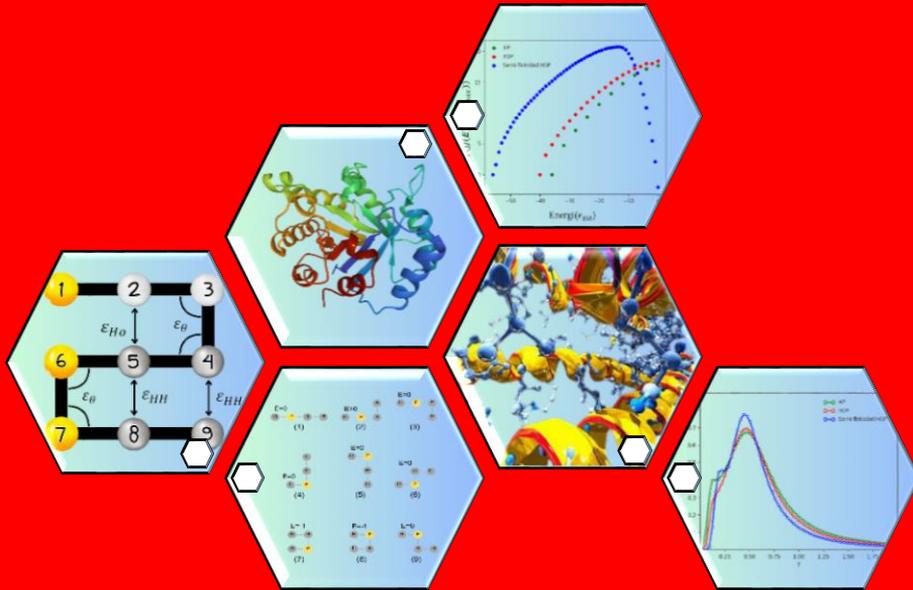


ENUMERASI EKSAK RAPAT KEADAAN PADA PELIPATAN PROTEIN MODEL PROTEIN KISI



EKA HIDAYANI PABISI

H021 20 1017

PROGRAM STUDI FISIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

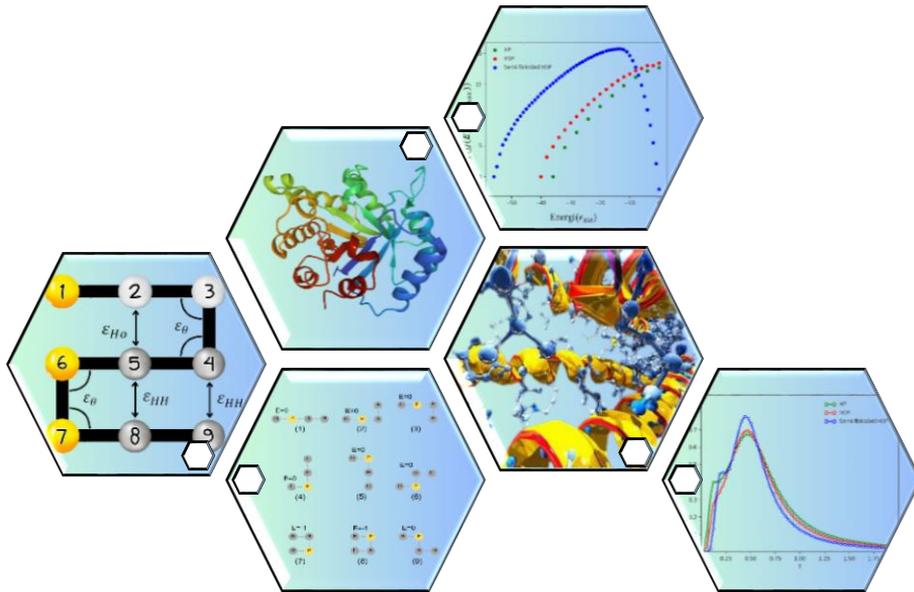
UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



ENUMERASI EKSAK RAPAT KEADAAN PADA PELIPATAN PROTEIN MODEL PROTEIN KISI



EKA HIDAYANI PABISI

H021 20 1017

PROGRAM STUDI FISIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**ENUMERASI EKSAK RAPAT KEADAAN PADA PELIPATAN PROTEIN
MODEL PROTEIN KISI**

EKA HIDAYANI PABISI

H021 20 1017



**PROGRAM STUDI FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**ENUMERASI EKSAK RAPAT KEADAAN PADA PELIPATAN PROTEIN
MODEL PROTEIN KISI**

EKA HIDAYANI PABISI

H021 20 1017

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Fisika

pada

**PROGRAM STUDI FISIKA
DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI**ENUMERASI EKSAK RAPAT KEADAAN PADA PELIPATAN PROTEIN
MODEL PROTEIN KISI****EKA HIDAYANI PABISI****H021 20 1017**

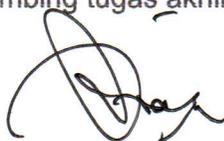
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Program Studi Fisika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Hasanuddin pada 13 Desember 2024 dan dinyatakan telah memenuhi
syarat kelulusan

pada

Program Studi Fisika
Departemen Fisika
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing tugas akhir,



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

Mengetahui:
Ketua Program Studi,



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul “**Enumerasi Eksak Rapat Keadaan pada Pelipatan Protein Model Protein Kisi**” adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 13 Desember 2024



Eka Hidayani Pabisi
H021 20 1017

Ucapan Terima Kasih

Puji syukur dihaturkan kehadiran Allah SWT atas segala nikmat berupa kesehatan, kekuatan, dan inspirasi yang sangat banyak dalam proses penyelesaian skripsi ini. Shalawat serta salam selalu terlimpahkan pada Nabi Muhammad SAW. Skripsi yang berjudul "**Enumerasi Eksak Rapat Keadaan pada Pelipatan Protein Model Protein Kisi**" ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.

Skripsi ini kupersembahkan sebagai bukti semangat usahaku serta cinta dan kasih sayangku kepada orang-orang yang sangat berharga dalam hidupku. Untuk karya yang sederhana ini, maka penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Cinta pertama dan panutanku **Ayahanda Amiruddin** dan pintu surgaku **Ibunda Hasmawati**. Terima kasih atas segala pengorbanan, kerja keras, dan nasihat yang telah diberikan selama ini. Dukungan dan kasih sayang yang Ayah berikan serta kelembutan dan ketulusan Ibu selalu menjadi sumber kenyamanan dan inspirasi bagi penulis dalam mencapai tahap ini. Terima kasih atas cinta dan bimbingan yang tiada henti. I LOVE YOU MOM, DAD
2. **Keluarga besar** yang selalu memberikan dukungan dan doa tanpa henti. Kalian adalah sumber semangat yang tak pernah padam dalam setiap langkahku. Terima kasih atas kepercayaan dan dukungan yang telah kalian berikan selama ini.
3. **Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc**, selaku Dosen Pembimbing saya, terima kasih atas segala bimbingan, kesabaran, dan arahan yang telah diberikan selama proses penyusunan skripsi ini, dan juga telah memberikan begitu banyak wawasan dan pengetahuan yang sangat berharga.
4. **Prof. Dr. rer-nat Wira Bahari Nurdin**, dan **Prof. Dr. Ir. Bidayatul Arminah, M.T.**, selaku Dosen Penguji saya, terima kasih atas kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan dan penyempurnaan skripsi ini. Masukan yang diberikan sangat membantu saya dalam meningkatkan kualitas hasil penelitian ini.
5. **Kak Safrullah, S.Si**, selaku senior yang telah meluangkan waktunya dalam membantu saya selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya karena kehadiran dan bantuan Kak Saf, penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Terima kasih atas kesabaran Kakak dalam membantu saya, memberikan arahan, dukungan, dan waktu yang sangat berharga dalam setiap tahapan proses ini.
6. **Sahabat-sahabat terbaikku, Eva Susi Simanjuntak dan Eunike Yusmaliani**, terima kasih atas semua tawa, dukungan, dan semangat yang kalian berikan. Kalian selalu menemani setiap langkah perjuanganku, dan kehadiran kalian membuat segalanya terasa lebih ringan dan penuh makna. Terima kasih telah menjadi sahabat yang tak tergantikan. Khususnya **Eva**, terima kasih sudah bersedia menjadikan kost-mu sebagai tempat kita kumpul, ngobrol, dan kadang cuma buat makan bareng atau sekedar bersantai. Semua momen di sana akan

- selalu jadi kenangan yang indah dan berharga. Terima kasih untuk semua kebersamaan yang penuh kehangatan dan kebahagiaannya guys.
7. **Teman-teman seperjuangan di Lab Teori** (Bayu, Uci, Faqih, Stevan, Imam, dan Sahrul), terima kasih atas kebersamaan, semangat, dan kerja sama selama menjalani masa studi. khususnya **Ucihaa**, sebagai teman sesama penelitian protein folding, terima kasih atas semuanya. **Kakak-kakak di Lab Teori** (Kak Umni, Kak Fitri, Kak Ifah) Terima kasih atas segala bantuan dan dorongan yang tak terhingga. Bersama kalian, semua perjalanan ini menjadi lebih bermakna.
 8. **Teman-teman PMM Batch 3 Inbound Universitas Padjadjaran**, terima kasih atas semua kebersamaan dan kenangan indah yang kita buat selama ikut program ini. Meskipun awalnya kita hanya orang asing, namun lambat laun kita berhasil membangun persahabatan yang kuat. Saya sangat bersyukur bisa berbagi pengalaman dan belajar bersama kalian. Terkhusus untuk teman **PMM3 Sul-Sel** dan **Kelompok E34 Arcamanik**, terima kasih telah menjadi bagian berharga dari perjalanan ini.
 9. **Untuk diriku sendiri**, terima kasih atas semua usaha dan ketekunan yang telah kutunjukkan dalam menyelesaikan skripsi ini. Setiap tantangan yang dihadapi telah menguatkan dan membentukku menjadi pribadi yang lebih baik. Aku bangga atas perjalanan ini dan berkomitmen untuk terus melangkah maju.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam skripsi ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Penulis,



Eka Hidayani Pabisi

ABSTRAK

EKA HIDAYANI PABISI. **Enumerasi Eksak Rapat Keadaan pada Pelipatan Protein Model Protein Kisi** (dibimbing oleh Tasrief Surungan).

Latar belakang. Pelipatan protein merupakan proses penting yang menentukan fungsi biologis protein dalam organisme hidup. Model HOP (*Hydrophobic-0-Polar*) adalah salah satu model komputasi yang digunakan untuk mempelajari pelipatan protein, dengan mempertimbangkan interaksi antara residu hidrofobik (H), polar (P), dan netral (0). **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi enumerasi eksak rapat keadaan (*Density of States* atau DOS) pada pelipatan protein model HOP tiga dimensi. **Metode.** Penelitian ini menggunakan metode enumerasi eksak digunakan untuk menghitung semua kemungkinan konfigurasi protein secara tepat, memberikan gambaran akurat tentang distribusi energi dan stabilitas struktur protein. **Hasil.** Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metode enumerasi eksak pada model HOP menghasilkan perhitungan rapat keadaan yang mendetail dan akurat. Data yang diperoleh menunjukkan distribusi energi yang relevan dan berbagai keadaan stabil dari protein model HOP. **Kesimpulan.** Enumerasi eksak merupakan pendekatan yang valid dan efektif untuk mempelajari rapat keadaan dan pelipatan protein menggunakan model HOP, memberikan wawasan penting dalam pemahaman mekanisme pelipatan protein dan interaksi antar residu.

Kata kunci: Rapat Keadaan, Model HOP, Pelipatan Protein, Enumerasi Eksak

ABSTRACT

EKA HIDAYANI PABISI. **Exact Enumeration of the Density of States in Protein Folding of Lattice Protein Models** (supervised by Tasrief Surungan).

Background. Protein folding is an important process that determines the biological function of proteins in living organisms. The H0P (Hydrophobic-0-Polar) model is one of the computational models used to study protein folding, by considering the interaction between hydrophobic (H), polar (P), and neutral (O) residues. **Objective.** This research aims to conduct an exact enumeration study of the density of states (DOS) in three-dimensional H0P model protein folding. **Methods.** This study uses the exact enumeration method used to calculate all possible protein configurations precisely, providing an accurate description of the energy distribution and stability of the protein structure. **Results.** The study showed that the use of the exact enumeration method on the H0P model resulted in a detailed and accurate calculation of the density of states. The obtained data show the relevant energy distribution and various stable states of the H0P model protein. **Conclusions.** Exact enumeration is a valid and effective approach to study the density of states and folding of proteins using the H0P model, providing important insights in the understanding of protein folding mechanisms and interactions between residues.

Keywords: Density of States, H0P Model, Protein Folding, Exact Enumeration

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Model Protein Kisi: Model HP, Model H0P, Model Semifleksibel H0P	2
1.3 Rumusan Masalah Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II METODE PENELITIAN	6
2.1 Metode Mekanika Statistik	6
2.2 Perhitungan Rapat Keadaan (DOS)	6
2.3 Alat	8
2.4 Prosedur Simulasi	8
2.5 Bagan Alir Penelitian	10
2.6 Bagan Alir Simulasi	11
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	12
3.1 Uji Validasi Program	12
3.2 Hasil Enumerasi Eksak Protein Peptide encoded by miPEP165a	13
3.2.1 Rapat Keadaan (DOS)	13
3.2.2 Kurva Panas Jenis (<i>CV</i>)	16
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	18
4.1 Kesimpulan	18
4.2 Saran	18
DAFTAR PUSTAKA	19
LAMPIRAN	21

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Pemetaan asam amino ke dalam tiga tipe monomer berbeda.....	3
2. Hasil perhitungan rapat keadaan rantai protein N = 4.....	7
3. Urutan model HP, HOP, dan asam amino dari protein asli yang ditinjau.....	12
4. Uji validasi program	13
5. Rapat Keadaan (DOS) untuk protein Peptide encoded by miPEP165a.....	13

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Ilustrasi model protein kisi	4
2. Contoh rantai protein sederhana model HP dengan $N = 4$	7
3. Contoh rantai protein model H0P 3D.....	8
4. Bagan alir penelitian.....	10
5. Bagan alir simulasi	11
6. Plot rapat keadaan (DOS) masing-masing model pelipatan protein kisi.....	16
7. Kurva panas jenis dari ketiga model yang ditinjau	16

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

A. Program simulasi pelipatan protein	21
---	----

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masalah pelipatan protein merupakan salah satu masalah paling mendasar dalam biologi molekuler (Bogatyreva et al., 2009). Daya tarik untuk memahami masalah ini berasal dari fakta bahwa protein merupakan biomolekul besar yang terdiri dari satu atau lebih polipeptida panjang, yang masing-masing merupakan rantai linier residu asam amino. Protein menjalankan berbagai fungsi biologis esensial dalam organisme hidup (Shi, 2016). Untuk menjalankan fungsinya dengan benar, protein harus terlipat menjadi bentuk atau konformasi tiga dimensi yang tepat, yang dikenal sebagai keadaan asli. Pelipatan protein yang salah dapat menyebabkan penyakit seperti Alzheimer, Huntington, dan Parkinson (Pattanasiri et al., 2013). Protein yang tidak melipat dengan benar dapat berinteraksi dengan permukaan hidrofobik protein *non-native* lainnya, menyebabkan agregasi yang memicu penyakit ini. Oleh karena itu, pemahaman tentang mekanisme pelipatan protein sangat penting dipahami untuk mengatasi berbagai penyakit degeneratif (Kumaunang, 2010).

Model H0P (*Hydrophobic-0-Polar*) merupakan salah satu model komputasi yang digunakan untuk mempelajari pelipatan protein. Terbentuknya model H0P untuk mengatasi keterbatasan dari model yang hanya mempertimbangkan dua jenis residu, yaitu hidrofobik (H) dan polar (P). Penyederhanaan ini tidak cukup untuk mengkarakterisasi fitur interaksi hidrofobik yang kompleks, yang diyakini sebagai penggerak utama terjadinya pelipatan protein dan pembentukan struktur tersier. Oleh karena itu, model H0P memperkenalkan jenis monomer netral baru (0) yang tidak memiliki preferensi terhadap air, baik menyukai maupun tidak menyukai, sehingga dapat menggambarkan interaksi antar residu dengan lebih akurat dalam proses pelipatan protein (Shi et al., 2015).

Rapat keadaan (*Density of States*, DOS) adalah konsep yang berguna dan banyak digunakan dalam fisika zat padat dan fisika statistik. Meskipun merupakan konsep mapan, validitas DOS konvensional dibatasi oleh pendekatan kontinu tak berhingga. Dengan perkembangan pesat nanoteknologi dan nanosains, pemeriksaan mendetail terhadap konsep DOS menjadi penting. Selain itu, kemajuan dalam daya komputasi komputer memungkinkan perhitungan eksak yang sebelumnya sulit dilakukan sehingga memberikan hasil yang sangat akurat (Aydin & Sisman, 2016). Oleh karena penghitungan DOS sangat penting, berbagai metode untuk perhitungan fungsi ini untuk sistem tertentu telah dikembangkan (Shimizu, 2004; Habeck, 2007; Montecinos et al., 2021). Beberapa metode ini menggunakan ansambel umum dan teknik pembobotan ulang. Salah satu metode ansambel umum yang terkenal adalah teknik Monte Carlo Wang-Landau (WL) untuk menghitung DOS suatu sistem (Wang & Landau, 2001). Metode ini awalnya dirancang untuk sistem diskrit dan menggunakan prosesor tunggal, namun telah diperluas untuk diterapkan pada sistem *off-lattice* dan pemrosesan paralel (Vogel et al., 2013).

Sebelumnya telah dilakukan penelitian yang memanfaatkan simulasi Monte Carlo dengan algoritma Wang-Landau untuk menganalisis sifat struktur dan termodinamik dari pelipatan protein model H0P. Algoritma Wang-Landau dikenal mampu memperbaiki sampling pada energi rendah, sehingga memberikan distribusi energi yang lebih akurat dalam analisis termodinamik. Penelitian ini menunjukkan bahwa algoritma Wang-Landau efektif dalam mengungkapkan sifat-sifat termodinamik dari model pelipatan protein H0P, yang memberikan wawasan lebih dalam tentang mekanisme pelipatan protein dan stabilitas strukturnya (Musdalifah, 2023).

Penelitian tersebut menggunakan pendekatan numerik dalam perhitungannya. Namun, tidak adanya penelitian sebelumnya yang memberikan hasil eksak untuk pelipatan protein model H0P menyebabkan tidak adanya pembandingan bagi hasil numerik yang didapatkan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan membuat program komputer untuk menghitung rapat keadaan pelipatan protein model kisi, yang terdiri dari model HP, model H0P, dan semifleksibel H0P untuk beberapa protein sehingga dapat dijadikan sebagai referensi pembandingan untuk hasil-hasil numerik yang akan datang. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk membandingkan hasil perolehan kurva rapat keadaan C_V dari ketiga model protein kisi tersebut. Adapun dalam memperoleh tujuan dari penelitian ini, penting untuk memahami terlebih dahulu model-model protein kisi yang digunakan. Penjelasan lebih rinci mengenai model protein kisi tersebut adalah sebagai berikut:

1.2 Model Protein Kisi: Model HP, Model H0P, Model Semifleksibel H0P

Model protein kisi adalah pendekatan untuk mempelajari pelipatan protein dengan cara menyederhanakan bentuk protein ke dalam jaringan titik-titik pada kisi. Setiap unit penyusun protein, atau monomer, direpresentasikan sebagai titik pada kisi, dan rantai tersebut mengikuti aturan tertentu untuk menunjukkan struktur dan interaksi antar monomer. Model protein kisi terbagi ke dalam 3 jenis, yaitu model HP, model H0P, dan model semifleksibel H0P. Model kisi hidrofobik-polar (HP) merupakan model protein berbutir kasar yang sangat disederhanakan. Dalam model ini, asam amino dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu hidrofobik (H) dan polar (P), berdasarkan sifat rantai sampingnya. Interaksi hidrofobik antara monomer H yang tidak terikat dan tetangga terdekat merupakan gaya pendorong utama dalam pelipatan protein, yang dicirikan oleh koefisien interaksi efektif ϵ_{HH} (Shi et al., 2015; Shi et al., 2017).

Hamiltonian dari model HP yang paling dasar dapat dinyatakan sebagai:

$$\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH} \quad (1)$$

di mana ϵ_{HH} adalah interaksi efektif antara monomer H-H yang tidak terikat dan n_{HH} adalah jumlah kontak H-H yang berkontribusi (Dill, 1985; Lau & Dill, 1989; Shi et al., 2018).

Dalam studi pelipatan protein, model HP dapat ditingkatkan dengan memperkenalkan model H0P yang lebih sederhana namun realistis. Model ini

memasukkan monomer “netral” (“0”), yang mewakili asam amino yang tidak menunjukkan karakteristik hidrofobik atau polar yang kuat (Shi et al., 2015; Shi et al., 2017).

Hamiltonian untuk model H0P ini diberikan oleh:

$$\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0}, \quad (2)$$

di mana ϵ_{H0} adalah interaksi efektif antara monomer H-0 yang tidak terikat, dan n_{H0} adalah jumlah kontak H-0 yang tidak terikat (Shi et al., 2015; Shi et al., 2017).

Tabel 1 menampilkan pemetaan dari kedua puluh asam amino yang ada ke masing-masing model HP dan H0P yang dibuat berdasarkan sifat hidrofobisitas dari masing-masing asam amino berdasarkan hasil eksperimen (Shi, 2016).

Tabel 1. Pemetaan Asam Amino ke Dalam Tiga Tipe Monomer Berbeda

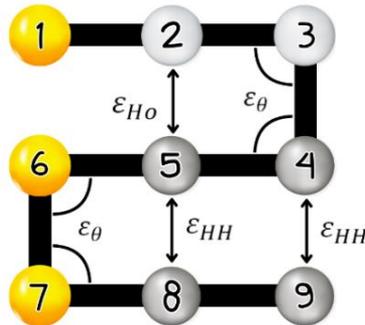
No.	Asam Amino	Model HP	Model H0P
1	I	H	H
2	V	H	H
3	L	H	H
4	F	H	H
5	C	H	H
6	M	H	H
7	A	H	0
8	G	P	0
9	T	P	0
10	W	H	0
11	S	P	0
12	Y	H	0
13	P	P	0
14	H	P	P
15	E	P	P
16	Q	P	P
17	D	P	P
18	N	P	P
19	K	P	P
20	R	P	P

Model semifleksibel H0P adalah peningkatan dari model H0P dengan mempertimbangkan kekakuan ikatan dalam struktur protein sehingga memberikan gambaran yang lebih realistis terhadap dinamika pelipatan protein.

Hamiltonian umum dari model semifleksibel H0P dapat ditulis (Shi et al., 2015; Shi et al., 2016; Shi et al., 2018) :

$$\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0} - \epsilon_{\theta}n_{\theta}, \quad (3)$$

di mana ϵ_{θ} adalah energi sudut n_{θ} mewakili jumlah sudut dalam struktur protein tertentu.



Gambar 1. Ilustrasi model protein kisi

Gambar 1 menunjukkan ilustrasi model protein kisi. Di dalamnya, interaksi antara monomer 4 dan 9 serta monomer 5 dan 8 diwakili oleh ϵ_{HH} , sedangkan interaksi antara monomer 2 dan 5 dilambangkan sebagai ϵ_{H0} . Sudut yang terbentuk dari monomer 2, 3, dan 4; monomer 3, 4, dan 5; monomer 5, 6, dan 7; serta monomer 6, 7, dan 8, menyumbang energi ϵ_{θ} . Pada struktur dua dimensi ini, jumlah interaksi n_{HH} adalah 2, n_{H0} adalah 1, dan n_{θ} adalah 4. Monomer hidrofobik dan netral digambarkan dengan warna abu-abu tua dan putih, sementara monomer polar diberi warna kuning. Jika tidak ada monomer netral "0" dan energi sudut bernilai nol, model HP terbentuk (Shi et al., 2018; Shi et al., 2016; Farris et al., 2021).

1.3 Rumusan Masalah Penelitian

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana cara mengembangkan program enumerasi eksak rapat keadaan (DOS) pada pelipatan protein dengan model kisi?
2. Bagaimana sajian rapat keadaan pelipatan protein dapat diperoleh dan dibandingkan menggunakan model HP, model HOP, dan model semifleksibel HOP?
3. Bagaimana perbedaan kurva kapasitas panas jenis C_V yang dihasilkan dari model HP, model HOP, dan model semifleksibel HOP dalam menggambarkan dinamika pelipatan protein?

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengembangkan program untuk enumerasi eksak rapat keadaan (DOS) pada pelipatan protein model kisi: model HP, model HOP dan model semifleksibel HOP.
2. Memperoleh dan membandingkan sajian rapat keadaan pelipatan protein model kisi.
3. Membandingkan kurva panas jenis C_V pelipatan protein model kisi.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat penting, antara lain:

1. Mengembangkan program enumerasi eksak rapat keadaan (DOS) pada model pelipatan protein model kisi sehingga dapat dijadikan pembandingan (*benchmark*) dalam pengembangan metode dan program numerik yang akan datang.
2. Memberikan pemahaman yang lebih mendalam terkait rapat keadaan eksak dan panas jenis (C_V) dari pelipatan protein model kisi: model HP, model H0P, model semifleksibel H0P.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Metode Mekanika Statistik

Proses pelipatan protein dengan model kisi dikaji menggunakan metode mekanika statistik. Dalam mekanika statistik, fungsi partisi merupakan informasi kunci yang digunakan untuk menganalisis suatu sistem. Dari fungsi partisi ini, informasi termodinamik yang berkaitan dengan sistem tersebut dapat diperoleh. Persamaan fungsi partisi adalah:

$$Z(T) = \sum_E e^{-E_i/k_B T} = \sum_E g(E) e^{-E/k_B T} \quad (4)$$

di mana E adalah energi sistem, k_B adalah konstanta Boltzmann, T adalah temperatur, dan $g(E)$ adalah rapat keadaan (DOS). Ruas kanan dari persamaan tersebut setara dengan persamaan pada ruas tengah. Sebelum menghitung fungsi partisi, yang harus dicari terlebih dahulu adalah rapat keadaannya. Untuk sistem yang sederhana, rapat keadaan ini dapat diperoleh secara eksak. Namun, rapat keadaan sistem yang kompleks tidak memungkinkan untuk diperoleh secara eksak sehingga perlu menggunakan metode komputasi.

Setelah rapat keadaan sistem diperoleh, fungsi partisi dapat dihitung. Dengan fungsi partisi ini, semua besaran termodinamik yang diperlukan bisa ditentukan. Salah satu besaran termodinamik yang sering dihitung dalam studi pelipatan protein adalah kapasitas panas sistem. Perubahan struktur dalam sistem dapat dianalisis dari plot kapasitas panas, C_V . Persamaan yang digunakan untuk menghitung C_V adalah:

$$C_V = \frac{1}{k_B T} (\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2) \quad (5)$$

di mana energi rata-rata ($\langle E \rangle$) diberikan oleh:

$$\langle E \rangle = \frac{1}{Z(T)} \sum_i E_i g(E_i) e^{-E_i/k_B T} \quad (6)$$

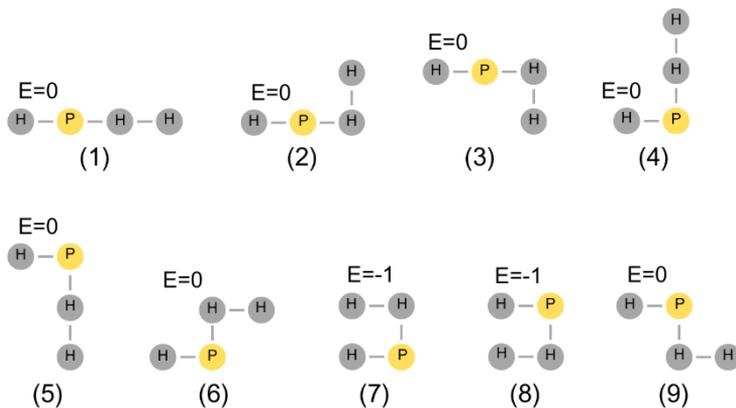
di mana E adalah energi sistem, k_B adalah konstanta Boltzmann, T adalah temperatur, $g(E)$ adalah rapat keadaan, dan $Z(T)$ adalah fungsi partisi.

2.2 Perhitungan Rapat Keadaan (DOS)

Rapat Keadaan (*Density of States*, DOS) adalah jumlah keadaan mikro (*microstate*) yang bersesuaian dengan keadaan makro (*macrostate*) tertentu dalam suatu sistem. Rapat keadaan diperlukan untuk menghitung fungsi dalam memperoleh besaran termodinamik sistem, yang kemudian dapat digunakan untuk menganalisis mekanisme pelipatan protein model kisi. Pada dasarnya, perhitungan DOS dilakukan dalam tiga tahap utama: Pertama, semua konfigurasi yang mungkin dari sistem dijabarkan. Pada tahap ini, setiap kemungkinan susunan dari elemen-elemen sistem diperoleh. Kedua, energi dari masing-masing konfigurasi dihitung. Energi ini mencerminkan stabilitas relatif dari setiap konfigurasi. Terakhir, rapat keadaannya

dihitung dengan mengelompokkan konfigurasi dengan energi yang sama dan menghitung jumlah konfigurasi yang ditemukan pada setiap tingkat energi. Proses ini memungkinkan pemahaman yang mendalam tentang distribusi energi dan karakteristik termodinamik dari sistem yang dianalisis.

Rapat keadaan tidak hanya memberikan informasi tentang berapa banyak keadaan mikro yang ada pada energi tertentu, tetapi juga tentang bagaimana distribusi energi tersebut mempengaruhi sifat-sifat termodinamik sistem. Dalam model pelipatan protein kisi, DOS memberikan pemahaman yang mendalam tentang bagaimana berbagai konfigurasi protein dengan energi yang berbeda-beda berkontribusi terhadap keseluruhan sifat lipatan protein. Perhitungan DOS yang tepat sangat penting karena dapat menentukan apakah suatu konfigurasi protein lebih cenderung terjadi pada suhu tertentu, yang pada akhirnya membantu dalam memahami mekanisme pelipatan dan stabilitas protein.



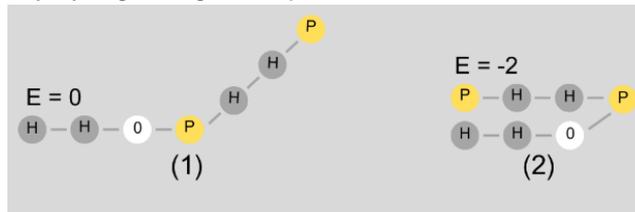
Gambar 2. Contoh rantai protein sederhana model HP dengan $N = 4$

Untuk mendeskripsikan proses perhitungan DOS, gambar 2 menunjukkan contoh penjabaran dan energi sebuah rantai protein dengan $N = 4$ untuk model HP dalam 2D. Dalam gambar tersebut, terdapat sembilan konfigurasi yang mungkin. Untuk menghitung rapat keadaan, semua konfigurasi yang mungkin dari rantai protein harus dipertimbangkan, dan jumlah konfigurasi yang memiliki energi yang sama harus dihitung. Pada contoh ini, rantai protein terdiri dari empat monomer dengan susunan 'H', 'P', 'H', dan 'H'. Energi dari masing-masing konfigurasi dihitung menggunakan Hamiltonian model HP, yaitu $\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH}$. Untuk konfigurasi pertama, nilai $n_{HH} = 0$ sehingga diperoleh $E = 0$. Untuk konfigurasi ketujuh dan kedelapan $n_{HH} = 1$ sehingga diperoleh $E = -1$. Maka diperoleh rapat keadaannya dengan menghitung jumlah konfigurasi yang bersesuaian dengan masing-masing tingkat energi seperti ditampilkan pada tabel di bawah:

Tabel 2. Hasil Perhitungan Rapat Keadaan Rantai Protein $N = 4$

E	-1	0
DOS	2	7

Dalam penelitian ini, dilakukan perhitungan rapat keadaan pelipatan protein kisi: model HP, model H0P dan model semifleksibel H0P dalam 3D. Untuk protein yang terdiri dari N monomer akan terdapat 5^{N-2} kemungkinan konfigurasi yang dapat terbentuk karena terdapat lima arah derajat kebebasan pelipatan setiap monomer. Namun, jumlah ini masih belum dikurangi dengan jumlah konfigurasi tidak valid akibat monomernya yang saling *overlap*.



Gambar 3. Contoh rantai protein model H0P 3D

Program komputer yang dibuat akan menjelajah setiap konfigurasi sistem yang mungkin dengan membangkitkan setiap kemungkinan kombinasi arah pelipatan dari setiap monomer dalam protein. Gambar 3. menunjukkan contoh dua konfigurasi dari sistem yang dikaji dalam penelitian ini, di mana konfigurasi pertama memiliki energi $E = 0$ dan konfigurasi kedua memiliki energi $E = -2$. Energi dari masing-masing konfigurasi dihitung menggunakan Hamiltonian model H0P, yaitu $\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0}$. Pada konfigurasi pertama, tidak ada pasangan 'H' yang berinteraksi, sehingga $n_{HH} = 0$, $n_{H0} = 0$ sehingga yang diperoleh $E = 0$. Sebaliknya, pada konfigurasi kedua terdapat dua pasangan 'H' yang berinteraksi, menghasilkan $n_{HH} = 1$, $n_{H0} = 1$ sehingga yang diperoleh $E = -2$. Setelah semua konfigurasi dijelajah dan terakhir direkam energinya maka diperoleh rapat keadaan sistemnya.

2.3 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Satu set komputer dengan processor AMD Ryzen 9 5900X (12 Core, 24 Threads) dengan menggunakan sistem operasi Linux (Ubuntu).
2. Aplikasi teks editor Visual Studio Code untuk melakukan pemrograman dengan bahasa C++ dan Python.

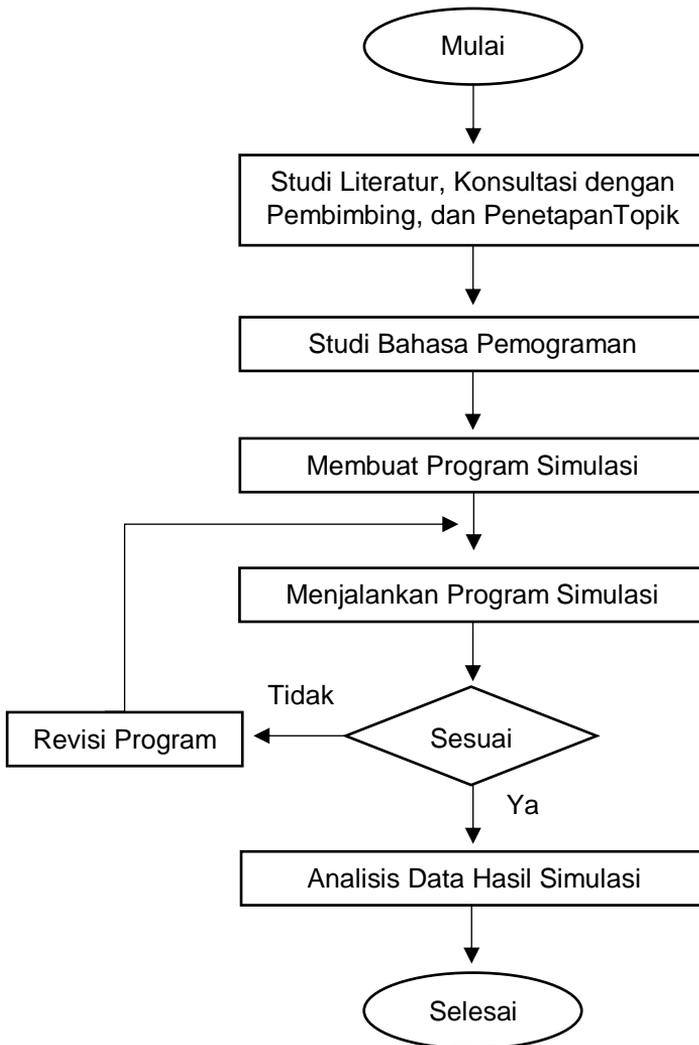
2.4 Prosedur Simulasi

Simulasi dijalankan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Menginisialisasi kisi *simple lattice cubic*.
2. Menginisialisasi histogram H untuk merekam frekuensi kemunculan setiap tingkat energi E .
3. Menempatkan monomer-monomer protein secara linear pada titik-titik kisi sebagai konfigurasi awal.
4. Memilih satu monomer dari ujung protein, kemudian melipatnya ke salah satu dari lima arah pelipatan yang mungkin.

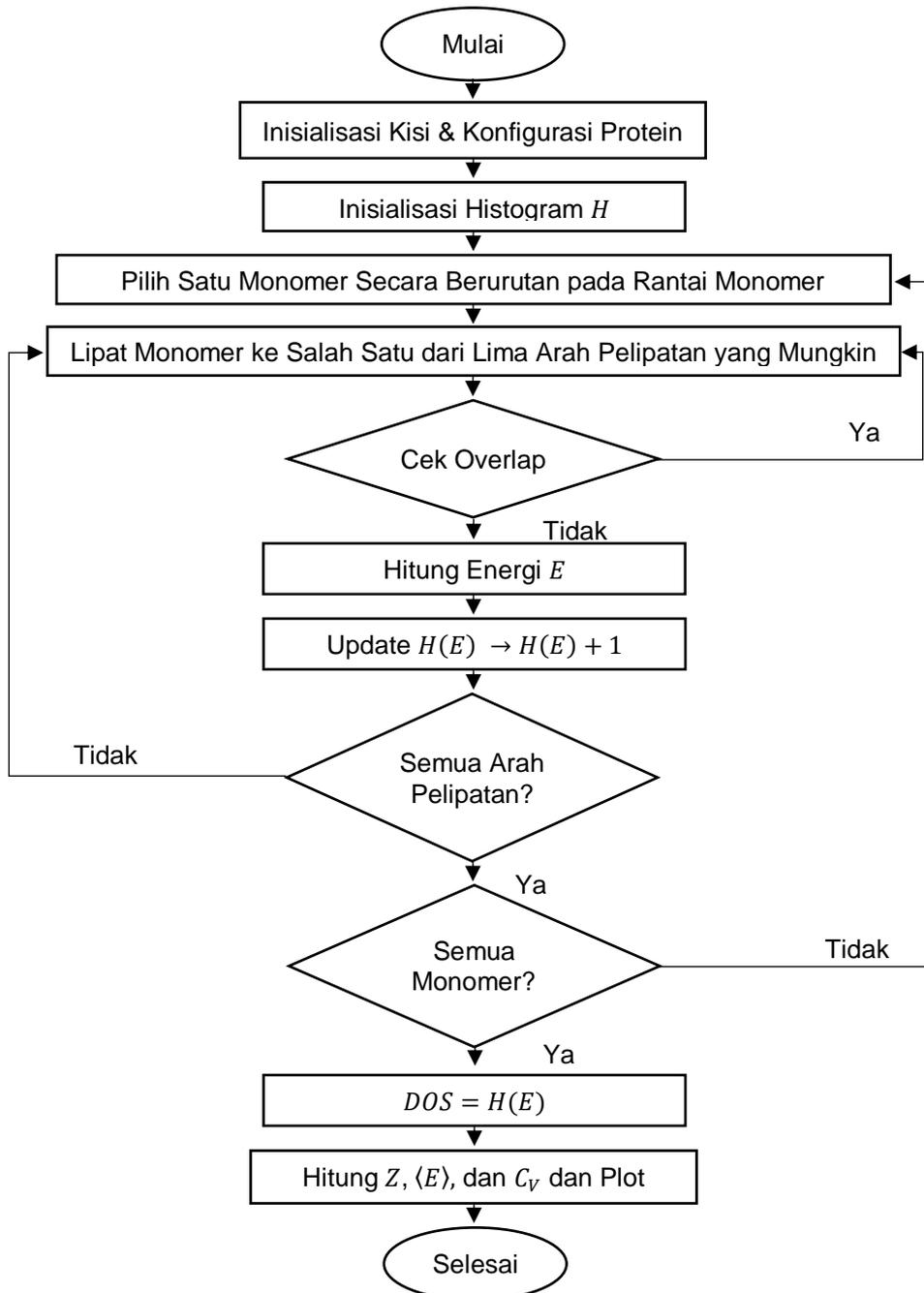
5. Memeriksa setiap konfigurasi yang tumpang tindih (*overlap*). Jika terjadi tumpang tindih, maka konfigurasi tersebut diabaikan.
6. Menghitung energi konfigurasi yang valid menggunakan persamaan (2), yang memperhitungkan interaksi antar monomer H dan P.
7. Memperbarui histogram H diperbarui berdasarkan energi yang diperoleh.
8. Mengulangi langkah 4 hingga 7 untuk setiap monomer pada rantai protein sampai semua kombinasi arah pelipatan dieksplorasi.
9. Mendapatkan rapat keadaan (DOS) dari nilai frekuensi energi yang tercatat pada histogram H .
10. Menghitung fungsi partisi menggunakan persamaan (4) dari rapat keadaan yang diperoleh dari enumerasi eksak.
11. Menghitung rata-rata energi dan C_V sesuai persamaan (6) dan (5).
12. Memplot grafik rapat keadaan (DOS) terhadap energi E dan C_V terhadap temperatur T .

2.5 Bagan Alir Penelitian



Gambar 4. Bagan alir penelitian

2.6 Bagan Alir Simulasi



Gambar 5. Bagan alir simulasi