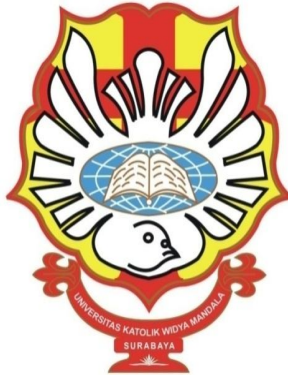


**STUDI STABILITAS siRNA-PROTEIN ARGONAUTE  
DENGAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL**



**DEVIANI AGUSTINA  
2443009066**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

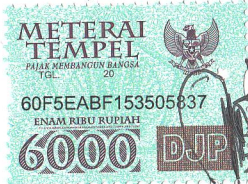
**2013**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Studi Stabilitas siLNA-Protein Argonaute dengan Simulasi Dinamika Molekul** 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, 21 Februari 2013



Deviani Agustina  
2443009066

**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, 21 Februari 2013**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Deviani Agustina', written over a grid of lines.

**Deviani Agustina**  
**2443009066**

**STUDI STABILITAS siLNA-PROTEIN ARGONAUTE DENGAN  
SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL**

**SKRIPSI**

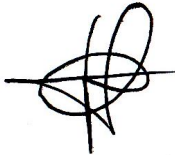
**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya**

**OLEH :**

**DEVIANI AGUSTINA  
2443009066**

**Telah disetujui pada tanggal 4 Februari 2013 dan dinyatakan LULUS**

**Pembimbing,**



**Dr. Phil. Nat. E. Catherina W., Si., M.Si  
NIK. 241.97.0301**

## ABSTRAK

### STUDI STABILITAS siLNA-PROTEIN ARGONAUT DENGAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL

Deviani Agustina  
2443009066

Terapi gen pada manusia mengalami perkembangan yang luar biasa. siRNA dan protein dilibatkan dalam penanganan berbagai penyakit dengan membungkam ekspresi gen tertentu. Dalam pengembangan kesuksesan terapeutik, siRNA dimodifikasi menjadi siLNA dengan mengikat cincin gula pentosa. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari sifat struktural dan dinamik interaksi kompleks protein Argonaute (Ago) dengan siLNA melalui perhitungan nilai RMSD, RMSF, dan ikatan hidrogen.

Dalam penelitian ini, paket program GROMACS 4.0.3 dengan medan gaya ffAmber03 digunakan untuk mensimulasi kompleks siLNA-Argonaut. Molekul tersebut ditempatkan masing-masing dalam kotak dodekahedron. Kotak tersebut kemudian diisi dengan molekul air TIP3P. Simulasi dikerjakan pada temperatur 300 K. Interaksi elektrostatik dihitung dengan menggunakan metode *particle mesh* Ewald (PME). Hasil perhitungan RMSD selama waktu simulasi 20 ns memperlihatkan adanya konvergensi struktur protein Ago setelah 5 ns. Sedangkan ikatan hidrogen kompleks Ago-siLNA masih tetap menghubungkan kompleks tersebut selama simulasi. Tiga ikatan hidrogen terbentuk setelah simulasi 5 ns sejalan dengan RMSD yang menuju konvergensi menunjukkan adanya perubahan struktur pada protein Ago agar interaksi ikatan hidrogen kompleks Ago-siLNA lebih banyak. Nilai RMSF menunjukkan bahwa residu 128GLN bertanggung jawab atas fleksibilitas protein Ago.

**Kata-kata kunci** : Terapi gen, *locked nucleic acid*, Argonaute, simulasi dinamika molekul.

## ***ABSTRACT***

### **STABILITY STUDY OF siLNA-PROTEIN ARGONAUTE ALONG WITH MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION**

Deviani Agustina  
2443009066

Gene therapy in humans has been developed, brought a remarkable development to this day. siRNA and protein were involved in order to handle several diseases by concealing a certain gene expression. During the therapeutic development, which has been successful, siRNA was modified into siLNA by wrapping into pentose. The aim for this research was to learn the structural behaviour and complex dynamics interaction between Argonaute protein and siLNA by calculating RMSD, RMSF and hydrogen bonding value.

In this particular research, GROMACS 4.3 program with ffAmber03 as its gravitational unit were used for stimulating siLNA-Argonaute complex. Those molecules, each of them were placed inside dodecahedron box. Then TIP3P water molecule was flowed into the box. This simulation was conducted in 300K temperature. Electrostatic interaction was calculated by using *particle mesh* Ewald (PME) method. Referring to RMSD calculated value, there was a convergence of Ago protein structure after 5ns, this happened during 20ns of simulation time. On the other side, hydrogen bonding with Ago-siLNA was still connected during simulation. Three hydrogen bonding were formed after 5ns, along with RMSD which went to convergence, shown that there was a structural change in Ago protein in order to obtain more interaction between Ago protein and Ago-siLNA complex. RMSF value show that 128GLN residue strongly related to Ago protein flexibility.

**Keywords** : Gene therapy, *locked nucleic acid*, Argonaute, molecular dynamics simulation.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulisan skripsi yang berjudul "Studi stabilitas siLNA-protein Argonaute dengan Simulasi Dinamika Molekul" dengan metode Discovery Studio 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. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Dr. Phil. Nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma., Si., M.Si selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan nasihat serta meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya selama penulisan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., PhD., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, untuk sarana dan prasarana yang telah disediakan.
4. Catherine Caroline S.Si., M.Si., Apt dan Lanny Hartanti M.Si selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
5. Martha Ervina., S. Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi beserta segenap staff laboran dan seluruh karyawan serta dosen pengajar Fakultas Farmasi yang telah banyak membantu, mengajar dan memberikan ilmu kepada saya selama 3,5 tahun masa studi.
6. Dr Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt selaku wali studi yang telah

membimbing dan memberi saran-saran serta nasihat yang sangat berarti selama 3,5 tahun masa perkuliahan sebagai mahasiswi Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

7. Papa dan Mama yang telah banyak memberikan bantuan moral, spiritual dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Teman-teman Farmasi Ribka, Santi, Yulianatha, Serly, Aang, Sylvina, Vonny, Olivia, Hendra, Shaka, dan Martha juga Michael yang memberikan dukungan dan bantuan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. Ternan-teman mahasiswa dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran penulisan skripsi

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, Februari 2013

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK .....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
BAB	
1     PENDAHULUAN .....	1
2     TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Tinjauan Protein .....	4
2.2. Struktur Protein .....	5
2.3. Protein Argonaut .....	9
2.4. Tinjauan Kompleks siRNA-Ago .....	11
2.5. Tinjauan Interaksi siRNA-Ago.....	14
2.6. Tinjauan <i>Locked Nucleic Acid</i> (LNA).....	16
2.7. Tinjauan tentang Sifat Struktural dan Sifat Dinamika	19
2.8. Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul .....	19
2.9. Root Mean Square Deviation (RMSD) .....	19
2.10. Root Mean Square Fluctuation (RMSF) .....	20
2.11. Ikatan Hidrogen .....	20
2.12. Particle Mesh Ewald (PME).....	22
3     METODE PENELITIAN.....	23
4     HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN .....	25

	4.1. Hasil.....	25
	4.2. Bahasan.....	31
5	SIMPULAN.....	33
	5.1. Simpulan.....	33
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	33
	DAFTAR PUSTAKA.....	34

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Simbol-simbol Asam Amino .....	16
4.1. RMSD Rata-Rata dan Standard Deviasi dari Protein Argonaut.....	26
4.2. Panjang Ikatan Hidrogen .....	27
4.3. Nilai Rata-Rata RMSF Protein dan Sisi Aktif Protein Argonaut.....	29

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur Asam Amino dan Ikatan Peptida.....	5
2.2. Struktur Protein Puntiran-Alfa .....	6
2.3. Struktur Protein Lembaran-Beta.....	7
2.4. Struktur Protein Turn.....	8
2.5. Mekanisme Kerja RNAi .....	13
2.6. Interaksi Protein Argonaut dengan siRNA.....	15
2.7. RNA dan Modifikasinya menjadi LNA .....	16
2.8. Konformasi Nukleosida dan Strukturnya.....	18
2.9. Ikatan Hidrogen.....	21
4.1. Perubahan RMSD terhadap Waktu pada Protein Argonaut ..	25
4.2. Perubahan RMSD terhadap Waktu pada Sisi Aktif Protein Argonaut .....	26
4.3. Ikatan Hidrogen pada Sisi Aktif Protein dengan LNA .....	27
4.4. Grafik RMSF vs Nomor Atom C pada Rantai Utama Protein Argonaut .....	28
4.5. Cuplikan Gambar Superposisi Sisi Aktif Protein Argonaut..	29
4.6. Cuplikan Gambar Kompleks LNA-Ago 0, 5, dan 11 ns (C) .	30