

**APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL: PENGARUH  
OVERHANG RESIDU RNA TERHADAP  
KESTABILAN siRNA**



**SURYANI WIDYA OKTAVIA  
2443006089**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2010**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Aplikasi Simulasi Dinamika Molekul: Pengaruh *Overhang* Residu RNA terhadap Kestabilan siRNA** 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, 31 Juli 2010



Suryani Widya Oktavia  
2443006089

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, 31 Juli 2010



Suryani Widya Oktavia

2443006089



**APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL: PENGARUH  
OVERHANG RESIDU RNA TERHADAP  
KESTABILAN siRNA**

**SKRIPSI**

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

**OLEH:  
SURYANI WIDYA OKTAVIA  
2443006089**

Telah disetujui pada tanggal 31 Juli 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



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

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA

## ABSTRAK

### APLIKASI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL: PENGARUH OVERHANG RESIDU RNA TERHADAP KESTABILAN siRNA

Suryani Widya Oktavia  
2443006089

Terapi gen pada manusia telah digunakan untuk pengobatan pada beberapa penyakit. Mekanisme kerja dari terapi gen ini adalah mengoreksi gen-gen cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit dan mengendalikan regulasi ekspresi gen-gen cacat tersebut. siRNA (*small interfering RNA*), sesuai dengan namanya, adalah RNA pendek yang terdiri atas 21-23 pasangan basa (*base pair*). Dalam hal ini siRNA bisa mengakibatkan pemotongan mRNA yang dinamakan interferensi RNA (*RNA interference*) yang biasanya disingkat dengan RNAi. Gangguan ini mengakibatkan mRNA tidak bisa berubah menjadi suatu protein. Geometri dari rantai RNA memungkinkan untuk untai nukleotida 3' berinteraksi dengan basa yang berdekatan dengan rantai tersebut. Stabilitas untaian basa apabila dua nukleotida dihapuskan dari 3' end di dupleks, tergantung pada identitas basa dan pada untaian basa terdekat. Dalam penelitian ini, paket program GROMACS 4.0.3 dengan medan gaya ffAmber03 digunakan untuk mensimulasi kompleks Argonaute-siRNA. Molekul tersebut ditempatkan masing-masing dalam kotak oktahedral. Kotak tersebut kemudian diisi dengan molekul air TIP3P. Simulasi dikerjakan pada temperatur 300 K. Interaksi elektrostatik dihitung menggunakan metode *particle mesh* Ewald (PME). 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. Dari semua parameter menunjukkan bahwa residu RNA dengan *overhang* G-C lebih konvergen dibandingkan residu RNA dengan *overhang* C-G.

Kata-kata kunci : Terapi gen, *Overhang* Residu RNA, Kestabilan siRNA

## ABSTRACT

### MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION APPLICATION: EFFECT RESIDUES *OVERHANG* RNA ON siRNA STABILITY

Suryani Widya Oktavia  
2443006089

Gene therapy in humans has been used for the treatment of some diseases. Mechanism of action of this gene therapy was to correct defective genes responsible for a disease and regulation of gene expression-controlling gene defect. siRNA (small interfering RNA), as the name suggests, was a short RNA which consists of 21-23 base pairs (base pairs). In this case the siRNA may result in cutting of the mRNA, called RNA interference (RNA interference) was usually abbreviated as RNAi. This disturbance resulted in the mRNA can not be turned into a protein. The geometry of the chain allows for strand RNA nucleotides 3' to interact with the base adjacent to the chain. Stability when the two strands of nucleotide bases removed from the 3'end of the duplex, depending on the identity at a string of bases and the nearest base. In this study, the program package GROMACS 4.0.3 with ffAmber03 force fields used to simulate the Argonaute-siRNA complex. These molecules were placed respectively in octahedral box. The box was then filled with TIP3P water molecules. Simulation was done at a temperature of 300 K. Electrostatic interactions were calculated using particle mesh Ewald method (PME). Observations were made on the nature of the structural and dynamical properties of the complex. Structural properties would be represented by parameters such as hydrogen bonding, torsional angle, and RMSD. Dynamical properties of the complex was represented by the parameters of RMSF. Parameters showed that RNA residue with G-C overhang more convergens than RNA residue with C-G overhang.

**Key words:** Gene therapy, Residues overhang RNA, siRNA Stability

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmatNya, penulisan skripsi yang berjudul “Aplikasi Simulasi Dinamika Molekul: Pengaruh Overhang Residu RNA terhadap Kestabilan siRNA” 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 Sendy Junedi, S.Farm., M.Sc., 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. Dra. Siti Surdijati, MS., 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. Mama, papa, meme Millenia, adik Andri yang telah banyak memberikan bantuan moral, spiritual dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
  7. Rosalia Angeline dan keluarga, Hendrik Ricard dan keluarga, Hedy Damaris dan keluarga juga keluarga besar Zhang lainnya yang telah ikut membantu dalam segala hal selama pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
  8. Teman-teman Farmasi Leonard, Siska, Julanda, Ruth, Livia, Lia, Sieni, Nova, Agus yang selalu memberikan dukungan dan bantuan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
  9. 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, Juli 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 .....  | 5       |
| 2.1. Tinjauan tentang RNA .....                                 | 5       |
| 2.2. Tinjauan tentang siRNA.....                                | 9       |
| 2.3. Tinjauan tentang Kestabilan RNA .....                      | 11      |
| 2.4. Tinjauan tentang Sifat Struktural dan Sifat Dinamika ..... | 12      |
| 2.5. Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul (MDS) .....     | 17      |
| 3 METODE PENELITIAN .....                                       | 22      |
| 4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....                              | 24      |
| 4.1. Hasil .....  | 24      |
| 4.2. Bahasan .....  | 57      |
| 5 SIMPULAN.....   | 60      |
| 5.1. Simpulan .....   | 60      |
| 5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....                           | 60      |
| DAFTAR PUSTAKA .....  | 61      |
| LAMPIRAN .....  | 64      |

## DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran   | Halaman |
|--|---------|
| A. GRAFIK WAKTU VS ENERGI .....  | 64      |
| B. GRAFIK WAKTU VS SUHU .....  | 65      |
| C. GRAFIK WAKTU VS TEKANAN.....  | 66      |
| D.TABEL NILAI RATA-RATA ENERGI, TEKANAN,<br>SUHU SELAMA SIMULASI 5000 PS ..... | 67      |



## DAFTAR TABEL

| Tabel                           | Halaman |
|---------------------------------|---------|
| 4.1. Nilai rata-rata RMSD ..... | 18      |
| 4.2. Ikatan Hidrogen .....      | 52      |



## DAFTAR GAMBAR

| Gambar   | Halaman |
|--|---------|
| 1.1. Pasangan basa yang akan disimulasikan .....   | 4       |
| 2.1. Basa RNA.....   | 6       |
| 2.2. Motif struktur sekunder RNA.....  | 7       |
| 2.3. Pasangan basa <i>canonical</i> (C-G).....   | 9       |
| 2.4. Ikatan hidrogen.....  | 13      |
| 2.5. Ikatan hidrogen pada pasangan basa Adenin dan Uracil .....  | 14      |
| 2.6. Definisi sudut torsional ( $\theta$ ).....  | 15      |
| 2.7. Sudut torsional pada <i>backbone</i> RNA ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ ) ..... | 16      |
| 2.8. Parameter-parameter ikatan dalam potensial interaksi .....  | 17      |
| 3.1. Pasangan basa RNA yang akan disimulasikan .....   | 22      |
| 4.1. Pasangan basa RNA yang akan disimulasikan .....   | 24      |
| 4.2. Grafik Waktu vs RMSD RNA1 .....   | 26      |
| 4.3. Grafik Waktu vs RMSD RNA2.....  | 26      |
| 4.4. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>NH-O Residu C1-U16 pada RNA1.....            | 27      |
| 4.5. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>NH-O Residu C1-U16 pada RNA2.....            | 27      |
| 4.6. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>N-HN Residu C1-U16 pada RNA1.....            | 28      |
| 4.7. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>N-HN Residu C1-U16 pada RNA2.....            | 28      |
| 4.8. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>N-HN Residu G2-C15 pada RNA1.....            | 29      |
| 4.9. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>N-HN Residu G2-C15 pada RNA2.....            | 29      |
| 4.10. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom<br>NH-O Residu G2-C15 pada RNA1.....           | 30      |

| Gambar  | Halaman |
|---|---------|
| 4.11. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G2-C15 pada RNA2..... | 30      |
| 4.12. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-HN Residu G2-C15 pada RNA1..... | 31      |
| 4.13. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-HN Residu G2-C15 pada RNA2..... | 31      |
| 4.14. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N-HN Residu U3-A14 pada RNA1..... | 32      |
| 4.15. Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N-HN Residu U3-A14 pada RNA2..... | 32      |
| 4.16. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-NH Residu U3-A14 pada RNA1.....        | 33      |
| 4.17. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-NH Residu U3-A14 pada RNA2.....        | 33      |
| 4.18. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G4-G13 pada RNA1.....        | 34      |
| 4.19. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G4-G13 pada RNA2.....        | 34      |
| 4.20. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-NH Residu G4-G13 pada RNA1.....        | 35      |
| 4.21. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O-NH Residu G4-G13 pada RNA2.....        | 35      |
| 4.22. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu A5-U12 pada RNA1.....        | 36      |
| 4.23. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu A5-U12 pada RNA2.....        | 36      |
| 4.24. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N-HN Residu A5-U12 pada RNA1.....        | 37      |

| Gambar  | Halaman |
|---|---------|
| 4.25. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N–HN Residu A5–U12 pada RNA2.....            | 37      |
| 4.26. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH–O Residu C6–G11 pada RNA1.....            | 38      |
| 4.27. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH–O Residu C6–G11 pada RNA2.....            | 38      |
| 4.28. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N–HN Residu C6–G11 pada RNA1.....            | 39      |
| 4.29. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom N–HN Residu C6–G11 pada RNA2.....            | 39      |
| 4.30. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O–NH Residu C6–G11 pada RNA1.....            | 40      |
| 4.31. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O–NH Residu C6–G11 pada RNA2.....            | 40      |
| 4.32. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U7–C10 pada RNA1.....            | 41      |
| 4.33. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U7–C10 pada RNA2.....            | 41      |
| 4.34. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O–HN Residu U7–C10 pada RNA1.....            | 42      |
| 4.35. Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen antara Atom O–HN Residu U7–C10 pada RNA2.....            | 42      |
| 4.36. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U3–A14 pada RNA1 pada Waktu 1960 ps..... | 43      |
| 4.37. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U3–A14 pada RNA1 pada Waktu 1980 ps..... | 43      |
| 4.38. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U3–A14 pada RNA1 pada Waktu 2150 ps..... | 44      |
| 4.39. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH–N Residu U3–A14 pada RNA1 pada Waktu 1820 ps..... | 44      |
| 4.40. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom O–NH Residu U3–A14 pada RNA1 pada Waktu 1850 ps..... | 45      |

| Gambar   | Halaman |
|--|---------|
| 4.41. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom O-NH Residu U3-A14 pada RNA1 pada Waktu 2200 ps.....                              | 45      |
| 4.42. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U7-C10 pada RNA1 pada Waktu 1 ps.....                                 | 46      |
| 4.43. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U7-C10 pada RNA1 pada Waktu 270 ps.....                               | 46      |
| 4.44. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U7-C10 pada RNA1 pada Waktu 660 ps.....                               | 47      |
| 4.45. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu C1-U16 pada RNA2 pada Waktu 40 ps.....                                | 47      |
| 4.46. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu C1-U16 pada RNA2 pada Waktu 160 ps.....                               | 48      |
| 4.47. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu C1-U16 pada RNA2 pada Waktu 230 ps.....                               | 48      |
| 4.48. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U3-A14 pada RNA2 pada Waktu 1050 ps.....                              | 49      |
| 4.49. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U3-A14 pada RNA2 pada Waktu 1200 ps.....                              | 49      |
| 4.50. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-N Residu U3-A14 pada RNA2 pada Waktu 5000 ps.....                              | 50      |
| 4.51. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G4-G13 pada RNA2 pada Waktu 10 ps.....                                | 50      |
| 4.52. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G4-G13 pada RNA2 pada Waktu 160 ps.....                               | 51      |
| 4.53. Snapshot Ikatan Hidrogen antara Atom NH-O Residu G4-G13 pada RNA2 pada Waktu 180 ps.....                               | 51      |
| 4.54. Sudut-Sudut Torsional siRNA( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ , $\epsilon$ , $\zeta$ , $\chi$ ) pada RNA1...53 | 53      |
| 4.55. Sudut-Sudut Torsional siRNA( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ , $\epsilon$ , $\zeta$ , $\chi$ ) pada RNA2...53 | 53      |
| 4.56. Grafik Nomer Atom vs RMSF pada RNA1.....   | 54      |
| 4.57. Grafik Nomer Atom vs RMSF pada RNA2.....   | 55      |