

**APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL :
PENGARUH PASANGAN BASA C-U PADA
KESTABILAN RNA OVERHANG**



**LIVIA DEVI CAHYONO
2443006025**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL :
PENGARUH PASANGAN BASA C-U PADA
KESTABILAN RNA OVERHANG**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya**

**OLEH:
LIVIA DEVI CAHYONO
2443006025**

Telah disetujui pada tanggal 31 Juli 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



**Dr. phil. nat. Elisabeth Catherina W., M.Si.
NIK. 241. 97. 0301**

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Aplikasi Simulasi Dinamika Molekul : Pengaruh Pasangan Basa C-U terhadap Kestabilan Overhang** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 22 Agustus 2010



Livia Devi Cahyono
2443006025

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiatisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 22 Agustus 2010



Livia Devi Cahyono
2443006025

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA
SURABAYA

ABSTRAK

APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL : PENGARUH PASANGAN BASA C-U PADA KESTABILAN RNA OVERHANG

Livia Devi Cahyono
2443006025

Terapi gen pada manusia digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. Mekanismenya adalah membungkam gen agar tidak mengekspresikan gen yang jelek, abnormal, atau menyebabkan penyakit. Dalam hal ini siRNA untai tunggal hasil pemisahan dari RISC akan membentuk pasangan dengan mRNA. Kemudian ‘*slicer*’ yang terdapat pada RISC akan memotong mRNA. mRNA yang semula untai tunggal menjadi untai ganda (dsRNA). Selanjutnya dsRNA ini kembali teridentifikasi dan seterusnya berulangi-ulang, mengakibatkan banyak mRNA yang terpotong dan tidak berfungsi lagi. Dalam penelitian ini, paket program GROMACS 4.0.3 dengan medan gaya ffAmber03 digunakan untuk mensimulasi kestabilan yang terjadi antara pasangan *canonical* dan pasangan *non-canonical*. Molekul tersebut ditempatkan masing-masing dalam kotak oktahedral. Kotak tersebut kemudian diisi dengan molekul air TIP3P. Simulasi dikerjakan pada temperatur 300 K. Pengamatan dilakukan pada sifat struktural dan sifat dinamik kompleks tersebut. Sifat struktural akan diwakili oleh parameter-parameter seperti ikatan hidrogen, sudut torsional, dan RMSD. Sifat dinamik kompleks tersebut diwakili oleh parameter RMSF. Hasil RMSD yang didapatkan yaitu struktur backbone yang disimulasi lebih fleksibel dibandingkan siRNA. Ikatan hidrogen yang tetap terbentuk selama simulasi adalah ikatan RG2-RC15, RU3-RA14, RA5-RU12 dan RC6-RG11. Sudut δ umumnya menunjukkan konformasi kerutan gula (*sugar puckering*) C_2' -endo. Sudut χ pada siRNA ini merupakan konformasi –anti, dimana basa berorientasi menjauh dari gula ribosanya. Berdasarkan hasil RMSF didapatkan backbone siRNA tidak bersifat rigid sedangkan siRNA bersifat rigid karena terdapat overhang.

Kata-kata kunci : Terapi gen, RISC, siRNA, GROMACS 4.0.3, ffAmber03, Ikatan Hidrogen, Sudut Torsional, RMSD, RMSF

ABSTRACT

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION APPLICATION: EFFECT C-U BASE PAIRS ON THE STABILITY RNA OVERHANG

Livia Devi Cahyono
2443006025

Gene therapy in humans is used for the treatment of various diseases. The mechanism is silencing gene to avoid expressed bad gene, abnormal, or caused disease. In this case the separation of single-stranded siRNA from the RISC will form a pair with mRNA. Then the 'slicer' which is contain in the RISC will cut the mRNAs. mRNA which is originally a single stranded transform into double-stranded (dsRNA). Later on, dsRNA is reidentify repeatedly, as a result, many mRNAs which have been cut, will be disfunctional, do not work anymore. In this research study, the program GROMACS 4.0.3 with ffAmber03 force fields was used as a simulation of the stability that occured between pairs of *canonical* and non *canonical* pairs. These molecules were placed respectively in octahedral box. The box was then filled with TIP3P water molecules. The simulation was done at a temperature of 300 K. Observations were made on the structural and dynamical properties of these particular complex. The characteristic of the structural was represented by parameters such as hydrogen bond, torsional angle, and RMSD. Dynamic characteristic of the complex was represented by the parameters of RMSF. RMSD result was show that simulated backbone structure was more flexible than siRNA. Hydrogen bonds that were formed during the simulation were the bond formed in RG2-RC15, RU3-RA14, RA5-RU12 and RC6-RG11. δ angles generally showed C_{2'}-endo sugar pucker conformation. The angle χ was the siRNA-anti conformation, where there was a tendency base was moved away from its ribose sugar. Based on the result RMSF, it was concluded that backbone siRNA was not rigid, while siRNA indicated rigid structure due to overhang.

Key words: Gene therapy, RISC, siRNA complex, GROMACS 4.0.3, ffAmber03, hydrogen bond, torsional angle, RMSD, RMSF

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, karena atas berkat dan rahmatNya, penulisan skripsi yang berjudul “Aplikasi Simulasi Dinamika Molekul : Pengaruh Pasangan Basa C-U pada Kestabilan RNA Overhang” dapat terselesaikan. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tentu tidak terlepas dari bantuan dan dukungan baik secara moral, spiritual dan material dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini, disampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. phil. nat. Elisabeth Catherina W., S.Si., M.Si. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan nasehat serta meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya selama penulisan skripsi ini.
2. Caroline, S.Si., M.Si., Apt. dan Lanny Hartanti., M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana yang telah disediakan.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi beserta segenap staf, laboran dan seluruh karyawan serta dosen pengajar Fakultas Farmasi yang telah banyak membantu, mengajar dan memberikan ilmu kepada saya selama 4 tahun masa studi.
5. Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt. selaku wali studi yang telah membimbing dan memberi saran-saran serta nasehat yang

sangat berarti selama 4 tahun masa perkuliahan sebagai mahasiswi Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. Papa, Mama, Tjahyo, Keluarga Besar Wirahadisurya, Keluarga Besar Panjangjiwo dan Okina Randi Hananto yang telah banyak memberikan bantuan moral, spiritual dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Teman-teman Farmasi Sieni, Julanda, Ruth, Fransiska, Lia, Widya, Nova, Agus, Ferin, Leo, Veve yang selalu memberikan dukungan dan bantuan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Teman-teman mahasiswa dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran penulisan skripsi ini.

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Agustus 2010

DAFTAR ISI

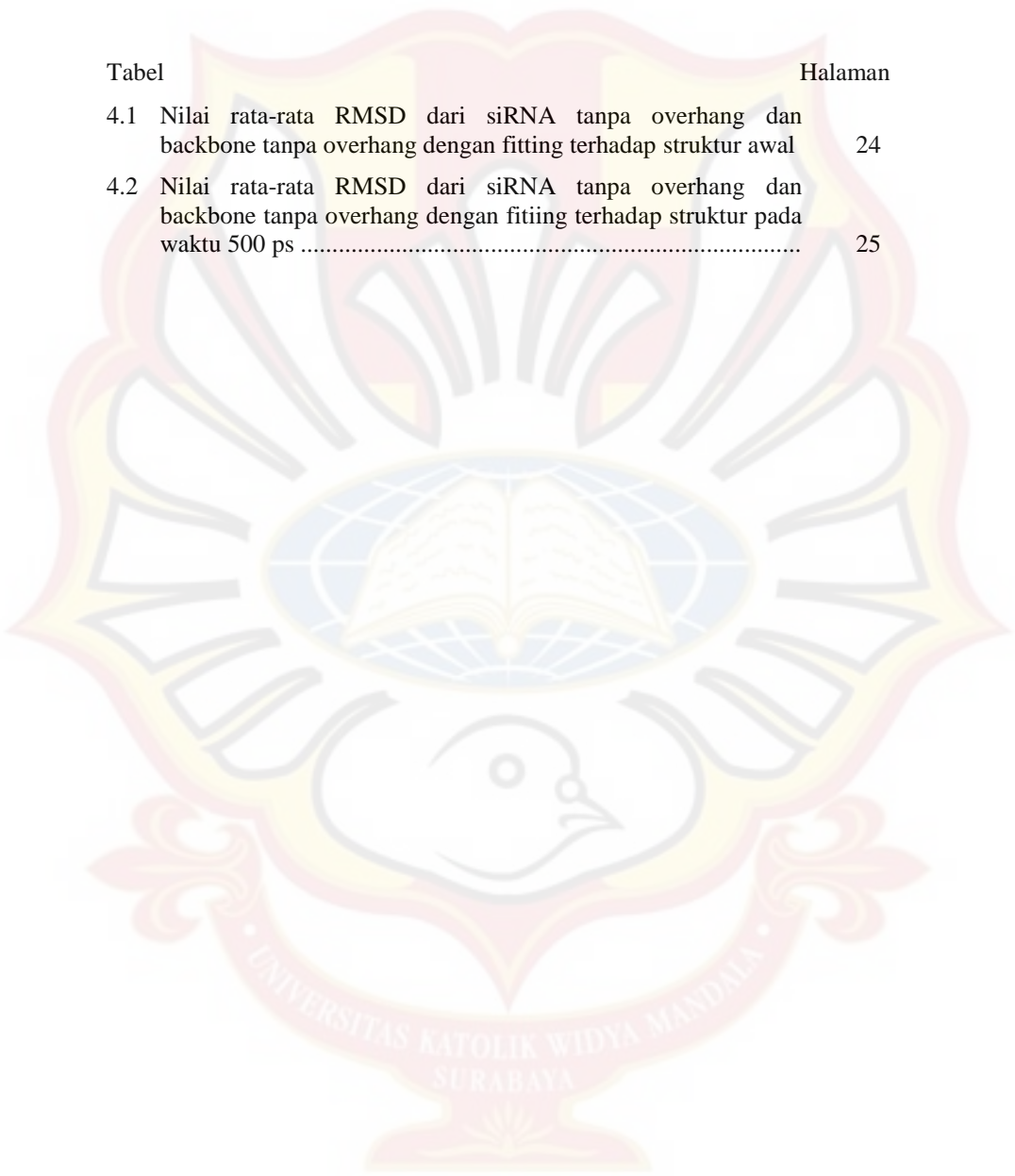
	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan tentang RNA	6
2.2 Tinjauan tentang siRNA (<i>small interfering RNA</i>)	7
2.3 Upaya untuk Memperbaiki Kestabilan siRNA	12
2.4 Tinjauan tentang Sifat Struktural dan Sifat Dinamika	14
2.5 Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul (MDS)	19
3 METODE PENELITIAN	22
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	23
4.1 Hasil Percobaan	23
4.2 Bahasan	35
5 SIMPULAN	39
5.1 Simpulan	39
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A GRAFIK RMSD PASANGAN BASA siRNA YANG TELAH DISIMULASI DENGAN PASANGAN BASA C-U	43
B GAMBAR IKATAN HIDROGEN PASANGAN BASA siRNA YANG TELAH DISIMULASI DENGAN PASANGAN BASA C-U	44
C GAMBAR SUDUT TORSIONAL PASANGAN BASA siRNA YANG TELAH DISIMULASI DENGAN PASANGAN BASA C-U	45
D GRAFIK RMSF PASANGAN BASA siRNA YANG TELAH DISIMULASI DENGAN PASANGAN BASA C-U	46
E GRAFIK ENERGI POTENSIAL, KINETIK, TOTAL, TEKANAN DAN TEMPERATUR SELAMA SIMULASI 10.000 PS	47
F TABEL NILAI RATA-RATA ENERGI POTENSIAL, KINETIK, TOTAL, TEKANAN DAN TEMPERATUR SELAMA SIMULASI 10.000 PS	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Nilai rata-rata RMSD dari siRNA tanpa overhang dan backbone tanpa overhang dengan fitting terhadap struktur awal	24
4.2 Nilai rata-rata RMSD dari siRNA tanpa overhang dan backbone tanpa overhang dengan fitting terhadap struktur pada waktu 500 ps	25



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Pasangan basa <i>non-canonical</i> (C-U)	3
1.2 Pasangan basa <i>canonical</i> (C-G)	4
1.3 Pasangan basa siRNA yang akan disimulasikan : pasangan basa C-U dimodifikasi menjadi pasangan basa C-G	4
2.1 Motif struktur sekunder RNA.....	7
2.2. Proses pembungkaman ekspresi gen oleh siRNA	9
2.3 Pasangan basa <i>canonical</i> Watson-Crick	10
2.4 Pasangan basa <i>non-canonical</i> Watson-Crick	11
2.5 Ikatan hidrogen pada pasangan basa Adenin dan Uracil	16
2.6 Definisi sudut torsional (θ).....	17
2.7 Sudut torsional pada <i>backbone</i> RNA ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$)	18
2.8 Parameter-parameter ikatan dalam potensial interaksi	19
3.1 Pasangan basa siRNA yang akan disimulasi : Pasangan basa C-U dimodifikasi menjadi pasangan basa C-G	22
4.1 Pasangan basa siRNA yang telah disimulasi : Pasangan basa C-U dimodifikasi menjadi pasangan basa C-G	23
4.2 Grafik waktu vs RMSD dari siRNA tanpa overhang dan backbone tanpa overhang dengan fitting terhadap struktur awal ...	24
4.3 Grafik waktu vs RMSD dari siRNA tanpa overhang dan backbone tanpa overhang dengan fitting terhadap struktur pada waktu 500 ps	25
4.4 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C1(O)-G16(H21).....	26
4.5 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C1(N3)-G16(H1).....	26
4.6 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C1(H41)-G16(O6).....	26
4.7 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G2(O6)-C15(H41).....	27
4.8 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G2(H1)-C15 (N3).....	27
4.9 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G2 (H21)-C15 (O).....	27

	Halaman
4.10 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen U3(H3)-A14(N1).....	28
4.11 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen U3(O4)-A14(H61).....	28
4.12 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen A5(H61)-U12(O4).....	28
4.13 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen A5(N1)-U12(H3).....	29
4.14 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C6(O)-G11(H21).....	29
4.15 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C6(N3)-G11(H1).....	29
4.16 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen C6(H41)-G11(O6).....	30
4.17 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G7(O6)-C10(H41).....	30
4.18 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G7(H1)-C10(N3).....	30
4.19 Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen G7(H21)-C10(O).....	31
4.20 siRNA 3 dimensi dimana sebelum disimulasikan ikatan hidrogen G7 – C10 masih terbentuk.....	32
4.21 siRNA 3 dimensi dimana pada 200 ps menunjukkan ikatan hidrogen G7 – C10 terputus	32
4.22 siRNA 3 dimensi dimana pada 2000 ps menunjukkan ikatan hidrogen G7 – C10 mulai terjadi <i>stacking</i>	32
4.23 siRNA 3 dimensi dimana pada 4000 ps menunjukkan ikatan hidrogen G7 – C10 terjadi <i>stacking</i>	32
4.24 Sudut-sudut torsional pada siRNA (α , β , γ , δ , ϵ , ζ , χ).....	33
4.25 Grafik atom vs RMSF siRNA dan backbone	34