

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Pengertian Kanker Payudara

Kanker payudara adalah jenis kanker yang terjadi ketika sel-sel di jaringan payudara tumbuh secara abnormal dan tidak terkendali, sering kali membentuk tumor. Kanker ini dapat dimulai di saluran susu (duktus) atau lobulus (kelenjar susu) dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau bagian tubuh lainnya melalui sistem limfatik dan aliran darah. Kanker ini dapat terjadi pada pria dan wanita, meskipun lebih umum terjadi pada wanita. Menurut *American Cancer Society* (2023), kanker payudara dimulai ketika sel-sel di payudara mulai tumbuh secara tidak terkendali, dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau bagian tubuh lainnya melalui aliran darah dan sistem limfatik. Kanker payudara dibedakan menjadi beberapa tipe berdasarkan karakteristik dan perilakunya, termasuk adenokarsinoma duktal invasif, adenokarsinoma lobular, dan lain-lain.

2.1.2 Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Payudara

Secara etiologi, kanker payudara berkembang dari mutasi genetik yang menyebabkan disregulasi siklus sel dan proliferasi tidak terkendali pada jaringan payudara. Mutasi pada gen penekan tumor seperti *BRCA1* dan *BRCA2* merupakan salah satu penyebab genetik utama yang meningkatkan risiko kanker payudara. Mutasi ini menyebabkan ketidakmampuan sel untuk memperbaiki kerusakan DNA, sehingga mendorong terjadinya instabilitas genom dan pembentukan tumor. Selain itu, mutasi pada gen *TP53* yang mengatur apoptosis juga sering ditemukan pada pasien kanker payudara. Wanita dengan riwayat keluarga yang memiliki mutasi gen ini memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengembangkan kanker payudara.

Selain faktor genetik, faktor hormonal memainkan peran penting dalam etiologi kanker payudara. Hormon estrogen, yang memiliki efek proliferasi pada jaringan epitel payudara, berperan dalam proses karsinogenesis melalui

aktivasi reseptor estrogen alfa (*estrogen receptor alpha*, ER α). Aktivasi ER α memicu ekspresi gen pro-proliferatif yang mendukung pertumbuhan sel, sehingga paparan estrogen yang berkepanjangan, seperti pada wanita dengan siklus menstruasi panjang atau pengguna terapi hormon, meningkatkan risiko kanker (Warjianto *et al.*, 2020). Faktor lingkungan seperti obesitas, konsumsi alkohol, paparan radiasi, dan gaya hidup kurang aktif juga berkontribusi pada risiko kanker payudara melalui peningkatan inflamasi kronis dan gangguan keseimbangan hormonal (Warjianto *et al.*, 2020). Kombinasi faktor genetik, hormonal, dan lingkungan ini menjadikan kanker payudara sebagai penyakit multifaktor yang membutuhkan pendekatan pencegahan dan pengobatan yang komprehensif.

2.1.3 Patofisiologi

Kanker payudara dimulai dari perubahan genetik pada sel-sel epitel ductal atau lobular di jaringan payudara. Mutasi genetik ini dapat menyebabkan gangguan pada siklus sel, termasuk aktivasi onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor seperti p53. Pada tahap awal, sel-sel ini tumbuh dan membentuk tumor *in situ*, seperti *ductal carcinoma in situ* (DCIS). Jika tidak diobati, tumor dapat berkembang menjadi invasif, menembus membran basal, dan menyebar ke jaringan sekitarnya.

Proses patofisiologi kanker payudara melibatkan beberapa tahapan penting:

1. Inisiasi: Tahap ini terjadi akibat mutasi DNA yang mengubah fungsi normal gen, seperti gen BRCA1 dan BRCA2, yang bertanggung jawab atas perbaikan DNA. Mutasi ini dapat bersifat sporadik atau diwariskan.
2. Promosi: Pada tahap ini, sel-sel yang telah bermutasi mulai mengalami proliferasi yang tidak terkendali akibat aktivasi jalur sinyal seperti jalur HER2, PI3K/AKT, dan MAPK. Jalur ini memainkan peran penting dalam meningkatkan kemampuan sel untuk bertahan hidup dan berkembang.
3. Progresi: Sel-sel kanker mulai beradaptasi dengan lingkungan mikro tumor, meningkatkan angiogenesis, dan mengembangkan kemampuan untuk bermetastasis ke organ lain seperti tulang, paru-paru, hati, dan otak.

4. Angiogenesis: Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung suplai oksigen dan nutrisi bagi tumor, memungkinkan pertumbuhan lebih lanjut.
5. Metastasis: Sel-sel kanker melepaskan diri dari tumor primer, menembus membran basal, dan memasuki pembuluh darah atau limfatik. Sel-sel ini kemudian bermigrasi ke organ lain dan membentuk tumor sekunder.

2.1.4 Epidemiologi

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum di dunia dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di kalangan wanita. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory (Globocan)* 2022, terdapat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara yang terdiagnosis di seluruh dunia pada tahun 2020, yang mencakup 11,7% dari semua kasus kanker baru. Kanker payudara juga menjadi penyebab kematian akibat kanker tertinggi pada wanita, dengan sekitar 685.000 kematian pada tahun yang sama (Huljannah *et al.*, 2023).

Distribusi Geografis:

1. Insiden tertinggi di negara maju:
 - Amerika Utara: 111,9 per 100.000 populasi
 - Eropa Barat: 108,2 per 100.000 populasi
 - Australia/Selandia Baru: 95,7 per 100.000 populasi
2. Insiden di Asia:
 - Asia Timur: 45,7 per 100.000 populasi
 - Asia Tenggara: 38,1 per 100.000 populasi
 - Asia Selatan: 29,4 per 100.000 populasi
3. Tren Usia:
 - Median usia diagnosis: 62 tahun
 - Risiko kumulatif tertinggi pada kelompok usia 50-74 tahun
 - Peningkatan insiden pada wanita usia lebih muda di negara berkembang

2.2 Reseptor Estrogen Alfa (ER α)

Reseptor estrogen alfa (*estrogen receptor alpha*, ER α) adalah salah satu dari dua sub tipe utama reseptor estrogen, selain reseptor estrogen beta (*estrogen receptor beta*, ER β). ER α merupakan protein nuklir yang berfungsi sebagai faktor transkripsi yang diaktifkan oleh hormon estrogen. Protein ini memainkan peran penting dalam pengaturan ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, dan homeostasis jaringan, termasuk jaringan payudara. Struktur ER α terdiri dari beberapa domain fungsional, yaitu domain pengikat ligan (*ligand-binding domain*), domain pengikat DNA (*DNA-binding domain*), dan domain transaktivasi, yang semuanya berkontribusi terhadap fungsi biologisnya.

Dalam konteks kanker payudara, ER α merupakan target utama terapi karena banyak kasus kanker payudara diklasifikasikan sebagai *hormone receptor-positive*, yang berarti pertumbuhan tumornya dipengaruhi oleh sinyal hormon estrogen melalui ER α . Ketika estrogen berikatan dengan ER α , kompleks ini mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan ikatannya dengan elemen respons estrogen pada DNA, sehingga mengaktifkan transkripsi gen target yang mendorong proliferasi sel (Warjianto *et al.*, 2020). Aktivasi ER α juga dapat memengaruhi jalur non-genomik yang melibatkan sinyal transduksi cepat, termasuk jalur *PI3K/AKT* dan *MAPK*, yang berkontribusi pada resistensi terhadap terapi hormon.

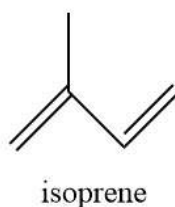
Karena perannya yang signifikan dalam perkembangan kanker payudara, ER α menjadi target yang banyak dikembangkan dalam terapi antikanker, termasuk melalui pendekatan penghambatan aktivitas reseptor menggunakan antagonis atau modulator selektif reseptor estrogen (*selective estrogen receptor modulators*, SERMs) seperti tamoxifen. Namun, resistensi terhadap terapi berbasis SERMs sering terjadi, sehingga mendorong eksplorasi agen terapi baru. Senyawa alami seperti terpenoid menawarkan alternatif menarik karena kemampuan biologisnya yang luas, termasuk aktivitas antikanker yang telah terbukti di berbagai model *in vitro* dan *in vivo* (Cai *et al.*, 2021). Studi mendalam menggunakan pendekatan penambatan molekul dan simulasi dinamika molekul memungkinkan identifikasi dan analisis interaksi terperinci antara senyawa terpenoid dengan domain

fungsional ER α , sehingga membuka peluang untuk pengembangan kandidat obat baru yang lebih spesifik dan efektif.

2.3 Terpenoid

2.3.1 Struktur dan Karakteristik Terpenoid

Terpenoid adalah kelompok senyawa organik yang merupakan turunan dari isoprena dengan struktur dasar (C₅H₈)_n. Struktur terpenoid sangat beragam, mulai dari rantai karbon sederhana hingga siklik kompleks, yang memberikan sifat kimia dan biologis yang unik pada setiap jenisnya.



Gambar 2.1 Struktur Isopren

(Sumber : (Dewick, 2002).

Berdasarkan jumlah unit isoprena, terpenoid diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok:

1. Monoterpenoid (C₁₀) : Contohnya limonene dan menthol, yang sering ditemukan dalam minyak atsiri tumbuhan.
2. Seskuiterpenoid (C₁₅) : Contohnya farnesol dan artemisinin, dengan aktivitas biologis penting.
3. Diterpenoid (C₂₀) : Contohnya paclitaxel (taxol), senyawa antikanker terkenal.
4. Triterpenoid (C₃₀) : Contohnya asam ursolat, yang memiliki sifat antiinflamasi dan antikanker.
5. Tetraterpenoid (C₄₀) : Seperti karotenoid, yang memiliki sifat antioksidan kuat.

Karakteristik terpenoid meliputi aktivitas biologis yang luas, seperti antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (Pandey *et al.*, 2023).

Aktivitas antikanker terpenoid sering dikaitkan dengan kemampuannya untuk memodulasi jalur pensinyalan seluler, menginduksi apoptosis, dan menghambat angiogenesis, yang semuanya berkontribusi pada pengendalian pertumbuhan sel kanker. Selain itu, beberapa penelitian dari Indonesia menunjukkan potensi terpenoid sebagai agen antikanker, seperti pada studi minyak atsiri dari tumbuhan lokal, yaitu kayu putih dan serai wangi, yang mengandung senyawa limonene dan citronellal (Kamran *et al.*, 2022). Penelitian ini menegaskan kemampuan terpenoid dalam menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker secara signifikan.

2.3.2 Senyawa Terpenoid dari Genus *Amomum*

Penelitian terbaru telah mengidentifikasi berbagai jenis terpenoid dari beberapa spesies dalam genus *amomum*, diantaranya :

1. Monoterpenoid: Beberapa spesies *Amomum*, seperti *Amomum tsao-ko*, diketahui mengandung monoterpenoid dengan struktur kerangka menthene dan asiklik yang baru pertama kali diisolasi dari genus ini. Senyawa tersebut menunjukkan kemampuan menghambat produksi *nitric oxide* (NO) yang diinduksi oleh lipopolisakarida pada sel RAW264.7, yang relevan untuk pengobatan penyakit inflamasi (Gu *et al.*, 2024). Selain itu, *Amomum kravanh* juga mengandung monoterpenoid yang baru diisolasi dari keluarga Zingiberaceae (Imran *et al.*, 2024).
2. Diterpenoid dan Sesquiterpenoid: Dari *rhizoma Amomum uliginosum*, diterpen labdane dan sesquiterpen baru telah diisolasi, menambah keragaman senyawa terpenoid dalam genus ini (Wang *et al.*, 2018)
3. Volatile Terpenoid: *Amomum villosum* dan *Amomum longiligulare* mengandung terpenoid volatil seperti bornyl acetate dan borneol, yang merupakan komponen utama dalam minyak esensialnya. Perbedaan dalam kandungan terpenoid ini mempengaruhi kualitas medis dari kedua spesies tersebut (He *et al.*, 2023).

2.4 Potensi Genus *Amomum* Sebagai Antikanker

Genus *Amomum* termasuk dalam famili *Zingiberaceae* dan dikenal kaya akan metabolit sekunder, terutama terpenoid. Studi terbaru tentang genus *Amomum* mengungkapkan keberagaman senyawa terpenoid yang sangat kaya. Analisis volatil dari tiga spesies *Amomum* berhasil mengidentifikasi 564 senyawa, dengan terpenoid menjadi salah satu yang paling melimpah (Gu *et al.*, 2024). Studi lain berhasil mengisolasi sekitar 127 metabolit dari spesies *Amomum*, termasuk monoterpenoid, diterpenoid, dan seskuiterpenoid (Dinata *et al.*, 2024). Beberapa spesies dari genus ini telah diidentifikasi memiliki potensi antikanker yang signifikan :

- *Amomum tsao-ko* : Spesies ini mengandung senyawa seskuiterpenoid seperti borneol, geranial, dan citronellal yang menunjukkan aktivitas antiproliferatif terhadap berbagai sel kanker. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *A. tsao-ko* dapat menginduksi apoptosis dan menghambat siklus sel pada sel kanker payudara (Hong *et al.*, 2021).
- *Amomum compactum* : Mengandung terpenoid total mencapai 12,5% dan aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 45,6 µg/mL. Kondisi ekstraksi yang dioptimalkan dapat meningkatkan kandungan terpenoid dan aktivitas sitotoksik, yang berpotensi untuk pengembangan terapi kanker berbasis tanaman (Juliana *et al.*, 2023).
- *Amomum dealbatum* : ekstrak etanol buah renggak memiliki aktivitas sitotoksik yang signifikan terhadap larva *A. salina*. Nilai LC₅₀ (konsentrasi yang menyebabkan 50% kematian larva) dari ekstrak etanol buah renggak dihitung menggunakan analisis probit, dan hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki potensi toksisitas yang cukup tinggi, mengindikasikan bahwa senyawa dalam ekstrak tersebut mungkin memiliki potensi untuk membunuh sel-sel hidup (Putri, 2021).

2.5 Penambatan Molekul

Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi orientasi optimal suatu molekul kecil (ligan) dalam

situs aktif protein target. Teknik ini memanfaatkan prinsip interaksi molekuler, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik, untuk memprediksi posisi terbaik ligan di dalam situs pengikatan protein. Tujuan utama dari penambatan molekul adalah untuk memahami bagaimana ligan dapat berinteraksi secara spesifik dengan reseptor target, yang sangat penting dalam perancangan obat berbasis struktur (*Structure-Based Drug Design*, SBDD). Selain itu, metode ini memungkinkan identifikasi senyawa kandidat yang memiliki afinitas pengikatan tinggi terhadap target tertentu, sehingga mempercepat proses penemuan obat (Divyalakshmi & Thoppil, 2022).

Penambatan molekul banyak digunakan dalam berbagai bidang, termasuk farmasi, bioteknologi, dan kimia medis, karena dapat memberikan informasi awal tentang potensi bioaktivitas senyawa secara cepat dan efisien. Analisis ini juga sering dikombinasikan dengan teknik eksperimental untuk memvalidasi hasil simulasi *in silico*. Dalam konteks kanker, penambatan molekul memungkinkan evaluasi kemampuan senyawa antikanker untuk menghambat protein target yang berperan dalam pertumbuhan dan penyebaran sel kanker.

2.5.1 Metode Penambatan Molekul

Penambatan molekul adalah teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor, seperti protein atau asam nukleat, dengan tujuan memahami afinitas dan mekanisme pengikatan mereka. Proses ini melibatkan beberapa tahapan penting:

1. **Persiapan Struktur Molekul:** Langkah pertama adalah memperoleh dan mempersiapkan struktur tiga dimensi dari ligan dan reseptor. Struktur ini dapat diperoleh dari basis data seperti *Protein Data Bank* (PDB) untuk protein atau dari sumber lain untuk ligan. Proses ini meliputi penghilangan air, ion, dan ligan non-spesifik, serta penambahan atom hidrogen untuk memastikan struktur yang tepat (Pantsar & Poso, 2018).
2. **Penentuan *Grid Box*:** Setelah persiapan, dilakukan penentuan area aktif pada reseptor yang akan menjadi tempat pengikatan ligan. Area ini ditentukan dengan membuat *grid box* yang mencakup situs aktif tersebut, memastikan

bahwa ligan dapat diposisikan dan diputar dalam ruang yang sesuai selama proses penambatan molekul (Morris *et al.*, 2009).

3. Proses Penambatan Molekul : Pada tahap ini, ligan diposisikan dan diputar dalam ruang tiga dimensi untuk menemukan konformasi dan orientasi yang paling stabil saat berikatan dengan reseptor. Proses ini dilakukan menggunakan algoritma pencarian seperti *Genetic Algorithm* atau *Simulated Annealing*, yang memungkinkan eksplorasi berbagai kemungkinan interaksi (Pinzi & Rastelli, 2019).
4. Analisis Hasil: Setelah proses docking, hasilnya dianalisis untuk menilai afinitas pengikatan dan stabilitas kompleks ligan-reseptor. Parameter yang diperhatikan meliputi energi ikat, konstanta inhibisi, dan jenis interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan *Van der Waals*, dan interaksi hidrofobik (Zhang *et al.*, 2023).

2.5.2 Parameter Penambatan Molekul

Dalam studi penambatan molekul, beberapa parameter digunakan untuk menilai kualitas dan validitas hasil docking:

1. Energi Ikat (*Binding Energy*): Energi ikat mengindikasikan kekuatan interaksi antara ligan dan reseptor. Semakin rendah nilai energi ikat, semakin stabil kompleks ligan-reseptor tersebut. Parameter ini penting untuk memprediksi afinitas pengikatan dan potensi aktivitas biologis dari senyawa yang diuji (M Rafeeq, 2022).
2. Konstanta Inhibisi (IC_{50}): Konstanta inhibisi menunjukkan konsentrasi ligan yang diperlukan untuk menghambat 50% aktivitas enzim target. Parameter ini memberikan gambaran tentang efektivitas ligan dalam memodulasi aktivitas reseptor. Nilai IC_{50} yang rendah menandakan potensi penghambatan yang tinggi terhadap enzim target (Arieftha *et al.*, 2024).
3. Jenis Interaksi: Analisis jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor, seperti ikatan hidrogen, ikatan *Van der Waals*, dan interaksi hidrofobik, memberikan wawasan tentang mekanisme pengikatan dan stabilitas kompleks. Interaksi ini dapat mempengaruhi selektivitas dan spesifisitas ligan terhadap reseptor target (Pantsar & Poso, 2018).

2.6 Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul adalah pendekatan komputasi yang digunakan untuk mempelajari gerakan atom dan molekul dalam sistem biologis atau kimiawi sepanjang waktu. Teknik ini memungkinkan pemodelan interaksi antar partikel secara dinamis, dengan memperhitungkan hukum Newton untuk gerakan atom dan gaya yang bekerja di dalam sistem. Dalam simulasi dinamika molekul, model atomistik dibangun berdasarkan informasi struktur molekul, dan simulasi dilakukan dengan mengintegrasikan persamaan gerak selama periode waktu tertentu (Singh *et al.*, 2020).

Simulasi dinamika molekul telah diterapkan dalam berbagai bidang, seperti penemuan obat, studi interaksi biomolekul, dan desain material. Salah satu keunggulannya adalah kemampuan untuk memodelkan perubahan konformasi molekul secara waktu-nyata, yang memberikan wawasan lebih dalam tentang struktur dan fungsi molekul, serta mekanisme reaksi kimia atau biologis. Berbagai perangkat lunak seperti GROMACS, AMBER, dan NAMD digunakan untuk menjalankan simulasi MD yang melibatkan ribuan hingga jutaan atom (Singh *et al.*, 2020). Simulasi ini membutuhkan pemilihan model potensial yang tepat, yang mendeskripsikan gaya antar atom dalam sistem, serta pengaturan kondisi batas yang sesuai.

Parameter simulasi molekul diantaranya :

1. *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) :

Root Mean Square Fluctuation (RMSF) digunakan untuk mengukur fluktuasi posisi atom atau residu protein selama simulasi. Nilai RMSF memberikan informasi tentang fleksibilitas lokal struktur protein, terutama residu-residu di sekitar situs aktif. Residu dengan nilai RMSF yang rendah menunjukkan stabilitas tinggi, sementara nilai RMSF yang tinggi menunjukkan fleksibilitas atau dinamika struktur yang lebih besar (Hassan *et al.*, 2024).

2. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) :

Root Mean Square Deviation (RMSD) mengukur perubahan posisi atom atau molekul dalam struktur selama simulasi terhadap posisi awalnya.

Parameter ini penting untuk mengevaluasi stabilitas global sistem. Nilai RMSD yang konstan menunjukkan bahwa sistem berada dalam keadaan kesetimbangan selama simulasi. Dalam simulasi protein-ligan, RMSD ligan sering digunakan untuk mengevaluasi stabilitas pengikatan di dalam situs aktif protein (Hassan *et al.*, 2024).

3. Energi Total:

Energi total mencakup :

- a. Energi Potensial: Berasal dari interaksi antar-atom seperti ikatan kimia, sudut, dihedral, serta interaksi non-ikatan seperti gaya Van der Waals dan Coulomb.
- b. Energi Kinetik: Ditentukan oleh pergerakan atom atau molekul dalam sistem.
- c. Energi Total: Merupakan jumlah energi potensial dan kinetik, mencerminkan keseimbangan termodinamika sistem. Analisis energi total penting untuk memahami stabilitas sistem dan potensi perubahan energi selama proses interaksi molekuler (Genheden & Ryde, 2015).

4. Interaksi Energi Bebas:

Interaksi energi bebas dihitung menggunakan metode seperti *Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area* (MM-PBSA) atau *Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area* (MM-GBSA). Metode ini digunakan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor dengan menghitung kontribusi energi ikatan, energi solvasi, dan entropi. Sebagai contoh, MM-PBSA digunakan dalam analisis interaksi antara senyawa Dieckol dan Human PPAR-Gamma, menghasilkan nilai energi bebas pengikatan yang signifikan dan mendukung potensi Dieckol sebagai inhibitor (Zheng *et al.*, 2024).

2.6.1 Tahapan Dinamika Molekul

Simulasi dinamika molekul terdiri dari beberapa tahap :

1. Persiapan Struktur Sistem : Tahap pertama dalam simulasi MD adalah persiapan struktur molekul atau sistem yang akan dianalisis. Struktur ini

bisa berupa molekul tunggal, kompleks biomolekul, atau sistem lebih besar seperti cairan atau padatan. Persiapan ini meliputi pemilihan model potensial yang sesuai untuk menggambarkan interaksi antar atom, serta pemrosesan struktur awal, seperti penghilangan atom air atau ion non-reaktif, dan penambahan atom hidrogen jika diperlukan. Struktur juga perlu disesuaikan dengan kondisi awal, seperti suhu dan tekanan, yang akan digunakan dalam simulasi.

2. Minimisasi Energi : Sebelum memulai simulasi dinamis, energi sistem perlu diminimalkan untuk menghindari konfigurasi yang tidak stabil atau "strain" dalam struktur awal. Proses ini dilakukan dengan teknik optimisasi, di mana gaya yang bekerja pada atom dihitung dan langkah-langkahnya disesuaikan agar energi total sistem mencapai titik minimum. Minimisasi energi membantu memastikan bahwa simulasi dimulai dalam keadaan stabil dan tidak mengarah pada gerakan yang tidak realistis. Tahap ini juga penting untuk memastikan bahwa sistem berada dalam keadaan terdekat dengan keadaan keseimbangan sebelum dilakukan simulasi dinamis lebih lanjut.
3. Simulasi Dinamika Molekul : Setelah minimisasi energi, tahap berikutnya adalah simulasi dinamika molekul itu sendiri. Pada tahap ini, persamaan gerak Newton diterapkan untuk menghitung posisi dan kecepatan setiap atom dalam sistem pada setiap langkah waktu. Sistem akan dievolusi sepanjang waktu dengan mematuhi kondisi suhu dan tekanan yang telah ditentukan sebelumnya. Algoritma integrator, seperti Verlet atau leap-frog, digunakan untuk memperbarui posisi dan kecepatan atom. Pada tahap ini, perubahan konformasi dan pergerakan atom dapat diamati, serta interaksi antaratom dihitung berdasarkan model potensial yang digunakan.
4. Pengumpulan dan Analisis Data : Setelah simulasi selesai, data yang diperoleh, seperti energi, posisi atom, dan perubahan konformasi, dianalisis untuk mendapatkan wawasan tentang perilaku sistem. Analisis ini dapat mencakup pengukuran distribusi energi, analisis struktur sekunder dalam protein, atau pengamatan fluktuasi dalam cairan atau gas. Data ini sangat berguna untuk mengidentifikasi mekanisme interaksi atau perubahan

struktural yang mungkin tidak terlihat dalam eksperimen langsung. Hasil analisis ini membantu dalam memahami stabilitas sistem, identifikasi situs aktif, atau desain molekul yang lebih baik untuk aplikasi tertentu.