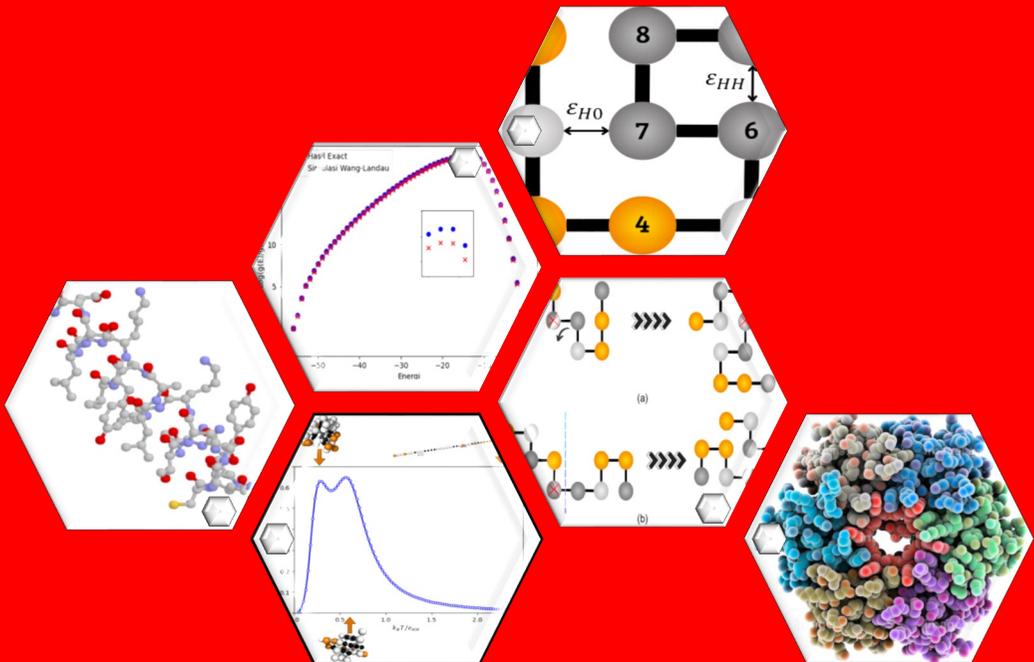


**SIFAT TERMODINAMIK PELIPATAN PROTEIN MODEL
H₀P SEMI-FLEKSIBEL MENGGUNAKAN ALGORITMA WANG-LANDAU**



UCI SRI RAHAYU

H021 20 1069

PROGRAM STUDI FISIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**SIFAT TERMODINAMIK PELIPATAN PROTEIN MODEL
H0P SEMI-FLEKSIBEL MENGGUNAKAN ALGORITMA WANG-LANDAU**

UCI SRI RAHAYU

H021 20 1069



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

**SIFAT TERMODINAMIK PELIPATAN PROTEIN MODEL
H0P SEMI-FLEKSIBEL MENGGUNAKAN ALGORITMA WANG-LANDAU**

UCI SRI RAHAYU

H021 20 1069

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**SIFAT TERMODINAMIK PELIPATAN PROTEIN MODEL
HOP SEMI-FLEKSIBEL MENGGUNAKAN ALGORITMA WANG-LANDAU**

UCI SRI RAHAYU
H021 20 1069

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Program Studi Fisika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas
Hasanuddin pada 12 Desember 2024 dan dinyatakan telah memenuhi
syarat kelulusan

pada

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

Mengesahkan:

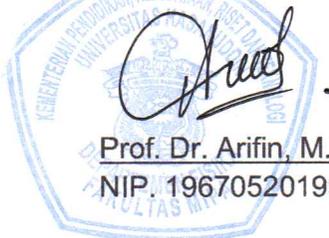
Pembimbing tugas akhir,



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 "Sifat Termodinamik Pelipatan Protein Model *HOP Semi-Fleksibel* Menggunakan Algoritma Wang-Landau" 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, 12 Desember 2024



Uci Sri Rahayu
H021 20 1069

Ucapan Terima Kasih

Bismilahirrahmanirrahim

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. atas limpahan rahmat, taufiq, dan hidayah-Nya yang tiada terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Sifat Termodinamik Pelipatan Protein Model HOP Semi-Fleksibel Menggunakan Algoritma Wang-Landau**” dan disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam meraih gelar Sarjana pada Program Studi Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin. Tidak lupa, shalawat serta salam senantiasa penulis haturkan kepada junjungan kita, Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi Wasallam*, sosok mulia yang menjadi teladan bagi seluruh umat manusia. Semoga shalawat ini terus tercurah kepada beliau, keluarga beliau yang penuh kemuliaan, serta para sahabat yang setia mendampingi perjuangan beliau.

Dalam proses penyelesaian skripsi ini, penulis menyadari bahwa perjalanan ini tidaklah mudah. Namun, di setiap langkah, ada begitu banyak dukungan, doa, dan kehadiran dari berbagai pihak yang menjadi penguat dan penyemangat bagi penulis. Oleh karena itu, dengan penuh rasa syukur dan penghargaan, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada:

1. Kedua orang tua tercinta, ibu **Hajerah** dan bapak **Bahri**, dengan penuh rasa hormat dan cinta, izinkan penulis mempersembahkan skripsi ini sebagai tanda bakti kecil atas segala pengorbanan dan kasih sayang yang tak terhingga. Perjalanan penulis hingga mencapai titik ini adalah hasil dari perjuangan panjang dan pengorbanan mereka, yang rela mendahulukan masa depan penulis di atas kepentingan mereka sendiri. Segala doa, dukungan, dan cinta mereka menjadi kekuatan terbesar bagi penulis dalam menyelesaikan studi ini. Penulis berdoa semoga Allah *Subhanahu wa Ta'ala*. senantiasa melimpahkan rahmat, kebahagiaan, perlindungan, dan kesehatan kepada **Ibu** dan **Bapak** sebagai balasan atas segala kebaikan yang telah mereka berikan.
2. Kepada kakak dan adik tercinta, rasa terima kasih yang tulus penulis haturkan. Untuk kakak penulis, **Musmuliadi**, **Yusran**, dan **Musfirawati**, terima kasih telah menjadi pendengar setia setiap cerita dan keluh kesah penulis selama perjalanan ini. Dukungan dan motivasi yang diberikan melalui pertanyaan-pertanyaan tentang perkembangan tugas akhir penulis menjadi dorongan besar untuk terus maju. Untuk adik penulis, **Weny Vadilla**, yang selalu menjadi teman seperjuangan di tanah perantauan sekaligus teman diskusi bahkan debat setiap hari, terima kasih atas segala bantuan dan kesediaannya menemani penulis, terutama di saat-saat sulit seperti ketika penulis sakit.
3. Kepada keluarga tercinta (**tante**, **om**, **kakak ipar**, **sepupu**, dan **keponakan**) penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam atas doa, nasihat, semangat, dan motivasi yang selalu kalian berikan.
4. **Prof. Dr. Tasrief Surungan, M.Sc.**, selaku dosen pembimbing utama, yang dengan penuh kesabaran, kebijaksanaan, dan ketulusan membimbing penulis. Kritik dan saran yang diberikan telah menjadi fondasi penting dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas waktu dan perhatian yang Bapak luangkan di tengah kesibukan.

5. **Prof. Dr. rer-nat Wira Bahari Nurdin** dan **Prof. Dr. Paulus Lobo Gareso, M.Sc.** selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan penilaian, kritikan, serta arahan yang sangat berarti dalam proses penulisan dan penyempurnaan skripsi ini.
6. **Kak Safrullah, S.Si** telah sabar dan tulus membantu penulis dari awal hingga akhir dalam proses penyusunan skripsi ini. Semua masukan, bimbingan, dan waktu yang diluangkan sangat membantu penulis dalam menyelesaikan setiap langkah dengan lebih baik. Untuk teman seperjuangan Penulis (**Eka Hidayani Pabisi**) terima kasih telah berjuang bersama dan mau menjadi *partner* berpusing bersama dalam menyelesaikan skripsi.
7. Teman-teman Lab Teori'20 (**Faqihah Fajriani J., Bayu Harnadi Nasrul, Stevan Situmorang**) terima kasih sudah menjadi teman *sharing* dalam segala hal dan siap membantu penulis ketika dilanda kebingungan selama proses perkuliahan.
8. Kakak-kakak Lab Teori: **Kak Umniyah, Kak Ifa, Kak Fitri, Kak Ghazali, dan Kak Era**. Terima kasih atas semua diskusi-diskusi di Lab.Teori selama ini. Terima kasih atas masukan dan motivasi yang luar biasa, serta kebersamaan yang membuat proses ini menjadi lebih menyenangkan. Tanpa bantuan dan dukungan dari kalian, penulis tidak akan bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
9. Teman-teman terbaik Penulis: **Shanti, Jannah, Kak Inna, Kak Irma dan Ijha**, yang selalu menjadi pelipur lara di tengah kesibukan dan menjadi sumber semangat saat harapan terasa menipis. Penulis merasa sangat bersyukur memiliki kalian di setiap langkah perjalanan ini.
10. Untuk teman-teman **RE2ONANSI** 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.
11. **Pihak-pihak lain** yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa perjalanan ini tidak selalu mudah. Ada malam-malam panjang yang penuh keraguan dan hari-hari sulit yang menguji kesabaran. Namun, berkat dukungan semua pihak, langkah kecil penulis akhirnya membawa hasil. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini tidak hanya menjadi catatan akademik, tetapi juga dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat. Dengan segala kerendahan hati, penulis menerima kritik dan saran yang membangun untuk pengembangan lebih lanjut.

Penulis,



Uci Sri Rahayu

ABSTRAK

UCI SRI RAHAYU. **Sifat Termodinamik Pelipatan Protein Model HOP Semi-Fleksibel Menggunakan Algoritma Wang-Landau** (dibimbing oleh Tasrief Surungan).

Latar belakang. Protein merupakan makromolekul kompleks yang melipat ke dalam struktur tiga dimensi spesifik yang dikenal sebagai struktur asli. Tantangan utama dalam memahami pelipatan protein terletak pada banyaknya konfigurasi struktural yang mungkin terbentuk dari urutan asam amino, sehingga memerlukan pendekatan eksperimental dan komputasi. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menganalisis mekanisme pelipatan protein menggunakan grafik perubahan besaran C_V , dan mengevaluasi efisiensi dan efektif kinerja algoritma Wang-Landau pada model HOP semi-fleksibel. **Metode.** Dalam penelitian ini, untuk memperkirakan densitas keadaan (DOS) secara efisien, algoritma Wang-Landau diterapkan sebagai metode utama, sehingga memungkinkan perhitungan besaran termodinamik yaitu panas jenis (C_V). **Hasil.** Dalam penelitian ini, tiga jenis protein dengan urutan asam amino yang berbeda digunakan untuk mensimulasikan pelipatan dan perubahan sifat termodinamik pada berbagai suhu. Hasil simulasi menunjukkan adanya perubahan signifikan pada sifat struktural dan termodinamik protein, terutama C_V yang menunjukkan transisi fase. Selain itu, algoritma Wang-Landau terbukti efektif dalam menjelajahi ruang konfigurasi energi yang luas dan memberikan hasil yang akurat dengan waktu komputasi yang efisien. Namun, seiring dengan bertambahnya kompleksitas dari model protein, efektivitas dan efisiensi dari algoritma Wang-Landau terbukti menjadi semakin berkurang. Hal ini menunjukkan diperlukannya peningkatan pada metode ini untuk model-model protein selanjutnya yang lebih kompleks. **Kesimpulan.** Penelitian ini berhasil mengonfirmasi efektivitas algoritma Wang-Landau pada model HOP semi-fleksibel dalam memodelkan pelipatan protein, meskipun ada tantangan untuk model yang lebih kompleks.

Kata kunci: Algoritma Wang-Landau; Metode Monte Carlo; Model HOP Semi-Fleksibel; Pelipatan Protein; Termodinamik

ABSTRACT

UCI SRI RAHAYU. **Thermodynamic Properties of Protein Folding in the Semi-Flexible HOP Model Using the Wang-Landau Algorithm** (Supervised by Tasrief Surungan).

Background. Proteins are complex macromolecules that fold into specific three-dimensional structures known as the native structure. A major challenge in understanding protein folding lies in the vast number of possible structural configurations that can form from an amino acid sequence, thus requiring experimental and computational approaches. **Aim.** This research aims to analyze the mechanism of protein folding using the (C_V) heat capacity curve and to evaluate the efficiency and effectiveness of the Wang-Landau algorithm on the semi-flexible HOP model. **Method.** In this study, the Wang-Landau algorithm was applied as the main method to efficiently estimate the density of states (DOS), enabling the calculation of thermodynamic quantities, specifically the heat capacity (C_V). **Results.** In this research, three types of proteins with different amino acid sequences were used to simulate folding and thermodynamic property changes at various temperatures. The simulation results showed significant changes in the structural and thermodynamic properties of proteins, especially in (C_V), indicating a phase transition. Furthermore, the Wang-Landau algorithm proved effective in exploring a wide energy configuration space and provided accurate results with efficient computation time. However, as the complexity of the protein model increased, the effectiveness and efficiency of the Wang-Landau algorithm decreased, indicating a need for improvements to this method for more complex protein models. **Conclusion.** This research successfully confirms the effectiveness of the Wang-Landau algorithm on the semi-flexible HOP model in modeling protein folding, although challenges remain for more complex models.

Keywords: Wang-Landau Algorithm; Monte Carlo Method; Semi-Flexible HOP Model; Protein Folding; Thermodynamics

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I.PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Pelipatan Protein	2
1.3 Model H0P Semi-Fleksibel	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II.METODE PENELITIAN	5
2.1 Metode Pendekatan Mekanika Statistik	5
2.2 Metode Monte Carlo	6
2.2.1 Algoritma Wang-landau	6
2.2.2 Pivot Move	7
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	12
3.1 Uji Validasi Program	12
3.2 Simulasi Pelipatan Protein Model H0P Semi-Fleksibel	13
3.3 Analisis Kinerja Algoritma Wang-Landau	15
BAB IV.KESIMPULAN	19
4.1 Kesimpulan	19
4.2 Saran	19

DAFTAR PUSTAKA.....20

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Protein asli serta urutan asam aminonya, dan urutan model H0P semi-fleksibel dari protein yang ditinjau.....	12
2. Protein asli serta urutan asam aminonya, dan urutan model HP dan H0P semi-fleksibel dari protein yang ditinjau.....	12
3. Waktu eksekusi program pada ketiga model	16
4. Rapat keadaan (DOS) hasil eksak pada ketiga model	16

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Konfigurasi model H0P Semi-Fleksibel.....	4
2. (a) Pivot Move Rotasi, (b) Pivot Move Refleksi.....	8
3. Bagan Alir Penelitian.....	10
4. Bagan Alir Simulasi.....	11
5. Rapat keadaan (DOS) untuk hasil simulasi Wang-Landau dan hasil eksak	13
6. Besaran panas jenis (C_V) pada pelipatan protein H0P3D46	13
7. Rapat keadaan (DOS) hasil simulasi Wang-Landau dan hasil eksak (a) model HP, (b) model H0P, dan (c) model H0P Semi-Fleksibel	15

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Protein merupakan makromolekul kompleks yang memiliki peran penting dalam berbagai proses kehidupan organisme (Böckenhauer & Bongartz, 2007; Gracia *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2018). Agar dapat berfungsi dengan efektif, protein harus melipat menjadi struktur asli yang unik dan spesifik (Lee *et al.*, 2015; Gershenson *et al.*, 2020). Eksperimen termodinamika oleh Christian Anfinsen (Li *et al.*, 2018), menunjukkan bahwa protein secara alami melipat ke struktur tiga dimensi khusus yang disebut struktur asli, yang penting untuk fungsinya. Namun, kesalahan dalam proses pelipatan atau agregasi protein dapat menyebabkan berbagai penyakit, karena mutasi patogenik sering mengganggu struktur protein selama proses pelipatan. Struktur protein terdiri dari domain yang terlipat menjadi struktur tiga dimensi (3D) yang unik, sesuai dengan urutan asam amino primernya (Gracia *et al.*, 2024). Meski demikian, penentuan struktur 3D protein dari urutan asam aminonya masih menjadi masalah yang kompleks dan belum terselesaikan (Taylor *et al.*, 2016).

Selama beberapa dekade terakhir, telah dilakukan upaya untuk menyelesaikan masalah pelipatan protein, namun tantangan utama masih tetap ada (Y. W. Li *et al.*, 2011). Pendekatan eksperimental untuk menentukan struktur protein dan merancang urutan protein dengan fungsi baru umumnya memerlukan waktu yang lama (Khoury *et al.*, 2014). Hal ini disebabkan oleh keterbatasan dalam metode eksperimental, termasuk ketidakmampuan untuk mengamati perubahan konformasi protein dengan detail pada skala waktu nanodetik hingga mikrodetik (Musdalifah, *et al.*, 2023). Kompleksitas masalah ini meningkat karena banyaknya kemungkinan konfigurasi struktural urutan protein yang dapat dibentuk oleh 20 asam amino yang membentuk protein (Y. W. Li *et al.*, 2011). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan menggabungkan model sederhana dan metode komputasi untuk mengatasi tantangan tersebut (Shi *et al.*, 2017).

Salah satu model protein yang sederhana adalah model protein kisi *Hydrophobic-Polar* (HP) klasik yang mengklasifikasikan asam amino hanya menjadi dua jenis: *Hydrophobic* (H) dan *Polar* (P) (Shi, Farris, *et al.*, 2016). Model tersebut menggambarkan interaksi hidrofobik melalui interaksi tarik-menarik antara monomer H yang bertetangga namun tidak berikatan (Shi, Wüst, *et al.*, 2016). Interaksi hidrofobik antar asam amino berfungsi sebagai pendorong utama selama proses pelipatan protein (Shi *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019). Meskipun model HP efektif dalam menyederhanakan masalah pelipatan protein dan memungkinkan penggunaan algoritma khusus yang menggunakan derajat kebebasan diskrit, namun keadaan dasar (keadaan asli) dari protein model HP biasanya degeneratif dibandingkan dengan protein yang sebenarnya (Shi, Farris, *et al.*, 2016).

Model HOP semi-fleksibel adalah perluasan dari model HP, yang mencakup monomer tipe "0" netral terhadap hidrofobitas dan kekakuan sudut ikatan θ , seperti yang terlihat pada protein nyata (Shi, Wüst, *et al.*, 2016). Model ini menghasilkan rentang energi yang lebih luas dibandingkan dengan model HP (Zhang *et al.*, 2019; Shi, Farris, *et al.*, 2016). Meskipun model HP dan HOP Semi-Fleksibel sangat sederhana,

menemukan keadaan energi terendah untuk urutan protein yang panjang masih merupakan tantangan (Shi *et al.*, 2018). Pengambilan sampel Wang-Landau, dikombinasikan dengan gerakan Monte Carlo yang inovatif, terbukti efektif untuk mengatasi tantangan ini. Oleh karena itu, metode ini digunakan untuk memperkirakan kerapatan keadaan, yang memungkinkan perhitungan sifat termodinamik dan struktural (Pattanasiri *et al.*, 2013).

Penelitian tersebut akan mengimplementasikan algoritma Wang-Landau untuk mengeksplorasi perubahan sifat termodinamik dalam model HOP semi-fleksibel. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme pelipatan protein, serta bagaimana perubahan struktural terkait dengan sifat-sifat termodinamik yang penting bagi fungsi biologis protein. Dengan demikian, penelitian ini memberikan kontribusi pada pemahaman mendasar tentang pelipatan protein serta berpotensi meningkatkan keakuratan dalam prediksi struktur 3D protein.

1.2 Pelipatan Protein

Protein adalah rantai polimer dengan gugus samping yang kompleks. Ukuran dan bentuk protein yang terlipat penting dalam menentukan apakah protein tersebut dapat berfungsi dengan baik dalam sistem biologis. Pada prinsipnya, metode mekanika statistik dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah pelipatan protein. Kemajuan dalam simulasi komputer dan peningkatan kinerja komputer kini telah mencapai tingkat dimana dapat membantu dalam memahami proses pelipatan protein (Farris *et al.*, 2019). Protein berfungsi sebagai katalisator, sebagai pengangkut dan penyimpan molekul lain seperti oksigen, mendukung secara mekanis sistem kekebalan (imunitas) tubuh, menghasilkan pergerakan tubuh sebagai transmitor gerakan syaraf dan mengendalikan pertumbuhan dan perkembangan. Peran dan aktivitas protein dalam proses biologis antara lain sebagai katalis enzimatik, bahwa hampir semua reaksi kimia dalam sistem biologi dikatalis oleh makromolekul yang disebut enzim yang merupakan satu jenis protein. Enzim mempunyai daya katalitik yang besar, umumnya meningkatkan kecepatan reaksi jutaan kali (Katili, 2009).

Pelipatan protein adalah suatu proses dimana rantai polipeptida, yang merupakan urutan asam amino, terlipat menjadi struktur tiga dimensi yang memiliki fungsi biologis. Proses ini sangat penting karena konfigurasi tiga dimensi protein menentukan fungsinya dalam tubuh (Alberts *et al.*, 2002). Pelipatan protein terjadi secara spontan dan dipengaruhi oleh berbagai interaksi kimia, termasuk ikatan hidrogen, ikatan ion, ikatan Van der Waals, dan interaksi hidrofobik (Anfinsen, 1973). Proses ini dimulai dengan pembentukan struktur sekunder, seperti heliks alfa atau lembaran beta, yang selanjutnya bergabung membentuk struktur tersier yang lebih kompleks (Dill & MacCallum, 2012). Beberapa protein juga memiliki struktur kuaterner, yang melibatkan interaksi antara subunit protein. Pelipatan yang tepat diperlukan untuk memastikan protein berfungsi dengan baik, sedangkan kesalahan dalam pelipatan dapat menyebabkan agregasi protein yang berbahaya dan berhubungan dengan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson (Dobson, 2003).

Teori pelipatan seperti teori pencarian terpadu dan teori energi minimum mencoba menjelaskan bagaimana protein terlipat efisien ke dalam konfigurasi stabil dengan menurunkan energi bebasnya (Dill & MacCallum, 2012). Faktor eksternal seperti suhu,

pH, dan konsentrasi garam dapat memengaruhi pelipatan, sementara molekul pembantu seperti *chaperones* berperan penting dalam memastikan pelipatan yang benar (Alberts *et al.*, 2002).

1.3 Model H0P Semi-Fleksibel

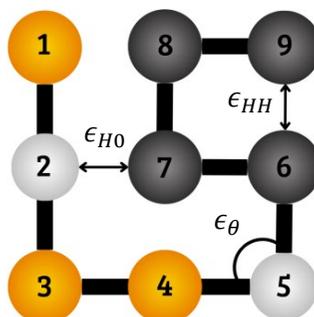
Urutan asam amino umumnya dianggap sebagai rantai kaku dengan panjang persis tertentu. Konsep energi kekakuan ikatan telah dibahas dalam berbagai penelitian sebelumnya. Misalnya, Thomas dan Dill menyelidiki hubungan antara kecenderungan heliks dan konformasi untuk protein globular menggunakan model HP dengan interaksi heliks lokal; Bastolla dan Grassberger mempelajari model kisi homopolimer semi-fleksibel dengan tarikan tetangga terdekat serta preferensi energetik untuk sambungan lurus antara monomer yang terikat; sementara Krawczyk *dkk.* telah melakukan penelitian mendalam tentang polimer kisi semi-fleksibel yang terikat hidrogen dan tidak terikat hidrogen dalam kisi dua dan tiga dimensi (Shi, Farris, *et al.*, 2016).

Dengan mempertimbangkan peran penting gaya pendorong hidrofobik dalam pelipatan protein globular, model HP asli dikembangkan untuk mengurangi kompleksitas detail atom dalam urutan protein, sehingga memungkinkan eksplorasi ruang konformasi yang lebih luas dan efisien. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa model HP menghasilkan degenerasi yang tinggi pada keadaan asli. Model H0P semi-fleksibel yang dikembangkan menunjukkan perbaikan signifikan dalam mengurangi degenerasi tersebut dengan memperkenalkan lebih banyak detail pada skala monomerik. Model ini mengklasifikasikan 20 jenis asam amino ke dalam tiga tipe "monomer" yang berbeda berdasarkan hidrofobitasnya, dan setiap "monomer" ditempatkan pada posisi berbeda dalam kisi kubik sederhana. Dalam sistem polimer H0P ini, hanya interaksi antar tetangga terdekat yang tidak berikatan yang diperhitungkan. Meskipun secara teori dapat terjadi interaksi antar semua jenis monomer, dalam model ini hanya mempertimbangkan interaksi antara HH dan HO, yang diasumsikan sebagai kontribusi utama terhadap energi bebas dalam polimer globular (Zhang *et al.*, 2019). Selain itu, model kisi H0P semi-fleksibel memperkenalkan energi lengkungan ϵ_θ , untuk setiap sudut ikatan 90° pada protein guna menggambarkan kekakuan dalam rantai polipeptida (Farris *et al.*, 2021).

Hamiltonian dari model H0P Semi-Fleksibel dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\mathcal{H} = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0} - \epsilon_\theta n_\theta \quad (1)$$

dimana n_{HH} adalah jumlah interaksi HH, n_{H0} adalah jumlah interaksi H0, dan n_θ adalah jumlah sudut; ϵ_{HH} adalah energi interaksi HH, ϵ_{H0} adalah energi interaksi H0, dan ϵ_θ adalah energi lengkungan (Shi, Farris, *et al.*, 2016).



Gambar 1. Konfigurasi model HOP Semi-Fleksibel

Gambar 1 menunjukkan monomer *Hydrophobic* (H) berwarna abu-abu, monomer netral (0) berwarna putih, dan untuk monomer Polar (P) berwarna orange. Energi ϵ_{HH} dihasilkan dari interaksi antara monomer hidrofobik yang tidak terikat satu sama lain, seperti monomer 6 dan 9. Sementara itu, energi ϵ_{HO} dihasilkan dari interaksi antara monomer H dan 0 yang juga tidak terikat, seperti monomer 2 dan 7. Selain itu, setiap sudut 90° , seperti yang terbentuk oleh monomer 4, 5, dan 6, juga menyumbang energi sebesar ϵ_θ .

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan yang akan dicapai dalam penelitian tersebut adalah sebagai berikut:

1. Memperoleh hasil analisis mekanisme pelipatan protein model HOP semi-fleksibel menggunakan grafik perubahan besaran C_V .
2. Mengevaluasi akurasi dan efisiensi kinerja algoritma Wang-Landau pada model HOP Semi-Fleksibel.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memperdalam pemahaman tentang mekanisme pelipatan protein dengan menerapkan algoritma Wang-Landau untuk mengeksplorasi perubahan sifat termodinamik dalam model HOP semi-fleksibel.
2. Meningkatkan akurasi dalam prediksi struktur tiga dimensi protein dengan memberikan pemahaman yang lebih baik tentang pelipatan protein, yang penting untuk aplikasi dalam bioteknologi dan farmasi.
3. Memfasilitasi perkembangan metode simulasi yang lebih efisien untuk sistem kompleks seperti protein, yang dapat di aplikasikan dalam berbagai studi fisika komputasi dan biofisika.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Metode Pendekatan Mekanika Statistik

Pendekatan mekanika statistik digunakan untuk menganalisis pelipatan protein model HOP Semi-Fleksibel. Dalam mekanika statistik, fungsi partisi adalah informasi penting yang diperlukan untuk mempelajari suatu sistem, karena informasi mengenai sistem tersebut dapat diperoleh dari fungsi partisi. Fungsi partisi pada temperatur tertentu T dapat diperoleh dengan menjumlahkan rapat keadaan dari semua energi yang diberi bobot sesuai faktor Boltzmann, yaitu:

$$Z(T) = \sum_E g(E) e^{-E/k_B T} \quad (2)$$

dimana E adalah energi sistem, k_B adalah konstanta Boltzmann, T adalah temperatur dan $g(E)$ adalah rapat keadaan (DOS). Rapat keadaan adalah jumlah mikrostata yang sesuai dengan makrostate tertentu khususnya energi (E) (Farris *et al.*, 2019). Dalam perhitungan fungsi partisi, rapat keadaan harus terlebih dahulu ditentukan. Namun, pada sistem yang lebih kompleks rapat keadaan tidak dapat diperoleh secara eksak dan memerlukan metode komputasi untuk memperolehnya.

Setelah rapat keadaan sistem diperoleh, maka fungsi partisi juga dapat diperoleh. Dengan fungsi partisi yang telah diperoleh maka semua besaran termodinamik dapat diperoleh. Salah satu besaran termodinamik yang umum dianalisis dalam studi pelipatan protein adalah panas jenis sistem (C_V), yang di presentasikan dalam bentuk plot. Setelah plot C_V diperoleh, informasi mengenai perubahan struktur yang terjadi dalam sistem dapat diidentifikasi. Adapun persamaan yang digunakan untuk mencari nilai C_V adalah:

$$C_V = \frac{1}{K_B T^2} (\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2) \quad (3)$$

dimana energi rerata-nya diberikan oleh:

$$\langle E \rangle = \frac{1}{Z(T)} \sum_E E g(E) e^{-E/k_B T} \quad (4)$$

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

Adapun ratar-rata besaran termodinamik terhadap temperatur adalah sebagai berikut:

$$\langle Q \rangle = \frac{1}{Z(T)} \sum_E \bar{Q}(E) g(E) e^{-E/k_B T} \quad (5)$$

dimana $\bar{Q}(E)$ adalah rata-rata nilai Q pada tingkat energi E .

2.2 Metode Monte Carlo

Metode Monte Carlo (MC) merupakan metode yang sangat efektif untuk mempelajari berbagai sistem molekuler (Silantyeva & Vorontsov-Velyaminov, 2012). Metode simulasi komputer termasuk MC sering digunakan untuk mengeksplorasi sistem molekuler dan memperoleh informasi mengenai nilai termodinamik. Dalam studi sistem atomistik, Dinamika Molekuler (DM) dan simulasi MC berkontribusi secara signifikan dalam memahami fenomena fisika-kimia pada skala nano (Bozkurt & Sengul, 2021). Metode MC digunakan dalam simulasi untuk memodelkan fenomena fisik yang kompleks, seperti pelipatan protein atau sifat struktural material, yang sulit dihitung secara analitik.

Metode MC berlandaskan pada teori probabilitas dan statistik, yang berguna untuk menganalisis berbagai masalah yang tidak pasti (Yang & Chen, 2023). Metode ini mengasumsikan bahwa fungsi distribusi probabilitas dari variabel acak sudah diketahui dan meningkatkan keakuratan hasil melalui pengambilan sampel yang berulang (Cimorelli *et al.*, 2021). Dengan melakukan pengambilan sampel berulang dari ruang fase yang relevan, metode MC secara aktif memperkirakan kuantitas termodinamik dan struktural dengan mengurangi ketidakpastian. Algoritma khusus seperti Wang-Landau dalam simulasi MC secara signifikan meningkatkan efisiensi pengambilan sampel dengan menghindari jebakan pada minimum energi lokal. Algoritma ini juga memungkinkan eksplorasi lebih luas dalam ruang konfigurasi energi yang pada akhirnya menghasilkan distribusi energi yang lebih seimbang dan membuat hasil simulasi menjadi lebih akurat serta representatif.

2.2.1 Algoritma Wang-landau

Algoritma Wang-Landau (WL) adalah metode yang efektif untuk menghitung rapat keadaan $g(E)$ energi dengan akurasi tinggi (Kurbanova *et al.*, 2023). Algoritma WL secara luas digunakan dalam sistem kesetimbangan karena mampu memberikan hasil yang akurat, mengurangi waktu komputasi, dan mudah diparalelkan (Kwak, 2012). Salah satu keunggulan dari algoritma ini adalah bahwa rapat keadaan $g(E)$ dalam suatu sistem tidak bergantung pada suhu. Dengan mengetahui rapat keadaan sistem, dapat ditentukan bagaimana berbagai parameter termodinamik berubah seiring dengan perubahan suhu (Kurbanova *et al.*, 2023).

Algoritma WL telah digunakan dalam simulasi Monte Carlo untuk memperkirakan rapat keadaan (*Density of States*) dari model Ising dalam fisika statistik. rapat keadaan $g(E)$ menunjukkan jumlah konfigurasi yang ada pada tingkat energi E , dan digunakan untuk menghitung fungsi partisi yang didefinisikan sebagai:

$$Z = \sum_{All\ state} e^{-E/k_B T} = \sum_E g(E) e^{-E/k_B T} \quad (6)$$

Suku pertama menjumlahkan semua kemungkinan konfigurasi, sementara suku kedua menjumlahkan semua tingkat energi yang tersedia. Karena jumlah konfigurasi biasanya jauh lebih besar dibandingkan dengan jumlah tingkat energi, menghitung semua kemungkinan konfigurasi dalam sistem yang besar menjadi tidak praktis. Menghitung rapat keadaan menghilangkan kebutuhan untuk melakukan enumerasi tersebut (Atisattapong & Marupanthorn, 2021).

Dalam pengambilan sampel WL, rapat keadaan $\tilde{g}(E)$ dari energi E yang tidak diketahui sebelumnya ditentukan secara iteratif dengan melakukan pencarian acak di ruang energi untuk mendapatkan distribusi energi yang merata (Wüst & Landau, 2012). Algoritma WL mengatur rapat keadaan awal menjadi 1 untuk semua energi E yang mungkin. Sebuah *random walk* dilakukan dimana probabilitas transisi sebanding dengan $\frac{1}{g(E)}$, yang dinyatakan sebagai:

$$P(A \rightarrow B) = \min\left(1, \frac{g(E_A)}{g(E_B)}\right) \quad (7)$$

dimana A adalah tingkat energi saat ini dan B adalah tingkat energi baru dari *random walk*. Jika transisi diterima, rapat keadaan pada tingkat energi baru diperbarui dengan faktor modifikasi $f > 1$ sehingga $g(E_B)$ menjadi $(g(E_B) \times f)$ dan histogram tingkat energi baru diperbarui menjadi $H(E_B) \rightarrow H(E_B) + 1$. Pada awalnya, faktor modifikasi biasanya diatur pada $f = e$. Jika transisi ditolak, maka $g(E_B)$ dan $H(E_B)$ diperbarui lagi. Proses ini diulang hingga histogram *entri* menjadi cukup datar, yang berarti semua nilai dalam $H(E)$ paling sedikit $p\%$ dari rata-rata, dimana $p = 80\%$ adalah nilai yang biasa digunakan. Setelah histogram memenuhi kriteria kekebalan, histogram direset ke nol dan faktor modifikasi f dikurangi menjadi \sqrt{f} . Algoritma berhenti ketika f mendekati 1, biasanya didefinisikan sebagai $f_{final} = \exp(10^{-8})$. Jumlah percobaan MC yang digunakan dalam algoritma WL tidak dapat dikontrol secara langsung, tetapi bergantung pada dua parameter; kriteria kekebalan dan faktor modifikasi akhir (Atisattapong & Marupanthorn, 2021).

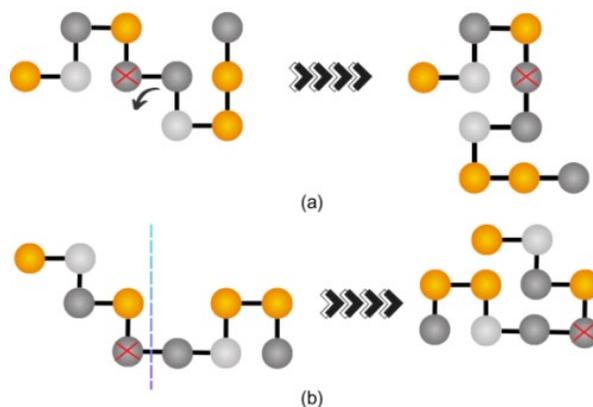
Prosedur Algoritma sampling Wang-Landau dijelaskan secara singkat sebagai berikut (Farris *et al.*, 2019):

- 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 $\tilde{g}(E_n) \rightarrow f \cdot \tilde{g}(E_n)$, 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 $f < f_{min}$.

2.2.2 Pivot Move

Simulasi Monte Carlo untuk kisi polimer dan protein pada awalnya memanfaatkan *local move* seperti ikatan tunggal (*end flip*), ikatan ganda (*corner flip*), dan ikatan tiga (*crankshafts*) untuk mengubah konformasinya. Namun, pergerakan ini tidak dapat mencakup seluruh ruang konfigurasi dari kisi protein. Pergerakan yang lebih efektif untuk studi protein adalah *pivot move*, yang memungkinkan rotasi dan refleksi sepanjang monomer meskipun posisi monomer berubah (*pivot move*) (Farris *et al.*, 2019).

Selain *local moves*, menambahkan *global moves* yang menggerakkan sebagian besar konfigurasi secara bersamaan sangat bermanfaat. Salah satu pergerakan tersebut adalah *local move*, yang secara aktif menerapkan rotasi acak pada sebagian konfigurasi (Wilson, M. S., 2021). *Pivot move* merupakan salah satu gerakan uji *non-local* yang sering digunakan dalam simulasi polimer kisi. Pada rantai polimer dengan N monomer, *pivot move* dilakukan dengan memilih salah satu monomer (k) secara acak sebagai titik pivot. Kemudian operasi simetri acak diterapkan pada bagian rantai yang terdiri dari monomer $k + 1, \dots, N$ (contohnya Gambar 2). Jika konfigurasi hasilnya tidak menghindari tumpang tindih, maka gerakan ini akan ditolak. Ketika diterima, sebagian rantai yang berukuran sekitar N akan diperbarui melalui *pivot move*, yang menyebabkan perubahan signifikan pada konformasi rantai. Namun, kelemahan dari metode ini adalah tingginya tingkat penolakan, terutama pada suhu rendah dimana konformasi rantai cenderung lebih padat, sehingga perubahan drastis pada konformasi sering kali ditolak (Shi *et al.*, 2017).



Gambar 2. (a) Pivot Move Rotasi, (b) Pivot Move Refleksi

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. Sistem operasi (OS) Ubuntu 20.04 Focal Fossa.
3. Aplikasi teks editor Visual Studio Code untuk melakukan pemrograman dengan bahasa C++ dan Python.

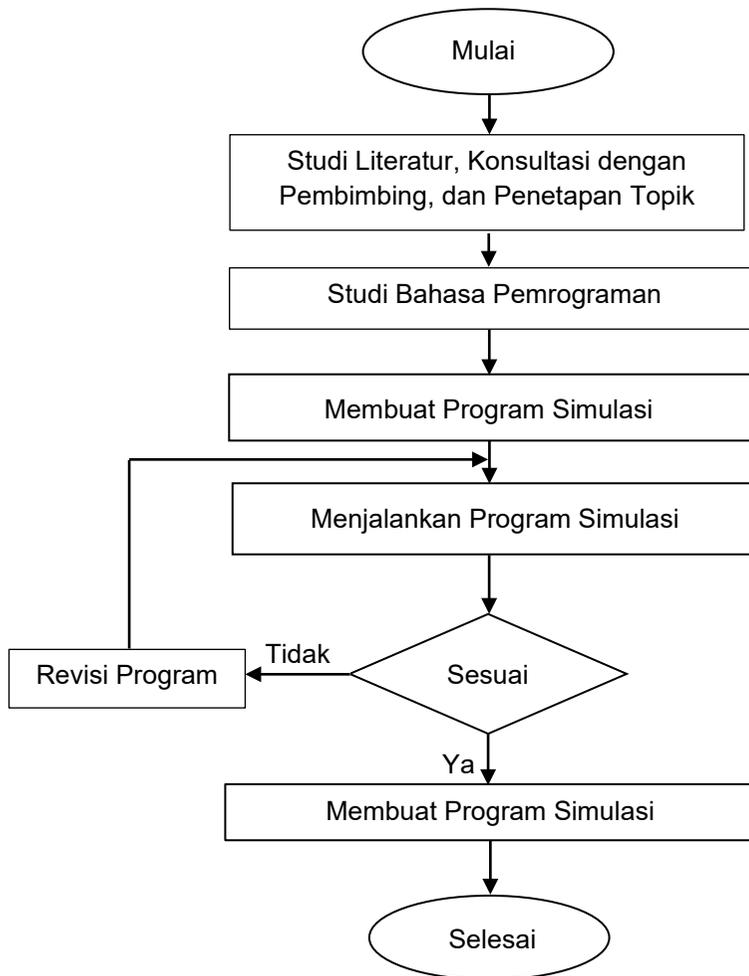
2.4 Prosedur Simulasi

Simulasi akan dijalankan melalui langkah-langkah berikut:

1. Inisialisasi kisi *simple lattice cubic* 3D.
2. Menempatkan monomer-monomer protein pada titik kisi dengan konfigurasi awal linear.
3. Menginisialisasi estimasi rapat keadaan sementara untuk semua energi sama dengan satu, $\tilde{g}(E) = 1 \forall E$.
4. Menginisialisasi nilai histogram dan faktor modifikasi, $H(E) = 0 \forall E$ dan $f = e$.

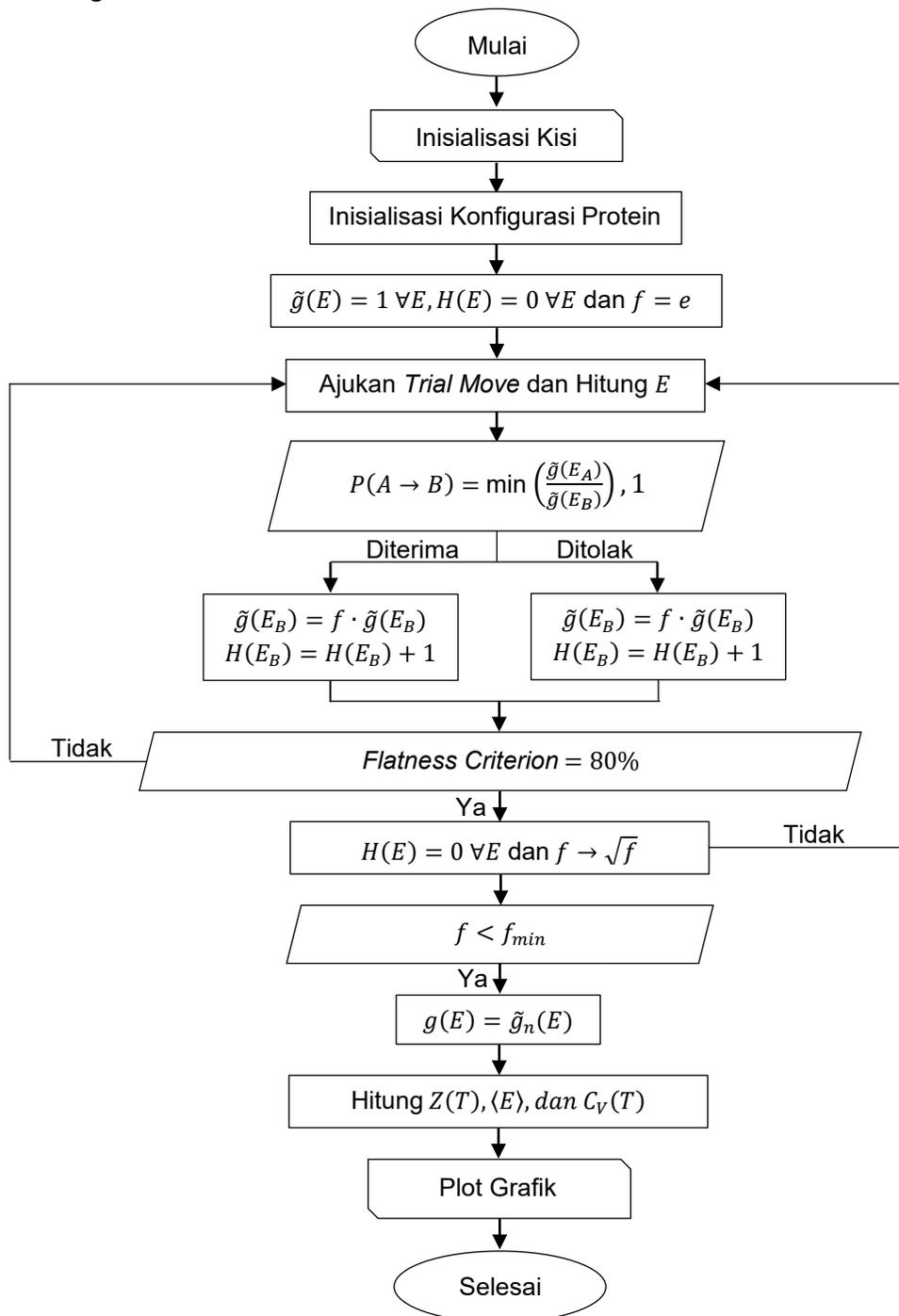
5. Memperbaharui konfigurasi protein dengan melakukan *trial move*.
6. Menerima *trial move* berdasarkan kriteria persamaan (7).
7. Jika *trial move* diterima maka perbaharui nilai histogram energi dan estimasi rapat keadaan B , $H(E_B) = H(E_B) + 1$ dan $\tilde{g}(E_B) = f \cdot \tilde{g}(E_B)$.
8. Jika *trial move* ditolak maka perbaharui nilai histogram energi dan estimasi rapat keadaan A , $H(E_A) = H(E_A) + 1$ dan $\tilde{g}(E_A) = f \cdot \tilde{g}(E_A)$.
9. Mengulangi langkah 5 sampai 8 hingga histogram menjadi cukup datar, $p = 80\%$.
10. Mengatur ulang $H(E) = 0 \forall E$ dan mengubah $f \rightarrow \sqrt{f}$.
11. Mengulangi langkah 5 sampai 10 hingga $f < f_{min}$ dan diperoleh $g(E)$.
12. Menghitung fungsi partisi menggunakan pers (2) dari rapat keadaan yang diperoleh dari simulasi Wang-Landau.
13. Menghitung rata-rata energi dan Cv sesuai pers (4) dan (3).
14. Plot kurva rapat keadaan terhadap energi dan kurva Cv terhadap temperatur.

2.5 Bagan Alir Penelitian



Gambar 3. Bagan Alir Penelitian

2.6 Bagan Alir Simulasi



Gambar 4. Bagan Alir Simulasi