



## Studi Perubahan Sifat Struktur dan Termodinamik Pelipatan Protein Model HOP Menggunakan Simulasi Monte Carlo dengan Algoritma Wang-Landau

Musdalifah, Safrullah, Bansawang BJ, Tasrief Surungan

Artikel ini telah dipresentasikan pada kegiatan Seminar Nasional Fisika (Sinafi 9.0)

Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung, Indonesia

23 September 2023

### Abstract

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

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

### PENDAHULUAN

Masalah mengenai pelipatan protein telah dipelajari selama lebih dari 50 tahun. Hal ini berawal dari fakta bahwa protein merupakan molekul fundamental dan spesifik yang melakukan berbagai fungsi biologis pada makhluk hidup (Shi, 2016; Privalov, 1997). Protein yang telah disintesis umumnya tidak dapat melakukan fungsi biologisnya sebelum protein tersebut membentuk konformasi tiga dimensi (3D) sebagai bentuk aslinya (Wu & Chen, 2022). Protein yang tidak dapat melipat dengan tepat (*miss-folded*) akan mengakibatkan penyakit seperti Alzheimer, Parkinson, dan Huntington. Oleh karena itu, mekanisme fisis mengenai pelipatan protein menjadi hal yang penting untuk dipahami (Shi, et al., 2015; Nithiyanandam, et al., 2023).

Pelipatan protein merupakan suatu proses yang rumit untuk dikaji secara eksperimental. Hal ini dikarenakan pendekatan secara eksperimental memiliki keterbatasan, salah satunya adalah ketidakmampuan untuk memvisualisasikan perubahan konformasi protein pada skala nanodetik hingga mikrodetik secara detail (Ferina & Dagget, 2019). Beragam teknik komputasi telah dikembangkan untuk membantu menjelaskan fenomena yang sulit dilakukan secara

---

✉ Musdalifah  
musdalifahkhaulah97@gmail.com

Laboratorium Fisika Teori dan Komputasi, Departemen Fisika, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

---

**How to Cite:** Musdalifah., Safrullah., BJ, Bansawang., Surungan, T. (2023). Studi Perubahan Sifat Struktur dan Termodinamik Pelipatan Protein Model HOP Menggunakan Simulasi Monte Carlo dengan Algoritma Wang-Landau. *Prosiding Seminar Nasional Fisika*, 1(1), 568-576. <http://proceedings.upi.edu/index.php/sinafi>

eksperimen ini. Dinamika Molekuler (MD) merupakan metode komputasi yang paling umum untuk mengkaji pelipatan protein. Namun, metode ini masih memiliki keterbatasan dalam pengambilan sampel (Ciemmy, et al., 2019).

Sejumlah metode pengambilan sampel non-MD juga telah dikembangkan untuk memberikan gambaran mengenai dinamika protein, di antaranya yaitu metode Monte Carlo (MC). Metode Monte Carlo merupakan metode pengambilan sampel yang paling umum digunakan dan memiliki berbagai algoritma yang dikembangkan untuk menyelesaikan sistem yang beragam jenisnya (Ciemmy, et al., 2019). Salah satu algoritma dari metode Monte Carlo adalah algoritma Wang-Landau, di mana algoritma ini telah berhasil diterapkan untuk mempelajari berbagai jenis fenomena, termasuk model fisika statistik, molekul protein, cairan kompleks, polimer, dan lain-lain. Algoritma Wang-Landau adalah teknik Monte Carlo terkenal yang tujuannya untuk menghitung rapat keadaan atau DOS suatu sistem secara langsung (Moreno, et al., 2022; Shchur, 2019).

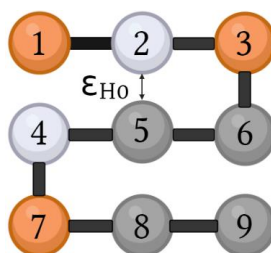
Sebelumnya telah dilakukan penelitian oleh Wust pada tahun 2008 mengenai pelipatan protein model HP (*Hydrophobic-Polar Model*) yang mana model ini adalah model protein yang paling sederhana. Model ini mereduksi kedua puluh asam amino penyusun protein menjadi hanya dua tipe, yaitu H (*hydrophobic*) dan P (*polar*) [10]. Penelitian ini mengembangkan model penelitian sebelumnya dengan menambahkan tipe monomer baru yaitu monomer “0” di antara monomer H dan P. Kemudian, program dengan implementasi algoritma Wang-Landau dibuat untuk mensimulasikan pelipatan protein model tersebut. Program ini kemudian digunakan untuk menyelidiki perubahan sifat struktur yaitu radius girasi ( $R_g$ ) dan tortousitas ( $\tau$ ) serta perubahan sifat termodinamik yaitu panas jenis ( $C_v$ ) dari pelipatan protein model H0P.

## METODE

### Model H0P

Setiap asam amino memiliki tingkat hidrofobisitas yang berbeda dan terdapat asam amino yang memiliki nilai hidrofobisitasnya tidak sebesar oleh monomer H atau P. Oleh karena itu, diperkenalkan tingkat baru monomer “netral” yaitu monomer “0”. Model H0P mempertimbangkan dua interaksi non-ikatan yang berbeda;  $\epsilon_{HH}$  dan  $\epsilon_{H0}$ , di mana  $\epsilon_{H0}$  menunjukkan parameter interaksi antara H dengan monomer 0 yang tidak berikatan, begitupun dengan  $\epsilon_{HH}$  memiliki makna yang sama. Hamiltonian model ini sebagai berikut (Shi, et al., 2015):

$$H = -\epsilon_{HH}n_{HH} - \epsilon_{H0}n_{H0} \tag{1}$$



**Gambar 1.** Contoh sistem model H0P. Monomer H, 0, dan P masing-masing ditunjukkan pada monomer berwarna abu-abu, putih, orange. Terdapat  $n_{HH}=2$ , dan  $n_{H0}=1$

**Tabel 1.** Pemetaan asam amino ke dalam tiga tipe monomer berbeda

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

### Simulasi Monte Carlo dengan Algoritma Wang-Landau

Simulasi Monte Carlo dengan algoritma Wang-Landau digunakan untuk mencari rapat keadaan dari sistem protein. Simulasi dimulai dengan pertama-tama mendefinisikan nilai estimasi rapat keadaan  $\tilde{g}(E)$  untuk semua nilai  $E$  diambil sama dengan satu, kemudian mendefinisikan histogram  $H(E)$  dan untuk semua nilai  $E$  diambil nilainya sama dengan nol. Kemudian mengambil sembarang konfigurasi awal  $A$  lalu dihitung energi  $E_A$  menggunakan Hamiltonian model HOP pada persamaan (1)  $\epsilon_{HH} = 2$ , dan  $\epsilon_{HO} = 1$ .

Selanjutnya konfigurasi B dibangkitkan dengan menggunakan MC *trial move set*, yaitu *pivot move*, *pull move* dan *bond-rebridging move*. Konfigurasi ini masih bersifat sementara dan harus diuji apakah akan diterima atau tidak dengan menggunakan persamaan:

$$P(A \rightarrow B) = \left( \frac{\tilde{g}(E_A)}{\tilde{g}(E_B)}, 1 \right) \quad (2)$$

Persamaan di atas bermakna bahwa kemungkinan penerimaan *trial move* dari konfigurasi A ke B yaitu  $\tilde{g}(E_A)/\tilde{g}(E_B)$  atau sama dengan 1, tergantung mana yang lebih kecil. Jika *trial move* diterima maka konfigurasi B diperbaharui dengan ketentuan:

$$\tilde{g}(E_B) = f \cdot \tilde{g}(E_B) \text{ dan } H(E_B) = H(E_B) + 1 \quad (3)$$

Di mana pada simulasi yang dilakukan diambil nilai  $f = e$ . Jika *trial move* ditolak, maka nilai konfigurasi A yang baru yaitu:

$$\tilde{g}(E_A) = f \cdot \tilde{g}(E_A) \text{ dan } H(E_A) = H(E_A) + 1 \quad (4)$$

Proses ini dilakukan sampai histogram  $H(E)$  menjadi cukup datar dengan *flatness criterion*  $p = 80\%$ . Sampai disini satu iterasi Wang-Landau. Setiap akhir sari satu iterasi Wang-Landau maka nilai  $f$  dikurangi dan  $H(E)$  diatur ulang menjadi 0 untuk semua nilai  $E$ .

Setelah rapat keadaan sistem diperoleh, maka fungsi partisi dapat dihitung dengan persamaan:

$$Z(T) = \sum_E g(E) e^{-E/k_B T} \quad (5)$$

Ketika fungsi partisi telah diperoleh maka semua besaran termodinamik dapat diperoleh. Besaran termodinamik yang sering dihitung dalam pengkajian pelipatan protein adalah plot kapasitas panas sistem. Informasi mengenai perubahan struktur yang terjadi dalam sistem dapat diketahui dari plot  $C_V$ . Persamaan yang digunakan untuk mencari nilai  $C_V$  yaitu:

$$C_V = \frac{1}{k_B T^2} \langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2 \quad (6)$$

di mana energi rerata-nya diberikan oleh

$$\langle E \rangle = \frac{1}{Z(T)} \sum_i E_i g(E_i) e^{-E_i/k_B T} \quad (7)$$

di mana  $E$  adalah energi sistem,  $k_B$  adalah konstanta Boltzmann,  $T$  adalah temperatur,  $g(E)$  adalah rapat keadaan dan  $Z(T)$  fungsi partisi. Selain besaran termodinamik, pada penelitian ini dihitung juga besaran struktural. Dalam hal ini besaran strukturalnya yaitu radius girasi  $R_g$  dan tortousitas  $\tau$ . Adapun persamaan radius girasi yaitu:

$$R_g = \left( \frac{1}{N} \sum_i (r_i - r_{pm})^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

di mana  $r_i$  adalah vektor posisi monomer ke- $i$  dan  $r_{pm}$  adalah pusat massa. Radius girasi ini memberikan gambaran distribusi monomer-monomer protein relatif terhadap pusat massanya. Adapun persamaan tortousitas yaitu:

$$\tau = \left( \frac{1}{N-2} \sum_i (s_i - \bar{s})^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

Adapun rata-rata besaran termodinamik atau struktural  $Q$  terhadap temperatur yaitu:

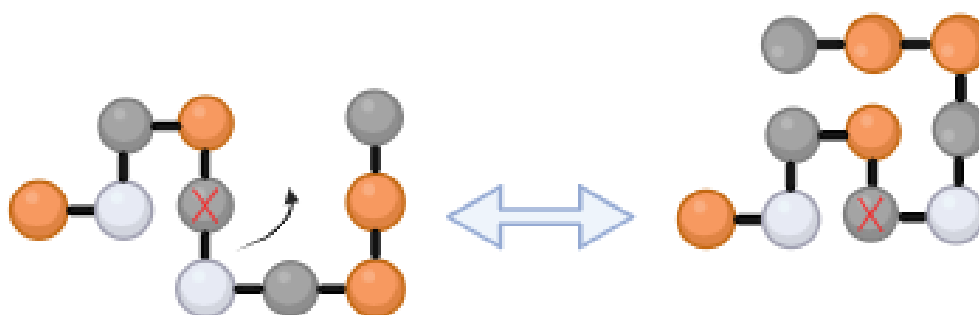
$$\langle Q \rangle = \left( \frac{1}{Z(T)} \sum_i \bar{Q}(E_i) g(E_i) e^{-E_i/k_B T} \right) \quad (10)$$

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

### MC Trial Move

#### Pivot Move

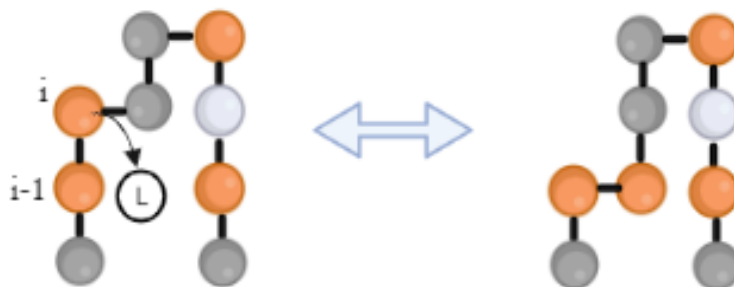
*Pivot move* adalah *non-local trial move* yang cukup populer untuk mensimulasikan kisi polimer. Untuk melakukan *pivot move* pada rantai polimer dengan jumlah  $N$  monomer, terlebih dahulu menentukan satu monomer yang akan menjadi *pivot point* ( $k$ ). Rantai monomer  $k+1, N$  secara acak dilakukan operasi simetri (Shi, 2016).



Gambar 2. *Pivot Move* (Milstein & Ferris, 2021)

#### Pull Move

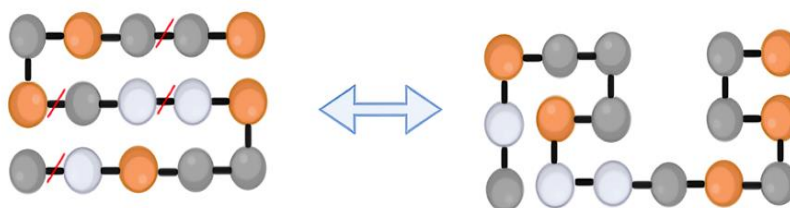
*Pull move* memungkinkan gerakan protein dengan cara menarik bagian rantai polimer ke *site* tetangga yang kosong. Adapun langkah-langkah *pull move* yaitu terlebih dahulu menentukan satu monomer protein lalu menandainya dengan  $i$ . Kemudian, mengecek *site* yang bersebelahan dengan  $i$  lalu menandainya dengan  $i-1$ . Setelah itu, mengecek *site* yang bersebelahan secara diagonal terhadap  $i$  lalu menandainya dengan  $L$ . Monomer  $i$  akan ditarik ke  $L$  jika  $L$  merupakan *site* yang kosong (Shi, 2016).



Gambar 3. Pull Move [1]

#### Bond-Rebridging Move

*Bond-rebridging move* memungkinkan polimer mengubah konfigurasi dengan cara memutuskan ikatan-ikatan antar monomer, lalu menghubungkannya secara acak. Konfigurasi baru yang dihasilkan akan sangat berbeda dengan yang aslinya (Shi, 2016).



Gambar 4. Bond-Rebridging Move (Shi, 2016)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan empat buah protein yang berbeda untuk mensimulasikan pelipatan protein. Protein pertama digunakan sebagai pembanding untuk menguji density of states, dan protein kedua digunakan sebagai pembanding untuk melihat kurva panas jenis antara program algoritma Wang-Landau dengan referensi. Protein ketiga dan keempat digunakan untuk mensimulasikan pelipatan protein model HOP, kemudian hasil dari simulasi tersebut digunakan untuk menghitung dan menganalisis kurva perubahan  $R_g$ ,  $\tau$ ,  $C_V$ . Adapun urutan asam amino pada masing-masing protein diambil pada website [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org).

Tabel 2. Protein asli yang ditinjau dan urutan asam aminonya

Nama Protein	Urutan Asam Amino
Macropin	GFGMALKLLKKVL (13)
Crambin	TTCCPSIVARSNFNVCRLPGTPEALCATYTGCIIPGATCPGDYAN (46)
Bacteriocin SRCAM 602	ATYYGNGLYCNKQKHWTWVDWKNASREIGKITVNGWVQH (39)
Apamin	MISMLRCIYLFLSVILITSYFVTPVMPCNCKAPETALCARRCQHQH (46)

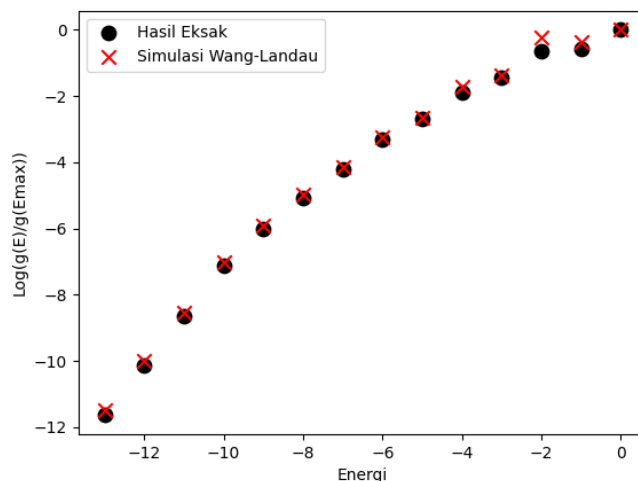
Tabel 3. Urutan model HOP dari protein yang ditinjau

Nama Protein	Urutan Asam Amino
HOP3D13	0H0H0HPHHPPHH
HOP3D46	00HH00HH0P0PHPHHPH0000P0HH00000HHHH0000H00P00P
HOP3D39	00000P0H0HPPPPPP000HPOPP00PPH0PH0HP00HPP
HOP3D46	HH0HHPHH0HHH0HHHH000HH00HH0HPHP00P00HH0PPHPPPO

Uji Validasi Program

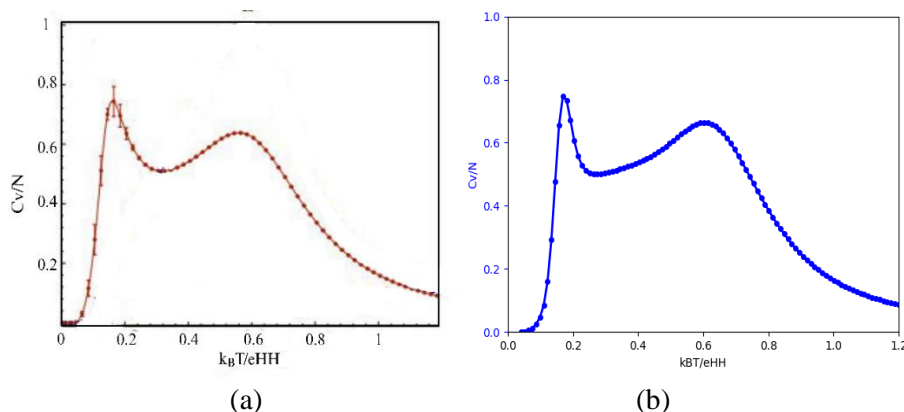
Rapat Keadaan

Hasil keluaran dari simulasi Wang-Landau yang dilakukan adalah rapat keadaan sistem. Untuk menunjukkan bahwa program yang dibuat telah valid, maka dilakukan verifikasi dengan membandingkan hasil simulasi dengan hasil eksak. Perbandingan hasil simulasi Wang-Landau dengan hasil eksak dapat dilihat pada gambar 5. Dari gambar tersebut terlihat bahwa hasil implementasi algoritma Wang-Landau yang dibuat telah valid.



Gambar 5. Rapat keadaan untuk hasil simulasi dan eksak

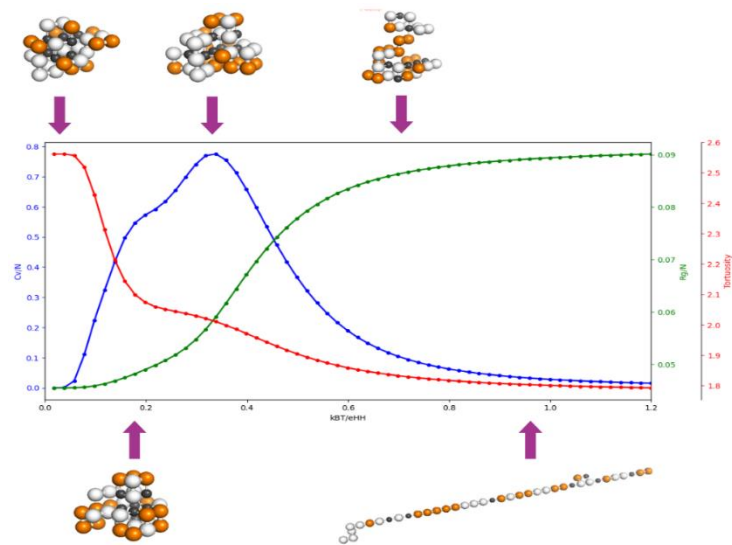
Kurva Panas Jenis



Gambar 6. (a) Kurva panas jenis pada referensi [4], (b) Kurva panas jenis pada program yang dibuat.

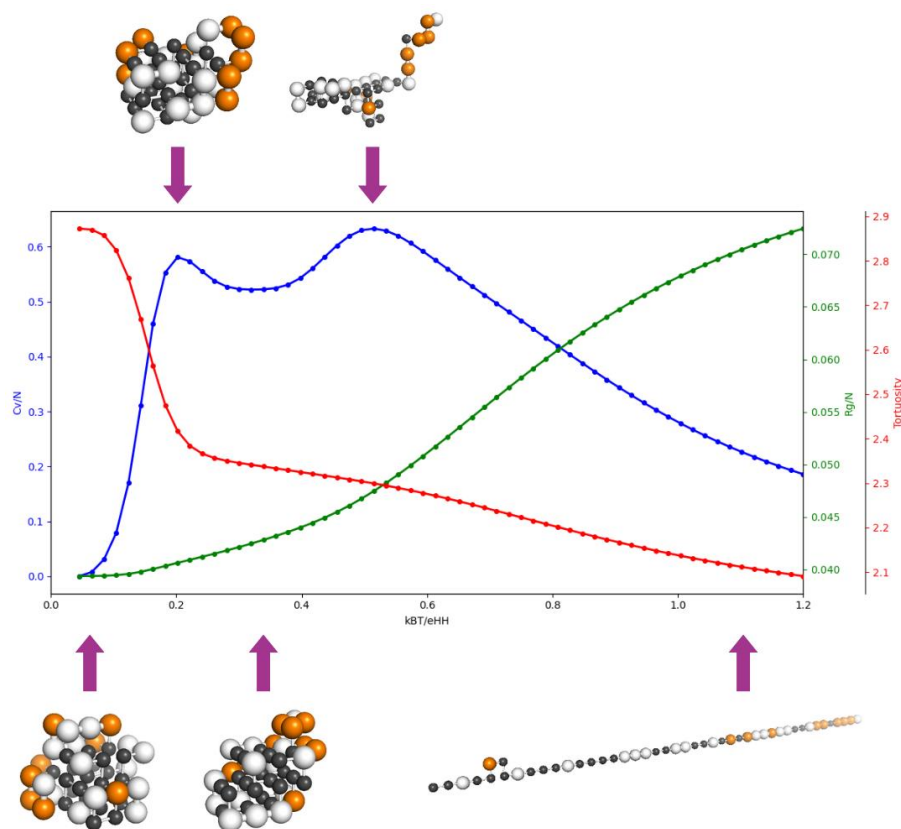
Gambar 6 (b) menggunakan algoritma Wang-Landau (WL). REWL merupakan gabungan dua algoritma yaitu *Replica Exchange* dan algoritma Wang-Landau. Berdasarkan kedua gambar tersebut terlihat bahwa bentuk kurva panas jenis hasil simulasi dari program yang dibuat memiliki kurva panas jenis yang sama walaupun menggunakan algoritma yang berbeda. Oleh

karena itu, program algoritma Wang-Landau yang telah dibuat dapat digunakan untuk mensimulasikan pelipatan protein model HOP.



**Gambar 7.** Besaran termodinamik dan struktural pada pelipatan protein HOP3D39

*Simulasi Pelipatan Protein Model HOP*



**Gambar 8.** Besaran termodinamik dan struktural pada pelipatan protein HOP3D46

Besaran yang digunakan untuk mengukur sifat termodinamik sistem pada penelitian ini yaitu panas jenis. Panas jenis merupakan perubahan energi dalam sistem terhadap temperatur. Besaran struktural yang digunakan untuk mengkaji lebih jauh perubahan struktur sistem secara kuantitatif yaitu  $R_g$  dan  $\tau$ . Radius girasi memberikan informasi distribusi monomer-monomer

protein terhadap pusat massanya. Semakin besar nilai  $R_g$  maka semakin jauh posisi monomer-monomer terhadap pusat massanya, sebaliknya semakin kecil nilai  $R_g$  maka semakin dekat posisi monomer-monomer terhadap pusat massanya. Tortousitas merupakan suatu besaran yang memberikan ukuran seberapa berkelok rantai protein. Semakin besar nilai  $\tau$  maka semakin berkelok rantai protein.

Kurva berwarna biru, hijau, dan merah masing-masing menunjukkan perubahan  $C_v$ ,  $R_g$ , dan  $\tau$  untuk sistem HOP3D39 dan HOP3D46. Pada ilustrasi protein, monomer abu-abu, putih dan orange masing-masing menunjukkan monomer hidrofobik, netral, dan polar. Saat temperatur tinggi,  $C_v$  bernilai minimum,  $R_g$  bernilai maksimum, dan  $\tau$  bernilai minimum. Berdasarkan gambar ilustrasi protein pada gambar 4.2 dan gambar 4.3 menunjukkan bahwa saat temperatur tinggi  $T=1$  pada sistem HOP3D39 dan  $T=1.1$  pada sistem HOP3D46 protein-protein tersebut masih berupa rantai. Ketika  $C_v$  bernilai maksimum pada kedua sistem,  $R_g$  secara drastis menurun dan  $\tau$  mulai meningkat. Hal ini mengindikasikan bahwa ketika  $C_v$  bernilai maksimum, struktur protein mulai melipat dari sebelumnya masih berupa rantai.

Setelah  $C_v$  pada sistem HOP3D39 memuncak, kurva mulai menurun dan membentuk bahu. Terlihat bahwa pada daerah bahu, perubahan protein tidak terlalu signifikan dari proses sebelumnya. Tetapi, pada daerah ini nilai tortousitas mulai meningkat secara drastis. Hal yang sama terjadi pula pada sistem HOP3D46, nilai tortousitas mulai meningkat secara drastis di daerah  $C_v$  mulai membentuk puncak kedua. Peningkatan nilai tortousitas menunjukkan bahwa pada daerah tersebut sedang terjadi pepadatan protein dan terlihat protein juga mulai membentuk inti hidrofobik. Hingga pada temperatur rendah  $T=0$  untuk kedua sistem  $C_v$  bernilai minimum,  $R_g$  bernilai minimum, dan  $\tau$  bernilai minimum protein telah melipat ke dalam bentuk aslinya dan terbentuk inti hidrofobik.

### Analisis Mekanisme Pelipatan Protein Model HOP

Berdasarkan pembahasan di atas, hasil tersebut mengindikasikan bahwa pelipatan model HOP akan melewati dua proses perubahan yang signifikan. Proses pertama adalah perubahan struktur protein dari lilitan menjadi bulatan yang padat. Proses ini disebut sebagai *coil-globule collapse*. Kemudian, proses kedua adalah pelipatan protein hingga monomer-monomer hidrofobik membentuk inti hidrofobik sebelum akhirnya stabil dalam keadaan dasarnya. Proses ini disebut sebagai *folding transition*.

### SIMPULAN

Pengkajian pelipatan protein model HOP dilakukan dengan membuat program simulasi dengan implementasi algoritma Wang-Landau. Perbandingan perolehan rapat keadaan dan kurva panas jenis menunjukkan bahwa program yang dibuat telah valid. Perolehan kurva  $C_v$  menunjukkan terbentuknya daerah puncak yang menunjukkan terjadinya perubahan struktur pada sistem. Kurva  $R_g$  dan  $\tau$  juga menunjukkan perubahan yang drastis pada daerah puncak sehingga dapat memberikan gambaran secara kuantitatif perubahan struktur selama proses pelipatan. Analisis terhadap kurva  $C_v$ ,  $R_g$ , dan  $\tau$  menunjukkan bahwa pelipatan protein model HOP mengalami dua proses yang signifikan. Pada awalnya rantai protein akan melipat secara perlahan kemudian bertambah cepat secara berangsur-angsur hingga pada satu titik terjadi *coil-globule collapse*, di mana struktur protein yang tadinya berupa lilitan berubah menjadi bulatan yang rapat secara



drastis. Setelah itu terjadi proses *folding transition* di mana terjadi perubahan struktur untuk memaksimalkan interaksi monomer hidrofobik dan membentuk inti hidrofobik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ciemny, M. P., et al. (2019). Modelling of Disordered Protein Structures Using Monte Carlo Simulations and Knowledge-Based Statistical Force Fields. *Journal of Molecular Science*, 20. 1-15.
- Farris, A. C. K., Wust, T., & Landau, D. P. (2019). Appl Physics Meets Biochemistry: Wang-Landau Sampling of the HP Model of Protein Folding. *American Journal of Physics*, 87(4), 311-316.
- Ferina, J., & Dagget, V. (2019). Visualizing Protein Folding and Folding. *Journal of Molecular Biology*, 431.
- Liu, S., Wu, K., & Chen, C. (2022). Obtaining Protein Foldability Information From Computational Models of AlphaFold2 and RosettaFold. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20. 4481-4489.
- Moreno, F., Davis, S., & Peralta, J. (2022). A Portable and Flexible Implementation of The Wang-Landau Algorithm in Order to Determine The Density of States. *Computer Physics Communications*, 274.
- Nithiyanandam, S., et al. (2023). Computational Prediction of Protein Folding Rate Using Structural Parameters and Network Centrality Measures. *Computers in Biology and Medicine*, 155. 1-8.
- Privalov, P. L. (1997). Thermodynamics of Protein Folding. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 29. 447-474.
- Shi, G. (2016). *Replica-Exchange Wang-Landau Simulations of Lattice Proteins for The Understanding of The Protein Folding Problem*. University of Georgia.
- Shi, G., et al. (2015). Protein Folding of the HOP Model: A Parallel Wang-Landau Study. *Journal of Physics: Conference Series*, 640. 1-6.
- Shchur, L. N. (2019). On Properties of The Wang-Landau Algorithm. *J. Phys. Conf. Ser.*, 1252. 1-7.
- Milstein, J. L., & Ferris, H. A. (2021). The Brain as an Insulin-Sensitive Metabolic Organ. *Molecular Metabolism*, 52. 1-17.

