

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

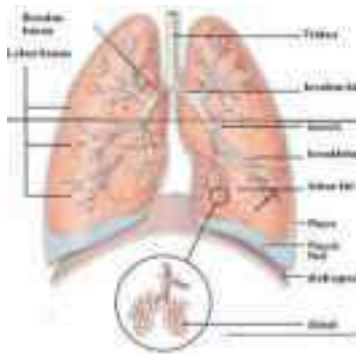
Kanker adalah penyebab utama kematian di negara-negara yang lebih maju dan kurang berkembang secara ekonomi. Perilaku gaya hidup yang diketahui dapat meningkatkan risiko kanker, seperti merokok, pola makan yang buruk, dan aktivitas fisik. Kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan sel jaringan tubuh yang tidak normal dan berubah menjadi sel kanker. Kanker paru-paru dan kanker payudara adalah kanker yang paling sering di diagnosis dan menjadi penyebab utama kematian kanker pada pria dan wanita (Torre dkk, 2015). Diperkirakan sekitar 1,8 juta kasus kanker paru-paru baru terjadi pada tahun 2012, terhitung sekitar 13% dari total diagnosis kanker dilihat pada gambar 2.1



Gambar II. 1 Perkiraan Kasus Kanker Baru dan Kematian di Seluruh Dunia oleh Jenis Kelamin.

2.2 Kanker Paru-Paru

Paru paru memiliki peran yang sangat penting. Fungsi utama paru-paru yaitu untuk pertukaran gas berupa karbondioksida yang ada di darah dengan oksigen dari atmosfer. Tujuan pertukaran gas ini adalah menyediakan oksigen jaringan dan mengeluarkan karbondioksida. Paru-paru manusia terdiri atas 2 bagian, yaitu paru-paru bagian kanan dan paru-paru bagian kiri. Paru-paru bagian kanan memiliki 3 lobus (lobus superior, lobus media, dan lobus inferior). Paru-paru bagian kiri memiliki 2 lobus (lobus superior dan lobus inferior) (ilmudasar, 2016).



Gambar II. 2 Paru-Paru Manusia

Kanker paru-paru merupakan penyebab kematian paling umum dari kanker diseluruh dunia. Pada tahun 2012 di seluruh dunia, diperkirakan ada 1,8 juta kasus baru (12,9% dari semua kasus kanker yang terjadi). Kanker paru-paru merupakan kanker yang paling umum terjadi pada pria di seluruh dunia (WHO,2018).

Kanker paru-paru dalam arti luas adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri maupun keganasan dari luar paru (metastasis tumor di paru). Kanker paru adalah kanker paru primer, yakni tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus (PDPI,2013). Penyakit kanker paru-paru meningkat seiring bertambahnya usia, dengan usia puncak diagnosis berada di antara 55 dan 65 tahun. Penderita kanker paru-paru dapat menjalani operasi, kemoterapi, radiasi, atau multimortik terapi dality (Dipiro, 2009).



Gambar II. 3 Perbandingan Paru-Paru normal dan Kanker Paru-Paru

2.2.1 Etiologi Kanker Paru-Paru

Merokok adalah penyebab utama kanker paru-paru, dengan sekitar 80% kematian kanker paru-paru di Amerika Serikat secara langsung dikaitkan dengan penyalahgunaan tembakau (Dipiro, 2009). Asap rokok telah terbukti merupakan penyebab utama timbulnya kanker paru, baik pada perokok aktif maupun

pasif. Zat-zat karsinogen tersebut antara lain naftilamin, pirena, toluidin, dibenzacridin, kadmium, benzo[a]pirena, vinilklorida, dan polonium-210 (Serpi, dkk,2003). Selain dikarenakan merokok kanker paru-paru juga disebabkan oleh faktor genetik, paparan terhadap karsinogen pernafasan lingkungan misalnya abses dan benzena. Penderita dengan riwayat tuberkulosis, fibrosis paru, bronkitis kronis dan emfisema juga menjadi faktor penyebab kanker paru-paru (Dipiro, 2009).

2.2.2 Patofisiologi Kanker Paru-Paru

Paparan terhadap asap rokok memiliki hubungan yang kuat dengan kerusakan DNA yang dipicu oleh cekaman oksidatif (*oxidative stress*) dan karsinogenesis (Patel, dkk,2008). Beberapa studi menyimpulkan merokok adalah peranan utama dalam pertumbuhan kanker pada manusia, seperti kanker paru-paru, mulut, faring, laring, esofagus, kandung kemih, lambung, pankreas, ginjal, uterus, serviks, dan leukimia myeloid (Lodovici dkk,2009). Peranan radikal pada asap rokok dalam meningkatkan kerusakan sistem biologis adalah sama dengan peranan radikal bebas yang dihasilkan dalam tubuh. Radikal bebas merupakan molekul yang mengandung elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Elektron tidak berpasangan ini membuatnya sangat reaktif. Oleh karena radikal bebas dapat menyerang molekul penting seperti DNA, protein dan lipid (Fitria dkk,2013).

Proto-onkogen adalah gen pertumbuhan sel mitosis yaitu suatu proses pembelahan sel (Chan dkk,2010). Onkogen adalah bentuk abnormal dari proto-onkogen yang memiliki kemampuan untuk transformasi sel menjadi ganas. Aktivasi beberapa onkogen mengakibatkan deregulasi proliferasi sel yang seringkali dihubungkan dengan apoptosis. Untuk mencegah terjadinya apoptosis gen Bcl-2 di aktivasi atau inaktivasi p53. Bila terjadi mutasi pada gen Bcl-2 dan gen p53 maka akan membelah secara terus menerus yang mengakibatkan terjadinya tumor (Harun, 2013).

2.2.3 Jenis Kanker Paru-Paru

Secara umum, kanker paru-paru diklasifikasikan menjadi empat subtype utama, yaitu kanker paru-paru sel kecil (SCLC), kanker sel skuamosa (SC), *adenocarcinoma* (AC), dan karsinoma sel besar (LC). Secara klinis, tiga yang terakhir dianggap sebagai kanker paru-paru bukan sel kecil (NSCLC). Perbedaan diantara keduanya adalah SCLC memiliki agresivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan NSCLC (Kopper, dkk., 2005).

A Kanker Paru-Paru Sel Kecil(SCLC)

Kanker paru-paru kecil adalah tumor yang ganas. SCLC biasanya menyerang pria dengan usia 60-80 tahun (usia rata-rata 60 tahun) (Travis, dkk., 2015). Sekitar 98% pasien ayng terkena kanker paru-paru kecil memiliki riwayat merokok.

SCLC menunjukkan seringnya terjadi penghapusan kromosom misalnya kromosom 3p,4 dan 5q, dan juga SCLC dapat mutasi gen p53 (Mlika, dkk., 2015).

B Kanker Paru-Paru bukan Sel Kecil (NSCLC)

NSCLC didiagnosis pada sebagian besar (80%) pasien kanker paru-paru. Sel skuamosa, adenokarsinoma, dan sel besar karsinoma memiliki prognosis keseluruhan yang sama dan strategi pengobatan yang sama, mereka sering dikelompokkan bersama dan disebut sebagai NSCLC. NSCLC biasanya memiliki tingkat pertumbuhan lebih lambat dan waktu penggandaan dibandingkan dengan SCLC (Dipiro, 2009)

2.3 B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)

Keluarga Bcl-2 dan produknya diidentifikasi sebagai regulator kunci dalam proses apoptosis pada banyak jenis sel. Ekspresi protein Bcl-2 yang berlebihan akan meningkatkan ketahanan hidup sel sedangkan ekspresi Bax yang berlebihan menginduksi apoptosis, dalam keadaan normal ekspresi Bcl-2 dan bax akan seimbang. Bcl-2 adalah regulator negative kematian sel, dan dapat memperpanjang usia sel dan menghambat apoptosis siklus sel (Marleen, dkk. 2009).

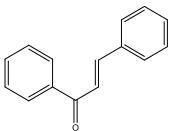
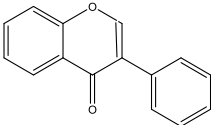
2.4 Flavonol

Flavonoid mempunyai kerangka dasar 15 atom karbon yang terdiri dari dua cincin benzen (C6) terikat pada suatu rantai

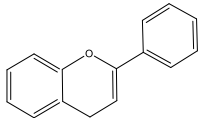
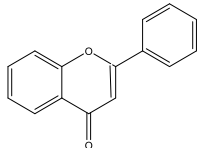
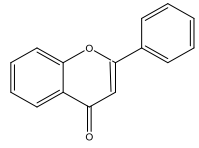
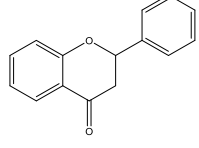
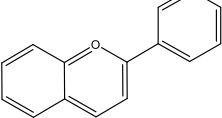
propana (C3) sehingga membentuk suatu susunan C6-C3-C6 (Lenny, 2006). Senyawa flavonoid sering diketahui manfaatnya sebagai antioksidan khususnya penangkap radikal bebas. Salah satu artikel jurnal pernah menyatakan bahwa kemampuan antioksidan dari flavonoid yaitu dapat mengurangi pembentukan radikal bebas dan menangkap radikal bebas (Pietta, 2000).

Senyawa flavonoid ada yang berupa aglikon saja dan ada yang berbentuk glikosida (aglikon dan gula). Aglikon flavonoid dibagi dalam beberapa golongan dengan struktur dasar seperti flavon, flavonol, isoflavon, katekin, flavanon, leukoantosianin, auron, kalkon dan dihidroflavonol (Parwata, 2016).

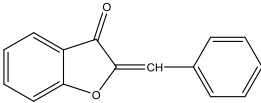
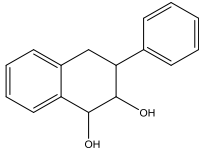
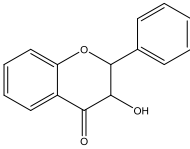
Tabel II. 1 Tabel Struktur Flavonoid

Nama Struktur	Gambar Struktur
Struktur Kalkhon	
Struktur Isoflavon	

Tabel II.1 Tabel Struktur Flavonoid (Lanjutan)

Nama Struktur	Gambar Struktur
Struktur Katekin	
Struktur Flavon	
Struktur Flavonol	
Struktur Flavonon	
Struktur Antosianin	

Tabel II.1 Tabel Struktur Flavonoid (Lanjutan)

Nama Struktur	Gambar Struktur
Struktur Leukoantosiani	
Struktur Auron	
Struktur Flavanonol	

2.5 Penemuan Obat Secara Komputasi

Kimia komputasi adalah cabang kimia yang menggunakan hasil kimia teori yang diterjemahkan kedalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekulnya dan perubahannya. Kimia komputasi dapat juga melakukan simulasi terhadap system-sistem besar, dan menerapkan program tersebut pada kimia nyata.

Contoh sifat-sifat molekul yang dihitung adalah Struktur atom, energi dan selisih energi, muatan, momen dipol, kereaktifan, frekuensi getaran dan besaran spektroskopi lainnya. Kimia komputasi kini menjadi salah satu bidang dengan pertumbuhan tercepat dalam kimia. Penerapan teknik-tekniknya oleh kimiawan dalam percobaan semakin meningkat sejalan dengan berkembangnya kemampuan *software*.

LBDD (*Ligan-Based Drug Design*)

LBDD adalah rancangan obat berdasarkan ligan yang sudah diketahui. LBDD memanfaatkan informasi sifat fisikokimia senyawa aktif sebagai landasan mendesain senyawa baru.

SBDD (*Structure-Based Drug design*)

SBDD adalah rancangan obat berdasarkan struktur target yang didasarkan pada struktur reseptor yang bertanggung jawab atas aktivitas dan toksisitas suatu senyawa didalam tubuh. SBDD memanfaatkan informasi dari struktur protein target untuk mencari sisi aktif protein yang berikatan dengan senyawa obat.

2.6 Parameter Sifat Fisikokimia

Parameter sifat fisikokimia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi aksi suatu senyawa. Sifat fisikokimia mencerminkan karakteristik suatu senyawa. Parameter penting untuk dalam perancangan senyawa obat yaitu LogP, *molar*

refractivity (MR), dan bobot molekul (BM). Penetapan parameter ini dapat dilakukan dengan program *Chembio Office* (Nugraha, 2012).

2.6.1 Koefisien Partisi (LogP)

Koefisien partisi adalah distribusi kesetimbangan dari analit dan kesetimbangan dari perbandingan kadar zat dalam dua fase. Dalam kimia medisinal, ilmu pengetahuan tentang rancangan obat yang rasional melibatkan hubungan struktur-aktivitas, yang menggunakan koefisien partisi itu sendiri. Dalam persamaan matematika yang mencoba menghubungkan antara aktivitas biologis suatu obat dengan karakteristik fisika dan kimianya (Fajria, 2015). Semakin tinggi nilai logP maka ligan semakin mudah larut dalam lemak. Jika nilai logP negatif maka senyawa tersebut bersifat hidrofilik, sedangkan jika nilai logP positif maka senyawa bersifat hidrofobik (Nugraha, 2012).

2.6.2 Refraktivitas Molar (MR)

Refraktivitas molar merupakan parameter yang menunjukkan volume senyawa untuk memenuhi sisi pengikatan dari reseptor. Semakin tinggi nilai MR menunjukkan senyawa tersebut memenuhi sisi pengikatan dari reseptor (Widiandani, dkk. 2013).

2.6.3 Bobot Molekul (BM)

Nilai bobot molekul (BM) berikatan dengan proses distribusi obat. Nilai bobot molekul < 500 g/mol menunjukkan bahwa ukuran molekul kecil sehingga senyawa mudah menembus membran biologis (Marlina, 2017).

2.7 Optimasi Geometri

Optimasi geometri bertujuan untuk mendapatkan struktur molekul tiga dimensi dengan energi minimum global (keadaan paling stabil). Optimasi geometri dilakukan menggunakan program *Gaussian 09 W* (Gressangga, 2011). Terdapat 2 metode yaitu metode mekanika molekul dan mekanika kuantum.

2.7.1 Mekanika Molekul

Mekanika molekul adalah suatu metode empiris yang digunakan untuk menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variabel geometri. Mekanika molekul menggunakan dasar-dasar hukum fisika klasik sebagai perhitungannya. Kecepatan komputasi yang tinggi dari mekanika molekul memungkinkan untuk menerapkannya dalam *docking* protein, pencarian energi konformasi dan dinamika molekul yang membutuhkan evaluasi energi yang sangat banyak (Kimia, 2018).

Medan Gaya (Force Field) sebagai gambaran kumpulan atom yang berinteraksi dengan atom yang lain dengan fungsi analitik

sederhana yang didasarkan pada persamaan mekanika klasik. Persamaan dan parameter yang digunakan untuk mendefinikan potensial energi permukaan sebuah molekul dalam mekanika molekular merujuk pada sekumpulan angka yang dinamakan medan gaya (*Force Field*). Medan gaya ini berbeda dalam bentuk fungsional dari pernyataan analitik dan dalam himpunan parameternya. Beberapa contoh medan gaya mekanika molekular antara lain AMBER, CHARMM, GROMOS, MM3 dan lainnya (Kimia, 2018).

2.7.2 Mekanika Kuantum

Mekanika kuantum adalah persamaan schrodinger yang disebut juga mekanika gelombang. Metode mekanika kuantum menggunakan dasar hukum-hukum fisika kuantum untuk perhitungannya. Metode mekanika kuantum meliputi *semi empiris*, *ab initio*, dan *density functional theory* (DFT). DFT adalah program yang sangat baik untuk menghitung struktur elektron. DFT menghitung struktur dengan tingkat ketelitian yang lebih akurat namun pengerjaannya cukup lama (Cuevas, dkk. 2003).

Basis set diperlukan untuk optimasi geometri untuk perhitungan elektron, basis set yang digunakan adalah 6-31G menggambarkan terdapat 6 fungsi *gaussian* yang mewakili orbital. 3 fungsi yang mewakili orbital elektron valensi yang

terkontraksi dan 1 fungsi yang mewakili orbital yang berdifusi (Pamungkas, 2013).

2.8 Penentuan HOMO-LUMO

Penentuan HOMO-LUMO dilakukan menggunakan program *Gaussian 09 W*, setelah senyawa uji dilakukan optimasi geometri. HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) jika nilainya besar maka kecenderungan senyawa untuk mendonorkan elektron. LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) jika nilainya kecil maka kecenderungan senyawa menerima elektron. *Gap energy* adalah selisih antara HOMO-LUMO yang berperan sebagai indikator reaktivitas dan energy stabilitas molekul. Semakin besar nilai *Gap energy* maka semakin sulit elektron untuk tereksitasi sehingga stabilitas tinggi dan reaktivitas rendah (Marlina, 2017).

2.9 Molecular Docking

Molecular docking adalah salah satu metode yang paling sering digunakan di SBDD (*Structure Based Drug Design*) karena kemampuannya untuk memprediksi dengan tingkat akurasi yang tinggi (Ferreira, dkk., 2015). *Molecular docking* memiliki tiga tujuan utama yaitu memprediksi, skrining virtual dan pengikatan afinitas (Lopez, 2011). *Molecular docking* dapat memprediksi kuantitatif ikatan energi, memberikan peringkat pada senyawa berdasarkan ikatan kompleks ligan dengan reseptor (Guedes, dkk., 2013). *Molecular docking* mempunyai

filosofi yang berdasarkan pada pemanfaatan informasi struktur target maupun sifat fisikokimia ligan untuk melakukan uji interaksi senyawa obat pada prediksi sisi aktif protein. Berdasarkan informasi yang didapat dirancang senyawa baru diharapkan lebih baik dari senyawa sebelumnya.

2.9.1 Parameter *Molecular Docking*

Parameter *molecular docking* bertujuan untuk memprediksi konformasi ligan yang terbagi menjadi dua, yaitu Algoritma pencarian dan fungsi penilaian energi (Ferencz, 2015).

A. Algoritma pencarian

Dalam *molecular docking*, algoritma pencarian digunakan untuk mencari konformasi paling stabil dari kompleks ligan dan protein yang terbentuk.

B. Fungsi penilaian

Fungsi penilaian digunakan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan dari ligan dan protein yang terbentuk. Fungsi penilaian juga mengevaluasi konfigurasi dari molekul dan molekul target untuk dapat membedakan mode pengikatan yang diamati dari semua mode yang telah dieksplorasi oleh algoritma pencarian. Tujuan kedua dari fungsi penilaian adalah untuk mengklasifikasikan ligan yang aktif dan tidak aktif (virtual screening) (Meng, dkk., 2012).

2.9.2 Interaksi *Molecular Docking*

Energi variasi dari ikatan struktur reseptor dan ligan dapat dilihat dari nilai Konstanta inhibisi (K_i) dan Energi bebas ikatan (ΔG). Prediksi energi pengikat dilakukan dengan mengevaluasi fenomena fisik-kimia yang paling penting yang terlibat dalam pengikatan antara ligan dan reseptor, termasuk interaksi antarmolekul, desolvasi dan efek entropik. Oleh karena itu, semakin besar jumlah parameter fisik-kimia yang dievaluasi, semakin besar keakuratan fungsi penilaian (Ferreira, dkk., 2015).

Energi bebas ikatan merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu juga sebaliknya, jika nilai energi bebasnya semakin tinggi maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri, dkk., 2016).

Energi bebas ikatan (ΔG) berhubungan langsung dengan konstanta inhibisi (K_i), sesuai persamaan : $\Delta G = -RT \ln K_i$. Dengan demikian nilai energi bebas ikatan dapat digunakan untuk memprediksikan kemampuan suatu senyawa untuk menghambat enzim (Akaho, 2001).

2.9.3 Validasi *Molecular Docking*

Nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), dihitung dari konformasi ligan dan protein yang terbaik. Ada dua tipe dari RMSD, yaitu RMSD l.b (lower bound) dan RMSD u.b (upper bound). Semakin kecil nilai RMSD maka menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena posisi ligan semakin mendekati konformasi asal ((Ferencz, 2015).

Validasi *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$ (Ruswanto, 2015). *Molecular docking* yang berhasil harus mampu memprediksi dengan benar ligan asli dalam pengikatan reseptor dan interaksi antara molekul fisik-kimia yang terkait (Kolb, dkk., 2009).

2.10 Autodock

AutoDock adalah seperangkat alat otomatis untuk metode *docking*. Alat *AutoDock* disingkat sebagai ADT. Ini dirancang untuk memprediksi interaksi protein dengan molekul kecil seperti molekul obat dan substrat. *AutoDock* memiliki dua versi, yaitu *AutoDock4* dan *AutoDock Vina* (Ravi, 2016).

2.11 Molecular Dynamic

Molecular Dynamic adalah simulasi komputer dengan memahami sifat-sifat molekul dalam hal struktur dan interaksi. *Molecular Dynamic* juga sebagai jembatan antara atom dan

molekul yang saling berinteraksi. Tujuan *Molecular Dynamic* adalah untuk mengurangi jumlah menebak-nebak ketepatan dalam proses ini seminimal mungkin. Prediksinya 'tepat' dalam arti bahwa prediksi dari *molecular dynamic* dapat dibuat seakurat mungkin (Huang, dkk., 2010). *Molecular Dynamic* digunakan untuk menggambarkan pola, kekuatan, dan sifat protein, interaksi reseptor obat, solvasi molekul, perubahan konformasi pada protein atau molekul dalam berbagai kondisi, dan kejadian lain yang memerlukan evaluasi sistematis sifat molekuler dalam sistem *molecular dynamic*.

Studi tentang dinamika protein di laboratorium adalah proses yang sangat rumit, mahal, dan memakan waktu. Oleh karena itu, banyak harapan terletak pada komputer dan studi silico struktur protein dan *molecular dynamic*. Di sini, upaya telah dilakukan untuk menggambarkan bidang yang terus berkembang dari *molecular dynamic*, algoritma yang berbeda, dan medan gaya yang digunakan (Allen, 2004).

2.11.1 Parameter Analisis *Molecular Dynamic*

A. *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

Root Mean Square Deviation (RMSD) adalah perbandingan rata-rata penyimpangan antara konformasi struktur pada waktu tertentu terhadap konformasi struktur semula pada awal simulasi. Hasil analisis RMSD tersebut akan di plot dalam

bentuk grafik antara RMSD terhadap waktu simulasi (Setiajid, 2012). RMSD merupakan suatu ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3D untuk membandingkan perubahan atau pergeseran konformasi molekul (Farkhani, 2012).

B. *Root Mean Square Fluctuation (RMSF)*

Root Mean Square Fluctuation (RMSF) dilakukan untuk menganalisis fleksibilitas protein pada sistem selama simulasi berlangsung. RMSF diukur saat energi potensial memiliki fluktuasi minimal, yaitu dimulai dari 1 nanodetik sampai simulasi berakhir (Farkhani, 2012). Nilai RMSF menggambarkan pergeseran konformasi setiap residu asam amino yang memberikan fleksibilitas protein (Kastner, dkk., 2009).

C. Ikatan Hidrogen

Ikatan Hidrogen terbentuk ketika molekul memiliki atom N, O, atau F yang memiliki pasangan elektron bebas. Kemudian hidrogen dari elektron lain akan berinteraksi dengan pasangan elektron bebas ini membentuk ikatan hidrogen. Analisis hidrogen dilakukan ketika energi potensial dan RMSD nya stabil (Katsner, dkk., 2009). Ikatan Hidrogen dibagi menjadi tiga bagian berdasarkan *occupancy*, yaitu ikatan hidrogen sangat lemah (25%-50%), ikatan hidrogen kuat (50%-75%), dan ikatan hidrogen sangat kuat (75%-100%).

2.11.2 Tahapan Simulasi *Molecular Dynamic*

Tahap pertama persiapan ligan dan makromolekul, simulasi *molecular dynamic* dimulai dengan mempersiapkan ligan dan makromolekul yang terbaik dari hasil docking senyawa uji (Simanjuntak, 2015).

Tahap kedua pembuatan topologi dan koordinat, pembuatan topologi dan koordinat dibuat melalui berkas ligan, makromolekul, dan ligan-makromolekul. Tahapan topologi menggambarkan susunan atom pada suatu molekul tidak mengalami perubahan dari awal sampai akhir simulasi. Dilakukan netralisasi dengan penambahan Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- dan solvasi agar sistem larut dalam model pelarut air. Model pelarut air yang digunakan adalah pelarut TIP3P (*Transferable Intermolecular Potential 3P*) model ini digunakan agar ligan-reseptor dikondisikan sesuai dengan fisiologis tubuh. Model TIP3P ini efektif, efisien, akurat, dan sederhana (Simanjuntak, 2015).

Tahap ketiga minimisasi, menghindari kontak antar atom yang tidak diinginkan. Tahap minimisasi terdiri dari tahapan terhadap air saja , tahapan terhadap protein saja, dan tahapan terhadap seluruh sistem yang tidak diberi tahapan agar minimisasi maksimal (Simanjuntak, 2015).

Tahap keempat ekuilibrasi, dilakukan untuk menstabilkan sistem sehingga sistem mencapai keadaan stabil. Terdapat 4 parameter yang harus diamati yaitu suhu, berat jenis, energy potensial, dan RMSD (Simanjuntak, 2015).

Tahap kelima produksi, sebelum melakukan produksi dilihat kembali parameter yang telah diamati yaitu suhu, berat jenis, energy potensial, dan RMSD telah siap diproduksi (Simanjuntak, 2015).

2.12 AMBER

AMBER adalah program yang dibuat untuk melakukan simulasi *molecular dynamic* terutama pada biomolekul (Setiajid, 2012). Dalam melakukan simulasi *molecular dynamic* menggunakan AMBER, informasi yang dibutuhkan yaitu:

- A. Koordinat Kartesian untuk setiap atom dalam sistem. Data ini harus ada dalam Protein Data Bank (PDB).
- B. Topologi, Informasi ini didapatkan dari database. Database ini mengandung topologi dari asam amino standar, DNA, RNA, dan gula pada umumnya.
- C. *Force field*. Bagian ini merupakan parameter untuk semua ikatan, sudut, dihedral, dan tipe atom pada sistem.

D. *Commands*. Berupa prosedur yang digunakan pengguna dalam melakukan simulasi dinamika molekul.

2.13 Prediksi Toksisitas

Toksisitas merupakan ukuran yang menunjukkan efek yang tidak diinginkan atau merugikan dari suatu senyawa. Prediksi toksisitas dilakukan dengan menggunakan beberapa perangkat lunak, yaitu Toxtree, ADMET *predictor*, dan QSAR *Toolbox*. Prediksi toksisitas senyawa yang dilakukan meliputi uji toksisitas akut, toksisitas kronik, mutagenitas, karsinogenitas, dan toksisitas terhadap sistem reproduksi (Pratiwi, dkk. 2016).