. Bapak Ibu dosen dan seluruh staff jurusan Kimia yang telah memberikan fasilitas dan pelayanan yang baik bagi penulis.
7. Teman-teman kimia berbagai angkatan, terimakasih atas kebersamaan dan kerja samanya.

*commit to user*



8. Semua pihak yang tidak dapat penulis tuliskan satu per satu yang telah memberikan bantuannya

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi yang penulis lakukan masih jauh dari sempurna sehingga membutuhkan saran dan kritik yang membangun dari para pembaca. Namun, lepas dari semua itu, semoga para pembaca mendapatkan manfaat setelah membaca skripsi ini.



Surakarta , 28 Mei 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN ABSTRAK .....	iv
HALAMAN ABSTRACT .....	v
HALAMAN MOTTO .....	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
1. Identifikasi Masalah .....	3
2. Batasan Masalah .....	4
3. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II LANDASAN TEORI.....	6
A. Tinjauan Pustaka .....	6
1. Kanker .....	6
2. p53 <i>Tumor Supressor</i> .....	7
3. Mutan Onkogen p53-Y220C .....	9
4. Struktur Protein .....	11
5. PRIMA-1 .....	13
6. Permodelan Molekul .....	14
7. Simulasi Dinamika Molekuler .....	15

8. AMBER 10 .....	17
a) <i>Antechamber</i> .....	17
b) <i>Parmchk</i> .....	17
c) <i>LEaP</i> .....	17
d) <i>Sander</i> .....	17
e) <i>Ptraj</i> .....	18
(1) RMSD ( <i>Root Mean Square Deviation</i> ) .....	18
(2) <i>B-factor</i> .....	18
(3) Entropi .....	19
(4) <i>Clustering Trajectory</i> .....	20
B. Kerangka Pemikiran.....	21
C. Hipotesis.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	23
A. Metode Penelitian .....	23
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	23
C. Alat dan Bahan yang Dibutuhkan .....	23
1. Alat .....	23
2. Bahan .....	23
D. Prosedur Penelitian .....	23
1. Parameterisasi <i>Adduct</i> MQ-Sistein .....	23
2. Pemilihan Makromolekul .....	24
3. Penentuan Koordinat Awal Sistem .....	24
4. Minimisasi dan Penyeimbangan ( <i>Equilibrasi</i> ) Sistem .....	24
5. Simulasi Sistem .....	25
E. Teknik Pengumpulan dan Analisis Data .....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
A. Parameterisasi <i>adduct</i> PRIMA-sistein .....	26
B. Pemilihan Makromolekul .....	28
C. Modifikasi Sistein 220 pada p53-Y220C oleh <i>adduct</i> PRIMA-sistein.. .....	28
D. Hasil Simulasi .....	30
E. <i>Clustering Trajectory</i> <i>commit to user</i> .....	36

F. Perbedaan Modifikasi Y220C, p53-Y220C, dan <i>Wild type</i> .....	37
G. Perbedaan Modifikasi Y220C, p53-Y220C, & <i>wild type</i> pada residu 116-129.....	38
a. Residu 118 .....	39
b. Residu 120.....	42
H. Perbedaan Modifikasi Y220C, p53-Y220C, & <i>wild type</i> pada residu 176-196.....	45
I. Perbedaan Modifikasi Y220C, p53-Y220C, & <i>wild type</i> pada residu 216-236 .....	49
a. Residu 226 .....	50
b. Residu 229 .....	53
J. Pengaruh Modifikasi p53-Y220C pada residu 220 oleh <i>adduct</i> PRIMA-sistein .....	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	60
A. Kesimpulan .....	60
B. Saran .....	60
DAFTAR PUSTAKA.....	61
LAMPIRAN .....	67

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Ikatan Hidrogen residu 184 ..... 48



*commit to user*

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Siklus sel.....	7
Gambar 2. Urutan spesifik protein p53 .....	9
Gambar 3. Struktur domain inti p53 yang berikatan dengan DNA .....	10
Gambar 4. Struktur dasar asam amino .....	11
Gambar 5. Struktur dihedral phi dan psi pada <i>backbone</i> protein .....	12
Gambar 6. Struktur PRIMA-1 .....	13
Gambar 7. Struktur <i>adduct</i> PRIMA-sistein .....	14
Gambar 8. Pembuatan template <i>adduct</i> PRIMA-sistein .....	26
Gambar 9. Template <i>adduct</i> PRIMA-sistein .....	27
Gambar 10. Residu sistein 220 pada mutan Y220C .....	28
A. Sebelum minimisasi dan equilibrasi.....	28
B. Sesudah minimisasi dan equilibrasi .....	28
Gambar 11. Perbandingan struktur sistein 220 pada p53-Y220C .....	29
A. Sebelum minimisasi dan equilibrasi .....	29
B. Sesudah minimisasi dan equilibrasi .....	29
Gambar 12. Grafik perbedaan RMSD .....	30
Gambar 13. Grafik perbedaan B-factor .....	31
A. Semua atom .....	31
B. <i>backbone</i> .....	31
Gambar 14. Grafik perbedaan B-factor pada beberapa residu.....	32
A. Residu 116-120 .....	32
B. Residu 176-196 .....	32
C. Residu 221-229 .....	32
Gambar 15. Grafik perbedaan order parameter vektor NH .....	34
A. Secara keseluruhan .....	34
B. Residu 116-120 .....	34
C. Residu 176-196 .....	34
D. Residu 221-229 .....	34

*commit to user*

Gambar 16. Perbedaan konformasi modifikasi Y220C, p53-Y220C, dan <i>Wild type</i> .....	38
Gambar 17. Visualisasi perbedaan konformasi residu 116-120 .....	39
Gambar 18. Visualisasi perbedaan jarak C $\alpha$ residu 118 dengan residu sekitarnya	40
Gambar 19. Grafik perbedaan jarak C $\alpha$ antara residu 118 dan residu 283.....	41
Gambar 20. Grafik perbedaan sudut dihedral residu 118 .....	42
Gambar 21. Visualisasi perbedaan jarak C $\alpha$ residu 120 dengan residu sekitarnya	43
Gambar 22. Grafik perbedaan jarak C $\alpha$ antara residu 120 dan 277 .....	44
Gambar 23. Grafik perbedaan sudut dihedral residu 120 dan 121 .....	45
Gambar 24. Visualisasi perbedaan konformasi residu 176-196.....	46
Gambar 25. Visualisasi perbedaan jarak interaksi pada residu 184 .....	47
Gambar 26. Grafik perbedaan jarak interaksi antara residu 184 dan 196 .....	49
Gambar 27. Visualisasi perbedaan konformasi residu 216-236 .....	50
Gambar 28. Visualisasi perbedaan jarak C $\alpha$ residu 226 dengan residu sekitarnya.....	51
Gambar 29. Grafik perbedaan jarak C $\alpha$ antara residu 226 dan 224 .....	52
Gambar 30. Grafik perbedaan sudut dihedral residu 226 .....	52
Gambar 31. Visualisasi perbedaan jarak C $\alpha$ residu 229 dengan residu sekitarnya	53
Gambar 32. Grafik perbedaan jarak C $\alpha$ antara residu 229 dan 146 .....	54
Gambar 33. Grafik perbedaan sudut dihedral residu 229 .....	55
Gambar 34. Perbandingan <i>cavity</i> residu 220 pada p53-Y220C.....	56
A. Sebelum minimisasi, equilibrasi, dan simulasi .....	56
B. Sesudah minimisasi, equilibrasi, dan simulasi .....	56
Gambar 35. perbedaan jarak atom H residu 220 dan atom O residu 155.....	57
A. Y220C.....	57
B. Modifikasi Y220C.....	57
Gambar 36. Perbandingan sudut H-N-C $\alpha$ residu 155 .....	58
A. Y220C .....	58
B. Modifikasi Y220C .....	58

### DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram alir parameterisasi <i>adduct</i> MQ-Sistein .....	70
Lampiran 2. Diagram alir pemilihan makromolekul .....	71
Lampiran 3. Diagram alir proses simulasi .....	72
Lampiran 4. Diagram alir analisis visualisasi konformasi .....	73
Lampiran 5. File prep <i>adduct</i> MQ-Sistein .....	74
Lampiran 6. Populasi 10 klaster dari empat sistem protein .....	75

