

Skripsi

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

SAFRULLAH

H021171021



**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

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

SKRIPSI

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

**SAFRULLAH
H021171021**

**DEPARTEMEN FISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

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

Disusun dan diajukan oleh:

SAFRULLAH

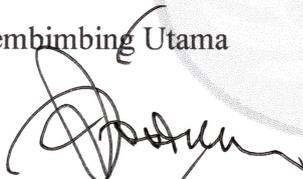
H021171021

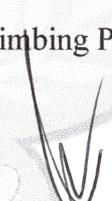
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Fisika Fakultas Matematika
dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin
pada tanggal 16 November 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

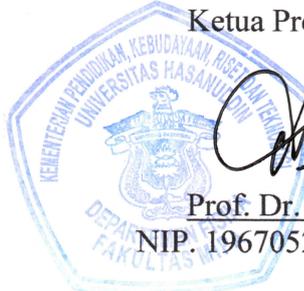
Pembimbing Pertama


Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc.
NIP. 19670222 199203 1 003


Drs. Bansawang B.J., M.Si.
NIP. 19631206 199412 1 001

Ketua Program Studi,


Prof. Dr. Arifin, M.T.
NIP. 19670520 199403 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Safrullah
NIM : H021171021
Program Studi : Fisika
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

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

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain dan bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau seluruh skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 November 2022

Yang Menyatakan,



SAFRULLAH

ABSTRAK

Masalah pelipatan protein masih menjadi tantangan yang belum terselesaikan bahkan dengan kemajuan ilmu pengetahuan moderen saat ini. Kompleksitas masalah pelipatan protein yang muncul dari begitu banyaknya atom yang membentuk protein dan interaksinya menjadi sebab digunakannya model protein sederhana dan metode komputasi. Dalam penelitian ini, kami mengkaji proses pelipatan protein model HP untuk beberapa protein dengan menganalisis perubahan besaran termodinamik dan struktural sistem. Simulasi Monte Carlo dengan algoritma Wang-Landau dilakukan untuk memperoleh perubahan besaran panas jenis C_v , radius girasi R_g dan τ terhadap T dari sistem. Hasil yang diperoleh akan memperlihatkan gambaran perubahan struktur selama proses pelipatan protein. Dari kurva-kurva yang diperoleh kemudian dapat disimpulkan bahwa proses pelipatan model HP melalui 2 tahapan perubahan yang signifikan, yaitu *coil-globule collapse* yang merupakan proses perubahan struktur protein dari bentuk rantai menjadi bulatan yang lebih padat dan *folding transition* yang merupakan proses penyusunan monomer-monomer protein sedemikian sehingga jumlah interaksi hidrofobik antara monomer H-H menjadi maksimum.

Kata Kunci: Algoritma Wang-Landau; Model *Hydrophobic-Polar*; Pelipatan Protein; Simulasi Monte Carlo

ABSTRACT

The problem of protein folding remains a challenge even with today's advances in modern science. The complexity of the protein folding problem that arises from the large number of atoms that make up proteins and their interactions is the reason for the use of simple protein models and computational methods. In this study, we examine the folding process of HP model proteins for several proteins by analyzing changes in the thermodynamic and structural quantities of the system. Monte Carlo simulation using the Wang-Landau algorithm was carried out to obtain changes in the specific heat C_v , radius of gyration R_g and tortuosity τ of the system with respect to T. The results obtained will show the big picture of structural changes during the protein folding process. From the obtained plot, it can be concluded that the folding process of the HP model undergo 2 stages of significant change, namely coil-globule collapse which is the process of changing the protein structure from a coil like chain to a denser sphere, and folding transition which is the process of compiling monomers of protein in such a way that the number of hydrophobic interactions between the H-H monomers is maximized.

Keywords: Wang-Landau Algorithm, Hydrophobic-Polar Model, Protein Folding, Monte Carlo Simulation

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, beserta kekuatan dan pertolongan dari Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul “**Studi Perubahan Sifat Struktur dan Termodinamik Pelipatan Protein Model HP Menggunakan Simulasi Monte Carlo Dengan Algoritma Wang-Landau**” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana strata satu. Salawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad Sallahu Alaihi Wasallam yang atas berkat perjuangan beliau-lah seluruh dunia dapat merasakan nikmat iman dan islam seperti yang dirasakan saat ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kesalahan dan kekurangan sehingga kritik dan saran dari pembaca sangat dibutuhkan untuk perbaikan kedepannya. Penulis juga menemui banyak ujian dan rintangan dalam menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Keluarga tercinta, kedua orang tua penulis Ayahanda (**Muhammad Bahar**) dan Ibunda (**Suarni**) yang tidak pernah memutuskan do'anya dan senantiasa mendukung perjuangan penulis baik moral maupun material. Kakak penulis **Suhar Yono** memberikan dukungan kepada penulis hingga sekarang. Semoga Allah senantiasa memberi kesehatan dan kebahagiaan kepada mereka dan memberika rahmat dan ridha-Nya.
2. **Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc.** selaku pembimbing utama penulis yang telah membagikan begitu banyak ilmu dan motivasi kepada penulis. Semoga beliau senantiasa diberikan kesehatan dan kekuatan oleh Allah untuk dapat terus membimbing dan mendukung penulis kedepannya.
3. **Drs Bansawang BJ, M.Si** selaku pembimbing pertama sekaligus pembimbing akademik penulis yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, motivasi serta saran yang sangat membangun selama melakukan perkuliahan dan penyelesaian skripsi ini.

4. **Eko Juarlin, S.Si.** dan **Dr. Sri Dewi Astuty Ilyas, M. Si.** selaku penguji yang telah memberikan masukan, kritikan dan saran kepada penulis.
5. **Prof. Dr. Arifin, M.T.**, selaku ketua Departemen Fisika dan seluruh **dosen** beserta **staf** Departemen Fisika UNHAS yang telah membimbing dan membantu penulis selama menempuh perkuliahan hingga selesai.
6. Teman-teman seperjuangan penulis anggota lab. Teori 2017 (**Aron, Kanda Agung, Kak Ayu, Mbak Yes, Destri, dan Kaka Betu**). Terima kasih telah mengukir cerita bersama selama di lab. Teori.
7. **Roni dan Fahri** beserta teman-teman di lab. Material 2017 yang telah banyak menjadi teman diskusi penulis dan sumber motivasi, dan atas traktirannya.
8. Kakak-kakak anggota lab. Teori (**Kak Ghazali, Kak Putra, Kak Ade, Kak ACT dkk**) dan adik-adik anggota lab. Teori angkatan 2018 (**Hilal, Hidayat, Indra, Fauzan**), angkatan terbaik 2019 (**F_071, Ifah, Umni dan Israil**), dan angkatan 2020 (**Faqihah, Bayu, Steven, Uci, Eka**, dan kawan-kawan). Terima kasih karena telah memberi sedikit warna pada kehidupan penulis di kampus.
9. Teman-teman seperjuangan **Fisika angkatan 2017** yang tidak mampu penulis sebutkan satu per satu.

Dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyelesaian skripsi ini yang juga tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Semoga dapat bermanfaat bagi penulis dan para pembacanya, terutama terkait kajian fisika Zat Mampat. Semoga Allah melimpahkan rahmat dan ridha-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 28 Oktober 2022

Safrullah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Pelipatan Protein (<i>Protein Folding</i>).....	3
II.1.1 Struktur dan Fungsi Protein	3
II.1.2 Pelipatan Protein	4
II.2 Model HP	5
II.3 Metode Monte Carlo	6
II.3.1 Algoritma Wang-Landau	7
II.3.2 MC <i>Trial Moves</i>	9
BAB III METODE PENELITIAN	13
III.1 Metode Mekanika Statistik	13
III.2 Simulasi Monte Carlo	14
III.3 Alat	16

III.4 Prosedur Simulasi	16
III.5 Bagan Alir Penelitian.....	18
III.6 Bagan Alir Simulasi.....	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
IV.1 Rapat Keadaan HP3D14.....	21
IV.2 Simulasi pelipatan protein model HP untuk HP3D39 dan HP3D60	22
IV.2.1 HP3D39	22
IV.2.2 HP3D60	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	26
V.1 Kesimpulan	26
V.2 Saran	26
DAFTAR PUSTAKA	27

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Kedua puluh asam amino pembentuk protein	4
2.2 Contoh konfigurasi model HP dalam dua dimensi.....	6
2.3 <i>Pivot Move</i>	10
2.4 <i>Pull Move</i>	11
2.5 <i>Bond-rebridging Move</i>	12
3.1 Bagan Alir Penelitian	18
3.2 Bagan Alir Simulasi	19
4.1 Rapat keadaan (DOS) hasil simulasi dan eksak untuk HP3D14	21
4.2 Besaran termodinamik dan struktural pada pelipatan protein HP3D39	22
4.3 Besaran termodinamik dan struktural pada pelipatan protein HP3D60	24

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Protein asli yang ditinjau dan urutan asam aminonya	20
4.2 Tabel 4.2 Urutan model HP dari protein yang ditinjau	21

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Protein adalah molekul biologis yang menjalankan hampir seluruh fungsi penting dalam sel makhluk hidup. Agar dapat menjalankan tugasnya, protein harus melipat menjadi struktur 3D tertentu yang unik melalui sebuah proses kompleks yang disebut sebagai pelipatan protein (*protein folding*) [1,2]. Kesalahan dalam pelipatan protein akan menghasilkan protein yang tidak berfungsi, dan dapat menjadi pemicu berbagai penyakit degeneratif seperti Alzheimer, Huntington, dan Parkinson [1,3]. Oleh karena itu, mekanisme fisis dibalik pelipatan protein menjadi hal yang penting untuk dipahami. Pemahaman ini juga penting bagi kemajuan di ilmu terapan, yaitu bidang desain protein (*protein design*), penemuan obat (*drug discovery*) dan aplikasi bioteknologi. Namun demikian, hingga saat ini masalah pelipatan protein masih menjadi tantangan besar yang belum terpecahkan [5-8].

Kompleksitas masalah pelipatan protein muncul dari begitu banyaknya kemungkinan struktur yang dapat terbentuk dari kombinasi 20 asam amino yang menyusun protein [5]. Perhitungan secara analitik sangat sulit dilakukan karena banyaknya atom yang terlibat dan interaksi yang kompleks diantara atom-atom tersebut [6]. Ditambah lagi, protein umumnya berukuran sangat kecil (pada orde nm hingga μm) dan melipat dengan sangat cepat (pada orde milidetik hingga detik) sehingga pengamatan eksperimen sulit dilakukan [5,7]. Oleh karena itu, pengkajiannya umumnya dilakukan dengan menggunakan model protein yang disederhanakan dan metode komputasi [8].

Salah satu model protein yang paling sederhana adalah model HP (*Hydrophobic-Polar Model*) [9]. Model ini mereduksi kedua puluh asam amino penyusun protein menjadi hanya dua tipe, yaitu H (*hydrophobic*) dan P (*polar*) [10]. Dengan menggunakan model ini, pengkajian terhadap proses pelipatan protein dapat dilakukan tanpa harus memperhatikan semua interaksi yang terlibat dan hanya fokus pada detail yang benar-benar penting [11]. Akan tetapi, meskipun model protein ini sangat sederhana, mencari struktur dengan energi terendah atau

keadaan dasar dari susunan protein tertentu dengan model ini termasuk dalam kasus NP-Complete, yang merupakan salah satu kelas perhitungan tersulit dalam dunia komputasi [5-7,12].

Berbagai metode komputasi telah dikembangkan untuk mengkaji perubahan struktur dari model HP. Salah satu diantaranya adalah dengan menggunakan simulasi Monte Carlo [3]. Alfred dkk. (2019) menerapkan algoritma Wang-Landau untuk mensimulasikan model HP untuk beberapa protein [7]. Algoritma ini terbukti efektif dan efisien dalam mencari struktur keadaan dasar (*ground state*) dan menentukan rapat keadaan dari sistem yang dikaji [8].

Dalam penelitian ini akan dibuat program untuk mensimulasikan pelipatan protein dengan menggunakan algoritma Wang-Landau. Program ini kemudian digunakan untuk menyelidiki perubahan sifat struktur dan termodinamik pelipatan protein model HP untuk beberapa protein yang berbeda lalu dibandingkan antara hasil simulasi dengan teorinya.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana membuat program dengan implementasi algoritma Wang-Landau untuk mengkaji pelipatan protein model HP?
2. Bagaimana perolehan besaran panas jenis (C_v), radius girasi (R_g) dan tortuositas (τ) dari hasil simulasi Wang-Landau untuk pelipatan protein model HP?
3. Bagaimana analisis mekanisme pelipatan protein model HP menggunakan grafik perubahan C_v , R_g , dan τ ?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Membuat program dengan implementasi algoritma Wang-Landau untuk mengkaji pelipatan protein model HP.
2. Memperoleh besaran panas jenis (C_v), radius girasi (R_g) dan tortuositas (τ) dari hasil simulasi Wang-Landau untuk pelipatan protein model HP.
3. Memperoleh hasil analisis mekanisme pelipatan protein model HP menggunakan grafik perubahan C_v , R_g , dan τ .

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Pelipatan Protein (*Protein Folding*)

II.1.1 Struktur dan Fungsi Protein

Protein adalah makromolekul paling serbaguna dalam sistem kehidupan dan melayani fungsi penting hampir semua proses biologis di dalam maupun di luar sel. Protein berfungsi sebagai katalis, mengangkut dan menyimpan molekul lain seperti oksigen, memberikan dukungan mekanis dan perlindungan kekebalan, menghasilkan gerakan, mengirimkan impuls saraf, mengontrol pertumbuhan dan diferensiasi, dan seterusnya [13].

Protein tersusun terutama dari satu set 20 asam amino yang berbeda, masing-masing dengan sifat kimia yang berbeda. Molekul protein dibuat dari rantai panjang asam amino ini dan disatukan oleh ikatan peptida kovalen. Oleh karena itu, protein disebut sebagai polipeptida, dan rantai asam aminonya disebut rantai polipeptida. Dalam setiap jenis protein, asam amino hadir dalam urutan yang unik, yang disebut urutan asam amino. Urutan asam amino persis sama dari satu molekul protein ke molekul yang lainnya. Misalnya, satu molekul insulin manusia memiliki urutan asam amino yang sama seperti setiap molekul insulin manusia lainnya. Terdapat ribuan protein yang berbeda yang telah diidentifikasi, masing-masing dengan urutan asam amino yang berbeda [14].

Setiap asam amino terdiri dari atom karbon tetrahedral pusat yang terkait dengan gugus amino, gugus asam karboksilat, rantai samping khusus, dan hidrogen. Pusat tetrahedral ini, dengan pengecualian glisin, adalah *chiral*; hanya isomer l yang ada dalam protein alami. Semua protein alami dibangun dari kumpulan 20 asam amino yang sama. Rantai samping dari 20 blok bangunan ini sangat bervariasi dalam ukuran, bentuk, dan keberadaan gugus fungsi. Mereka dapat dikelompokkan sebagai berikut: (1) rantai samping alifatik: glisin, alanin, valin, leusin, isoleusin, metionin, dan prolin; (2) rantai samping aromatik: fenilalanin, tirosin, dan triptofan; (3) rantai samping alifatik yang mengandung hidroksil; serin dan treonin (4) sistein yang mengandung sulfhidril; (5) rantai samping dasar: lisin, arginin, dan histidin

(6) rantai samping asam aspartat dan asam glutamat; dan (7) rantai samping yang mengandung karboksamida: asparagin dan glutamin. Gambar 2.1 memperlihatkan kedua puluh asam amino pembentuk protein dan sifat rantai sampingnya [13].

AMINO ACID		SIDE CHAIN	AMINO ACID		SIDE CHAIN
Aspartic acid	Asp	D negatively charged	Alanine	Ala	A nonpolar
Glutamic acid	Glu	E negatively charged	Glycine	Gly	G nonpolar
Arginine	Arg	R positively charged	Valine	Val	V nonpolar
Lysine	Lys	K positively charged	Leucine	Leu	L nonpolar
Histidine	His	H positively charged	Isoleucine	Ile	I nonpolar
Asparagine	Asn	N uncharged polar	Proline	Pro	P nonpolar
Glutamine	Gln	Q uncharged polar	Phenylalanine	Phe	F nonpolar
Serine	Ser	S uncharged polar	Methionine	Met	M nonpolar
Threonine	Thr	T uncharged polar	Tryptophan	Trp	W nonpolar
Tyrosine	Tyr	Y uncharged polar	Cysteine	Cys	C nonpolar

└── POLAR AMINO ACIDS ──┘
└── NONPOLAR AMINO ACIDS ──┘

Gambar 2.1 Kedua puluh asam amino pembentuk protein [14]

II.1.2 Pelipatan Protein (*Protein Folding*)

Setiap jenis protein memiliki struktur tiga dimensi tertentu, yang ditentukan oleh urutan asam amino dalam rantai polipeptidanya. Struktur lipatan akhir (konformasi) yang diadopsi oleh setiap rantai polipeptida ditentukan oleh pertimbangan energi: protein umumnya terlipat ke dalam bentuk di mana energi bebasnya (G) diminimalkan. Protein terlipat menjadi konformasi energi terendah. Dengan demikian, proses pelipatan bersifat spontan karena melepaskan kalor dan meningkatkan ketidakteraturan alam semesta [14].

Bagaimana memprediksi struktur tiga dimensi protein dari urutan asam amino adalah masalah utama yang belum terpecahkan dalam biologi molekuler struktural. Jika solusi umum untuk masalah pelipatan protein didapatkan, maka adalah mungkin untuk membuat program komputer yang dapat mensimulasikan pelipatan protein dan menghasilkan struktur tiga dimensi yang tepat untuk semua protein dari urutan asam aminonya [15].

Pemahaman tentang bagaimana protein memperoleh struktur lipatannya dan bagaimana mengembangkan kemampuan prediktif untuk menentukan seperti apa struktur lipatan itu untuk protein yang berubah-ubah adalah masalah yang sangat sulit. Pertama-tama, sifat model yang akan digunakan harus dipertimbangkan.

Karakteristik fisik protein sangat kompleks. Pada prinsipnya, gaya kovalen antara atom pada bagian inti protein, gaya van der Waals dan ikatan hidrogen antara atom dari bagian yang berbeda pada protein, dan gaya elektrostatik jarak jauh yang menggambarkan efek dari pelarut, semua perlu diperhitungkan [16].

Sampai saat ini, tidak mungkin untuk memeriksa masalah ini menggunakan Hamiltonian realistik yang mencakup semua derajat kebebasan sistem. Oleh karena itu, beberapa penyederhanaan perlu dilakukan. Hal yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan Hamiltonian yang disederhanakan untuk menggambarkan sistem di mana kombinasi gaya terikat dan tidak terikat digunakan. Untuk penyederhanaan, panjang ikatan dan sudut ikatan dibuat konstan dan derajat kebebasan dibatasi pada rotasi terhadap ikatan tetap, yang dinyatakan dalam sudut dihedral [16].

II.2 Model HP

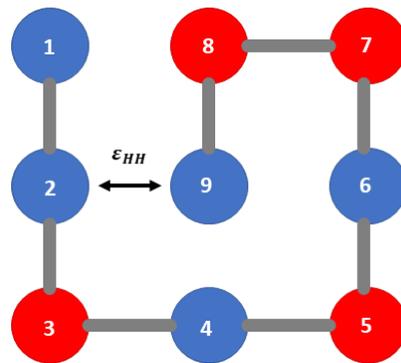
Model HP (*hydrophobic-polar*) merupakan sebuah model kisi sederhana protein. Model ini mengklasifikasikan asam amino penyusun protein menjadi dua kelompok, yaitu *hydrophobic* (H) dan *polar* (P) berdasarkan sifat dari rantai sampingnya (*side chain*) [17]. Susunan protein direpresentasikan dengan monomer H dan P dalam urutan yang menyerupai protein aslinya. Protein kemudian dimodelkan sebagai sebuah polimer yang melakukan *self-avoiding random walk* dengan monomer H dan P ditempatkan pada titik-titik kisi *simple cubic* [10].

Dalam model HP, ikatan kimia antara monomer tidak dapat terlepas dan interaksi yang ada dibatasi hanya pada interaksi tarik-menarik antara tetangga monomer hidrofobik yang menempati titik kisi terdekat dan tidak saling berikatan. Interaksi tarik-menarik ini dipilih untuk merepresentasikan gaya hidrofobik yang menjadi penggerak utama proses pelipatan protein, dan mendorong pembentukan inti hidrofobik pada keadaan dasar, yaitu konfigurasi dengan energi terendah. Hamiltonian dari model HP diberikan oleh

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

dimana n_{HH} menyatakan jumlah monomer H-H yang bertetangga namun tidak saling berikatan dan ϵ_{HH} adalah parameter energi interaksi [6]. Gambar 2.2 memberikan contoh sebuah konfigurasi sampel untuk model HP dengan $N = 9$

monomer beserta parameter energi interaksinya ϵ_{HH} . Pada gambar tersebut, lingkaran berwarna biru adalah monomer H dan lingkaran berwarna merah adalah monomer P. Interaksi antara monomer 2 dan 9 berkontribusi menambahkan energi ϵ_{HH} dan secara total terdapat 3 pasangan H-H ($n_{HH} = 3$).



Gambar 2.2 Contoh konfigurasi model HP dalam dua dimensi

II.3 Metode Monte Carlo

Metode Monte Carlo dan metode dinamika molekuler adalah dua pendekatan utama simulasi komputer dalam fisika statistik. Teknik seperti ini sekarang diakui sebagai alat penting dalam sains yang melengkapi teori analitis dan eksperimen. Oleh karena permasalahan dalam termodinamika statistik sangat kompleks, yaitu menjelaskan sifat makroskopik materi yang dihasilkan dari interaksi sejumlah besar atom, maka simulasi komputer memainkan peran yang sangat penting [18].

Dinamika molekuler pada intinya adalah menyelesaikan secara numerik persamaan Newton untuk sistem banyak benda yang berinteraksi dan sifat statisnya dengan mengambil rata-rata di sepanjang lintasan deterministik yang dihasilkan dalam ruang fase. Di sisi lain, metode Monte Carlo mengarah pada deskripsi probabilistik sejak awal dengan mengandalkan penggunaan bilangan acak (*random number*). Dalam praktiknya, bilangan acak ini tidaklah benar-benar acak tetapi *pseudorandom*, yaitu bilangan yang dihasilkan dari sebuah prosedur yang deterministik [18].

Dalam simulasi sistem mekanika statistik ekuilibrium, metode Monte Carlo digunakan untuk mengumpulkan informasi statistik dengan mengambil sampel secara acak dari distribusi probabilitas ekuilibrium yang diketahui atau dengan mengambil sampel secara acak untuk membangun distribusi probabilitas

ekuilibrium [16]. Metode Monte Carlo memiliki berbagai macam algoritma yang dikembangkan untuk menangani 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 merupakan sebuah algoritma umum untuk menghitung rapat keadaan (DOS) dari suatu sistem [20]. Tujuan dari Algoritma Wang-Landau adalah untuk melakukan estimasi rapat keadaan secara iteratif, berbeda dengan algoritma Metropolis dimana sifat-sifat sistem dihasilkan berdasarkan distribusi Boltzmann pada temperatur tertentu. Dari rapat keadaan ini kemudian sifat-sifat termodinamik sistem pada semua temperatur dapat dihitung dari satu simulasi tunggal [7].

Besaran fisis kunci dalam kajian mekanika statistik adalah fungsi partisi Z , yang merupakan jumlah dari probabilitas semua *microstate*. Dalam majelis kanonik (sistem dengan jumlah partikel, volume dan temperatur konstan), fungsi partisi Z dapat dituliskan baik sebagai jumlah atas semua keadaan ataupun sebagai jumlah atas semua energi

$$Z(T) = \sum_i e^{-E_i/k_B T} = \sum_i g(E_i) e^{-E_i/k_B T} \quad (2.2)$$

dimana E adalah energi sistem, k_B adalah konstanta Boltzmann, T adalah temperatur dan $g(E)$ adalah rapat keadaan. Rapat keadaan adalah banyaknya *microstate* yang bersesuaian dengan sebuah *macrostate* dengan energi E [7].

Rapat keadaan menyatakan peluang relatif untuk memilih sebuah konfigurasi dengan energi tertentu secara acak. Dengan demikian, jika banyak energi secara acak dibangkitkan dan distribusinya dipetakan, maka distribusi ini akan memberikan aproksimasi dari rapat keadaan sistem. Oleh karena itu, jika dilakukan pengambilan sampel (*sampling*) pada sebuah sistem dengan peluang yang diterima sebanding dengan invers dari rapat keadaannya, maka pengambilan sampel sistem akan terjadi secara seragam (setiap energi memiliki peluang yang sama) [7].

Dalam algoritma Wang-Landau, awalnya rapat keadaan tidak diketahui [21,22]. Simulasi dimulai dengan mengambil asumsi awal $\tilde{g}(E) = 1$ untuk semua

energi E . Kemudian dilakukan *random walk* dalam ruang energi dengan membangkitkan konfigurasi baru. Lalu, energi dari masing-masing konfigurasi tersebut dihitung. Langkah ini disebut sebagai *trial move*. *Trial move* adalah proses dimana konfigurasi dari suatu sistem dibangkitkan secara acak dengan aturan tertentu untuk kemudian diuji.

Konfigurasi baru akan diterima berdasarkan probabilitas

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

dimana E_A dan E_B adalah energi dari konfigurasi A dan B. Persamaan (2.3) menyiratkan bahwa jika $\tilde{g}(E_A)/\tilde{g}(E_B)$ lebih besar dari bilangan acak terdistribusi seragam antara 0 dan 1 maka konfigurasi B diterima; jika tidak maka kembali ke keadaan A. Peluang penerimaan seperti ini akan menggerakkan sistem untuk memeriksa keadaan yang peluangnya lebih kecil pada tahap awal simulasi [9,22].

Dua besaran yang terus diperbarui selama simulasi adalah nilai rapat keadaan sementara $\tilde{g}(E)$ dan histogram dari tingkat energi yang telah diperiksa $H(E)$. Seiring dengan berjalannya simulasi, histogram ini akan memberikan pantauan terhadap keseragaman pengambilan sampel pada ruang energi. Dengan demikian, seberapa bagus nilai estimasi $\tilde{g}(E)$ terhadap $g(E)$ dapat terlihat [7].

Besaran yang mempengaruhi akurasi nilai estimasi dari simulasi Wang-Landau adalah kriteria kerataan (*flatness criterion*) untuk histogram dan faktor modifikasi akhir f_{min} . Setelah setiap *trial move*, histogramnya bertambah mengikuti $H(E_N) \rightarrow H(E_N) + 1$, dan rapat keadaannya dikalikan mengikuti $\tilde{g}(E_n) \rightarrow f\tilde{g}(E_n)$, dimana f adalah faktor modifikasi sementara [22,23]. Iterasinya akan berakhir jika $H(E)$ menjadi cukup datar, yang berarti semua nilai dalam $H(E)$ setidaknya $p\%$ dari rata-rata dimana $p = 80\%$ merupakan nilai minimum yang umum digunakan. Pada akhir setiap iterasi, nilai faktor modifikasi berkurang, umumnya diambil $f \rightarrow \sqrt{f}$, sehingga iterasi selanjutnya meningkatkan akurasi dari nilai estimasi. Langkah-langkah ini terus diulang hingga nilai f mendekati batas minimum tertentu, $f \rightarrow f_{min}$, dimana biasanya diambil $f_{min} = \exp(10^{-8})$ dan nilai $\tilde{g}(E)$ memusat mendekati nilai rapat keadaan yang sebenarnya $g(E)$ [11].

Algoritma Wang-Landau secara singkat adalah sebagai berikut [7]:

1. Ambil $\tilde{g}(E) = 1$ dan $H(E) = 0$ untuk $\forall E$.

2. Ajukan sebuah *trial move* dari konfigurasi A ke B .
3. *Trial move* diterima berdasarkan probabilitas $P(A \rightarrow B) = \min\left(\frac{\tilde{g}(E_A)}{\tilde{g}(E_B)}, 1\right)$.
4. Tambahkan $H(E_N) \rightarrow H(E_N) + 1$ dan modifikasi $\tilde{g}(E_N) \rightarrow f\tilde{g}(E_N)$, dimana N adalah konfigurasi yang dihasilkan (A atau B) dan f adalah faktor modifikasi Wang-Landau.
5. Saat $H(E)$ menjadi cukup datar, atur ulang $H(E) = 0 \forall E$ dan kurangi nilai $f \rightarrow \sqrt{f}$.
6. Kembali ke langkah 2 sampai $f < f_{min}$, dimana f_{min} adalah nilai batas minimum f .

II.3.2 MC *Trial Moves*

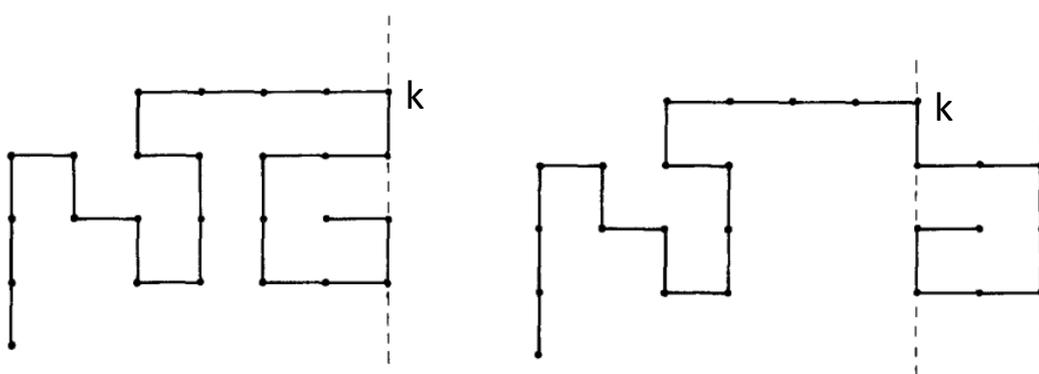
Dalam algoritma Wang-Landau, untuk menelusuri semua tingkatan energi yang cukup untuk nilai estimasi yang akurat untuk rapat keadaan maka perlu untuk menjelajahi keseluruhan ruang konfigurasi. Dengan demikian, sebuah Monte Carlo *move set* yang efisien untuk bisa melakukan *sample* terhadap berbagai daerah berbeda dari ruang konfigurasi dengan cepat dibutuhkan untuk menghindari waktu simulasi yang lama. Walaupun tampak sederhana, untuk menjelajahi ruang konfigurasi dari susunan protein dengan model HP dan menemukan konfigurasi energi baru setelah protein setengah melipat merupakan pekerjaan yang sangat sulit dikarenakan *landscape* energi model HP, *constraint* topologi yang dimiliki kisi, dan kepadatan susunannya [7].

Pada awalnya, simulasi Monte Carlo untuk kisi polimer dan protein menggunakan *moves* lokal dan sederhana yang mengubah sebuah ikatan tunggal (*end flip*), ikatan ganda (*corner flips*), atau ikatan tiga (*crankshafts*). Akan tetapi, *moves* seperti ini memiliki dinamika yang lambat dan non-ergodik, yaitu *move* ini tidak mampu untuk meliputi semua ruang konfigurasi yang mungkin dimiliki oleh kisi protein [11]. Namun efisiensi penelusuran konfigurasi sistem meningkat secara drastis dengan diperkenalkannya beberapa *trial move set* baru, yaitu *pivot move*, *pull moves* dan *bond-rebridging moves*.

II.3.2.1 *Pivot Move*

Pivot move merupakan gerak yang memungkinkan perubahan struktur rantai molekul dengan melakukan rotasi dan refleksi atau kombinasi keduanya. *Pivot move* diilustrasikan pada gambar 2.3. Langkah-langkah *pivot move* adalah [25,26]:

1. Pilih secara acak titik pivot k diantara monomer pada rantai molekul.
2. Pilih secara acak elemen g dari grup simetri kisi yang dapat berupa rotasi, refleksi atau kombinasi keduanya.
3. Terapkan g pada monomer-monomer yang berada setelah titik pivot k .



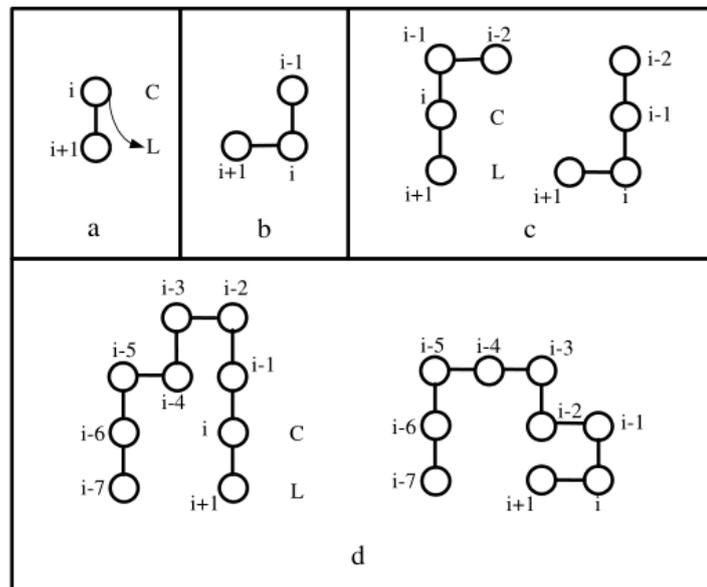
Gambar 2.3 *Pivot move* [26]

II.3.2.2 *Pull Move*

Pull move merupakan gerak tarikan pada salah satu monomer pada rantai molekul yang diikuti dengan perpindahan monomer-monomer lain yang terikat dengan monomer tersebut. *Pull move* diilustrasikan pada gambar 2.4. Langkah-langkah *pull move* adalah [27]:

1. Pilih secara acak monomer ke- i pada rantai molekul. Kemudian ambil L sebagai titik kisi kosong yang diagonal dengan monomer i tapi bertetangga dengan $i + 1$. Titik i , $i + 1$, dan L akan membentuk tiga sudut persegi. Titik keempat didefinisikan sebagai C . Agar *pull move* dapat terjadi maka titik C haruslah kosong atau terisi dengan monomer $i - 1$. Lihat gambar 2.4a.
2. Jika titik C terisi dengan monomer $i - 1$ maka monomer i ditarik ke L seperti pada gambar 2.4b dan *pull move* selesai.
3. Jika titik C kosong maka monomer i tetap ditarik ke L tetapi ikatan antara monomer i dan $i - 1$ menjadi terputus. Untuk itu, monomer $i - 1$ juga ditarik tapi ke titik C seperti pada gambar 2.4c dan *pull move* selesai.

4. Jika ikatan antara monomer $i - 1$ dan $i - 2$ terputus maka $i - 2$ ditarik ke titik i . Jika ikatan antara monomer $i - 2$ dan $i - 3$ terputus maka $i - 3$ ditarik ke titik $i - 1$ dan begitu seterusnya sampai tidak ada lagi ikatan yang putus seperti pada gambar 2.4d.



Gambar 2.4 *Pull move* [27]

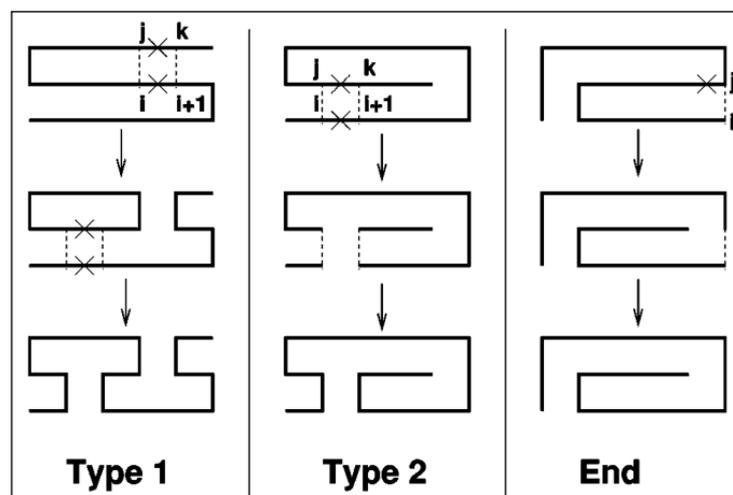
II.3.2.3 *Bond-rebridging Move*

Bond-rebridging move merupakan gerak penyusunan ulang ikatan antara monomer-monomer pada rantai molekul. Gerak ini memungkinkan perubahan struktur rantai molekul dalam simulasi bahkan ketika kerapatan molekul sangat tinggi yang menyebabkan geraknya sangat terbatas. *Bond-rebridging move* diilustrasikan pada gambar 2.5. Terdapat tiga tipe gerak *bond-rebridging*. Tipe 1 dan 2 merupakan gerak monomer di tengah-tengah rantai, sedangkan tipe 3 merupakan gerak pada ujung-ujung rantai. Langkah-langkah *bond-rebridging move* adalah [28]:

1. Pilih secara acak monomer ke- i pada rantai. Vektor perpindahan antara monomer i dan $i + 1$ memberikan arah lokal rantai. Selanjutnya monomer tetangga i dan $i + 1$ yang berurutan dipilih secara acak dan diberi nama j dan k . Jika $k - j = +1$ maka kedua untai paralel dan selain itu anti paralel. Jika kedua

untaian tersebut anti paralel maka dilakukan gerak tipe 1, sedangkan jika keduanya paralel maka dilakukan gerak tipe 2.

2. Gerak tipe 1 dapat dilihat pada gambar 2.5 bagian kiri. Untuk gerak tipe 1 ini, ikatan antara monomer i dan $i + 1$ serta j dan k diputuskan. Kemudian monomer i dan j dihubungkan, begitu juga dengan monomer $i + 1$ dan k . Akibatnya rantai protein akan membentuk bagian yang bundar dan bagian yang lurus. Untuk menghubungkan kembali kedua bagian ini maka dipilih secara acak untaian pada bagian berbentuk lingkaran yang paralel ataupun anti paralel dengan untaian pada bagian yang lurus. Keduanya kemudian dihubungkan dengan cara yang sama seperti sebelumnya, yaitu dengan memutuskan lalu menghubungkan kedua untaian tersebut.
3. Gerak tipe 2 lebih sederhana dibanding tipe 1. Ikatan antara i dan $i + 1$ serta j dan k diputuskan sama seperti pada tipe 1. Lalu monomer i dan j serta $i + 1$ dan k dihubungkan. Bentuk akhirnya masih tetap terhubung tidak seperti pada tipe 1 sehingga tidak diperlukan lagi operasi tambahan. Gambar 2.5 bagian tengah menggambarkan gerak tipe 2 ini.
4. Untuk gerak tipe 3, salah satu ujung rantai i dipilih secara acak. Kemudian dipilih lagi secara acak monomer j yang bertetangga dengan ujung rantai ini. Monomer i dan j dihubungkan dan salah satu ikatan j dengan tetangganya diputuskan. Ilustrasi gerak tipe 3 dapat dilihat di gambar 2.5 bagian kanan.



Gambar 2.5 Bond-rebridging moves [28]