

**SIMULASI ARGONAUTE DAN siRNA DENGAN METODE
*PARTICLE MESH EWALD (PME)***



**JULANDA
2443006002**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

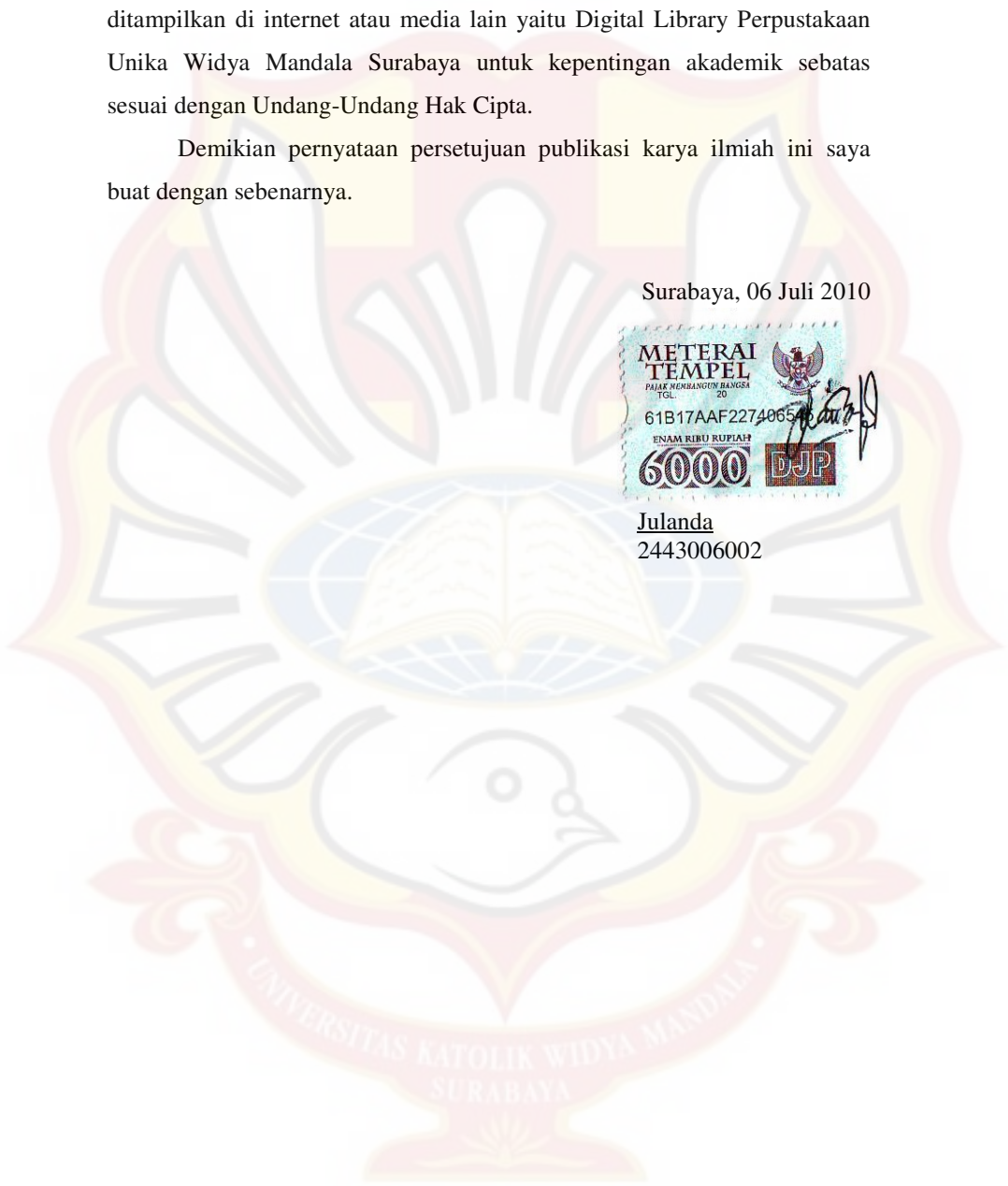
Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Simulasi *Argonaute* dan siRNA dengan Metode *Particle Mesh Ewald* (PME)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 06 Juli 2010



Julanda
2443006002

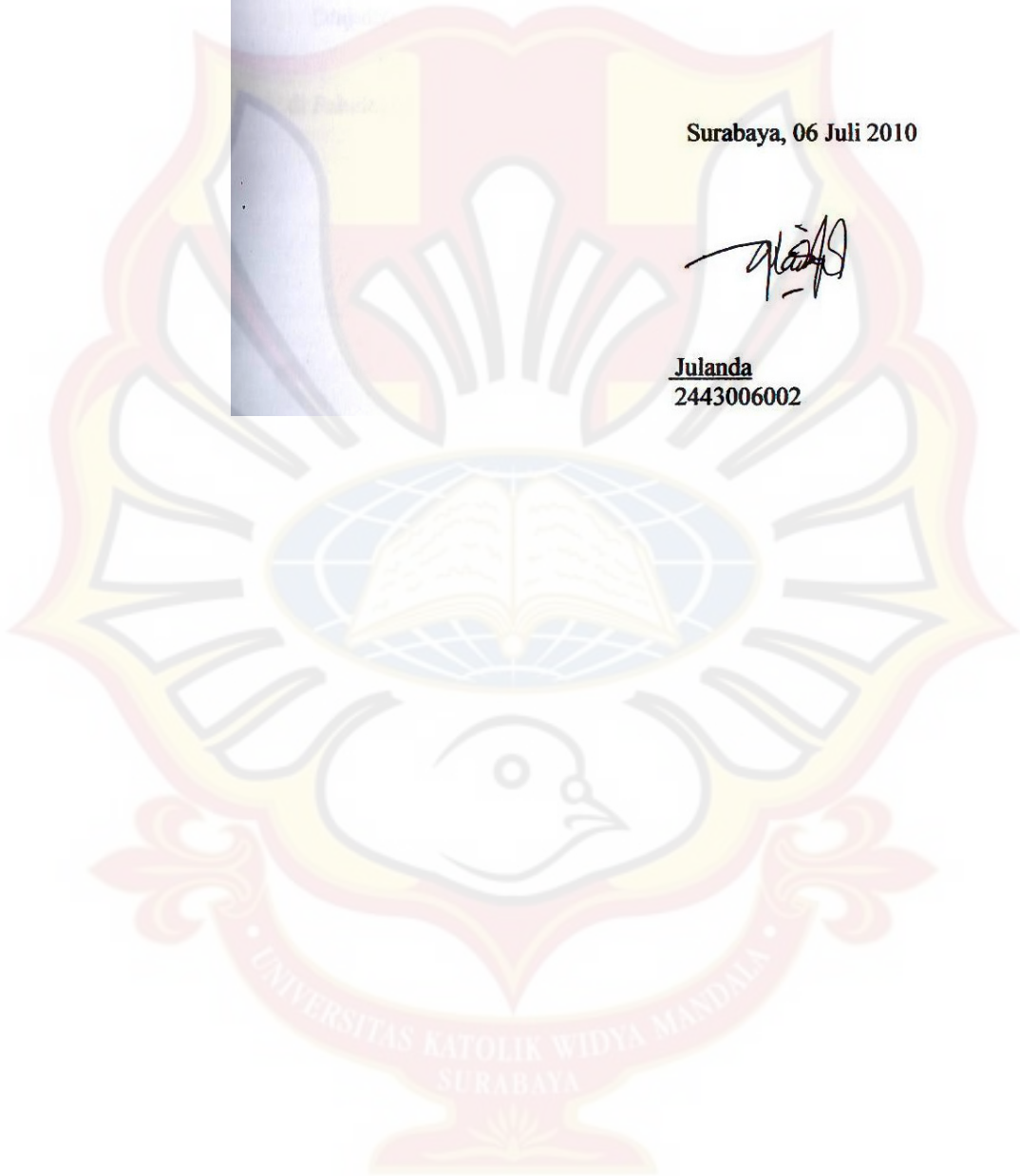


Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiatisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 06 Juli 2010



Julanda
2443006002



**SIMULASI ARGONAUTE DAN siRNA DENGAN METODE
PARTICLE MESH EWALD (PME)**

SKRIPSI

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

OLEH:

**JULANDA
2443006002**

Telah disetujui pada tanggal 06 Juli 2010 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing,



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

ABSTRAK

SIMULASI ARGONAUTE DAN siRNA DENGAN METODE PARTICLE MESH EWALD (PME)

Julanda
2443006002

Suatu gejala yang baru ditemukan pada penghujung abad ke-20 adalah adanya mekanisme pembungkaman (*silencing*) dalam ekspresi genetik. Gen yang dibungkam adalah gen yang rusak, cacat atau menyebabkan penyakit. Pembungkaman gen terjadi dengan bantuan *Dicer* yang memotong *double stranded* RNA (dsRNA) menjadi *small* RNA, yaitu *small interfering* RNA (siRNA). Kemudian siRNA akan bergabung dengan protein *Argonaute* membentuk RNA *induced silencing complex* (RISC), dimana RISC akan memotong *messenger* RNA yang membawa informasi genetik sehingga ekspresi gen yang cacat dapat dibungkam. Pada simulasi ini digunakan kompleks siRNA-*Argonaute*, yang diperoleh dari analisis sinar-X dengan kode 1SI3 dari Brookhaven Protein Data Bank. Kompleks ini dipisahkan pada jarak yang berdekatan kemudian diamati proses pengenalan siRNA-Ago membentuk suatu kompleks. Digunakan program *Gromacs* 4.0.3 dengan medan gaya *ffAmber* 03. Molekul ditempatkan dalam kotak oktahedral dengan jarak antar molekul bayangan cermin 2,3 nm, kemudian diisi molekul air TIP3P. Simulasi dikerjakan pada temperatur 300°K menggunakan metode *particle mesh* Ewald (PME) yang meliputi sifat struktural dan dinamik. Rata-rata RMSD protein dan RNA adalah 0,2826 nm dan 0,3597 nm. Ikatan hidrogen yang terbentuk antara RG4-ARG64. RMSF protein rendah menunjukkan struktur protein lebih rigid dari RNA. Sudut δ terbentuk antara atom-atom *backbone* dan gula, umumnya menunjukkan konformasi kerutan gula (*sugar puckering*) C_3' -*endo*. Sudut δ pada RU9 terlihat paling fluktuatif dibanding sudut δ pada residu lainnya. Sudut χ pada siRNA ini merupakan konformasi *-anti*, dimana basa berorientasi menjauh dari gula ribosanya. Sudut χ menunjukkan pergerakan yang fluktuatif pada semua residu.

Kata-kata kunci: siRNA; *Argonaute*; TIP3P; *particle mesh* Ewald; RMSD; ikatan hidrogen; RMSF; sudut torsional; *Gromacs* 4.0.3; *ffAmber* 03.

ABSTRACT

SIMULATION OF ARGONAUTE AND siRNA USING PARTICLE MESH EWALD (PME) METHOD

Julanda
2443006002

A phenomenon that was discovered in the late 20th century is the presence of the silencing mechanism (silencing) in genetic expression. Silenced gene is a gene that is damaged, defective or cause disease. Gene silencing that occurs with the help of Dicer cuts double-stranded RNA (dsRNA) into small RNAs, namely small interfering RNA (siRNA). Then the siRNA will join Argonaute proteins form the RNA induced silencing complex (RISC), where the RISC will cut the messenger RNAs that carry genetic information so that the defective gene expression can be silenced. In this simulation used siRNA-Argonaute complex, obtained from X-ray analysis with the code 1SI3 from Brookhaven Protein Data Bank. This complex was separated at a distance of adjacent then observed the introduction process of siRNA-Ago of forming a complex. Gromacs 4.0.3 program was used with ffAmber 03 force fields. Molecules were placed in a octahedral box with mirror-image molecular spacing 2.3 nm. Then, box was fill with TIP3P water molecules. Simulation was done at temperature of 300°K using the particle mesh Ewald method (PME), which includes structural and dynamical properties. Average RMSD of protein and RNA is 0,2826 nm and 0,3597 nm. Hydrogen bonds formed between RG4-ARG64. The low RMSF value of protein indicate that protein structure more rigid than RNA. δ angle formed between backbone atoms and sugar, typically show sugar puckering C3'-endo conformation. δ angle on RU9 showed the most fluctuative at the other residues. The χ angle of siRNA formed -anti conformation, where the base oriented away from the sugar. χ angle showed fluctuative movements of all residues.

The key words : siRNA, Argonaute; TIP3P; particle mesh Ewald; RMSD; hydrogen bonds; RMSF; torsional angle, Gromacs 4.0.3; ffAmber 03.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmatNya, penulisan skripsi yang berjudul “Simulasi *Argonaute* dan siRNA dengan Metode *Particle Mesh Ewald* (PME)” 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 selalu setia menyertai, menjaga, dan memimpin.
2. Dr. phil. nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma., M.Si. selaku pembimbing yang telah banyak memberikan saran dan nasehat serta meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya selama penulisan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Siswandono, M.Si., Apt. dan Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
4. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana yang telah disediakan.
5. Martha Ervina., S. Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi beserta segenap staf, laboran dan seluruh karyawan serta dosen pengajar Fakeultas Farmasi yang telah banyak membantu, mengajar dan memberikan ilmu kepada saya selama 4 tahun masa studi.
6. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., 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.

7. Kepala Laboratorium Komputer yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian di laboratorium tersebut.
8. Papa, Mama, Koko, Jonet, Martha yang telah banyak memberikan bantuan moral, spiritual dan material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. Teman-teman Farmasi Fransiska, Widya, Leo, Ruth, Lia, Livia, Sieni, Agus, Nova, Meirani yang selalu memberikan dukungan dan bantuan selama penyusunan skripsi dan menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. 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 TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan tentang RNA (<i>Ribonucleic acid</i>).....	4
2.2. Tinjauan tentang Protein	11
2.3. Tinjauan tentang Terapi siRNA	22
2.4. Interaksi siRNA dan Protein <i>Argonaute</i>	24
2.5. Tinjauan tentang Sifat Struktural dan Sifat Dinamika.....	26
2.6. Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul (MDS).....	30
2.7. Tinjauan tentang <i>Particle Mesh Ewald</i> (PME).....	34
3 METODE PENELITIAN	35
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	36
4.1. Hasil	36
4.2. Bahasan	56
5 SIMPULAN	59
5.1. Simpulan	59
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Simbol Asam Amino	25
4.1 Rata-rata RMSD RNA dan protein	37
4.2 Panjang ikatan hidrogen antara siRNA dan protein pada struktur kompleks, struktur awal dan akhir simulasi	53
4.3 Rata-rata RMSD RNA, protein, backbone protein dan RNA ..	56



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Kompleks siRNA– <i>Argonaute</i> yang dipisahkan	3
2.1 Asam ribonukleat (RNA).....	6
2.2 Basa DNA dan RNA	7
2.3 Motif struktur sekunder RNA	7
2.4 Lingkaran kehidupan RNA	9
2.5 Ikatan peptida (amida) pada protein	13
2.6 Struktur asam amino	13
2.7 Struktur protein α - <i>helix</i>	15
2.8 Ikatan hidrogen	15
2.9 Struktur protein β - <i>sheet</i>	16
2.10 Paralel β - <i>sheet</i>	16
2.11 Anti-paralel β - <i>sheet</i>	16
2.12 Residu protein	18
2.13 Interaksi protein <i>Argonaute</i> dengan siRNA	24
2.14 Interaksi residu siRNA dan residu protein <i>Argonaute</i>	25
2.15 Ikatan hidrogen pasangan basa Adenin dan Uracil	27
2.16 Definisi sudut torsional (θ)	28
2.17 Sudut torsional pada backbone protein	29
2.18 Sudut torsional pada <i>backbone</i> RNA	29
2.19 Parameter-parameter ikatan dalam potensial interaksi	31
4.1 Grafik Waktu vs RMSD <i>Argonaute</i> dan siRNA.....	36
4.2 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RG2-GLN128 ..	37
4.3 Posisi awal dan akhir RG2-GLN128	38
4.4 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RU3-ARG64	38
4.5 Posisi awal dan akhir RU3-ARG64	39

Gambar	Halaman
4.6 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RU3-LYS50	39
4.7 Posisi awal dan akhir RU3-LYS50	40
4.8 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RG4-ARG64	40
4.9 Posisi awal dan akhir RG4-ARG64	41
4.10 Proses terjadinya ikatan hidrogen antara atom OP1-HE (RG4-ARG64	41
4.11 Proses terputusnya kembali ikatan hidrogen antara atom OP1-	45
4.12 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RC6-ARG61	49
4.13 Posisi awal dan akhir RC6-ARG61	49
4.14 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RU7-ARG61	50
4.15 Posisi awal dan akhir RU7-ARG61	50
4.16 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RC8-TYR63	51
4.17 Posisi awal dan akhir RC8-TYR63	51
4.18 Grafik Waktu vs Panjang Ikatan Hidrogen RU9-HYS55	52
4.19 Posisi awal dan akhir RU9-HYS55	52
4.20 Sudut-sudut Diedral pada siRNA (α , β , γ , δ , ϵ , ζ , χ)	53
4.21 Grafik Nomer Atom vs RMSF Protein	54
4.22 Grafik Nomer Atom vs RMSF Protein (dalam kompleks) ...	55
4.23 Grafik Nomer Atom vs RMSF RNA	55
4.24 Grafik Nomer Atom vs RMSF RNA (dalam kompleks)	56