

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



**FRANSISKA MARGARETHA**

**2443006037**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2010**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Simulasi Kompleks Argonaute-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, 22 Juli 2010



Fransiska Margaretha  
2443006037

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 Juli 2010



Fransiska Margaretha

2443006037



**SIMULASI KOMPLEKS ARGONAUTE-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:**  
**FRANSISKA MARGARETHA**  
**2443006037**

Telah disetujui pada tanggal 6 Juli 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



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

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA

## ABSTRAK

### SIMULASI KOMPLEKS ARGONAUTE-siRNA DENGAN METODE *PARTICLE MESH* EWALD (PME)

Fransiska Margaretha  
2443006037

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 Argonaute dalam RISC akan membentuk kompleks dengan siRNA. Kompleks ini yang akan memotong mRNA pada bagian yang mengandung *sequence* homolog dengan siRNA sehingga ekspresi gen yang salah atau cacat dapat dibungkam (*silence*).

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.

Nilai RMSD siRNA adalah 0,2050 nm, dan protein 0,2053 nm. Ikatan hidrogen yang konstan selama simulasi adalah ikatan GLN128-RG2 dan ARG661-RU7. Ikatan hidrogen HYS55-RU9 tidak terbentuk selama simulasi 5000 ps. Ikatan hidrogen lainnya membentuk pola yang berbeda, dan lebih fluktuatif. Sudut  $\delta$  umumnya menunjukkan konformasi kerutan gula (*sugar puckering*) C<sub>3</sub>'-endo. Sudut  $\chi$  pada siRNA ini merupakan konformasi -anti, dimana basa berorientasi menjauh dari gula ribosanya. Backbone pada siRNA dan Argonaute memiliki nilai RMSF yang rendah, menunjukkan strukturnya lebih rigid.

Kata-kata kunci : Terapi gen, RISC, Kompleks Argonaute-siRNA, GROMACS 4.0.3, ffAmber03, *Particle Mesh* Ewald (PME), Ikatan Hidrogen, Sudut Torsional, RMSD, RMS.

## ABSTRACT

### **SIMULATION OF ARGONAUTE-siRNA COMPLEX USING PARTICLE MESH EWALD (PME) METHOD**

Fransiska Margaretha  
2443006037

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 Argonaute in RISC will form complexes with siRNA. This complex will be cut at the mRNA containing sequences homologous to the siRNA, so that the expression of genes that are incorrect or defective can be silenced.

In this study, the program package GROMACS 4.0.3 with ffAmber03 force fields used to simulate the Argonaute-siRNA complex. These molecules are placed respectively in octahedral box. The box was then filled with TIP3P water molecules. Simulation is done at a temperature of 300 K. Electrostatic interactions are calculated using particle mesh Ewald method (PME). Observations were made on the structural and dynamical properties of these complex. Structural properties will be represented by parameters such as hydrogen bonding, torsional angle, and RMSD. Dynamical properties of the complex is represented by the parameters of RMSF.

RMSD value for siRNA is 0,2050 nm, and Argonaute 0,2053 nm. The constant hydrogen bonding during the simulation is GLN128-RG2 and ARG661-RU7. The hydrogen bond between HYS55-RU9 not formed during simulation 5000 ps. Another hydrogen bonds form different pattern.  $\delta$  angles generally showed C3'-endo sugar puckering conformation. The angle  $\chi$  is the siRNA-anti conformation, where the base oriented away from the sugar its ribose. The backbone of the Argonaute and siRNA showed low RMSF values, indicating more rigid structure.

*Key words:* Gene therapy, RISC, Argonaute-siRNA complex, GROMACS 4.0.3, ffAmber03, Particle Mesh Ewald (PME), hydrogen bond, torsional angle, RMSD, RMSF

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, karena atas berkat dan rahmatNya, penulisan skripsi yang berjudul “Simulasi Kompleks Argonaute-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. 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. 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.
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. Idajani Hadinoto, 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, Koko Simon, Sousou Sonia, Stevanus dan Koko Steven 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 Widya, Julanda, Ruth, Livia, Lia, Sieny, Nova, Agus, Rendy, Leo 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, Juli 2010



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK .....	i
ABSTRACT .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB	
1 PENDAHULUAN .....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Tinjauan tentang Kompleksitas siRNA-Argonaute.....	4
2.2. Tinjauan tentang Protein Argonaute dan RNA .....	6
2.3. Tinjauan tentang Interaksi siRNA dan Protein Argonaute .....	9
2.4. Tinjauan tentang Sifat Struktural dan Sifat Dinamika .....	12
2.5. Tinjauan tentang Simulasi Dinamika Molekul (MDS) .....	16
3 METODE PENELITIAN .....	21
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	22
4.1. Hasil .....	22
4.2. Bahasan .....	34
5 SIMPULAN.....	38
5.1. Simpulan .....	38
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	38
DAFTAR PUSTAKA .....	39

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Simbol-simbol asam amino .....	12
4.1. Nilai rata-rata RMSD .....	23
4.2. Panjang rata-rata ikatan hidrogen siRNA-Argonaute .....	30
4.3. Nilai rata-rata RMSF .....	34



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur PAZ (Argonaute)-siRNA.....	3
2.1. Lingkaran kehidupan RNA.....	5
2.2. Motif struktur sekunder RNA.....	8
2.3. <i>Sugar pucker</i> .....	9
2.4. Interaksi residu siRNA dengan residu protein Argonaute .....	11
2.5. Interaksi protein Argonaute dengan siRNA .....	11
2.6. Ikatan hidrogen pada pasangan basa Adenin dan Uracil .....	14
2.7. Definisi sudut torsional ( $\theta$ ).....	15
2.8. Sudut torsional pada <i>backbone</i> RNA ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ ) .....	16
2.9. Parameter-parameter ikatan dalam potensial interaksi .....	17
4.1. Grafik waktu vs RMSD kompleks Argonaute-siRNA .....	22
4.2. Grafik <i>reference structure</i> RMSD Argonaute dan siRNA .....	23
4.3. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RG2-GLN128 .....	24
4.4. <i>Snapshot</i> ikatan hidrogen RG2-GLN128 .....	25
4.5. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RU3-ARG64.....	25
4.6. <i>Snapshot</i> ikatan hidrogen RU3-ARG64 .....	26
4.7. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RU3-LYS50.....	27
4.8. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RG4-ARG64.....	27
4.9. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RC6-ARG61 .....	28
4.10. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RU7-ARG61 .....	28
4.11. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RC8-TYR63 .....	29
4.12. <i>Snapshot</i> ikatan hidrogen RC8-TYR63 .....	29
4.13. Grafik waktu vs panjang ikatan hidrogen RU9-HYS55 .....	30

Gambar	Halaman
4.14. Sudut-sudut torsional pada siRNA .....	31
4.15. Sudut Torsional pada RNA (pembanding) .....	32
4.16. Grafik nomer atom vs RMSF protein Argonaute .....	33
4.17. Grafik nomer atom vs RMSF siRNA .....	33

