

Skripsi

**STUDI PERUBAHAN SIFAT STRUKTUR DAN TERMODINAMIK
PELIPATAN PROTEIN MODEL H0P MENGGUNAKAN SIMULASI
MONTE CARLO DENGAN ALGORITMA WANG-LANDAU**

MUSDALIFAH

H021191048



**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**STUDI PERUBAHAN SIFAT STRUKTUR DAN TERMODINAMIK
PELIPATAN PROTEIN MODEL H0P MENGGUNAKAN SIMULASI
MONTE CARLO DENGAN ALGORITMA WANG-LANDAU**



SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
Pada Program Studi Fisika Departemen Fisika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin**

**MUSDALIFAH
H021191048**

**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

HALAMAN PENGESAHAN**STUDI PERUBAHAN SIFAT STRUKTUR DAN TERMODINAMIK
PELIPATAN PROTEIN MODEL HOP MENGGUNAKAN SIMULASI
MONTE CARLO DENGAN ALGORITMA WANG-LANDAU****Disusun dan diajukan oleh:****MUSDALIFAH****H021191048**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Fisika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin
Pada Agustus 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc.
NIP. 196702221992031003

Pembimbing Pertama



Drs. Bansawang B.J., M.Si.
NIP. 196312061994121001

Ketua Program Studi



Prof. Dr. Arifin, M.T
NIP. 196705201994031002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Musdalifah
NIM : H021191048
Program Studi : Fisika
Jenjang : S1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulisan saya yang berjudul:

**STUDI PERUBAHAN SIFAT STRUKTUR DAN TERMODINAMIK
PELIPATAN PROTEIN MODEL H₀P MENGGUNAKAN SIMULASI
MONTE CARLO DENGAN ALGORITMA WANG-LANDAU**

Adalah karya tulis berdasarkan hasil pemikiran dan penelitian saya, bukan merupakan hasil pengambil alihan tulisan maupun pemikiran orang lain. Jika terdapat karya orang lain dalam skripsi ini, maka akan dicantumkan sumber yang benar dan jelas. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, jika dikemudian hari terdapat ketidakbenaran dan penyimpangan dalam pernyataan ini, maka saya berhak menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Agustus 2023

Yang Menyatakan



MUSDALIFAH
H021191048

ABSTRAK

Pelipatan protein merupakan proses melipatnya suatu protein dari bentuk satu dimensi ke bentuk tiga dimensi sebagai bentuk fungsionalnya, dan proses ini sangat sulit untuk dikaji secara eksperimen karena protein memiliki bentuk yang sangat kompleks. Oleh karena itu, dibutuhkan model penyederhanaan bentuk protein dan metode untuk mensimulasikan pelipatan protein. Model yang digunakan pada penelitian ini yaitu model HOP, dimana asam amino pembentuk protein dipetakan dalam 3 monomer: 'H' untuk hidrofobik, '0' untuk netral, dan 'P' untuk polar. Pada penelitian ini penulis mensimulasikan pelipatan protein menggunakan simulasi Monte Carlo (MC) dengan Algoritma Wang-Landau (WL). Adapun tujuan dari algoritma WL yaitu untuk menghitung *density of states* (DOS) secara langsung, kemudian menghitung besaran termodinamik berupa panas jenis (C_v) dan besaran struktural berupa radius girasi (R_g) dan tortuositas (τ). Berdasarkan kurva perubahan $C_v(T)$, $R_g(T)$, dan $\tau(T)$, didapatkan bahwa pelipatan protein akan melewati dua proses yaitu, *coil-globule collapse* dan *folding transition*.

Kata Kunci: Pelipatan Protein, Model HOP, Simulasi Monte Carlo, Algoritma Wang-Landau

ABSTRACT

Protein folding is a process of folding a protein from a one-dimensional form into a three-dimensional shape as its functional form, and this process is very challenging to be experimentally investigated due to the highly complex shape of proteins. Therefore, a simplified protein shape model and a method for simulating protein folding are needed. The model used in this research is the HOP model, where the protein-forming amino acids are mapped into 3 monomers: 'H' for hydrophobic, 'O' for neutral, and 'P' for polar. In this study, the protein folding was simulated using Monte Carlo (MC) simulation with the Wang-Landau (WL) Algorithm. The purpose of the WL algorithm is to directly calculate the density of states (DOS), then calculate thermodynamic quantities such as specific heat (C_v), and structural quantities such as radius of gyration (R_g) and tortuosity (τ). Based on the curves of $C_v(T)$, $R_g(T)$, and $\tau(T)$ changes, it was found that protein folding undergoes two processes, namely coil-globule collapse and folding transition.

Keywords: *Protein Folding, HOP Model, Monte Carlo Simulations, Wang-Landau Algorithm*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah segala puji dan syukur atas kehadiran Allah *Subhanahu Wa Ta'ala*, karena berkat kasih sayang, kekuatan, dan pertolongan-Nya penyusunan skripsi yang berjudul “**Studi Perubahan Sifat Struktur dan Termodinamik Pelipatan Protein Model HOP Menggunakan Simulasi Monte Carlo dengan Algoritma Wang-Landau**” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin bisa dirampungkan. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi dan Rasul yang paling mulia yakni Rasulullah *Shallallahu 'Alaihi Wasallam*, kepada para keluarga, dan sahabat beliau yang senantiasa mencintai Rasulullah.

Perjalanan panjang telah penulis lalui dalam rangka menyelesaikan penulisan skripsi. Banyak hambatan yang dihadapi dalam penyusunannya, tetapi berkat kehendak-Nyalah sehingga penulis berhasil menyelesaikan penulisan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya do'a-do'a dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati, pada kesempatan ini penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Kedua Orang Tua**, pada kesempatan kali ini, ijinkan saya mempersembahkan skripsi ini sebagai hadiah kecil untuk orang tua saya tercinta yaitu ibu **Wati** dan bapak **Mustamin**. Segala perjuangan saya hingga titik ini saya persembahkan untuk beliau yang telah melalui banyak perjuangan dan rasa sakit demi saya bisa menyelesaikan studi. **Ibu** dan **Bapak** yang mengenyampingkan diri mereka dan mendahulukan saya demi melihat masa depan saya yang lebih baik. Saya tidak mungkin bisa menyelesaikan ini jika bukan dari do'a-do'a mereka. Semoga Allah melimpahkan rahmat, kebahagiaan, perlindungan, dan kesehatan kepada **Ibu** dan **Bapak**.
2. **Kakak dan Adik penulis**. Untuk kakak tercinta **Nurcaya** terima kasih telah bersedia mendengar semua cerita-cerita dan keluh kesah saya selama ini, dan

terima kasih juga atas motivasinya berupa pertanyaan-pertanyaan yang selalu diajukan ke saya mengenai progress tugas akhir saya. Untuk adik tercinta **Muh.Irfan** *partner* merantau selama ini, terima kasih sudah mau direpotkan dan menemani saya ketika saya sakit. Semoga Allah selalu memberikan kesehatan untuk kalian, segala urusannya dipermudah, dan selalu dijaga oleh Allah *Subhanahu wa Ta'ala*.

3. Kepada keluarga tercinta (**Nenek, Tante, Om, dan Sepupu**) yang selalu memberikan do'a, nasehat, semangat dan motivasi, serta uang jajan kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan dengan baik. Semoga Allah selalu memberikan kalian kesehatan, perlindungan, serta dimudahkan segala urusannya.
4. **Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc.** selaku dosen pembimbing utama dan **Drs. Bansawang BJ., M.Si.** selaku pembimbing pertama penulis yang telah memberikan banyak ilmu dan motivasi kepada penulis. Semoga Allah senantiasa memberikan kesehatan, serta senantiasa dalam lindungan-Nya.
5. **Prof. Dr. rer-nat Wira Bahari Nurdin** dan **Prof. Dr. Dahlang Tahir, S.Si., M.Si.** selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan kritikan dan saran yang membangun demi penyempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga Allah senantiasa memberikan kesehatan, serta senantiasa dalam lindungan-Nya.
6. **Bapak/Ibu Dosen pengajar** Departemen Fisika Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin yang telah membekali ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama perkuliahan. Semoga ilmu yang diberikan menjadi pahala jariyah bagi Bapak/Ibu Dosen.
7. **Staf Departemen Fisika** yang telah membantu persuratan selama perkuliahan, semoga kebaikan Bapak/Ibu dibalas oleh Allah *Subhanahu Wa Ta'ala*.
8. **GBW**, teman diskusi segala hal. Untuk **Sri Hasniah Ashara, S.Si. jalur sarung tangan tanos, Fitri, S. Si. jalur apple golden, Suci Ramadani otw S.Si jalur Pantai, dan Rahmatullah Salama otw S.Si jalur Phantom.** Walaupun lab kita berpencar, pada akhirnya kita dipertemukan di *basecamp* kita. Terima kasih sudah mau menjadi *partner* berpusing bersama

memikirkan tugas, masa depan, dan beratnya kehidupan (entah berapa Newton). Untuk yang masih berjuang menyelesaikan skripsinya, semoga Allah memudahkan dan lancarkan proses kalian hingga pakai toga. Yok bisa yok, GBW ber S.Si sebelum semester dua digit. GBW jaya jaya jaya.

9. Untuk kakak-kakak yang ada di Lab.Teori:

- Kak Era Jumiati M. Saleh, S.T. (penyuka daun maple dan si paling ruang dan waktu)
- Kak Muhammad Nur Ghazali Yunus, S.Si. (paling kosmologi dan *condensed matter*)
- Kak Safrullah, S.Si. (paling mau menaklukkan dunia dan paling bureng)
- Kak A. Agung Prawira Negara, S.Si. (paling mau jadi mahasiswa 2019 dan alhamdulillah telah berhasil memenuhi panggilan baruga setelah sekian purnama berkutat dengan laptopnya)
- Kak Muh.Hilal Hamdi Amrullah, S.Si. (“Titisan Einstein” dan si paling menguasai papan tulis na Lab.Teori)

Terima kasih atas semuaaa diskusi-diskusi di Lab.Teori selama ini. Semoga *sharing* ilmunya menjadi pahala jariyah, dan semoga apa yang dicita-citakan segera terwujud. Aamiin. Terima kasih kakak-kakak hebat.

10. Untuk teman-teman **Lab. Teori '19 *Fantastic Four* (Umni, Fitri, Israil)** yang baik hati dan tidak sombong. Terima kasih sudah menjadi teman *sharing* penulis mengenai hal-hal yang menyangkut perkuliahan, yang membantu ketika kesulitan dalam memahami materi maupun tugas.

11. Untuk adik-adik **Lab.Teori '20 (Bay, Stevan, Faqih, Uci, Eka, dan kawan-kawan)** terima kasih atas partisipasinya bergabung bersama kami menghidupkan dan meramaikan Lab.Teori. Semoga dilancarkan proses perkuliahannya hingga ber-S.Si.

12. Untuk teman-teman **Fisika '19** yang tidak dapat penulis tuliskan namanya satu persatu, yang telah mendukung dan berjuang bersama selama masa perkuliahan, terima kasih atas semua kenangan dan pembelajaran hidup yang telah diajarkan

kepada penulis, semoga teman-teman senantiasa dalam lindungan Allah dan sukses dunia akhirat. Terima kasih orang-orang baik dan hebat.

13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan doa, semangat, serta dukungan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik, do'a yang baik Insyaa Allah akan kembali kepada kalian, semoga selalu diberikan kesuksesan dunia dan akhirat, diberikan kesehatan dan senantiasa dalam lindungan Allah dimana pun kalian berada.

Akhir kata, penulis memiliki harapan yang besar untuk skripsi ini memberikan manfaat kepada semua pembacanya. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, hal ini karena terbatasnya pengetahuan dan pengalaman yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya saran dan kritikan yang membangun dari berbagai pihak, semoga Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* memberi perlindungan kepada kita semua.

Makassar, 11 Agustus 2023

Musdalifah

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Protein	3
II.1.1 Struktur dan Fungsi Protein.....	3
II.1.2 Pelipatan Protein.....	4
II.2 Model HOP	5
II.3 Simulasi Monte Carlo.....	6
II.3.1 Algoritma Wang-Landau.....	7
II.3.2 Monte Carlo <i>Trial Moves</i>	9
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
III.1 Metode Pendekatan Mekanika Statistik	11
III.2 Besaran Struktural.....	12
III.3 Simulasi Monte Carlo	12
III.4 Alat.....	14
III.5 Prosedur Simulasi.....	14
III.6 Bagan Alir Penelitian	15
III.7 Bagan Alir Simulasi	16

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.1 Uji Validasi Program	18
IV.1.1 Rapat Keadaan	18
IV.1.2 Kurva Panas Jenis	18
IV.2 Simulasi Pelipatan Protein Model HOP	19
IV.3 Analisis Mekanisme Pelipatan Protein Model HOP.....	21

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan	22
V.2 Saran.....	22

DAFTAR PUSTAKA	23
-----------------------------	-----------

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1 Struktur Asam Amino	3
Gambar 2.2 Contoh Sistem Model HOP	5
Gambar 2.3 Pivot Move	9
Gambar 2.4 Pull Move	10
Gambar 2.5 Bond-Rebridging Move	10
Gambar 3.1 Bagan Alir Penelitian	15
Gambar 3.2 Bagan Alir Simulasi	16
Gambar 4.1 Rapat Keadaan (DOS) Untuk Hasil Simulasi dan Eksak	18
Gambar 4.2 (a) Kurva Panas Jenis pada Referensi [4], (b) Kurva Panas Jenis pada Program yang dibuat.	18
Gambar 4.3 Besaran Termodinamik dan Struktural pada Pelipatan Protein HOP3D39	19
Gambar 4.4 Besaran Termodinamik dan Struktural pada Pelipatan Protein HOP3D46	20

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1 Daftar 20 asam amino pembentuk protein	3
Tabel 2.2 Pemetaan asam amino ke dalam tiga tipe monomer berbeda	6
Tabel 4.1 Protein asli yang ditinjau dan urutan asam aminonya	17
Tabel 4.2 Urutan model HOP dari protein yang ditinjau	17

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Masalah mengenai pelipatan protein telah dipelajari selama lebih dari 50 tahun. Hal ini berawal dari fakta bahwa protein merupakan molekul fundamental dan spesifik yang melakukan berbagai fungsi biologis pada makhluk hidup [1, 2]. Protein yang telah disintesis umumnya tidak dapat melakukan fungsi biologisnya sebelum protein tersebut membentuk konformasi tiga dimensi (3D) sebagai bentuk aslinya [3]. Protein yang tidak dapat melipat dengan tepat (*miss-folded*) akan mengakibatkan penyakit seperti Alzheimer, Parkinson, dan Huntington. Oleh karena itu, mekanisme fisis mengenai pelipatan protein menjadi hal yang penting untuk dipahami [4, 5].

Pelipatan protein merupakan suatu proses yang rumit untuk dikaji secara eksperimental. Hal ini dikarenakan pendekatan secara eksperimental memiliki keterbatasan, salah satunya adalah ketidakmampuan untuk memvisualisasikan perubahan konformasi protein pada skala nanodetik hingga mikrodetik secara detail [6]. Beragam teknik komputasi telah dikembangkan untuk membantu menjelaskan fenomena yang sulit dilakukan secara eksperimen ini. Dinamika Molekuler (MD) merupakan metode komputasi yang paling umum untuk mengkaji pelipatan protein. Namun, metode ini masih memiliki keterbatasan dalam pengambilan sampel [7].

Sejumlah metode pengambilan sampel non-MD juga telah dikembangkan untuk memberikan gambaran mengenai dinamika protein, di antaranya yaitu metode Monte Carlo (MC). Metode Monte Carlo merupakan metode pengambilan sampel yang paling umum digunakan dan memiliki berbagai algoritma yang dikembangkan untuk menyelesaikan sistem yang beragam jenisnya [7]. Salah satu algoritma dari metode Monte Carlo adalah algoritma Wang-Landau, dimana algoritma ini telah berhasil diterapkan untuk mempelajari berbagai jenis fenomena, termasuk model fisika statistik, molekul protein, cairan kompleks, polimer, dan lain-lain. Algoritma Wang-Landau adalah teknik Monte Carlo terkenal yang tujuannya untuk menghitung rapat keadaan atau *density of state* (DOS) suatu sistem secara langsung [8, 9].

Sebelumnya telah dilakukan penelitian oleh Wust pada tahun 2008 mengenai pelipatan protein model HP (*Hydrophobic-Polar Model*) yang mana model ini adalah model protein yang paling sederhana. Model ini mereduksi kedua puluh asam amino penyusun protein menjadi hanya dua tipe, yaitu H (*hydrophobic*) dan P (*polar*) [10]. Penelitian ini mengembangkan model penelitian sebelumnya dengan menambahkan tipe monomer baru yaitu monomer “0” di antara monomer H dan P. Kemudian, program dengan implementasi algoritma Wang-Landau dibuat untuk mensimulasikan pelipatan protein model tersebut. Program ini kemudian digunakan untuk menyelidiki perubahan sifat struktur yaitu radius girasi (R_g) dan tortousitas (τ) serta perubahan sifat termodinamik yaitu panas jenis (C_v) dari pelipatan protein model HOP [1].

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana membuat program dengan implementasi algoritma Wang-Landau untuk mengkaji pelipatan protein model HOP?
2. Bagaimana perolehan kurva besaran struktural (R_g dan τ) dan besaran termodinamik (C_v) dari hasil simulasi Wang-Landau untuk pelipatan protein model HOP?
3. Bagaimana hasil analisis mekanisme pelipatan protein model HOP menggunakan grafik perubahan besaran struktural (R_g dan τ) dan besaran termodinamik (C_v)?

I.3 Tujuan Penelitian

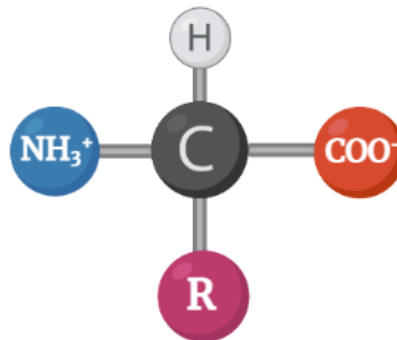
1. Membuat program dengan implementasi algoritma Wang-Landau untuk mengkaji pelipatan protein model HOP.
2. Memperoleh kurva besaran struktural (R_g dan τ) dan besaran termodinamik (C_v) dari hasil simulasi Wang-Landau untuk pelipatan protein model HOP.
3. Memperoleh hasil analisis mekanisme pelipatan protein model HOP menggunakan grafik perubahan besaran struktural (R_g dan τ) dan besaran termodinamik (C_v).

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Protein

II.1.1 Struktur dan Fungsi Protein

Protein merupakan sebuah molekul besar yang menjadi agen penting dari semua sistem kehidupan. Protein tersusun atas beberapa asam amino yang berbeda (berdasarkan rantai sampingnya). Asam amino terdiri dari atom karbon (C) sebagai pusat dan mengikat atom hidrogen (H), gugus amina (NH_3^+), gugus karboksil (COO^-), serta rantai samping. Penghubung antara asam amino yang satu dengan yang lainnya disebut dengan ikatan peptida [11, 12]. Oleh karena itu, protein juga disebut sebagai polipeptida, dan rantai asam aminonya disebut sebagai rantai polipeptida. Berikut daftar dari 20 asam amino beserta singkatan dan simbolnya [13].



Gambar 2.1 Struktur asam amino [11].

Tabel 2.1 Daftar 20 asam amino pembentuk protein

Asam Amino	Singkatan	Simbol	Asam Amino	Singkatan	Simbol
Isoleucine	Ile	I	Serine	Ser	S
Valine	Val	V	Tyrosine	Tyr	Y
Leucine	Leu	L	Proline	Pro	P
Phenylalanine	Phe	F	Histidine	His	H
Cysteine	Cys	C	Glutamic acid	Glu	E

Methionine	Met	M	Glutamine	Gln	Q
Alanine	Ala	A	Aspartic Acid	Asp	D
Glycine	Gly	G	Asparagine	Asn	N
Therionine	Thr	T	Lysine	Lys	K
Tryptophan	Trp	W	Arginine	Arg	R

Protein memiliki fungsi yang beragam di dalam tubuh makhluk hidup. Salah satu contoh protein yang ada di dalam tubuh yaitu insulin. Insulin adalah hormon yang berbentuk protein yang berfungsi untuk mengatur metabolisme karbohidrat di dalam tubuh. Jika insulin tidak mampu mengontrol metabolisme karbohidrat, maka dapat menyebabkan penyakit diabetes [13].

II.1.2 Pelipatan Protein

Proses sintesis protein terjadi di dalam ribosom, setelah disintesis protein tersebut akan melipat (*fold*) membentuk struktur tiga dimensi. Proses ini disebut sebagai pelipatan protein dan terjadi secara spontan. Ini bertujuan agar protein mampu menjalankan fungsinya. Namun, perlu diketahui bahwa proses ini sangat bergantung pada kondisi lingkungan yang ada di dalam sel. Jika kondisi lingkungan sel berubah, maka struktur protein juga akan berubah (*unfolded*). Bentuk *unfolding* protein disebut denaturasi. Sebagian besar kondisi protein yang terdenaturasi berada dalam keadaan terlipat sebagian [11].

Mempelajari bagaimana protein memperoleh struktur lipatannya dan bagaimana mengembangkan kemampuan prediktif untuk menentukan seperti apa struktur lipatan itu untuk protein yang berubah-ubah merupakan masalah yang sangat penting dalam ilmu biologi [14]. Pelipatan protein adalah proses kompleks untuk diketahui secara eksperimental sehingga sulit untuk menggambarannya secara detail [15]. Ukuran dan bentuk protein yang terlipat sangat penting dalam menentukan apakah protein dapat memainkan peran biologis yang diinginkan atau tidak. Pada prinsipnya, seluruh peralatan mekanika statistik dapat digunakan untuk mengatasi masalah pelipatan protein. Metode simulasi komputer dan peningkatan

kinerja komputer yang ada saat ini telah mencapai tingkat kematangan yang dapat mulai membantu menjelaskan proses pelipatan protein [10].

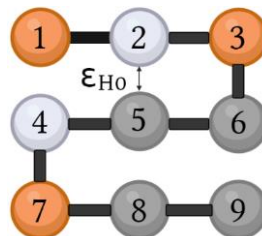
II.2 Model H0P

Model HP hanya mengklasifikasikan asam amino menjadi dua macam yaitu hidrofobik (H) dan polar (P). Struktur protein diibaratkan seperti rantai manik-manik yang terhubung, dengan masing-masing mewakili monomer tunggal pada sebuah kisi kubik sederhana. Satu-satunya interaksi yang dipertimbangkan dalam model HP adalah penggabungan monomer-monomer ϵ_{HH} yang efektif antara tetangga terdekat yang tidak terikat [4].

Kenyataannya, asam amino yang berbeda memiliki tingkat hidrofobisitas yang berbeda. Penyederhanaan menjadi hanya dua jenis mungkin tidak cukup untuk mengkarakterisasikan fitur interaksi hidrofobik yang diyakini sebagai penggerak utama pelipatan protein dan pembentukan struktur tersier. Oleh karena itu, diperkenalkan tingkat baru monomer “netral” yaitu monomer “0” yang hidrofobisitasnya tidak sebesar yang dimiliki oleh monomer H atau P. Model H0P mempertimbangkan dua interaksi non-ikatan yang berbeda; ϵ_{HH} dan ϵ_{H0} , dimana ϵ_{H0} menunjukkan parameter interaksi antara H dengan monomer 0 yang tidak berikatan, begitupun dengan ϵ_{HH} memiliki makna yang sama. Hamiltonian model ini sebagai berikut [4]:

$$H = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0} \quad (2.1)$$

dimana n_{HH} adalah jumlah interaksi HH yang bertetangga namun tidak berikatan (begitu juga dengan n_{H0} memiliki makna yang sama) [4].



Gambar 2.2 Contoh sistem model H0P.

Pada gambar 2.2, monomer hidrofobik berwarna abu-abu, monomer netral berwarna putih dan monomer polar berwarna oranye. Interaksi antara monomer 2 dan 5 adalah ϵ_{H0} , dan antara monomer 6 dan 9 adalah ϵ_{HH} . Pada contoh struktur 2

dimensi ini diperoleh, $n_{HH} = 2$, $n_{H0} = 1$ [1]. Tabel 2.2 memberikan pemetaan kedua puluh asam amino ke dalam tipe monomer yang berbeda pada model HOP [1].

Tabel 2.2 Pemetaan asam amino ke dalam tiga tipe monomer berbeda

No.	Asam Amino	Model HOP	No.	Asam Amino	Model HOP
1	I	H	11	S	0
2	V	H	12	Y	0
3	L	H	13	P	0
4	F	H	14	H	P
5	C	H	15	E	P
6	M	H	16	Q	P
7	A	0	17	D	P
8	G	0	18	N	P
9	T	0	19	K	P
10	W	0	20	R	P

II.3 Simulasi Monte Carlo

Metode simulasi komputer telah banyak digunakan untuk mengeksplorasi sistem molekuler untuk mendapatkan informasi nilai termodinamika. Dalam studi mengenai sistem atomistik, Dinamika Molekuler dan simulasi Monte Carlo adalah alat yang paling populer dan berguna untuk berkontribusi dalam pemahaman fenomena fisika-kimia pada tingkat skala nano. Pada simulasi Monte Carlo, konformasi baru dibuat dengan menerapkan gerakan-gerakan yang dapat mempengaruhi seluruh struktur (translasi, rotasi, dan rotasi dihedral) menghasilkan kandidat yang dapat diterima/ditolak sesuai dengan kriteria penerimaan energi [17].

Metode Monte Carlo sejak awal mengarah pada deskripsi probabilistik dengan mengandalkan penggunaan bilangan acak (*random number*). Teknik ini

tidaklah benar-benar acak melainkan *pseudorandom* dari algoritma komputer yang dihubungkan dengan distribusi probabilitas tertentu untuk mencari besaran rata-rata yang bersangkutan [18]. Metode Monte Carlo memiliki macam algoritma yang dikembangkan untuk menyelesaikan beragam sistem. Masing-masing algoritma memiliki kelebihan tertentu dengan karakteristik yang sesuai dengan model sistem yang ditinjau [19].

II.3.1 Algoritma Wang-Landau

Algoritma Wang-Landau telah berhasil diterapkan untuk mempelajari berbagai jenis fenomena, termasuk model fisika statistik, molekul protein, cairan kompleks, polimer, dan lain-lain. Keberhasilan penerapan algoritma ini dikaitkan dengan kelebihan dimana fungsi-fungsi keadaan termodinamik (energi bebas, entropi, dan lain-lain) dapat dihitung melalui satu simulasi [20, 21]. Algoritma Wang-Landau adalah teknik Monte Carlo yang terkenal yang tujuannya untuk menghitung rapat keadaan atau *density of state* (DOS) secara langsung [8, 9].

Besaran fisis yang menjadi kunci pada kajian mekanika statistik adalah fungsi partisi Z , yaitu jumlah dari probabilitas semua keadaan mikro (*microstate*). Dalam ensemble kanonik (jumlah partikel, volume dan temperatur konstan), fungsi partisi Z dapat dituliskan baik sebagai jumlah atas semua keadaan atau jumlah atas semua energi

$$Z(T) = \sum_{\text{all states}} e^{-E_i/k_B T} \quad (2.2)$$

dimana E adalah energi sistem, k_B adalah konstanta Boltzmann, T adalah temperatur, dan $g(E)$ adalah rapat keadaan (DOS) yaitu jumlah *microstate* yang bersesuaian dengan *macrostate* dengan energi E [10].

Rapat keadaan pada algoritma Wang-Landau awalnya tidak diketahui sebelum simulasi dilakukan. Kemudian simulasi dimulai dengan asumsi awal bahwa $\tilde{g}(E) = 1$ untuk semua energi E dan mulai membangkitkan konfigurasi baru. Setelah itu, menghitung energi untuk masing-masing konfigurasi dan menerima konfigurasi baru berdasarkan probabilitas [10].

$$P(A \rightarrow B) = \left(\frac{\tilde{g}(E_A)}{\tilde{g}(E_B)}, 1 \right) \quad (2.3)$$

dimana E_A dan E_B adalah masing-masing energi konfigurasi A dan B. Persamaan 2.3 mengimplementasikan bahwa jika $\tilde{g}(E_A)/\tilde{g}(E_B)$ lebih besar dari bilangan acak yang terdistribusi secara seragam antara 0 dan 1, maka konfigurasi B diterima; jika tidak maka kembali pada konfigurasi A. Penerimaan probabilitas ini secara efektif mendorong sistem untuk mengeksplorasi keadaan yang lebih kecil kemungkinannya pada tahap awal simulasi [10].

Dua besaran yang terus diperbaharui sepanjang simulasi merupakan nilai sementara dari rapat keadaan $\tilde{g}(E)$ dan histogram $H(E)$ dari tingkat energi yang telah diperiksa. Selama simulasi berlangsung, histogram memungkinkan untuk melacak seberapa seragam dalam mengambil sampel pada ruang energi sehingga dapat dilihat seberapa bagus perkiraan $\tilde{g}(E)$ terhadap $g(E)$ [10].

Besaran yang dapat mempengaruhi keakuratan nilai estimasi yaitu kriteria kerataan (*flatness criterion*) untuk histogram dan faktor modifikasi akhir f_{min} . Setelah setiap *trial move*, histogramnya bertambah dari $H(E)$ menjadi $H(E_n) + 1$, serta rapat keadaannya dikalikan dengan f menjadi $f\tilde{g}(E_n)$, dimana f adalah faktor modifikasi sementara. Iterasi akan berakhir jika $H(E)$ cukup datar; yang berarti semua nilai dalam $H(E)$ paling sedikit $p\%$ dari rata-rata, dimana $p = 80\%$ adalah nilai yang biasa digunakan. Di akhir setiap iterasi, faktor modifikasinya dikurangi, umumnya diambil \sqrt{f} , sehingga iterasi selanjutnya dapat meningkatkan keakuratan nilai estimasi. Hal yang sama terus dilakukan selama simulasi hingga diperoleh $f \rightarrow f_{min} \approx 1$; biasanya nilai f_{min} yang diambil yaitu $f_{min} = \exp(10^{-8})$. Pada poin ini $\tilde{g}(E)$ memusat mendekati nilai rapat keadaan yang sebenarnya $g(E)$ [10, 21].

Berdasarkan penjelasan di atas, algoritma Wang-Landau dapat disimpulkan sebagai berikut [10]:

1. Ambil nilai $\tilde{g}(E) = 1 \forall E$.
2. Ajukan sebuah *trial move* dari konfigurasi A ke B.
3. *trial move* diterima dengan probabilitas $P(A \rightarrow B) = \left(\frac{\tilde{g}(E_A)}{\tilde{g}(E_B)}, 1\right)$.
4. Naikkan $H(E) \rightarrow H(E_n) + 1$ dan modifikasi $\tilde{g}(E_n) \rightarrow f\tilde{g}(E_n)$, dimana n adalah konfigurasi yang dihasilkan (A atau B).

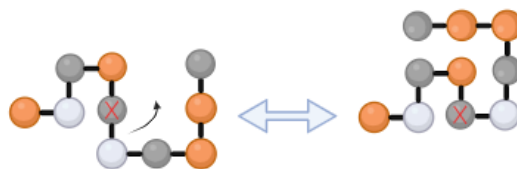
5. Ketika $H(E)$ cukup datar, atur ulang $H(E) = 0 \forall E$ dan $f \rightarrow \sqrt{f}$
6. Kembali ke step 2 sampai $f < f_{min}$.

II.3.2 Monte Carlo *Trial Moves*

Simulasi Monte Carlo untuk kisi polimer dan protein pada awalnya menggunakan *local move* untuk mengubah konformasinya, berupa ikatan tunggal (*end flip*), ikatan ganda (*corner flip*), dan ikatan tiga (*crankshafts*). Namun, pergerakan-pergerakan ini tidak mampu menjangkau seluruh ruang konfigurasi dari kisi protein. Pergerakan yang baik untuk kasus protein yaitu *pivot move* yang mampu melakukan gerakan rotasi dan refleksi sepanjang monomer walaupun lokasi monomer berubah-ubah (*pivot point*). Selain *pivot move*, gerakan lain yang digunakan yaitu *pull move*, dan *bond-rebridging move* [10].

II.3.2.1 *Pivot Move*

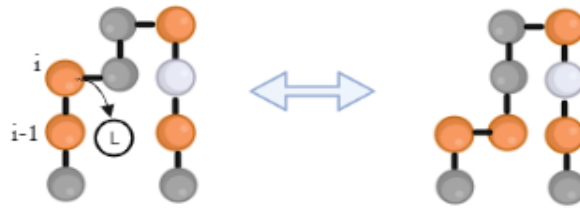
Pivot move adalah *non-local trial move* yang cukup populer untuk mensimulasikan kisi polimer. Untuk melakukan *pivot move* pada rantai polimer dengan jumlah N monomer, terlebih dahulu menentukan satu monomer yang akan menjadi pivot point (k). Rantai monomer $k+1, N$ secara acak dilakukan operasi simetri [1].



Gambar 2.3 *Pivot Move* [13]

II.3.2.2 *Pull Move*

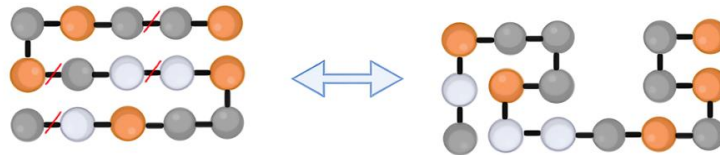
Pull move memungkinkan gerakan protein dengan cara menarik bagian rantai polimer ke *site* tetangga yang kosong. Adapun langkah-langkah *pull move* yaitu terlebih dahulu menentukan satu monomer protein lalu menandainya dengan i . Kemudian, mengecek *site* yang bersebelahan dengan i lalu menandainya dengan $i-1$. Setelah itu, mengecek *site* yang bersebelahan secara diagonal terhadap i lalu menandainya dengan L . Monomer i akan ditarik ke L jika L merupakan *site* yang kosong [1].



Gambar 2.4 *Pull Move* [1]

II.3.2.3 *Bond-Rebridging Move*

Bond-rebridging move memungkinkan polimer mengubah konfigurasiya dengan cara memutuskan ikatan-ikatan antar monomer, lalu menghubungkannya secara acak. Konfigurasi baru yang dihasilkan akan sangat berbeda dengan yang aslinya [1].



Gambar 2.5 *Bond-Rebridging Move* [1]