SKRIPSI

ANALISIS *CHEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA

Disusun dan diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Program Studi S-1 Bioinformatics Fakultas Teknologi Kesehatan Universitas Megarezky Makassar

NUR INDAH DG TOBA

B1A122002

PROGRAM STUDI SARJANA BIOINFORMATIKA

FAKULTAS TEKNOLOGI KESEHATAN

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

HALAMAN JUDUL

SKRIPSI

ANALISIS *CHEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA

CHEMOINFORMATICS ANALYSIS OF TRITERPENOID DERIVATIVES AS ANTI-MELANOMA

NUR INDAH DG TOBA

B1A122002

Dibimbing Oleh:

Nur Insani Amir, S.Si., M,Si

Pembimbing I

Arafah Nurfadillah, S,Si., M.Kes

Pembimbing II

Penguji

Nurdzakirah Amir, S,T.,M,Kom

PROGRAM STUDI SARJANA BIOINFORMATIKA

FAKULTAS TEKNOLOGI KESEHATAN

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2026

HALAMAN PERSETUJUAN

Hasil penelitian dengan judul:

ANALISIS *CHEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA

Disusun dan diajukan oleh:

NUR INDAH DG TOBA

B1A122002

Telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan Tim Penguji Seminar Hasil Fakultas Teknologi Kesehatan Universitas Megarezky

Pada Hari Kamis, 16 Juli 2026

Menyetujui

Pembimbing I	**Pembimbing II**
Nur Insani Amir, S.Si., M.Si	**Arafah Nurfadhlah, S.Si., M.Kes**
NUPTK. 6959773674230272	**NUPTK. 0957772673230262**

Mengetahui

Ketua Program Studi

Arafah Nurfadhlah, S.Si., M.Kes
NUPTK. 0957772673230262

HALAMAN PENGESAHAN

Pada hari kamis, 16, Juli, 2026 bertepatan di Ruang Prodi Program Studi Bioinformatika Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky, telah dilaksanakan Ujian Skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Program Sarjana Bioinformatika terhadap mahasiswa atas nama:

Nama	**: NUR INDAH DG TOBA**
Nim	**: B1A122002**
Program Studi	**: Bioinformatika**
Jenjang	**: Strata 1**
Judul Proposal	**: ANALISIS *CHEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA**

Yang telah diuji oleh Tim Penguji Skripsi, sebagai berikut:

Tim Penguji	**Tanda Tangan**
1. Nur Insani Amir, S.Si., M,Si	(.....)
2. Arafah Nurfadillah, S.Si., M.Kes	(.....)
3. Nurdzakirah Amir, S.T.,M.Kom	(.....)

Mengetahui

Dekan	**Ketua Program Studi**
Fakultas Teknologi Kesehatan	**S-1 Bioinfotmatika**
Prof.Dr.Dra.Apt.Hj.Asnah Marzuki, M.Si	**Arafah Nurfadillah, S.Si.,M.Kes**
NUPTK.1350727628230013	**NUPTK.0957772673230262**

CURICULUM VITAE



Nama : NUR INDAH DG TOBA
Nim : B1A122002
Tempat, tanggal lahir : Leme-leme Bungin, 25 Mei 2003
Asal : Leme-leme Bungin, Sulawesi Tengah
Status : Mahasiswi
Program Studi : S1 Bioinformatika
Alamat : jl Dato RI Panggintungan
Orang Tua
a. Bapak : Abdul Latif Dg Toba
b. Ibu : Nining Kambe
c. Alamat : Leme-leme Bungin
Riwayat Pendidikan
a. SD : SDN LEME-LEME
b. SMP : MTSS MIFTAHUL ULUM TATABA
c. SMA : SMKN 1 TINANGKUNG
Prinsip Hidup : Kesuksesan bukan tentang siapa yang paling cepat, tetapi siapa yang tetap bertahan dan terus melangkah hingga akhir, karena *success comes to those who never give up.*
Kesan saat Kuliah : Selama menjalani perkuliahan, saya memperoleh banyak pengalaman berharga, baik dalam bidang akademik maupun kehidupan. Saya sangat bersyukur dapat bertemu dengan teman-teman yang selalu memberikan dukungan, bantuan, serta menjalin kerja sama yang baik dalam setiap proses pembelajaran. Kebersamaan yang terjalin selama masa kuliah menjadi kenangan yang tidak terlupakan dan mengajarkan saya arti persahabatan, kerja sama, serta saling menghargai. Saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh dosen yang telah membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, motivasi, serta arahan selama masa perkuliahan. Bimbingan dan perhatian yang diberikan tidak hanya membantu saya dalam menyelesaikan studi, tetapi juga menjadi bekal yang sangat berarti dalam menghadapi dunia kerja dan kehidupan di masa depan. Semoga tali silaturahmi yang telah terjalin tetap terjaga meskipun nantinya kita menempuh jalan dan cita-cita yang berbeda. Saya berharap teman-teman semua senantiasa diberikan kesehatan, kemudahan, dan kesuksesan dalam meraih impian masing-masing. Kepada seluruh dosen, semoga selalu diberikan kesehatan, kebahagiaan, serta keberkahan atas segala ilmu, dedikasi, dan pengabdian yang telah diberikan kepada kami. Terima kasih atas semua pengalaman, pelajaran, dan kenangan

indah yang telah menjadi bagian dari perjalanan saya selama menempuh pendidikan di bangku kuliah.

Prinsip

Kesuksesan bukan tentang siapa yang paling cepat, tetapi siapa yang tetap bertahan dan terus melangkah hingga akhir, *success comes to those who never give up.*

Motto

"Ketika orang lain punya alasan untuk menyerah, aku justru memiliki 1000 harapan untuk terus berjuang untuk mereka yang aku sayang. Langkah ini mungkin berat, namun aku sedang menyiapan jalan yang lebih ringan untuk adikku nanti. Aku memang tidak terlahir dari keluarga yang kaya harta, tapi aku ingin adikku tumbuh di lingkungan yang kaya harapan."

~Andhini Noer Saparina~

"Aku mampu bertahan dan terus melangkah karena Allah tak pernah berhenti menghadirkan harapan, bahkan setelah aku terpuruk dan jatuh berkali-kali, bahkan dalam keadaan diri yang penuh dosa ini. Mustahil Allah membawaku sejauh ini hanya untuk gagal, sebab aku yakin bahwa keberhasilan bukanlah milik orang pintar, melainkan milik mereka yang tak pernah berhenti berusaha"

~Andhini Noer Saparina~

Jangan takut jatuh, sebab yang tak pernah memanjatlah yang tak pernah jatuh. Jangan takut gagal, karena yang tak pernah gagal hanyalah mereka yang tak pernah melangkah. Dan jangan takut salah, sebab dari kesalahan pertama kita bisa belajar menemukan jalan yang benar di langkah berikutnya

~Buya Hamka

Skripsi ini bukan sekedar lembaran, tapi bukti bahwa aku , walaupun seorang perempuan, mampu berdiri di atas kaki sendiri, menggandeng harapan, dan menentukan arah langkah tanpa harus bergantung pada siapa pun.

~Andhini Noer Saparina~

Dan bila esok aku sudah lebih baik, aku tak akan pernah melupakan masa-masa sulit. Akan kuceritakan pada dunia, bagaimana aku mengubah peluh menjadi senyum.

~Andmesh Kamaleng

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha pengasih lagi Maha penyayang, penulis panjatkan puja dan puji syukur kepada hadirat-Nya yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul "**ANALISIS *CEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA**".

Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Sarjana S-1 Bioinformatika pada Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky Makassar. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak, karya tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan penuh rasa hormat dan cinta, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta **Abdul Latif Dg Toba** dan **Nining Kambe,** yang senantiasa mendoakan, mendampingi, serta memberikan semangat, kasih sayang, dan dukungan moral maupun materi tanpa henti. Tanpa keikhlasan dan doa dari ayah dan ibu, penyusunan Skripsi ini tidak akan pernah terwujud. Serta saudara-saudara penulis, **Siti Aisa Dg Toba, Siti Aulia Dg Toba**, dan **Abdul Yusuf Dg Toba** yang selalu memberikan semangat dan motivasi hingga bisa ke tahap saat ini, semoga selalu diberkahi dan diberikan kesehatan.

Ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada:

1. **Bapak Dr. H. Alimuddin, SH., MH., M.Kn sebagai Pembina Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar**, atas arahan dan pembinaan yang senantiasa menjadi fondasi dalam pengembangan institusi dan mahasiswa.
2. **Ibu Alm. Hj. Suryani, SH., MH sebagai Pendiri Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar,** atas dedikasi dan kontribusi luar biasa dalam

mendirikan lembaga pendidikan yang menjadi wadah pengembangan ilmu dan karakter.

3. **Bapak Moch. Noer Alim Qolby, S.H., LLM sebagai ketua Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar,** atas dukungan dan kebijakan stategis yang memfasilitas proses Pendidikan dan penelitian secara berkelanjutan.
4. **Bapak Prof. Dr. Anwar Ramli, SE., M.SI sebagai Rektor Universitas Megarezky Makassar,** atas motivasi dan arahanya dalam membangun budaya akademik yang unggul dan berdaya saing.
5. **Ibu Prof. Dr. Dra. Apt. Hj. Asnah Marzuki, M.Si sebagai Dekan Fakultas Teknologi Kesehatan,** atas kesempatan dan dukungan yang diberikan selama masa studi.
6. **Ibu Arafah Nurfadillah, S.Si., M.Kes Selaku ketua Prodi S-1 Bioinformatika sekaligus Dosen Pembimbing II,** yang telah banyak memberikan bimbingan maupun masukan kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi.
7. **Ibu Nur Insani Amir, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing I,** yang senantiasa membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan perhatian, serta memberikan arahan, dukungan, dan motivasi yang sangat berarti dalam penyelesaian skripsi ini.
8. **Ibu Nurdzakirah Amir, S.T., M.Kom** Selaku Penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan ilmu serta memberikan masukan/saran.
9. **Seluruh Dosen dan Staf Akademik Universitas Megarezky,** atas ilmu, perhatian, dan pelayanan yang diberikan akademik selama masa studi penulis.
10. **Universitas Megarezky,** atas izin, dukungan, dan kerja samanya selama pelaksanaan penelitian.
11. **Rekan-rekan mahasiswa S-1 Bioinformatika** seangkatan 2022 yang memberikan bantuan, dukungan dan kerjasamanya yang baik selama penulis mengikuti pendidikan.

12. Terakhir, apresiasi yang sebesar-besarnya dan sangat membanggakan untuk seorang anak perempuan pertama dengan jutaan impian dan usahanya, yaitu penulis sendiri, **Nur Indah Dg Toba.** Terima kasih telah bertanggung jawab untuk menyelesaikan studi, senantiasa menikmati segala bentuk proses dan kerasnya dunia, membagi dan mengukur waktu sebaik mungkin di setiap harinya antara tugas sebagai seorang anak dan kaka perempuan tertua di rumah, seorang mahasiswa di kampus dan sebagai seorang hamba di hadapan Allah SWT. Terima kasih telah bersabar menerima dan menjalani ”*ujian hidup”*. Walaupun kadang diiringi air mata yang hanya diri sendiri dan Tuhan yang tahu. Namun, hal itu menjadikanmu manusia kuat yang mampu tetap berdiri tegak di atas kaki sendiri, serta mengajarkan bahwa setiap orang memiliki waktu yang berbeda-beda untuk menggapai mimpinya. Terkadang, takdir baik juga butuh air mata sebagai tanda terimanya. Terima kasih karena tetap ceria dan selalu berusaha extrovert dalam situasi dan kondisi apapun. Terima kasih telah bertahan dan merayakan diri sendiri sampai di titik ini. Adapun kurang lebihmu, mari kita rayakan sendiri. In a nutshell, you rock

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapan demi kesempurnaan skripsi ini di masa mendatang.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca, serta menjadi kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 16 juli 2026

Peneliti

Nur Indah Dg Toba

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....iii
HALAMAN PENGESA.....iv
CURICULUM VITAE.....v
KATA PENGANTAR.....vi
DAFTAR ISI.....xi
ABSTRAK.....xiii
ABSTRACT.....xiv
DAFTAR GAMBAR.....xv
DAFTAR TABEL.....xvi
DAFTAR SINGKATAN.....xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....**1**
A. Latar Belakang.....1
B. Rumusan Masalah.....5
C. Tujuan Penelitian.....5
D. Manfaat Penelitian.....6
E. Ruang Lingkup/Batasan Penelitian.....6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....**9**
A. Tinjauan Umum Anti-Melanoma.....10
B. Triterpenoid.....15
C. Analisis *Chemoinformatics*.....35
D. *Molecular Docking*.....39
E. Hipotesis Penelitian.....42
F. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep.....43
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....**45**
A. Desain Penelitian.....45
B. Waktu dan Tempat.....45
C. Populasi dan Sampel.....46
D. Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi.....47
E. Alat dan Bahan.....48
F. Prosedur Penelitian.....49

G. Alur Penelitian.....56

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN…….60

A. Hasil Pengamatan……60

B. Pembahasan……74

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN ……..96

A. Kesimpulan……96

B. Saran ……96

DAFTAR PUSTAKA.....97

LAMPIRAN.....111

ABSTRAK

NUR INDAH DG TOBA. ANALISIS *CHEMOINFORMATICS* DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA (dibimbing oleh Nur Insani Amir dan Arafah Nurfadillah)

Melanoma merupakan jenis kanker kulit yang paling ganas dengan kemampuan metastasis yang tinggi sehingga menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker kulit di dunia. Meskipun telah tersedia berbagai pilihan terapi, seperti pembedahan, kemoterapi, imunoterapi, dan terapi target, efektivitas pengobatan melanoma stadium lanjut masih menghadapi berbagai kendala, terutama akibat resistensi obat dan efek samping yang ditimbulkan. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan kandidat obat baru yang lebih efektif dan memiliki profil keamanan yang lebih baik. Salah satu kelompok senyawa bahan alam yang berpotensi dikembangkan sebagai agen anti-melanoma adalah senyawa turunan triterpenoid karena telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk aktivitas antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa turunan triterpenoid sebagai kandidat anti-melanoma melalui pendekatan *chemoinformatics* menggunakan analisis *Lipinski's Rule of Five* dan *molecular docking*. Evaluasi *drug-likeness* dilakukan menggunakan platform SwissADME, sedangkan simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan *AutoDock Vina* terhadap protein target BRAF, mTOR, dan BCL-2 untuk memprediksi afinitas pengikatan serta pola interaksi antara ligan dan reseptor. Hasil analisis *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa senyawa yang dianalisis memiliki satu atau lebih pelanggaran terhadap parameter *drug-likeness*, namun masih berpotensi dikembangkan lebih lanjut melalui optimasi struktur maupun formulasi. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa asam oleanolik memiliki afinitas pengikatan terbaik terhadap reseptor BCL-2 dengan nilai *binding affinity* sebesar −8,2 kkal/mol, sedangkan lupeol menunjukkan afinitas tertinggi terhadap reseptor BRAF sebesar −8,9 kkal/mol dan reseptor mTOR sebesar −8,1 kkal/mol. Berdasarkan hasil penelitian, asam oleanolik dan lupeol merupakan senyawa yang paling berpotensi sebagai kandidat anti-melanoma karena menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap protein target yang berperan dalam perkembangan melanoma. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan kandidat obat anti-melanoma berbasis senyawa alam melalui pendekatan *in silico* sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo.*

Kata kunci: melanoma, triterpenoid*, chemoinformatics, Lipinski's Rule of Five, molecular docking*

ABSTRACT

NUR INDAH DG TOBA. Chemoinformatics Analysis of Triterpenoid Derivatives as Anti-Melanoma
(Supervised by Nur Insani Amir and Arafah Nurfadillah)

Melanoma is the most aggressive type of skin cancer with a high metastatic potential, making it one of the leading causes of skin cancer deaths worldwide. Although various therapeutic options are available, such as surgery, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy, the effectiveness of advanced melanoma treatment still faces various challenges, primarily due to drug resistance and side effects. Therefore, the development of new drug candidates that are more effective and have a better safety profile is needed. One group of natural compounds that have the potential to be developed as anti-melanoma agents is triterpenoid derivatives because they have been reported to have various biological activities, including anticancer activity. This study aims to analyze the potential of triterpenoid derivatives as anti-melanoma candidates through a chemoinformatics approach using Lipinski's Rule of Five analysis and molecular docking. Drug-likeness evaluation was performed using the SwissADME platform, while molecular docking simulations were performed using AutoDock Vina on target proteins BRAF, mTOR, and BCL-2 to predict binding affinity and interaction patterns between ligands and receptors. The results of Lipinski's Rule of Five analysis indicate that the analyzed compounds have one or more violations of drug-likeness parameters, but still have the potential for further development through structure and formulation optimization. Molecular docking results show that oleanolic acid has the best binding affinity to the BCL-2 receptor with a binding affinity value of -8.2 kcal/mol, while lupeol shows the highest affinity to the BRAF receptor of 8.9 kcal/mol and the mTOR receptor of 8.1 kcal/mol. Based on the results of the study, oleanolic acid and lupeol are the compounds with the most potential as anti-melanoma candidates because they show good binding affinity to target proteins that play a role in melanoma development. This study is expected to provide a basis for developing natural compound-based anti-melanoma drug candidates through an in silico approach before further testing in vitro and in vivo.

Keywords: *Chemoinformatics, Lipinski's Rule of Five, Melanoma, Molecular docking, Triterpenoids*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Empat subtipe utama melanoma.....10

Gambar 2.2 Faktor-faktor yang berkontribusi pada Transformasi Melanosit.....12

Gambar 2.3 Struktur Dasar Triterpenoid.....15

Gambar 2.4 Struktur Biosintesis Triterpenoid.....16

Gambar 2.5 Struktur triterpenoid kompleks.....18

Gambar 2.6 Struktur senyawa kukurbitasin.....19

Gambar 2.7 Struktur senyawa betulin dan lupeol.....23

Gambar 3.1 Struktur 3D makromolekul BRAF, mTOR, dan BCL-2.....28

Gambar 3.2 Struktur 2D ligan natif.....47

Gambar 3.3 Struktur 2D ligan kontrol (erlotinib).....48

Gambar 3.4 Struktur 2D ligan uji.....48

Gambar 4.1 Interaksi hasil docking asan oleanolik dengan BCL-2.....67

Gambar 4.2 Interaksi hasil docking lupeol dengan BRAF.....68

Gambar 4.3 Interaksi hasil docking lupeol dengan mTOR.....68

DAFTAR TABEL

Tabel 4.2 Analisis *Lipinski's Rule of Five*……66
Tabel 4.3 Ringkasan *Binding Affinity* Terbaik per Reseptor……..67
Tabel 4.4 Perbandingan dengan Ligan Natif dan Kontrol.....67

DAFTAR SINGKATAN

WHO : *World Health Organization*

QSAR : *Quantitative Structure Activity Relationship*

BCC : *Basal Cell Carcinoma*

SCC : *Squamous Cell Carcinoma*

MEL : *Melanoma*

PUBCHEM : *Public Chemical Database*

ChEMBL : *Chemical European Molecular Biology Laboratory*

ADMET : *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity*

RCSB PDB : *Protein Data Bank*

BRAF : *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*

mTOR : *mechanistic Target Of Rapamycin*

BCL-2 : *B-cell lymphoma* 2

UV : *Ultraviolet*

NRAS : *Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog*

CDKN2A : *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A*.

PTEN : *Phosphatase and Tensin Homolog*

TP53 : *Tumor Protein p53.*

DNA : *Deoxyribonucleic Acid*

TMB : *Tumor Mutational Burden*

CSD : *Chronic Sun Damage*

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*

RAS : *Rat Sarcoma virus*

RAF : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*

PI3K : *Phosphoinositide 3-Kinase*

ERK : *Extracellular Signal-Regulated Kinase*

AM : *Acral Melanoma*

CNA : *Copy Number Alteration*

TERT : *Telomerase Reverse Transcriptase*

CDK4 : *Cyclin-Dependent Kinase 4*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

ALK *: Anaplastic Lymphoma Kinase*

RET : *Rearranged during Transformation*

NTRK1 : *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1*

IPP : *Isopentenyl Pyrophosphate*

DMAPP : *Dimethylallyl Pyrophosphate*

DXP : *1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate*

FPP : *Farnesyl Pyrophosphate*

NF-κB : *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NLRP3 : *Family Pyrin Domain Containing 3*

GR33a : *Gustatory Receptor 33a*

SK-MEL-28 : *Sloan Kettering- Melanoma*

NHM : *Normal Human Melanocytes*

ROS : *Reactive Oxygen Spesias*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 01 Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor BCL-2.....87
Lampiran 02 Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor BRAF.....88
Lampiran 03 Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor mTOR.....89
Lampiran 04 Interaksi hasil docking betulin dengan BCL-2…….90
Lampiran 05 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan BCL-2.....91
Lampira 06 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan BCL-2.....92
Lampiran 07 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan BCL-2.....93
Lampiran 08 Interaksi hasil docking lupeol dengan BCL-2.....94
Lampiran 09 Interaksi hasil docking natif BCL-2 dengan BCL-2.....95
Lampiran 10 Interaksi hasil docking ligan kontrol Erlotinib dengan BCL-2.....96
Lampiran 11 Interaksi hasil docking ligan kontrol Erlotinib dengan BCL-2.....97
Lampiran 12 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan BRAF.....98
Lampiran 13 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan BRAF.....99
Lampiran 14 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan BRAF.....100
Lampiran 15 Interaksi hasil docking lupeol dengan BRAF.....101
Lampiran 16 Interaksi hasil docking ligan natif BRAF dengan BRAF.....102
Lampiran 17 Interaksi hasil docking ligan kontrol erlonitib dengan BRAF.....103
Lampiran 18 Interaksi hasil docking betulin dengan Mtor.....104
Lampiran 19 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan mTOR.....105
Lampiran 20 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan mTOR.....106
Lampiran 21 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan mTOR.....107
Lampiran 22 Interaksi hasil docking lupeol dengan mTOR.....108
Lampiran 23 Interaksi hasil docking ligan kontrol erlotinib dengan mTOR....109
Lampiran 24 Surat Izin Penelitian.....110

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker kulit merupakan masalah kesehatan global yang kompleks dan mematikan, yang memerlukan terapi baru yang lebih efektif (Akinrinade & Du., 2025). Berdasarkan data World Health Organization (WHO) Tahun 2022 sebanyak 160.000 orang pengidap kanker kulit setiap tahun dan termasuk penyebab kematian kedua terbesar setelah penyakit kardiovaskular. Kanker kulit yang paling mematikan adalah kanker melanoma, dimana pada tahun 2020 terjadi 287.723 kasus dan 60.712 diantaranya merupakan kasus kematian (Brey dkk., 2018).

Di Indonesia kanker kulit menempati urutan ketiga setelah kanker rahim dan kanker payudara (Fu`adah, dkk., 2020). Subtipe kanker kulit yang umum terjadi adalah *Basal Cell Carcinoma* (BCC) sekitar 46,8%, *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) sekitar 37,6%, dan *Melanoma* (MEL) sekitar 9,2% (Yahya, dkk., 2021) dan diperkirakan setiap tahunnya mengalami peningkatan (Wilvestra, dkk., 2018). Gejala awal dari melanoma dapat dilihat dari munculnya tahi lalat baru atau adanya perubahan bentuk pada tahi lalat yang sudah ada sebelumnya. Perubahan ini dapat meningkat jika terjadi paparan radiasi ultraviolet dari sinar matahari (Ritonga, dkk., 2019). Sifat karsinogenik dari sinar ultraviolet menjadi faktor utama kerusakan DNA pada sel-sel kulit (Tarisa, dkk.,

2020), sehingga terjadi degenerasi sel pigmen melanosit (Larasati, dkk., 2021).

Berdasarkan data dari *American Cancer Society* Tahun 2024, metode pengobatan kanker melanoma dilakukan melalui prosedur bedah, kemoterapi, radiasi, imunoterapi, dan terapi yang tertargetkan. Meskipun kemajuan imunoterapi dan terapi yang tertargetkan telah tercapai, pilihan pengobatan yang efektif untuk melanoma stadium lanjut masih terbatas akibat resistensi cepat dan efek samping signifikan (Candra, 2021). Resistensi obat kemoterapi dan efek samping yang ditimbulkan menjadi tantangan utama pada pengobatan kanker melanoma (Nigam, dkk., 2025). Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian untuk mencari pengobatan kanker melanoma dengan efek samping rendah yang bersumber dari senyawa bahan alam. Salah satu senyawa yang dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel melanoma adalah triterpenoid.

Triterpenoid dapat ditemukan pada jamur, bakteri, organisme laut dan tumbuhan (Olatunde, dkk., 2024). Triterpenoid pada tumbuhan banyak ditemukan pada famili *Schisandracea* (Liu, dkk., 2023), *Oleaceae* (Grudzińska, dkk., 2023), *Lamiaceae* (Arulnangai, dkk., 2025), *Caryophyllacea* (Xue, dkk., 2023), *Asteraceae* (Myagchilov, 2023), dan *Lycopo* (Zhou, dkk., 2020). Senyawa turunan triterpenoid yang berasal dari tumbuhan dan telah banyak dilaporkan dapat menghambat sel melanoma seperti senyawa betulin dapat menghambat pertumbuhan sel C-32^{H} dengan nilai IC_{50} 15,61 μM yang diperoleh pada masa inkubasi

72 jam (Chrobak, dkk., 2021). Senyawa asam oleanolik dilaporkan oleh Soica, dkk (2018) dapat menghambat sel $A374^H$ dengan nilai IC_{50} 75 µM yang diperoleh pada masa inkubasi 48 jam, senyawa asam ursolik dilaporkan dapat menghambat sel $A375^H$ dengan masa inkubasi 48 jam (Mahmoudi, dkk., 2019), Senyawa kukurbitasin B, dilaporkan dapat menghambat sel $A375^H$ dengan nilai IC_{50} 0,015 µM, dengan masa inkubasi 24 jam (Park, dkk., 2020,). Senyawa lupeol yang dilaporkan oleh Bocior, dkk (2021) dapat menghambat sel $A375^H$ dengan nilai IC50 66,59 µM . Penelitian Li, dkk (2023), menunjukan bahwa keberadaan gugus karbonil pada posisi C-3 dan hidroksil pada kerangka triterpenoid berkorelasi pada peningkatan aktivitas sitotoksik.

Penelitian mengenai senyawa triterpenoid yang berpotensi menghambat sel melanoma masih relatif terbatas melalui pendekatan *chemoinformatics (in silico)* (Chrobak, dkk., 2019). Oleh karena itu, penelitian ini penting untuk dilakukan mengingat melanoma merupakan jenis kanker kulit yang bersifat ganas, agresif, dan memiliki kemampuan metastasis yang tinggi dibandingkan kanker kulit non-melanoma seperti BCC dan SCC, meskipun angka kejadiannya lebih rendah. Berbeda dengan BCC yang umumnya tumbuh lambat dan jarang menyebar, SCC yang tingkat penyebarannya tidak secepat melanoma, sel melanoma dapat dengan cepat bermetastasisi melalui pembuluh darah dan sistem limfatik ke organ vital sehingga meningkatkan risiko kematian. Dengan demikian, melamoma dipilih sebagai acuan pada penelitian ini karena tingkat

keganasannya yang lebih tinggi dan urgensi pengembangan terapi yang lebih efektif. Selain itu, pendekatan *in silico* atau bioinformatika dapat digunakan sebagai langkah awal dalam perancangan obat baru karena mampu memprediksi interaksi molekuler dan menyeleksi kandidat senyawa secara efisien, sehingga dapat melengkapi dan memperkuat hasil analisis *in vitro* dalam pengembangan terapi yang lebih terarah (AH Roky, dkk., 2025).

Metode *In silico* secara signifikan lebih cepat dan lebih hemat biaya dibandingkan metode *In Vitro*, karena mampu memproses ribuan hingga jutaan senyawa secara virtual (Sekhar, dkk., 2021). Pendekatan *chemoinformatics (in silico)* menjawab tantangan kompleksitas *drug discovery* melalui dua tahapan urutan : berdasarkan parameter *drug–likenees* (aturan Lipinski), sedangkan *molecular docking* mengkonfirmasi potensi kandidat terpilih melalui parameter afinitas pengikatan dan konstanta inhibisi. Oleh karena itu, menarik untuk dikaji lebih mendalam mengenai screening kandidat senyawa turunan triterpenoid yang paling berpotensi sebagai antikanker melanoma melalui pendekatan *chemoinformatics (in silico)* yang terintegrasi, sebelum tahap validasi eksperimental yang lebih lanjut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana profil *lipins'ki Rule Of Five* dari senyawa turunan triterpenoid terhadap aktivitas anti-melanoma (BRAF,mTOR, BCL-2)?
2. Bagaimana mekanisme interaksi molekular antara senyawa turunn triterpenoid dan protein melanoma (BRAF, mTOR, dan BCL-2)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan profil *lipins'ki Rule Of Five* dari senyawa turunan triterpenoid terhadap aktivitas anti-melanoma (BRAF, mTOR, BCL-2).
2. Menentukan mekanisme interaksi molekuler antara senyawa turunan triterpenoid dan protein target melanoma (BRAF, mTOR, dan BCL-2).

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan oleh penulis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Akademisi

   Memberikan pemahaman ilmiah tentang hubungan antara struktur kimia turunan triterpenoid dengan aktivitas biologisnya terhadap sel melanoma.

2. Peneliti

   Memberikan model matematis atau statistik yang dapat menggambarkan hubungan antara struktur kimia turunan triterpenoid dengan aktivitas anti-melanomanya.

E. Ruang Lingkup/Batasan Penelitian

Ruang Lingkup atau Batasan Penelitian adalah sebagai berikut:

1. Sumber Data Senyawa dan Protein

   Penelitian ini bersifat *retrospective* dan bergantung sepenuhnya pada data yang tersedia didatabase publik. Dimana database dari senyawa turunan triterpenoid dan data aktivitas biologisnya (misalnya, nilai IC_{50} terhadap sel melanoma) akan dikumpulkan dari literatur ilmiah dan database kimia seperti PubChem, dan ChEMBL. Selain itu, struktur tiga dimensi target protein yang relevan diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) untuk mendukung analisis interaksi molekuler. Kualitas, kelengkapan, dan konsistensi data dari sumber-sumber ini menjadi batasan awal penelitian.

2. Aspek Farmakokinetik

   Analisis *lipins'ki Rule Of Five* akan dibatasi pada parameter-parameter drug-likeness dan toksisitas yang dapat diprediksi oleh platfrom web-based seperti SwissADME. Prediksi ini bersifat probabilistik dan merupakan pendekatan awal, yang memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut untuk konfirmasi. Parameter

lipins'ki Rule Of Five yang tidak tersedia dalam tools tersebut tidak akan di analisis.

3. Simulasi *Molecular Docking*

Simulasi docking dilakukan dengan asumsi bahwa:

a. Struktur target (misalnya, BRAF, mTOR, dan BCL-2) dalam keadaan statis (rigid) berdasarkan koordinat kristalografinya dari Protein Data Bank (PDB), sehingga mengabaikan dinamika molekuler protein yang sebenarnya (fleksibilitas sisi aktif).
b. Interaksi yang dianalisis hanya mancakup ikatan non-kovalen. Hasil docking berupa nilai energi ikatan (ΔG) dan pola interaksi merupakan prediksi komputasional yang akurasinya bergantung pada kekuatan fungsi skor (*scoring function*) yang digunakan oleh software (misalnya, AutoDock Vina).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Anti-Melanoma

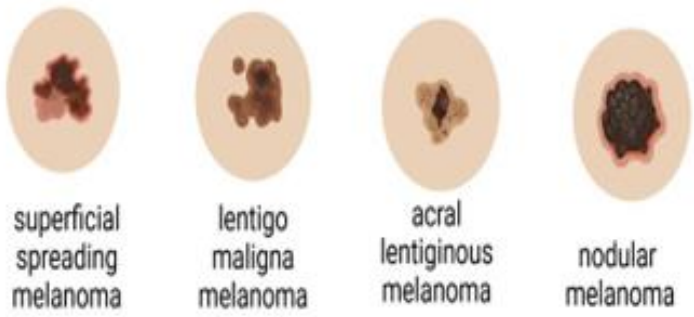
1. Definisi

Melanoma adalah jenis kanker kulit yang paling agresif dan ganas, yang berasal dari melanosit. Kasus melanoma telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir, terutama pada individu berkulit cerah, yang menimbulkan tantangan signifikan bagi sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia. (Teixido, dkk., 2021). Berbeda dengan tumor padat lainnya, melanoma sering menyerang orang muda dan paruh baya. Terdapat faktor risiko dalam tubuh, Sebagai contoh, dari jumlah tahi lalat (baik yang bawaan lahir maupun yang muncul kemudian). 25% melanoma kulit berkembang dari tahi lalat yang sudah ada sebelumnya.

Prognosis atau harapan bagi seseorang yang menderita melanoma ganas dapat berbeda-beda dari satu negara ke negara lain. Namun, sejak adanya deteksi dini, telah terbukti bahwa hal itu dapat mengurangi angka kematian secara signifikan (Waseh,dkk., 2023). Dalam penyakit kulit, melanoma merupakan suatu penyakit yang memiliki empat subtipe utama: seperti melanoma penyebar superfisial, melanoma lentigo maligna, melanoma lentiginosa akral, dan melanoma nodular (Gambar 2.1).

Melanoma penyebar superfisial (SML) pada melanoma akut mencakup sekitar 70% kasus. Ini adalah subtipe utama yang dapat menyerang individu dengan kulit cerah, yang dapat muncul di tubuh dan berkaitan

dengan paparan sinar matahari (UV) yang berlebihan. Pada individu di bawah 40 tahun, melanoma sering muncul sebagai melanoma penyebar superfisial. Lentigo maligna umum terjadi pada individu yang lebih tua. Melanoma lentiginosa akral dapat menyerang individu dengan kulit gelap dan biasanya muncul pada lesi gelap, seperti telapak kaki. atau telapak tangan. Mereka yang memiliki bentuk spesifik dari subtipe ini, melanoma subungual, dapat muncul sebagai garis gelap di bawah kuku jari tangan atau kaki. Ini adalah salah satu bentuk yang paling langka (Wagstaff, dkk., 2022).



Gambar 2.1 Empat subtipe utama
Sumber: (Roky, dkk., 2025)

Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak perhatian diberikan pada penggunaan produk alami karena potensi terapeutiknya sebagai agen dalam pengobatan melanoma. Senyawa-senyawa ini, yang berasal dari berbagai sumber botani, laut, dan mikroba, dapat menunjukkan spektrum aktivitas farmakologis yang luas, termasuk: Antiproliferatif, pro-apoptotik, antiinflamasi, dan antioksidan. Studi praklinis telah menunjukkan bahwa beberapa senyawa alami seperti polifenol, alkaloid, terpenoid, dan flavonoid dapat memodulasi jalur molekuler yang terlibat dalam perkembangan melanoma. Kemudian, ia dapat mengatur siklus sel, apoptosis, angiogenesis,

dan metastasis. Selektivitasnya terhadap sel kanker dan profil toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan agen kemoterapi konvensional dapat semakin mendukung potensi terapeutiknya (Andreani, dkk., 2024).

2. Epidemoligi dan Dampak Klinis Melanoma

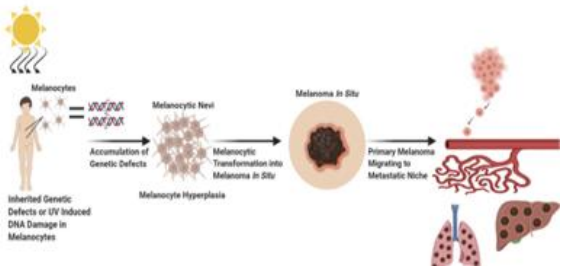
Dalam uji klinis, melanoma memiliki angka kematian global sekitar 57.000 orang pada tahun 2020. Dengan angka kematian 0,7 per 100.000 pria dan 0,4 per 100.000 wanita (Globocan, 2020). Di Amerika Serikat, angka kematian mencapai puncaknya pada tahun 2009. Namun, telah terjadi penurunan hampir 30% selama beberapa tahun terakhir, berkat kemajuan dalam terapi target (inhibitor BRAF/MEK) dan imunoterapi. Dari segi prognosis, angka harapan hidup 5 tahun meningkat dari 81,9% pada tahun 1975 menjadi 93,3% pada tahun 2011 hingga 2017. Namun, pada pasien dengan penyakit stadium lanjut (stadium IV) masih terdapat angka harapan hidup yang rendah, yaitu sekitar 29,8%, yang menunjukkan bahwa deteksi dini sangat penting dalam menentukan keberhasilan pengobatan dan prognosis pada pasien (*National Cancer Institute* 2021).

Kanker dapat dikelompokkan menjadi dua berdasarkan sel-sel yang membentuk lapisan epidermis: kanker kulit melanoma (melanoma ganas) dan kanker kulit non-melanoma (terdiri dari karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa) (Singha, dkk., 2020). Melanoma adalah keganasan sel melanosit, seperti sel penghasil pigmen melanin di lapisan basal epidermis, meskipun hanya mewakili sekitar 1% dari semua kanker kulit. Melanoma dapat menyebabkan lebih dari 80% kematian akibat kanker kulit. Insidennya

jauh lebih tinggi di negara-negara maju dengan populasi berkulit lebih terang, seperti *Australia, Amerika Serikat, Swedia*, dan *Inggris Raya* (Sung, dkk., 2020).

3. Mekanisme Molekuler Melanoma

Patogenesis melanoma tidak hanya disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik linier. Patogenesis melanoma juga dapat disebabkan oleh proses biologis non-linier, seperti transformasi langsung menjadi sel induk melanosit. Heterogenitas ini dapat mengakibatkan variasi biologis dan respons terapeutik yang berbeda pada setiap pasien. Jalur molekuler utama yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan melanoma dapat mencakup mutasi gen onkogenik (BRAF, NRAS, KIT) serta dapat menghilangkan gen penekan tumor (CDKN2A, PTEN, TP53). Radiasi ultraviolet (UV) yang merupakan faktor karsinogenik terutama yang bisa memicu mutasi DNA dan menentukan beban mutasi pada tumor (TMB) yang tinggi pada melanoma yang bisa terpapar sinar matahari kumulatif (CSD) (Colombino, dkk., 2024).



Gambar 2.2 Faktor-Faktor yang Berkontribusi pada Transformasi Melanosit
Sumber: (Eddy, dkk., 2020).

Patogenesis atau mekanisme perkembangan melanoma, sejenis kanker kulit ganas yang berasal dari sel melanosit. Proses awalnya dimulai ketika sel melanosit normal mengalami kerusakan genetik, yang dapat

disebabkan oleh faktor keturunan (mutasi gen yang diwariskan) atau paparan karsinogen lingkungan, terutama sinar ultraviolet (UV) dari matahari. Kerusakan genetik ini dapat memicu serangkaian perubahan yang mengarah pada keganasan (Burns D, dkk 2019). Akibat kerusakan genetik ini, sel melanosit memasuki tahap hiperplasia, di mana sel-sel ini dapat bereproduksi secara berlebihan dan membentuk lesi jinak yang dikenal sebagai nevus melanositik atau tahi lalat. Sebagian besar tahi lalat tetap jinak sepanjang hidup seseorang. Namun, bahaya muncul ketika cacat genetik tambahan menumpuk di dalam sel-sel tahi lalat tersebut. Akumulasi mutasi yang cukup akhirnya menyebabkan transformasi sel jinak menjadi sel ganas, yang menandai awal mula melanoma in situ. Pada tahap ini, sel kanker bersifat ganas tetapi masih terbatas pada lapisan terluar kulit (epidermis) dan belum menembus jaringan yang lebih dalam, sehingga peluang untuk sembuh masih sangat tinggi (Gosman, dkk., 2023).

Jika tidak terdeteksi dan dihilangkan, penyakit ini akan berkembang menjadi melanoma primer invasif. Sel kanker mulai menembus membran basal epidermis dan menginfiltrasi dermis. Dari sinilah potensi metastasis dimulai. Sel melanoma terlepas dari tumor primer, bermigrasi melalui pembuluh darah atau limfa, dan menyebar ke organ yang jauh seperti paru-paru, hati, atau otak, Sel-sel ini dapat menetap dan membentuk tumor baru, yang disebut metastasis. Tahap

metastasis inilah yang membuat melanoma sangat berbahaya dan sulit diobati (van Zijl, dkk., 2018).

Mutasi BRAF ditemukan pada sekitar 40-60% melanoma, terutama varian BRAF V600E yang dapat mengaktifkan jalur MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) yang dapat memicu proliferasi sel abnormal. Hal ini dapat mengatur pertumbuhan sel secara negatif. Kombinasi ini dapat mengaktifkan MAPK dan kehilangan kendali PI3K/AKT, yang dapat memperkuat mekanisme ganas melanoma (Reddy et al., 2017). Pada melanoma dengan paparan sinar matahari kronis yang tinggi (melanoma kerusakan akibat sinar matahari kronis/CSD), seperti lentigo maligna melanoma, yang memiliki mutasi pada gen NRAS dan KIT yang mungkin memainkan peran penting dalam aktivitas jalur pensinyalan proliferasi sel. Di mana subtipe tersebut dapat memiliki beban mutasi yang tinggi (beban mutasi tumor/TMB) karena akumulasi pada kerusakan DNA akibat paparan UV jangka panjang. Namun, mereka sering menunjukkan pola mutasi khas yang dihasilkan dari radiasi ultraviolet (Cirenkajis, dkk., 2017).

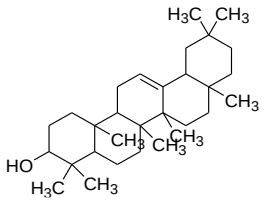
Melanoma akral (AM), yang dapat berkembang di telapak tangan, telapak kaki, atau di bawah kuku, tidak ada hubungannya dengan paparan sinar UV. Jika subtipe tersebut memiliki kecenderungan terhadap TMB rendah, maka dapat menunjukkan banyak jumlah salinan alternatif (CNA) yang memiliki gen penting seperti TERT, CCND1, CDK4, KIT, MDM2, dan EGFR, kemudian terjadi penghapusan gen penekan tumor CDKN2A

dan PTEN. Hal ini juga dapat ditemukan dalam fusi gen kinase (ALK, RET, NTRK1) yang dapat memperkuat jalur pensinyalan proliferasi dan dapat berperan dalam agresivitas tumor (Liang, dkk., 2017).

B. Triterpenoid

1. Definisi

Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder yang berasal dari terpenoid yang kerangka karbonnya berasal dari enam unit isoprena (2-metilbuta-1,3-diena), yaitu kerangka karbon yang dapat dibangun oleh enam unit C5 dan berasal dari hidrokarbon C30 asiklik, skualena. Senyawa ini dapat berupa siklik atau asiklik dan sering mengandung gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat (Balafif, dkk., 2018).

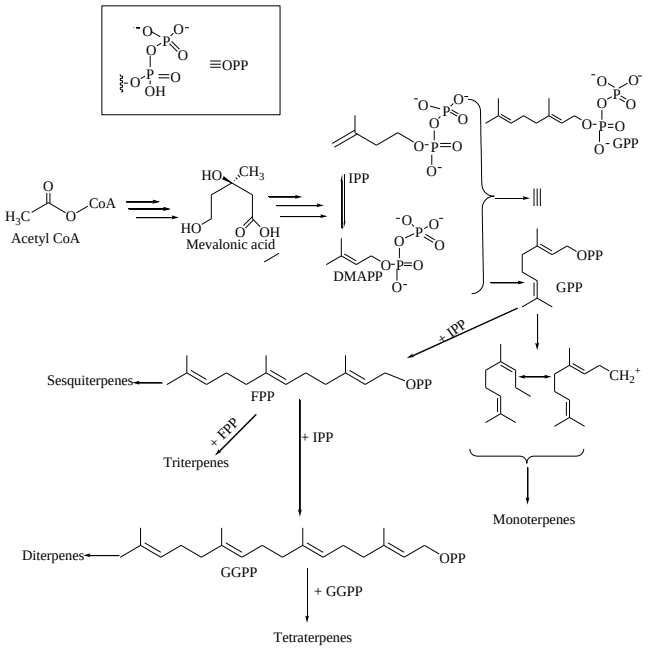


Gambar 2.3 Struktur Dasar Triterpenoid
Sumber: (Balafif, dkk., 2018)

2. Biosintesis

Triterpenoid adalah senyawa metabolit sekunder dengan kerangka karbon C30, yang dapat disintesis melalui jalur biosintesis isoprenoid yang dimulai dari prekursor universal, yaitu isopentil pirofosfat (IPP) dan dimetilalil pirofosfat (DMAPP). Terdapat dua jalur biosintesis utama untuk menghasilkan unit isoprenoid, yaitu jalur mevalonat (MVA) yang dapat terjadi di sitosol dan jalur non-mevalonat atau jalur deoksiselulosa fosfat (DXP) yang terjadi di plastida (Agusta, 2017). Sintesis triterpenoid sangat bergantung pada jalur mevalonat.

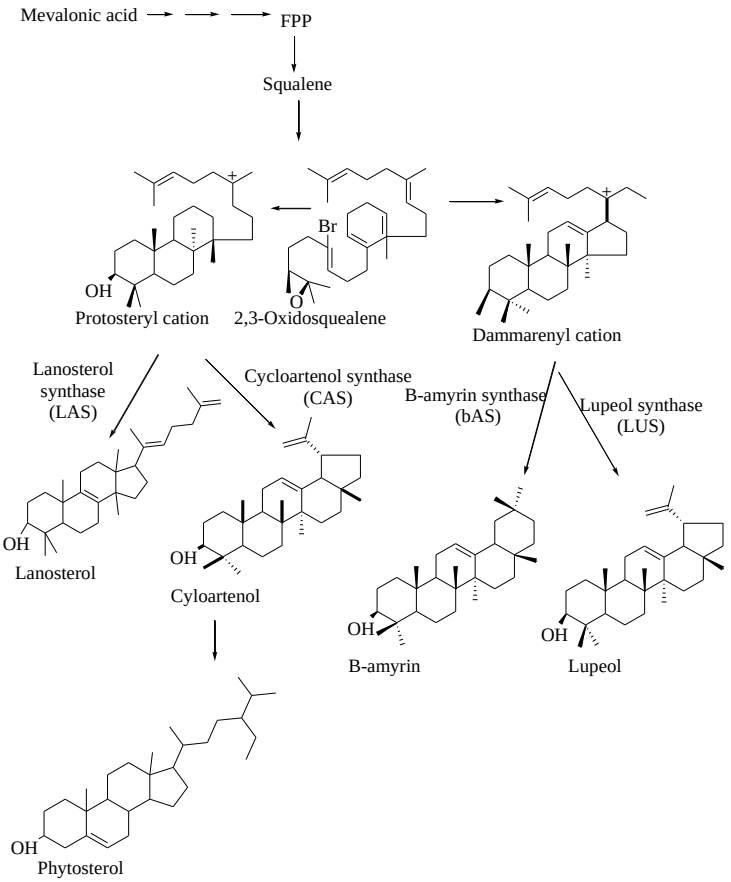
Jalur ini melibatkan dua molekul farnesil perofosfat (FPP, C15) yang berasal dari kondensasi unit IPP dan DMAPP, yang kemudian dikondensasi membentuk skualena (C30). Skualena ini kemudian dapat dioksidasi menjadi oksidoskualena, yang selanjutnya dapat mengalami siklisasi dan modifikasi untuk menghasilkan berbagai jenis triterpenoid dan steroid, seperti sikloartenol pada tumbuhan, lanosterol pada hewan dan jamur, dan senyawa triterpenoid lainnya seperti saponin (Rohdich, dkk., 2018).



Gambar 2.4 Struktur biosintesis Triterpenoid
Sumber: (Habtemariam, 2018)

Dalam jalur DXP pada tumbuhan, yang terutama bertanggung jawab untuk biosintesis monoterpen (C10) dan terpen (C20) di plastida, prekursor IPP dapat ditransfer dari plastida ke sitosol (Croteau , dkk., 2016). Hal ini mungkin menunjukkan bahwa jalur DXP juga dapat berkontribusi, meskipun secara tidak langsung, pada biosintesis

sesquiterpen (C15) dan triterpen (C30) yang dapat menyediakan prekursor FPP tambahan di sitosol, Pada tumbuhan, terdapat keselarasan antara dua jalur biosintesis untuk mendukung produksi senyawa triterpenoid kompleks secara berkelanjutan (Lange, dkk., 2017).



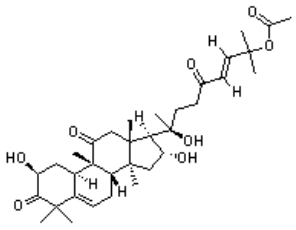
Gambar 2.5 Biosintesis isoprenoid menuju terbentuknya senyawa triterpenoid
Sumber: (Man, dkk., 2016)

3. Turunan Triterpenoid

a. Kukurbitasin B

Keluarga cucurbitacin dapat diklasifikasikan menjadi 12 jenis (curbitacin A hingga T), di mana cucurbitacin B, D, E, dan I adalah yang paling banyak dipelajari. Perbedaan utama di antara keduanya

mungkin terletak pada ada atau tidaknya ikatan rangkap antara C-1 dan C-2, serta jenis gugus yang terikat pada C-25 (hidroksil atau asetil). Kukurbitasin B memiliki ikatan tunggal C-1/C-2 dan gugus asetil pada C-25, yang dapat membedakannya dari cucurbitacin lainnya dan dapat memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik senyawa ini (Nie, 2024).



Gambar 2.6 Struktur senyawa Kukurbitasin B,
Sumber: (Nie, 2024)

Kukurbitasin B adalah senyawa triterpenoid tetrasiklik yang termasuk dalam keluarga cucurbitacin, yang secara struktural dapat diturunkan dari kerangka triterpenoid. Triterpenoid adalah metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada tumbuhan dan dapat diklasifikasikan menjadi triterpenoid pentasiklik (seperti asam oleanolik) dan triterpenoid tetrasiklik (seperti paclitaxel dan cucurbitacin) (Nie, dkk., 2024). Kukurbitasin B sendiri merupakan salah satu anggota keluarga cucurbitacin yang paling melimpah dan paling banyak dipelajari. Struktur dasarnya terdiri dari empat cincin (tetrasiklik) yang memiliki sifat triterpenoid yang khas, dengan adanya gugus fungsional tambahan, misalnya gugus hidroksil pada posisi C-2 dan C-16, dan gugus asetil pada C-25, yang dapat

berkontribusi pada aktivitas biologis dan toksisitasnya (Nei, dkk., 2024; Cai, dkk., 2024).

Kukurbitasin B, turunan triterpenoid, dapat menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis yang ampuh, termasuk antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, kardioprotektif, dan yang paling menonjol adalah aktivitas antikanker terhadap berbagai jenis sel kanker seperti kanker payudara, hati, paru-paru, usus besar, dan melanoma (Nie, dkk., 2024; Li, dkk., 2023). Mekanisme ini melibatkan aksi modulasi berbagai jalur pensinyalan intraseluler, seperti STAT3, JAK2/STAT3, PI3K/AKT, NF-ĸB, dan inflammasom NLRP3, yang mencerminkan kompleksitas dan multifungsi senyawa triterpenoid ini (Xue, dkk., 2021; Zhang, dkk., 2022).

Namun, kukurbitasin B juga memiliki toksisitas tinggi dan rentang terapeutik yang sempit, yang membatasi penggunaannya secara klinis. Oleh karena itu, Dapat dibagi menjadi upaya modifikasi struktural yang telah dilakukan untuk meningkatkan profil keamanan dan kemanjuran. Modifikasi kimia terutama dapat difokuskan pada gugus hidroksil pada C-2 dan C-16, serta gugus asetil pada C-25, untuk dapat menghasilkan turunan dengan aktivitas antitumor yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah (Shang, dkk., 2023; Ge, ddk., 2018). Terdapat beberapa turunan, seperti senyawa 21 dan 49, yang dapat menunjukkan indeks terapeutik (TI) yang lebih tinggi

daripada cucurbitacin B induknya, yang mengindikasikan potensi yang lebih besar untuk pengembangan obat (Nie, dkk., 2024).

Selain aplikasi medisnya, kukurbitasin B juga dapat dieksplorasi di bidang pertanian sebagai biopestisida potensial. Senyawa ini dapat menunjukkan, memiliki efek toksik pada hama serangga seperti kutu daun dan lalat buah dengan memengaruhi reseptor rasa (GR33a) dan dapat mengganggu biosintesis hormon eksidon, yang penting untuk perkembangan serangga (Rimal, dkk., 2020; Zou, dkk., 2018). Hal ini mungkin menunjukkan bagaimana triterpenoid seperti kukurbitacin tidak hanya penting dalam farmakologi manusia, tetapi juga dalam pengendalian hama yang berkelanjutan.

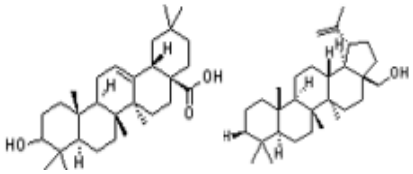
Berdasarkan efek antiproliferatif kukurbitasin B, dapat menjanjikan untuk pengobatan melanoma. Kukurbitasin B adalah senyawa yang menunjukkan potensi antiproliferatif terkuat pada nilai IC_{50}, kukurbitasin B memiliki aktivitas yang kuat pada sel SK-MEL-28 (IC_{50} = 0,36 μM), menunjukkan potensi yang lebih rendah pada sel A375 (IC_{50} = 1,54 μM). Dengan demikian, senyawa ini termasuk dalam kelompok triterpenoid yang paling menjanjikan untuk pengobatan melanoma, dengan urutan potensi umum sebagai berikut: Kukurbitasin B (Gambar 2.6) (Ahmed, dkk., 2018).

b. Asam Oleanolik

Asam oleanolik adalah senyawa triterpenoid pentasiklik tipe oleanolat yang banyak ditemukan di berbagai sumber tanaman, terutama dari *famili Oleaceae*. Asam oleanolik memiliki tiga posisi aktif yang memengaruhi aktivitas biologisnya, yaitu gugus hidroksil pada posisi C-3, gugus karboksil pada posisi C-28, dan ikatan rangkap antara C-12 dan C-13. Dalam uji sitotoksisitas terhadap sel melanoma, asam oleanolik menunjukkan aktivitas yang relatif lebih rendah dibandingkan betulin dan asam betulin, dengan nilai IC_{50} terhadap berbagai lini sel melanoma manusia berkisar antara 60 μM hingga 75 μM. Misalnya, Pada lini sel A375, asam oleanolik memiliki nilai IC_{50} sebesar 75 μM setelah inkubasi selama 48 jam, sedangkan pada lini sel A2058 nilai IC_{50} mencapai 60 μM. Meskipun aktivitasnya moderat, asam oleanolik tetap menarik perhatian karena efek pro-apoptotiknya pada sel melanoma, serta kemampuannya untuk menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan jalur pensinyalan tertentu seperti VEGF, MMP-2, dan MMP-9 (Stachnik, dkk., 2023).

Meningkatkan aktivitas asam oleanolik melalui modifikasi struktur kimia. Beberapa modifikasi yang telah berhasil meningkatkan aktivitas antimelanoma asam oleanolik meliputi: (1) penambahan gugus suksinil pada posisi C-3 dan gugus benzil pada posisi C-28 yang menghasilkan senyawa 3-O-suksinil-28-benzil oleanolat dengan

aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi daripada asam oleanolik asli; (2) Sintesis turunan asam oleanolik melalui neoglikosilasi yang menghasilkan senyawa MeON-glikosida dengan nilai IC_{50} terhadap sel A375 antara 6-9,7 μM, jauh lebih rendah daripada asam oleanolat asli dan 5-FU (28,5 μM); (3) konjugasi asam oleanolik dengan rhodamin B (RhodOA) yang menunjukkan efek sitotoksik selektif terhadap sel melanoma A375 pada konsentrasi 80-100 nM tanpa toksisitas signifikan terhadap sel HaCaT normal; dan (4) produksi turunan CDDO (2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-acid) dan CDDO-Me, yang merupakan turunan asam oleanolik paling ampuh dengan kemampuan menghambat produksi NO dan mengubah profil aktivasi makrofag terkait tumor. Selain itu, Jurnal ini juga menjelaskan bahwa bioavailabilitas asam oleanolik yang rendah karena kelarutan dalam air yang buruk dapat ditingkatkan melalui kompleksasi dengan siklodextrin (terutama HPβCD), yang telah terbukti meningkatkan aktivitas antiproliferatif asam oleanolat terhadap lini sel melanoma A375, SK-MEL-2, dan B164A5. (Bednarczyk, dkk., 2023).



Gambar 2.7 Sruktur asam oleanolik dan Betulin
Sumber: (Stachnik, dkk., 2023)

c. Betulin

Dari segi mekanisme farmakologis, betulin adalah senyawa triterpenoid pentasiklik yang dapat menekan pertumbuhan sel pada melanoma ganas. Betulin pertama kali diidentifikasi sebagai penghambat selektif sel melanoma manusia, yang mungkin menarik perhatian karena kemampuannya untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker tanpa merusak sel normal. Efek toksik spesifiknya pada melanoma memberikan dasar penting untuk pengembangannya sebagai agen terapeutik (Atas, dkk., 2020). Dalam menjalankan mekanisme utamanya, hal ini dapat mencakup peningkatan produksi *Spesies Oksigen Reaktif* (ROS) dengan potensi perubahan pada membran mitokondria, yang dapat memicu pelepasan sitokrom C dan mengaktifkan kaskade apoptosis yang dapat bergantung pada kaspase. Namun, aktivitas protein kinase terfosforilasi, misalnya P38 dan protein yang diaktifkan oleh stres, yang dapat berperan dalam jalur pensinyalan apoptosis, dapat diinduksi oleh betulin pada sel melanoma (Zhang, dkk., 2016).

Senyawa betulin dapat menghambat proses transisi epitel-mesenkim (EMT), yang merupakan langkah penting dalam invasi dan metastasis sel melanoma. Betulin telah terbukti mengganggu perubahan yang mungkin terkait dengan EMT pada sel melanoma invasif 32^{H}, sehingga menghambat agresivitas tumor. Lebih lanjut, pada konsentrasi yang lebih tinggi dari IC_{50} μM, BA dapat secara

signifikan mengurangi proliferasi sel 32^{H}. Penemuan ini menunjukkan bahwa betulin tidak hanya bersifat pro-apoptosis, tetapi juga memiliki kemampuan untuk mencegah penyebaran sel melanoma, yang dapat menjadi tantangan besar dalam pengobatan kanker kulit stadium lanjut (Gheorgheosu, dkk., 2021).

Bukti empiris yang mendukung efektivitas senyawa betulin terhadap melanoma telah didukung oleh sejumlah studi *in vitro*. Misalnya, penelitian Pisha dkk. melaporkan bahwa betulin dapat menginduksi apoptosis pada beberapa lini sel melanoma (MEL-1, 2, 3, dan 4) dengan nilai dosis-efek (ED50) berkisar antara 0,5 hingga 4,8 µg/ml. Namun, penelitian oleh Tan dkk. pada sel UISO-Mel-1 mengkonfirmasi bahwa apoptosis yang diinduksi betulin mungkin melibatkan ROS dan aktivitas MAPK. Sementara itu, dapat disimpulkan bahwa betulin dapat menawarkan mekanisme multitarget yang menjanjikan dalam terapi melanoma, baik melalui induksi apoptosis mitokondria, regulasi jalur kinase, atau penghambatan metastasis (Zalesińska, dkk., 2017).

d. Asam Ursolik

Asam ursolik (UA) adalah senyawa triterpenoid pentasiklik alami yang ditemukan di berbagai tanaman seperti kulit apel, daun *rosemary*, kemangi suci (tulsi), daun sirih, lemon balm, *bilberry, cranberry, thyme*, dan oregano. Asam ursolik memiliki berbagai

aktivitas farmakologis yang berpotensi besar untuk pengembangan terapi berbagai penyakit kronis (Arulnangai, dkk., 2025).

Dalam hal antikanker seperti anti-melanoma, asam ursolik bekerja melalui beberapa mekanisme sekaligus, yaitu menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram), menghentikan siklus sel kanker, menghambat metastasis dan migrasi sel kanker, menekan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru yang memberi makan tumor), dan memodulasi jalur pensinyalan penting seperti NF-κB, MAPK, PI3K/Akt, dan mTOR. Senyawa ini juga menunjukkan efek anti-obesitas dan anti-diabetes dengan menghambat diferensiasi preadiposit menjadi sel lemak, mengaktifkan enzim lipolitik untuk memecah lemak, meningkatkan metabolisme dan termogenesis, meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar glukosa darah, dan melindungi sel beta pankreas dari kerusakan. Dari perspektif kardiovaskular, asam ursolik bermanfaat untuk menurunkan kolesterol total, LDL, dan trigliserida sekaligus meningkatkan HDL, menghambat aterosklerosis, menurunkan tekanan darah melalui vasodilatasi, dan melindungi jaringan jantung dari cedera iskemik berkat sifat antioksidannya (Arulnangai, dkk., 2025).

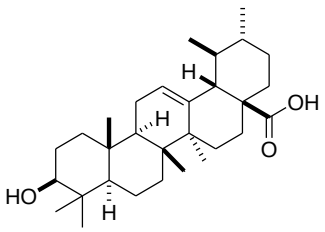
Asam ursolik memiliki efek neuroprotektif yang signifikan, di mana ia mampu mengurangi stres oksidatif dan neuroinflamasi, meningkatkan fungsi kognitif seperti memori dan pembelajaran dengan mendorong neurogenesis dan plastisitas sinaptik, melindungi

terhadap penyakit Alzheimer dengan mencegah akumulasi plak amiloid-β, mengurangi kecemasan dan stres melalui modulasi sumbu HPA, dan melindungi neuron dari eksitotoksisitas dan disfungsi mitokondria (Arulnangai, dkk., 2025).

Selain itu, asam ursolik memiliki efek hepatoprotektif dengan melindungi hati dari kerusakan yang disebabkan oleh racun seperti alkohol dan bahan kimia, mengurangi peroksidasi lipid, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti SOD dan katalase, serta memiliki efek anti-fibrotik yang menghambat perkembangan sirosis hati. Jurnal ini juga membahas penggunaan tradisional tanaman yang mengandung asam ursolik dalam pengobatan tradisional Ayurveda, Unani, Siddha, dan Eropa, serta bagaimana penelitian modern telah memvalidasi khasiat tersebut. Meskipun memiliki profil keamanan yang baik dengan toksisitas rendah dan tanpa iritasi kulit, tantangan utama dalam mengembangkan asam ursolik sebagai obat adalah bioavailabilitasnya yang rendah karena kelarutan dalam air yang buruk dan metabolisme yang cepat di hati dan saluran pencernaan (Arulnangai, dkk., 2025).

Oleh karena itu, berbagai strategi telah dikembangkan, seperti pembuatan nanopartikel, liposom, modifikasi kimia, dan sistem pengiriman obat inovatif lainnya. Penelitian ini juga menyoroti kebutuhan akan metode produksi berkelanjutan seperti fermentasi mikroba, rekayasa metabolik, dan Biologi sintetik untuk memenuhi

permintaan asam ursolik yang terus meningkat. Secara keseluruhan, penelitian ini menyimpulkan bahwa asam ursolik adalah senyawa alami yang sangat menjanjikan untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik untuk berbagai penyakit kronis, tetapi penelitian lebih lanjut, terutama uji klinis pada manusia, diperlukan untuk memvalidasi efektivitasnya (Arulnangai, dkk., 2025).



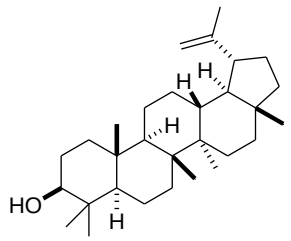
Gambar 2.8 Struktur asam ursolik
Sumber (Mahmoudi, dkk., 2019)

e. Lupeol

Lupeol merupakan bagian dari turunan triterpenoid yang telah di uji potensinya dalam menghambat viabilitas sel melanoma manusia, dan nilai IC_{50} (konsentrasi penghambat setengah maksimal) yang menjadikan indikator kuantitatif yang sangat penting. Lupeol dapat menunjukkan efek antiproliferatif yang sangat signifikan terhadap kedua jenis sel melanoma yang diuji, yaitu sel melanoma non-metastatik WM35 dan sel melanoma metastatik 451Lu. Dimana nilai IC_{50} untuk sel WM35 adalah 32 μM, sedangkan untuk sel 451Lu adalah 38μM (Schallreuter, dkk., 2018).

Nilai-nilai ini dapat menunjukkan bahwa lupeol memiliki ke efektifan dalam menghambat pertumbuhan sel-sel kanker tersebut, dengan sel metastatik 451Lu yang menunjukkan ketahanan yang sedikit lebih tinggi. Penelitian ini tidak hanya berhenti pada penentuan IC_{50}. Namun,

nilai IC_{50} tersebut sudah menjadi landasan untuk memilih rentan dosis 40-80 μM yang dapat digunakan dalam serangkaian eksperimen mekanistik lanjutan. Pada rentang dosis inilah, lupeol menjadi bukti untuk menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel pada fase G1-S. Yang patut di catat adalah selektivitas senyawa, memiliki kosentrasi yang sama, dimana lupeol hanya memberikan efek marginal terhadap viabilitas melanosit normal manusia (NHM). Dapat digaris bawahi bahwa lupeol dapat memiliki kemampuan selektif untuk membunuh sel melanoma yang agresif sekalipun, sementara relatif tidak membahayakann sel normal, sebuah properti yang sangat berharga dalam pengembangan agen kemoterapi atau kemopreventif (Saleem, dkk., 2020).



Gambar 2.8 Struktur lupeol
Sumber (Saleem, dkk., 2020).

4. Sifat Farmakologis

Sifat farmakologis senyawa triterpenoid tidak hanya terbatas pada aktivitas antikanker, tetapi juga dapat mencakup efek antioksidan, antivirus, antibakteri, antiinflamasi, dan kemampuannya untuk menghambat sintesis kolesterol. Berdasarkan aktivitas antikanker triterpenoid, yang merupakan fokus utama, senyawa ini mampu

menunjukkan mekanisme melalui induksi apoptosis dan penghambatan proliferasi sel kanker. Misalnya, ekstrak etanol bunga frangipani kuning (*Plumeria alba L*.) yang mungkin mengandung triterpenoid menunjukkan potensi sebagai kandidat antikanker (Arianta, dkk., 2022). Namun, ekstrak etanol dari spons laut Petrosia sp. menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker serviks HeLa dengan nilai IC_{50} sebesar 97,20 μg/mL (Bafadal, dkk., 2021). Ekstrak daun kesambi (Scheichera oleosa) diduga mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker (Hanifah, dkk., 2020), sedangkan teripang (Holothuria atra) yang dikenal kaya akan triterpenoid dan steroid berpotensi bertindak sebagai agen antikanker (Putram, dkk., 2017).

Sifat farmakologis yang memiliki sifat antioksidan. Beberapa jenis rumput laut cokelat yang telah diteliti mengandung triterpenoid yang berpotensi sebagai agen antikanker, yang diduga bekerja melalui mekanisme penangkapan radikal bebas (Diachanty, dkk., 2017). Selain itu, senyawa triterpenoid juga memiliki aktivitas antivirus dan antibakteri. Mekanisme yang diusulkan adalah kemampuannya untuk bereaksi dengan porin (protein transmembran) di membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat yang menyebabkan pemecahan purin. Aktivitas antiinflamasi yang bertindak sebagai penghambat sintesis kolesterol juga disebutkan sebagai bagian dari profil farmakologis kelompok senyawa ini (Hidayah, dkk., 2023).

5. Pemanfaatan Triterpenoid dalam terapi Anti-Melanoma

Senyawa triterpenoid mungkin menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai agen kemopreventif dan antikanker terhadap melanoma, salah satu jenis kanker kulit yang paling agresif (Mukherjee, dkk., 2019). Mekanisme antikanker triterpenoid pada melanoma terutama melalui induksi apoptosis (kematian sel terprogram) dan penghambatan proliferasi sel kanker. Misalnya, betulin, yang diekstrak dari kulit pohon birch, dapat secara selektif menginduksi apoptosis pada sel melanoma dengan mengaktifkan kaskade kaspase, tanpa membahayakan sel sehat. Di mana senyawa turunan asam betulinat, yaitu betulin, juga dapat menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang kuat terhadap berbagai lini sel melanoma, termasuk yang resisten terhadap kemoterapi konvensional (Pisha, dkk., 2018).

Selain itu, terdapat asam ursolik yang dapat ditemukan pada daun *rosemary* dan kulit apel yang dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel melanoma melalui mekanisme penghambatan jalur sinyal NF-ĸB dan STAT3 (Liu, dkk., 2018) yang dapat memainkan peran kunci dalam proses inflamasi dan perkembangan tumor. Senyawa triterpenoid lainnya, seperti asam oleanolik dan minyak zaitun, dapat menunjukkan efek anti-invasif dan anti-metastatik dengan menekan ekspresi matriks *metalloproteinase* (MMP), enzim yang dapat mendukung penyebaran sel kanker (Shanmugam, dkk., 2017).

Studi *in vivo* pada model hewan juga dapat mendukung temuan ini, di mana pemberian triterpenoid seperti asam boswellat dari kemenyan (*Boswellia serrata*) mampu mengurangi volume tumor melanoma dan menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru untuk sel kanker), (pasokan tumor). Kombinasi triterpenoid dengan kemoterapi seperti dacarbazine bahkan menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan sensitivitas sel melanoma terhadap pengobatan. Dengan profil toksisitas yang relatif rendah dan ketersediaan alami yang melimpah, triterpenoid ini menawarkan potensi sebagai agen terapi adjuvan atau kemopreventif inovatif dalam pengobatan melanoma (Park, dkk., 2018).

C. Analisis *Chemoinformatics*

1. Definisi

Chemoinformatics dapat didefinisikan sebagai bidang interdisipliner yang mengintegrasikan kimia, ilmu komputer, dan analisis data untuk memecahkan masalah kimia. Hal ini dapat ditekankan sebagai penerapan metode informatika untuk memecahkan masalah kimia, yang dapat berfungsi sebagai dasar untuk suatu. Bidang ini telah berkembang menjadi pilar utama dalam penelitian kimia modern, khususnya dalam menangani kompleksitas dan volume data kimia yang semakin meningkat di era digital (Chetry, dkk., 2025).

Secara fungsional, *chemoinformatics* dapat digambarkan sebagai cabang khusus teknologi informasi yang memanfaatkan komputer dan perangkat lunak untuk membantu pengumpulan, penyimpanan, analisis,

dan manipulasi berbagai bentuk kimia, spektrum, dan aktivitas biologis atau biokimia. Meskipun istilah *"chemoinformatics"* itu sendiri baru secara resmi diperkenalkan oleh Frank Brow pada akhir tahun 1990-an, akar konseptual bidang ini, seperti pemodelan *Quantitaive Structure Activity Relationship* (QSAR) dan basis data kimia, telah berkembang selama lebih dari empat dekade (Brown F, 2019).

Awalnya didorong oleh kebutuhan industri farmasi akan skrining berkecepatan tinggi, *chemoinformatics* kini telah berkembang ke berbagai disiplin ilmu material dan kimia lingkungan. *Chemoinformatics* semakin diperkaya dengan integritas teknologi mutakhir. Dapat ditekankan bahwa bidang ini sekarang sangat dipengaruhi oleh kemajuan dalam kecerdasan buatan (AI) dan pembelajaran mesin (ML), yang telah merevolusi kemampuan untuk memprediksi sifat molekuler dan merancang senyawa baru. Lebih lanjut, pertumbuhan basis data akses terbuka (seperti PubChem dan ChEMBL) dan adopsi analitik big data semakin memperkuat perannya dalam mendorong inovasi yang efisien dan berkelanjutan dalam penelitian kimia. Dengan demikian, *chemoinformatics* bukan lagi sekadar alat, tetapi juga telah bertransformasi menjadi disiplin ilmu yang dinamis dan sentral dalam mendorong penemuan dan pengembangan solusi kimia untuk tantangan global (Bajorath, 2024)

2. Tools dan Software dalam *Chemoinformatics*

Mengenai alat dan perangkat lunak dalam *chemoinformatics*, dapat fokus pada pendekatan inovatif untuk mengatasi tantangan dalam mengadopsi dan mengintegrasikan berbagai alat komputasi yang ada. Dapat ditekankan bahwa kemajuan *chemoinformatics* sangat bergantung pada ketersediaan perangkat lunak sumber terbuka yang andal, seperti RDKit, *Chemistry Development Kit* (CDK), Open Babel, Indigo, dan PIKAChU. Perangkat lunak ini dapat menyediakan rutinitas siap pakai untuk tugas-tugas umum dalam penanganan data kimia, seperti konversi format data, perhitungan deskriptor molekuler, dan pengeditan struktur, namun, adopsi perangkat ini dalam alur kerja atau pengembangan aplikasi menghadapi tantangan signifikan, termasuk kesulitan instalasi dan pengaturan yang tinggi, manajemen ketergantungan yang kompleks, manajemen versi perangkat lunak, dan persyaratan pemeliharaan berkelanjutan (Chandrasekhar, dkk., 2023).

Tantangan ini seringkali menjadi hambatan signifikan untuk memulai, terutama bagi peneliti muda dengan pengalaman pemrograman yang terbatas. Kami mengatasi tantangan ini dengan memperkenalkan *Chemoinformatics Microservice*, sebuah perangkat lunak yang menyediakan antarmuka berbasis REST API terpadu untuk mengakses berbagai fungsi dari beberapa toolkit *chemoinformatics* (RDKit, CDK, dan Open Babel) (Chandrasekhar, dkk., 2023). Layanan mikro ini hanya dapat mengintegrasikan fungsi-fungsi dasar, tetapi juga

dapat mengintegrasikan alat-alat yang lebih canggih seperti DECIMER untuk Pengenalan Struktur Kimia Optik (OCSR), STOUT untuk menerjemahkan SMILES ke nama UIPAC, untuk menghasilkan struktur dari rumus molekuler, dan Sugar Removal Utility (SRU) untuk mengidentifikasi dan menghilangkan gugus gula. Dibangun menggunakan FastAPI dan dikonfigurasi dengan Docker, solusi ini dirancang agar sangat skalabel, dapat diperluas, dan terintegrasi secara mulus dengan alur kerja dan aplikasi yang ada, baik di lingkungan akademis maupun industri (Sharma, dkk., 2023).

Dengan pendekatan *microservice* ini, para peneliti dengan sedikit atau tanpa latar belakang pemrograman dapat dengan mudah melakukan tugas-tugas *chemoinformatics* sehari-hari melalui panggilan API, tanpa kesulitan menginstal atau mengelola lingkungan perangkat lunak yang kompleks. *Microservice Chemoinformatics* bertindak sebagai pusat yang menyatukan akses ke berbagai alat dan perangkat *chemoinformatics,* sehingga menurunkan hambatan masuk dan mendorong aksesibilitas serta reproduksibilitas penelitian yang lebih besar dalam komunitas ilmiah (Chandrasekhar, dkk., 2023).

D. *Molecular Docking*

1. Definisi

Penambatan molekuler (*molecular docking*) adalah pendekatan komputasional yang digunakan untuk memprediksi orientasi optimal antara molekul kecil (ligan) dan target biologis (biasanya protein)

untuk membentuk kompleks yang stabil. Definisi ini menekankan tujuan utama metode penambatan: untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan kandidat obat dengan menilai afinitas pengikatan dan konformasi ligan ke situs aktif protein target. Proses ini melibatkan dua komponen utama: algoritma pencarian untuk mengeksplorasi berbagai kemungkinan orientasi ligan di dalam situs aktif protein, dan fungsi penilaian untuk mengevaluasi stabilitas setiap interaksi. (Fang, dkk., 2024).

Penambatan molekuler dapat digambarkan sebagai teknik penemuan obat melalui pemodelan komputasional dari struktur tiga dimensi kompleks ikatan antara dua molekul. Tujuannya adalah untuk memperoleh informasi tentang orientasi ikatan, konformasi molekuler, dan perkiraan energi bebas. Kompleks yang stabil ditandai dengan energi bebas yang rendah (Syahputra, 2018; Dnyandev dkk., 2021). Dengan demikian, penambatan molekuler diakui sebagai alat yang berharga dalam desain obat berbantuan komputer karena kemampuannya untuk memprediksi interaksi molekuler dengan akurasi tinggi, cepat, dan dengan biaya rendah (Syahputra, 2018).

2. Analisis dalam *Molecular Docking*

Analisis penambatan molekuler memainkan peran penting dalam memvalidasi potensi ekstrak daun Bambusa stenostachya sebagai agen anti-melanoma. Setelah diidentifikasi melalui analisis

LC-MS dan farmakologi jaringan, tujuh senyawa bioaktif, termasuk asam kuinik, isovitexin, dan naringin-7-rhamnoglucoside, diuji. Interaksinya dengan empat protein kunci yang terlibat dalam patogenesis melanoma, yaitu PIM1, MEK1, CDK2, dan PDK1 (Darilag et al., 2025). Keempat target ini dapat dipilih berdasarkan keterbatasannya pada jalur pensinyalan kritis seperti MAPK, PI3K-Akt, dan regulasi siklus sel, yang dapat mengalami disregulasi pada melanoma. Metode penambatan ensemble diterapkan untuk menghasilkan 50 konformasi berbeda untuk setiap protein guna mensimulasikan dinamika dan fleksibilitasnya dalam kondisi fisiologis. Penambatan dilakukan menggunakan AutoDock Vina melalui platform Galaxy Europe, dengan dua obat kemoterapi standar, dacarbazine dan doxorubicin, sebagai kontrol (Liu, dkk., 2025).

Hasil docking akan menunjukkan bahwa naringin-7-rhamnoglucoside secara konsisten memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap semua protein target, dengan nilai energi bebas (ΔG) sebesar -6,30 kcal/mol untuk PDK1, -6,07 kcal/mol untuk MEK1, -5,92 kcal/mol untuk PIM1, dan -5,26 kcal/mol untuk CDK2. Nilai-nilai ini lebih baik dibandingkan dengan kontrol, misalnya. Doxorubicin memiliki afinitas tertinggi sebesar -5,94 kkal/mol dengan PDK1, sedangkan dacarbazine hanya mencapai -4,26 kkal/mol. Interaksi antara naringin-7-rhamnoglucoside dan

protein target terutama didorong oleh gaya van der Waals, yang memiliki ikatan hidrogen konvensional, Doxorubicin memiliki afinitas tertinggi sebesar -5,94 kkal/mol terhadap PDK1, sedangkan dacarbazine hanya mencapai -4,26 kkal/mol. Interaksi antara naringin-7-rhamnoglucoside dan protein target terutama didorong oleh gaya van der Waals, yang meliputi ikatan hidrogen konvensional (Darilag, dkk., 2025).

Namun, meskipun naringin-7-rhamnoglucoside memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan tidak memenuhi kriteria Lipinski, afinitasnya yang tinggi dan asal alaminya menjadikannya kandidat yang layak untuk pengembangan lebih lanjut, misalnya melalui modifikasi kimia atau sistem pengiriman obat nano. Temuan ini mendukung potensi *B. stenostachya* sebagai sumber senyawa antikanker komplementer, khususnya untuk melanoma, dan memerlukan validasi lebih lanjut secara *in vivo* dan *in vitro* (Darilag, dkk., 2025).

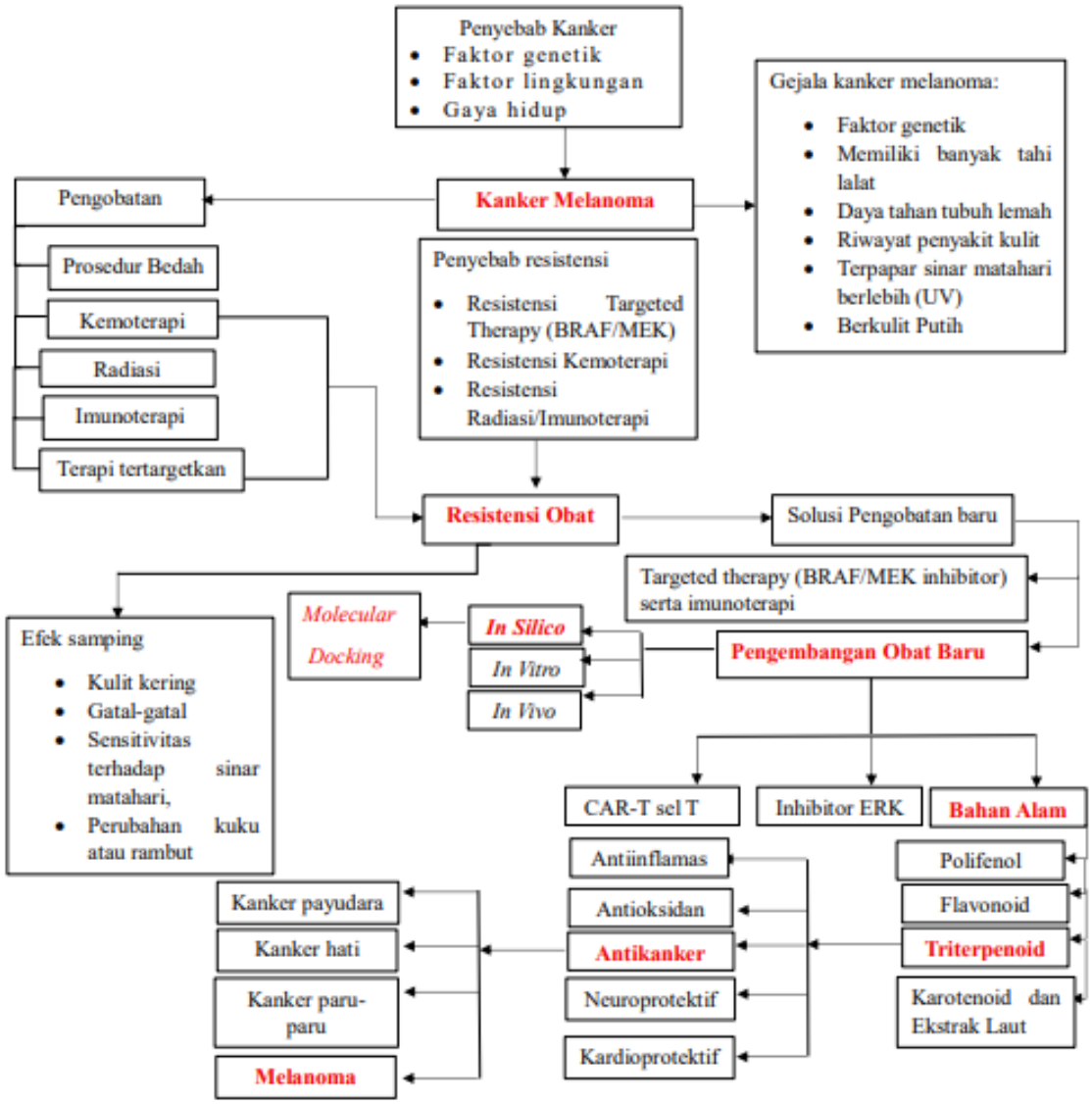
E. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan studi pendahuluan dan tinjauan literatur, yang diajuhkan hipotesis bahwa:

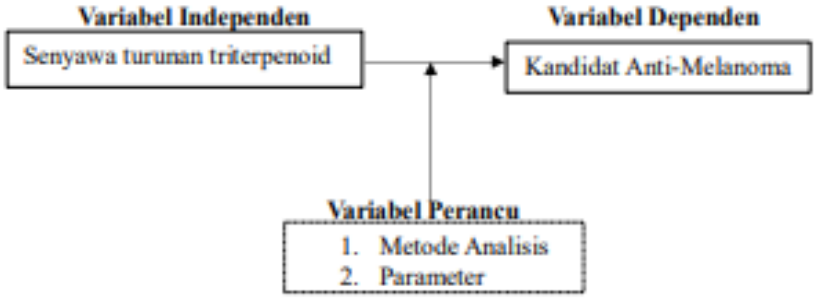
1. Senyawa turunan triterpenoid memiliki potensi sebagai agen anti-melanoma melalui inhibisi target protein kunci dalam patogenesis sel melanoma (BRAF, mTOR, BCL-2).
2. Senyawa betulin dan kukurbitasin B menunjukkan mekanisme

inhibisi yang berbeda terhadap target protein BRAF, mTOR, dan BCL-2 berdasarkan analisis *molecular docking.*

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



keterangan :

Variabel Independen
Variabel Dependen
Variabel perancu

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah studi komputasional (*in silico)* yang mengintegrasikan pendekatan *chemoinformatics* (analisis *lipin's ki rule of five* dan *molecular docking*) untuk skrining senyawa triterpenoid potensial sebagai kandidat obat anti-melanoma.

B. Waktu dan Tempat

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Mei – Juli 2026 di Laboratorium Multimedia Universitas Megarezky Makassar.

C. Populasi dan Sampel

a. Adapun populasi pada penelitian ini yaitu senyawa triterpenoid.

b. Sampel yang digunakan pada penelitian yaitu senyawa betulin ($C_{30}H_{50}O_2$), kukurbitasin B ($C_{32}H_{46}O_8$), asam oleanolik ($C_{30}H_{48}O_{3)}$, asam ursolik ($C_{30}H_{48}O_{3),}$ dan lupeol ($C_{30}H_{50}O$) Protein target: BRAF, mTOR, dan BCL-2, ligan natif, dan ligan kontrol Erlotinib.

D. Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi

1. Kriteria Inklusi

a. Senyawa turunan triterpenoid yang memiliki aktivitas anti-melanoma.

b. Memiliki data aktivitas sel kanker melanoma eksperimental (IC_{50} atau EC_{50}).

2. **Kriteria Ekslusi**

   a. Senyawa yang bukan turunan triterpenoid.

   b. Data aktivitas biologis suatu senyawa tidak spesifik terhadap sel melanoma

E. Alat dan Bahan

1. Alat

Adapun alat yang digunakan adalah laptop axioo slimbook hype 10 dengan Ram 8 GB, Intel Celeron Processor N4020. Pengujian *in silico* menggunakan *software* dan *webserver* yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Protein Data Bank (PDB) dapat diakses pada laman (https://www.wwpdb.org/) untuk mendapatkan struktur 3D protein target.

b. Pubchem dapat diakses pada laman (https://.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) untuk memperoleh struktur 3D senyawa aktif atau ligan.

c. ChEMBL dapat diakses pada laman (https://www.ebi.ac.uk/chembl/.) untuk memperoleh informasi mengenai sifat kimia, data bioaktivitas dan target molekul.

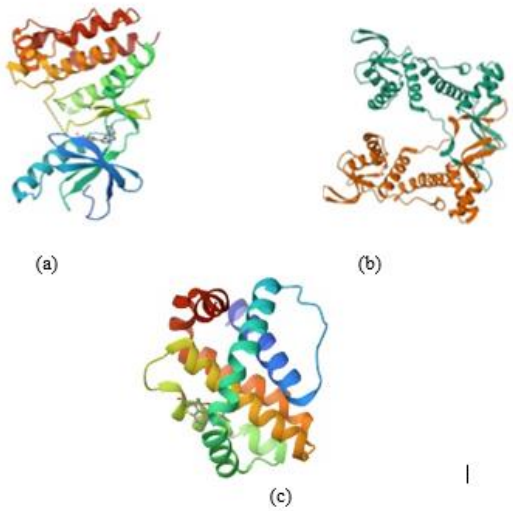
Adapun *software* yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. PyRX dapat diunduh pada website website (http://Pyrx.sourceforge.Io/) untuk melakukan penambatan molekul untuk *docking*.
b. PyMOL dapat diunduh pada website (http://pymol.org) digunakan preparasi struktur 3D protein.
c. Biovia Discoveri Studio Visualizer dapat diunduh pada website (https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer download) untuk visualisasi hasil pemodelan molekuler seperti docking.
d. ChemDraw adalah *software* yang digunakan untuk menggambar, menvisualisasikan, dan menganalisis struktur molekul serta reaksi kimia secara akurat.
e. Chimera adalah software yang digunakan untuk memisahkan satu model struktur makromolekul menjadi beberapa sub-model terpisah

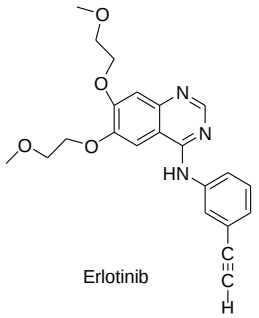
2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini : makromolekul yaitu BRAF (ID PDB 3OG7), mTOR (ID PDB 7PED), dan BCL-2 (ID PDB 4HW3) (Gambar 3.1), ligan kontrol erlotinib ($C_{22}H_{23}N_3O_4$) (Gambar 3.2), ligan natif (Gambar 3.3), dan ligan uji yaitu senyawa betulin ($C_{30}H_{50}O_2$), kukurbitasin B ($C_{32}H_{46}O_8$),

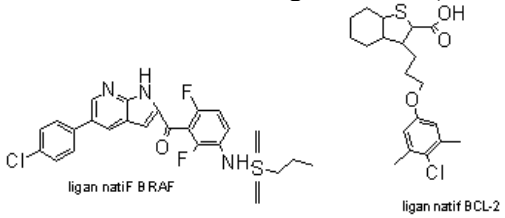
asam oleanolik ($C_{30}H_{48}O_3$), asam ursolik ($C_{30}H_{48}O_3$), dan lupeol ($C_{30}H_{50}O$) (Gambar 3.4)



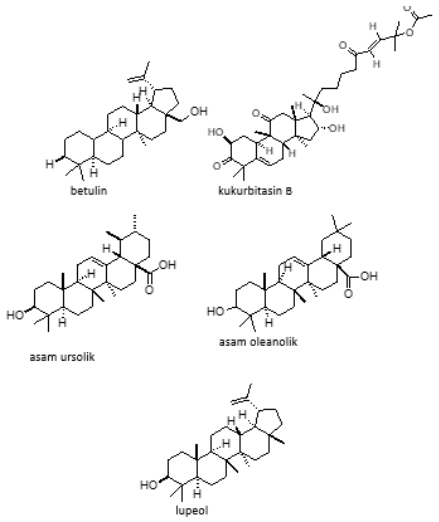
Gambar 3.1 Struktur 3D makromolekul *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF (a)), mechanistic target of rapamycin (mTOR (b)), dan B-cell lymphoma 2 (BCL-2 (c))
Sumber: (Darilag, dkk., 2025).



Gambar 3.2 Struktur 2D ligan kontrol (erlotinib)



Gambar 3.3 Struktur 2D ligan natif



Gambar 3.4 Struktur 2D ligan uji

F. Prosedur Penelitian

Penelitian dimulai dengan studi literatur dan pengumpulan data. Pada tahap ini, pencarian dan seleksi literatur dilakukan menggunakan kata kunci terkait "triterpenoid", "melanoma", dan "*anti cancer activity*" pada basis data ilmiah seperti Pubmed, *Science Direct dan Google Scholar. Data* yang dikumpulkan meliputi struktur kimia (dalam format smiles atau sdf) dan data aktivitas biologis kuantitatif (misalnya IC_{50}) dari senyawa-senyawa turunan triterpenoid yang telah dilaporkan.

1. Analisis menggunakan *Lipinski's Rule of Five*

Siapkan *Canonical smile* ligan uji yaitu betulin, kukurbitasin B, asam oleanolik, asam ursolik, dan lupeol, dalam format *Smiles*. Buka *webserver* SwissADME yang dapat diakses pada laman (http://www.swissadme.ch), masukan *Canonical smile*-nya yang disalin sebelumnya pada kolom yang tersedia di SwissADME lalu klik "*Run*".

Untuk membandingkan parameter-parameter misalnya kemampuan penyerapan (absorpsi), distribusi dalam tubuh, potensi metabolisme.

2. Analisis *Molecular Docking*

a. Preparasi Protein

Tahap awal dari preparasi protein adalah mengunduh struktur 3D pada database Protein Data Bank yang dapat diakses pada laman (https://www.wwpdb.org/). Protein target yang digunakan adalah BRAF, mTOR, BCL-2. Selanjutnya buka aplikasi PyMOL dengan cara klik file pilih open kemudian masukan file protein yang telah diunduh sebelumnya dalam format pdb. Setelah struktur 3D tampil dilayar, klik menu A kemudian pilih remove water. Kemudian simpan struktur protein dengan mengklik file dan pilih save molecular.

b. Preparasi Ligan

Preparasi ligan dimulai dengan mengunduh struktur 3D dari database PubChem yang dapat diakses pada laman (https://.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Preparasi ligan dilakukan pada software PyRx dengan melakukan minimasi energi untuk mendapatkan konformasi paling stabil. Pada software PyRx klik menu vina wizard pilih start, kemudian pilih insert new item pilih file struktur 3D ligan uji dan ligan kontrol dalam bentuk . sdf. Untuk melakukan minimasi energi, maka klik kanan pada bagian bawah title kemudian pilih minimize all. Kemudian file disimpan dengan cara klik kanan, pilih save as. File disimpan dalam bentuk .pdb.

c. Analisis *Molecular Docking*

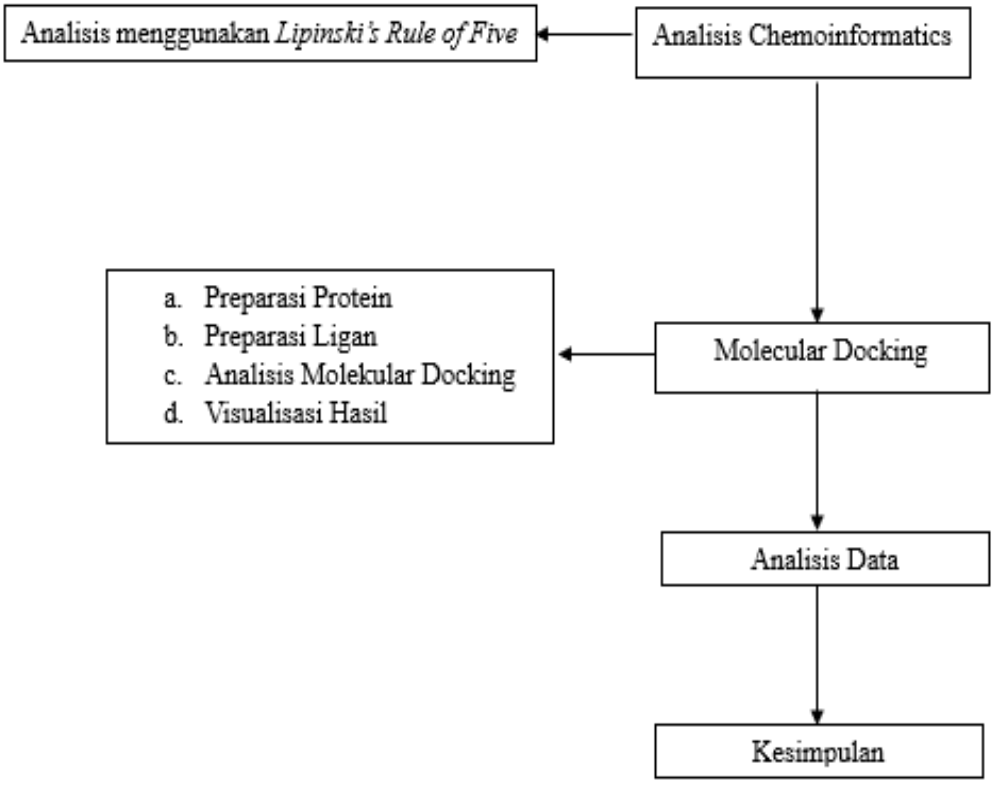
Buka *software* PyRx yang telah diinstal sebelumnya. Kemudian klik *Vina Wizard* kemudian masukkan ligan yang sudah di minimize. Lalu klik *add macromolecule* kemudian masukan protein target yang telah di *remove water*. Setelah itu klik ligan protein targer secara bersamaan kemudian pilih forward. Kemudian *klik maximize* lalu pilih *Run Vina*. Setelah itu tunggu beberapa menit setelah di *Run Vina* serta tunggu hingga 100%. Lalu klik kanan ligan yang telah di minimize serta protein target yang telah di *Remove water* secara bersamaan, kemudian Save as PDB. Kemudian masuk lagi ke *software* PyMOL lalu klik open kemudian pilih file yang telah di save as PDB. Kemudian klik (A) *all preset* lalu pilih ligan sites kemudian pilih *cartoon*. Lalu klik file pilih save moleculer. Setelah itu masuk ke webserver Protein Plus, kemudian klik Choose file lalu klik Ok. Kemudian klik *PoseView*. Selanjutnya klik Setings ligan, gambar ligan yang ada di samping geser ke kolom Seting ligans lalu klik Calculate.

d. Visualisasi Hasil

Buka *software* PyRx yang telah diinstal sebelumnya. Kemudian klik *Vina Wizard* kemudian masukkan ligan yang sudah di *minimize*. Lalu klik *add macromolecule* kemudian masukan protein target yang telah di *remove water*. Setelah itu klik ligan protein targer secara bersamaan kemudian pilih forward. Kemudian *klik maximize* lalu pilih *Run Vina*. Setelah itu tunggu beberapa menit setelah di *Run*

Vina serta tunggu hingga 100%. Lalu klik kanan ligan yang telah di minimize serta protein target yang telah di *Remove water* secara bersamaan, kemudian Save as PDB. Kemudian masuk lagi ke *software* PyMOL lalu klik open kemudian pilih file yang telah di save as PDB. Kemudian klik (A) all preset lalu pilih ligan sites kemudian pilih cartoon. Lalu klik file pilih save moleculer. Setelah itu masuk ke webserver Protein Plus, kemudian klik Choose file lalu klik Ok. Kemudian klik PoseView. Selanjutnya klik Setings ligan, gambar ligan yang ada di samping geser ke kolom Seting ligans lalu klik Calculate.

G. Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pengamatan

1. Analisis Lipinski's Rule of Five

Profil *Lipinski's Rule of Five* dianalisis untuk lima senyawa terbaik berdasarkan nilai IC_{50}

Tabel 4.1 Analisis *Lipinski's Rule of Five*

No	Senyawa	Rumus Kimia	Berat Molekul (g/Mol)	Log P	H-Bond Donor (<5)	H-Bond Acceptor	TPSA (20-130 A^0)
1	Betulin	$C_{30}H_{50}O_2$	442.72	7.00	2	2	40.46
2	Kukurbitasin B	$C_{32}H_{46}O_8$	558.70	3.50	3	8	138.20
3	Asam Oleanolik	$C_{30}H_{48}O_3$	456.70	7.23	2	3	57.53
4	Asam Ursolik	$C_{30}H_{48}O_3$	456.70	5.82	2	3	57.53
5	Lupeol	$C_{30}H_{50}O$	426.70	7.91	1	1	20.23

2. Analisis *Molecular Docking*

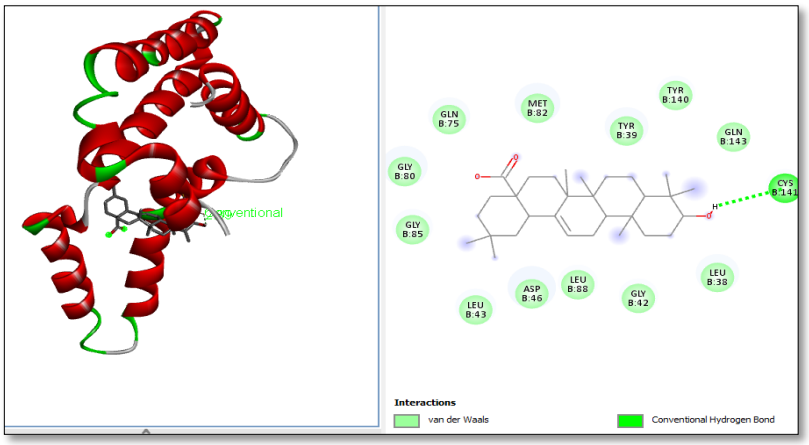
Penambatan molekuler dilakukan terhadap tiga reseptor target : BCL-2, BRAF dan mTOR.

Tabel 4.2 Ringkasan *Binding Affinity* Terbaik per Reseptor

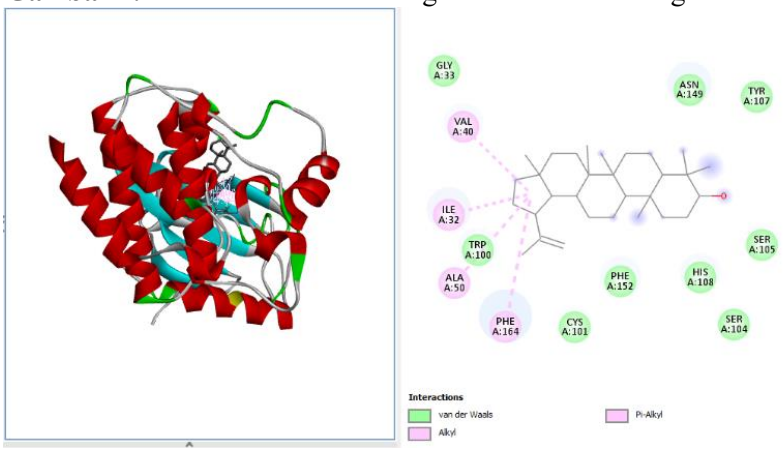
Reseptor	Ligan dengan *Binding Affinity* Terbaik	*Binding Affinity* (KCal/mol)
BCL-2	Asam Oleanolik	-8,2
BRAF	Lupeol	-8,9
M-TOR	Lupeol	-8,1

Tabel 4.4 Perbandingan dengan Ligan Natif dan Kontrol

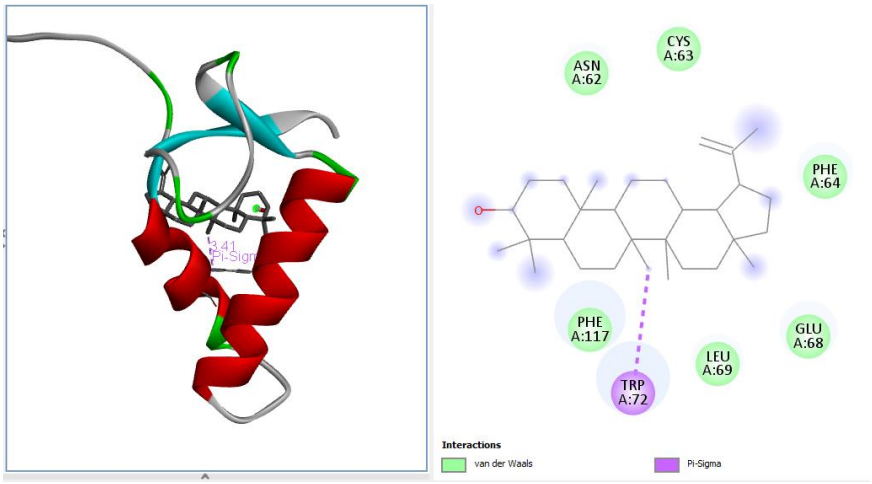
Reseptor	Ligan Natif (Kcal/mol)	Ligan Terbaik (Kcal/mol)	Kontrol Erlotinib (Kcal/mol)
BCL-2	-7,2	-8,2	-6,0
BRAF	-10,4	-8,9	-8,8
mTOR	-	-8,1	-6,2



Gambar 4.1 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan BCL-2



Gambar 4.2 Interaksi hasil docking lupeol dengan BRAF



Gambar 4.3 Interaksi hasil docking lupeol dengan mTOR

B. Pembahasan

1. Analisis Menggunakan Lipinski Rule of Five

Tujuan utama penerapan aturan lipinski dalam penelitian penemuan obat adalah untuk melakukan skrining awal (*primary screening*) guna mengidentifikasi senyawa kandidat yang memiliki potensi masalah farmakokinetik sejak tahap awal pengembangan. Hal ini sangat penting mengingat sekitar 50% kegagalan pengembangan obat yang tidak menguntungkan (Nguyen dkk., 2026).

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 4.2, parameter pertama yang dianalisis adalah nilai Log P (*partition coefficient),* yaitu parameter yang menggambarkan tingkat lipofilisitas suatu senyawa atau kecenderungan senyawa untuk larut dalam fase lipid dibandingkan fase air. Menurut *Lipinski's Rule of Five*, kandidat obat

oral yang baik umumnya memiliki nilai Log P ≤ 5 agar mampu menunjukkan kelarutan dan absorpsi yang optimal di dalam tubuh.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa betulin, asam oleanolik, asam ursolik, dan lupeol memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen yang memenuhi kriteria Lipinski. Namun, keempat senyawa tersebut memiliki nilai Log P yang melebihi batas yang direkomendasikan, yaitu masing-masing sebesar 7,00; 7,23; 5,82; dan 7,91. Nilai Log P yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat lipofilik yang berlebihan sehingga berpotensi menyebabkan kelarutan air yang rendah, penurunan absorpsi oral, peningkatan pengikatan terhadap protein plasma, serta akumulasi pada jaringan lemak yang dapat meningkatkan risiko toksisitas jangka panjang (Sahu dkk., 2025). Sebaliknya, kukurbitasin B memiliki nilai Log P sebesar 3,50 yang masih berada dalam rentang yang direkomendasikan sehingga diperkirakan memiliki keseimbangan yang lebih baik antara sifat hidrofilik dan lipofilik.

Parameter kedua yang dianalisis adalah berat molekul, dimana batas ideal menurut aturan lipinski adalah < 500 g/mol. Kelima senyawa uji, kecuali kukurbitasin B (558,70 g/mol), memiliki berat molekul di atas 500 g/mol. betulin (442,72 g/mol), asam oleanolik (456,70 g/mol), asam ursolik (456,70 g/mol), dan lupeol (426.70 g/mol) semuanya memenuhi kriteria ini. Berat molekul yang terlalu

tinggi (>500) dapat menghambat absorbsi oral karena molekul besar sulit melewati membran sel secara pasif (Dai S, dkk.,2023).

Parameter ketiga adalah *H-Bond Donor* dan *H-Bond Acceptor*. Aturan Lipinski menetapkan bahwa jumlah donor ikatan hidrogen yang ideal adalah < 5, sedangkan akseptor ikatan hidrogen idealnya < 10. Pada Tabel 4.2, semua senyawa memiliki jumlah donor antara 2-3 dan akseptor antara 2-8, sehingga semuanya memenuhi kriteria ini. Namun, Kukurbitasin B memiliki jumlah akseptor tertinggi sebanyak 8 yang mendekati batas maksimal, mengindikasikan senyawa ini cukup polar. Nilai donor dan akseptor yang terlalu tinggi akan meningkatkan hidrofilisitas senyawa, yang pada gilirannya dapat menghambat penetrasi membran sel (Nie W, dkk., 2024).

Parameter keempat adalah TPSA (*Topological Polar Surface Area),* yang mengukur luas permukaan polar suatu molekul dan berkorelasi dengan kemampuan penetrasi membran serta absorbsi oral. Rentang TPSA ideal untuk absorbsi oral yang baik adalah antara 20-140 Å². Pada Tabel 4.2, betulin (40,46 Å²), asam oleanolik (57,53 Å²), asam ursolik (57,53 Å²), dan lupeol (20.23 Å²) semuanya berada dalam rentang ideal (Dai S, dkk.,2023).

Kukurbitasin B memiliki nilai TPSA sebesar 138,20 Å² yang masih dalam batas toleransi <140 Å² meskipun mendekati batas atas. Nilai TPSA yang mendekati batas atas mengindikasikan bahwa meskipun Log P kukurbitasin B tergolong ideal (3,50), senyawa ini

mungkin masih mengalami sedikit kesulitan dalam penetrasi membran karena polaritas permukaannya yang cukup tinggi. Hal ini disebabkan oleh banyaknya gugus oksigen (8 akseptor ikatan hidrogen) pada struktur kukurbitasin B (Dai S, dkk.,2023).

Secara keseluruhan, hasil analisis *Lipinski's Rule of Five* pada Tabel 4.2 menunjukkan bahwa tidak ada satu pun senyawa yang sempurna di semua parameter. Asam oleanolik dan asam ursolik unggul dalam hal profil keamanan dan memenuhi sebagian besar parameter farmakokinetik, tetapi memiliki kelemahan pada Log P yang terlalu tinggi (7,23 dan 5,82) yang dapat menyebabkan kelarutan air buruk. Sebaliknya, Kukurbitasin B memiliki Log P yang ideal (3,50) dan potensi antikanker tertinggi (IC_{50} 0,015 μM), tetapi memiliki kelemahan pada TPSA yang mendekati batas atas (138,20 $Å^2$).

Dengan demikian, strategi pengembangan obat selanjutnya dapat mempertimbangkan optimasi struktur pada kukurbitasin B untuk menurunkan toksisitasnya, atau menggunakan asam oleanolik/ursolik sebagai kandidat utama dengan mempertimbangkan keseimbangan antara afinitas *docking* yang tinggi dan profil keamanannya yang unggul, meskipun perlu upaya untuk meningkatkan kelarutan airnya (misalnya melalui pembentukan *prodrug* atau formulasi khusus).

2. Analisis *Molecular Docking*

Evaluasi potensi antikanker dari kelima senyawa triterpenoid juga dilakukan melalui pendekatan *molecular docking* terhadap tiga protein target yang berperan penting dalam perkembangan melanoma, yaitu BCL-2, BRAF, dan mTOR. Parameter pertama adalah *binding affinity* atau energi bebas ikatan, yaitu besarnya energi yang dilepaskan (nilai negatif) ketika suatu ligan berikatan dengan protein target, yang dinyatakan dalam satuan kcal/mol. Berdasarkan literatur, nilai *binding affinity* dikategorikan sebagai sangat kuat jika -9,0 kcal/mol, kuat jika antara -7,0 hingga -9,0 kcal/mol, sedang jika antara -5,0 hingga -7,0 kcal/mol, dan lemah jika > -5,0 kcal/mol.

Parameter kedua adalah RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang mengukur tingkat kemiripan posisi antara konformasi ligan hasil docking dengan posisi ligan kontrol, di mana nilai RMSD yang kurang dari 2,0 Å menunjukkan bahwa protokol *docking* yang digunakan valid.

a. Reseptor BCL-2

Berdasarkan hasil penambatan molekuler pada reseptor BCL-2 yang terdapat pada Tabel 4.3, kelima senyawa uji menunjukkan afinitas pengikatan yang bervariasi. Urutan kekuatan afinitas dari yang terkuat hingga terlemah adalah asam oleanolik (-8,2 kcal/mol), asam ursolik (-7,8 kcal/mol), kukurbitasin B (-7,3 kcal/mol), lupeol (-7,2 kcal/mol), dan betulin (-7,0 kcal/mol). Seluruh senyawa uji berada dalam kategori kuat karena memiliki nilai *binding affinity* antara -7,0 hingga -9,0

kcal/mol. Menariknya, semua senyawa uji memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan ligan kontrol erlotinib yang hanya menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -6,0 kcal/mol.

Asam oleanolik -8,2 kcal/mol dan asam ursolik -7,8 kcal/mol menunjukkan nilai afinitas yang melampaui ligan natif BCL-2 yang memiliki nilai *binding affinity* sebesar -7,2 kcal/mol. Protein BCL-2 (B-cell lymphoma 2) adalah protein anti-apoptosis yang berfungsi sebagai regulator kunci dari jalur kematian sel intrinsik, dan ekspresi berlebihannya sering ditemukan pada berbagai kanker termasuk melanoma, yang menyebabkan peningkatan resistensi terhadap kemoterapi (Gulati dkk., 2023).

Analisis interaksi molekuler pada Tabel 4.3 mengungkapkan bahwa afinitas tinggi asam oleanolik (-8,2 kcal/mol) terutama didukung oleh pembentukan ikatan hidrogen konvensional dengan residu kunci Gln B:75 dan Tyr B:39, serta interaksi van der Waals dengan residu Asp B:46, Gly B:42, Leu B:38, Leu B:88, Leu B:43, Gly B:85, Gly B:80, Met B:82, Tyr B:140, dan Gln B:143. Residu-residu ini diketahui memainkan peran penting dalam menjaga stabilitas kompleks protein-ligan di situs aktif BCL-2.

Sementara itu, asam ursolik (-7,8 kcal/mol) membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan residu Asp B:79 dan Asp B:46, serta interaksi van der Waals dengan residu Val B:76, Gln B:75, Gly B:42, Tyr B:39, Met B:82, Leu B:43, Leu B:88, Gly B:85, dan Gly B:80.

Kukurbitasin B (-7,3 kcal/mol) berinteraksi melalui ikatan hidrogen konvensional dengan residu Arg B:45, Glu B:48, Ser B:95, dan Gln B:99, serta interaksi van der Waals dengan residu Pro B:25, Glu B:24, Gly B:21, Ile B:40, Phe B:17, Thr B:92, Phe B:96, Met B:44, Leu B:43, dan Lys B:47.

Lupeol (-7,2 kcal/mol) dan betulin (-7,0 kcal/mol) terutama berinteraksi melalui ikatan van der Waals dengan berbagai residu tanpa ikatan hidrogen konvensional. Temuan ini menunjukkan bahwa pembentukan ikatan hidrogen dengan residu-residu kunci seperti Gln, Tyr, Asp, dan Arg berkontribusi signifikan terhadap peningkatan stabilitas kompleks dan afinitas pengikatan senyawa terhadap BCL-2.

Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa senyawa golongan triterpenoid, terutama asam oleanolik dan asam ursolik, memiliki potensi inhibisi yang kuat terhadap protein anti-apoptosis BCL-2, dengan asam oleanolik menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi yang melampaui obat pembanding *Venetoclax* (Bahadar dkk., 2024; Srinivas dkk., 2025). Temuan dalam penelitian ini sejalan dengan berbagai studi *in silico* sebelumnya yang menegaskan potensi senyawa triterpenoid sebagai inhibitor BCL-2 yang menjanjikan untuk pengembangan terapi antikanker lebih lanjut.

b. Reseptor BRAF

Pada reseptor BRAF (Tabel 4.4), hasil yang paling menonjol adalah lupeol yang menunjukkan afinitas pengikatan sebesar -8,9

kcal/mol, diikuti oleh betulin dan asam ursolik yang masing-masing memiliki nilai *binding affinity* -8,2 kcal/mol, kemudian kukurbitasin B (-7,8 kcal/mol), dan asam oleanolik (-7,7 kcal/mol). Keempat senyawa pertama (lupeol, betulin, asam ursolik, kukurbitasin B), sementara asam oleanolik juga termasuk kuat dengan nilai -7,7 kcal/mol. Kelima senyawa uji ini menunjukkan nilai afinitas yang lebih baik dibandingkan ligan kontrol erlotinib yang memiliki *binding affinity* sebesar -8,8 kcal/mol, namun masih lebih rendah dibandingkan ligan natif BRAF asli yang menunjukkan nilai -10,4 kcal/mol.

Nilai afinitas lupeol (-8,9 kcal/mol) yang mendekati ligan natif dan melampaui erlotinib menunjukkan potensi inhibisi yang sangat kuat. Protein BRAF merupakan komponen kunci dalam jalur pensinyalan MAPK/ERK yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Sekitar 40-60% kasus melanoma ganas membawa mutasi BRAF V600E, yang menyebabkan hiperaktivasi konstitutif jalur MAPK sehingga mendorong proliferasi sel yang tidak terkontrol (Gulati, dkk., 2023).

Analisis interaksi molekuler pada Tabel 4.4 mengungkapkan bahwa afinitas tertinggi lupeol (-8,9 kcal/mol) didukung oleh interaksi van der Waals, ikatan alkil, dan Pi-Alkyl dengan residu-residu kunci seperti Gly A:33, Val A:40, Ile A:32, Trp A:100, Ala A:50, Phe A:164, Cys A:101, Phe A:152, His A:108, Ser A:104, Ser A:105, Tyr A:107, dan Asn A:149.

Betulin (-8,2 kcal/mol) berinteraksi melalui ikatan alkil dan Pi-Alkyl dengan residu Thr A:168, Gly A:33, Asn A:149, Tyr A:107, Ser A:105, His A:108, Ser A:104, Phe A:152, Cys A:101, Ala A:50, Ile A:32, Phe A:164, Trp A:100, Val A:40, serta interaksi van der Waals. Asam ursolik (-8,2 kcal/mol) membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan residu His A:108, Asn A:149, dan Ser A:105, serta interaksi van der Waals dengan residu Phe A:152, Cys A:101, Ala A:50, Trp A:100, Val A:40, Gly A:33, Thr A:168, Phe A:164, Ile A:32, Tyr A:107, dan Ala A:112.

Kukurbitasin B (-7,8 kcal/mol) menunjukkan interaksi van der Waals yang luas dengan residu Phe A:164, Ser A:105, Ser A:104, Gly A:103, Glu A:102, Lys A:42, Gln A:30, Asn A:149, Trp A:100, Ile A:32, Phe A:152, Cys A:101, Val A:40, dan Ala A:50, namun juga menunjukkan interaksi unfavorable donor-donor yang dapat sedikit menurunkan stabilitas kompleks. Asam oleanolik (-7,7 kcal/mol) berinteraksi dengan residu His A:108, Phe A:164, Ile A:32, Ala A:50, Trp A:100, Val A:40, Gly A:33, Thr A:168, Phe A:152, Asn A:149, Tyr A:107, Ser A:105, dan Ala A:112. Interaksi hidrofobik yang luas ini, terutama pada lupeol, menjelaskan mengapa senyawa tersebut memiliki afinitas yang sangat baik terhadap BRAF, sehingga berpotensi menghambat sinyal proliferasi sel kanker melanoma secara efektif.

Penelitian terdahulu secara konsisten melaporkan bahwa senyawa golongan triterpenoid menunjukkan potensi inhibisi yang kuat

terhadap protein kinase BRAF, yang merupakan komponen kunci dalam jalur pensinyalan MAPK/ERK dengan mutasi BRAF V600E ditemukan pada 50-90% kasus melanoma (Gulati dkk., 2023; Aguilera-Durán dkk., 2024). Aguilera-Durán dkk. (2024) melaporkan bahwa asam ursolik membentuk interaksi ikatan hidrogen dan hidrofobik van der Waals serta π-stacking dengan residu kunci I463, Q530, C532, dan F583 pada BRAF, dengan nilai ΔG yang sebanding dengan inhibitor selektif dabrafenib (-63,31 kcal/mol vs -63,32 kcal/mol). Penelitian oleh Aguilera-Durán dkk. (2024) juga menunjukkan bahwa lupeol memiliki nilai ΔG yang lebih baik (-62,43 kcal/mol) dibandingkan vemurafenib-OMe dan dabrafenib terhadap BRAF V600E.

Studi lain oleh Essa dkk. (2022) melaporkan bahwa senyawa aktif dari Euphorbia mauritanica memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap sel melanoma B16-BL6 yang dirasionalisasikan melalui *molecular docking* pada situs aktif BRAF V600E. Temuan dalam penelitian ini sejalan dengan berbagai studi *in silico* sebelumnya yang menegaskan potensi senyawa triterpenoid sebagai inhibitor BRAF yang menjanjikan untuk pengembangan terapi antikanker melanoma lebih lanjut

c. Reseptor mTOR

Pada reseptor mTOR (Tabel 4.5), lupeol kembali menunjukkan afinitas tertinggi di antara kelima senyawa uji dengan nilai *binding affinity* sebesar -8,1 kcal/mol, betulin (-7,8 kcal/mol),

asam ursolik (-7,3 kcal/mol), asam oleanolik (-7,2 kcal/mol), dan kukurbitasin B (-6,7 kcal/mol) yang termasuk dalam kategori sedang. Semua senyawa uji menunjukkan nilai afinitas yang lebih baik dibandingkan ligan kontrol erlotinib yang memiliki *binding affinity* sebesar -6,2 kcal/mol.

Lupeol pada reseptor mTOR semakin memperkuat potensinya sebagai senyawa antikanker multitarget. Protein mTOR (*mammalian target of rapamycin*) berfungsi sebagai regulator sentral pertumbuhan sel, metabolisme energi, dan sintesis protein melalui dua kompleks yang berbeda, yaitu mTORC1 dan mTORC2. Aktivasi mTOR yang berlebihan, seringkali melalui jalur PI3K/AKT, terlibat dalam perkembangan berbagai kanker termasuk melanoma (Gulati dkk., 2023). Dengan nilai *binding affinity* sebesar -8,1 kcal/mol, lupeol menunjukkan potensi inhibisi yang kuat terhadap mTOR, yang berarti senyawa ini berpotensi menekan pertumbuhan dan proliferasi sel kanker melanoma secara signifikan melalui penghambatan jalur pensinyalan PI3K/Akt/mTOR.

Analisis interaksi molekuler pada Tabel 4.5 mengungkapkan bahwa afinitas lupeol (-8,1 kcal/mol) didukung oleh interaksi van der Waals, Pi-Sigma, dan ikatan hidrogen karbon dengan residu-residu kunci di situs aktif mTOR, meliputi Asn A:62, Cys A:63, Phe A:64, Glu A:68, Leu A:69, Trp A:72, dan Phe A:117. Betulin (-7,8 kcal/mol) berinteraksi melalui van der Waals dan Pi-Sigma dengan residu Asn

A:62, Cys A:63, Phe A:64, Val A:65, Glu A:68, Leu A:69, Trp A:72, dan Phe A:117. Asam ursolik (-7,3 kcal/mol) berinteraksi dengan residu Ile A:97, Phe A:117, Phe A:64, Asn A:62, Cys A:63, Trp A:72, Leu A:69, dan Leu A:92 melalui van der Waals dan Pi-Sigma.

Asam oleanolik (-7,2 kcal/mol) menunjukkan interaksi van der Waals, ikatan hidrogen karbon, dan Pi-Sigma dengan residu Phe A:64, Cys A:63, Val A:65, Glu A:68, Trp A:72, Leu A:69, dan Phe A:117. Kukurbitasin B (-6,7 kcal/mol) berinteraksi dengan residu Phe D:117, Asp D:120, Lys D:119, Asp B:52, Arg D:118, Arg D:116, Pro A:61, dan Asn A:62 melalui van der Waals dan ikatan hidrogen konvensional, namun juga menunjukkan interaksi unfavorable acceptor-acceptor yang dapat mengurangi stabilitas kompleks.

Residu-residu seperti Asn A:62, Cys A:63, Phe A:64, Leu A:69, dan Trp A:72 terletak di kantung pengikat ATP mTOR, sehingga inhibisi terjadi melalui mekanisme kompetitif dengan ATP. Stabilitas interaksi ini sangat penting karena inhibisi mTOR dapat menekan pertumbuhan dan proliferasi sel kanker melanoma secara signifikan. Dengan demikian, hasil *molecular docking* pada ketiga reseptor secara keseluruhan memberikan bukti *in silico* yang kuat bahwa senyawa triterpenoid, terutama lupeol dan asam oleanolik, memiliki potensi sebagai inhibitor terhadap protein-protein target yang berperan sentral dalam perkembangan melanoma.

3. Hubungan antara Metode

analisis *Lipinski's Rule of Five* menunjukkan pelanggaran terhadap aturan Lipinski pada parameter berat molekul (558,70 g/mol > 500) dan memiliki nilai TPSA yang mendekati batas atas (138,20 Å²). Selain itu, afinitas docking kukurbitasin B tergolong moderat yaitu -7,3 kcal/mol pada reseptor BCL-2, -7,8 kcal/mol pada BRAF, dan -6,7 kcal/mol pada mTOR. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang melaporkan bahwa meskipun kukurbitasin B memiliki potensi multitarget yang kuat, senyawa ini masih memiliki keterbatasan dalam hal profil keamanan dan farmakokinetik (Mi dkk., 2025; Dai dkk., 2023).

Dalam analisis *Lipinski's Rule of Five* memenuhi sebagian besar parameter aturan Lipinski kecuali nilai log P yang terlalu tinggi (7,23). Menariknya, asam oleanolik memiliki afinitas pengikatan tertinggi di antara kelima senyawa pada reseptor BCL-2 (-8,2 kcal/mol) dan afinitas yang kuat pada BRAF (-7,7 kcal/mol) serta mTOR (-7,2 kcal/mol).

Keunggulan asam oleanolik dalam hal afinitas pengikatan juga dikonfirmasi oleh penelitian lain yang melaporkan bahwa turunan triterpenoid, termasuk asam oleanolik, memiliki kemampuan untuk berinteraksi secara stabil dengan berbagai protein target melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang luas (Srinivas dkk., 2025).

Lupeol menunjukkan profil yang menarik karena memiliki afinitas docking tertinggi pada reseptor BRAF (-8,9 kcal/mol) dan mTOR (-8,1 kcal/mol), analisis *Lipinski's Rule of Five* memiliki nilai log P yang sangat tinggi (7,91) yang melampaui batas aturan Lipinski.

Temuan ini mengindikasikan bahwa afinitas pengikatan yang kuat terhadap protein target tidak secara otomatis menjamin potensi biologis yang tinggi dalam sel hidup, karena faktor-faktor farmakokinetik seperti kelarutan, permeabilitas, dan metabolisme juga berperan penting dalam menentukan aktivitas nyata suatu senyawa. Betulin dan asam ursolik berada pada posisi intermediat, di mana keduanya menunjukkan potensi QSAR sedang hingga tinggi (betulin IC_{50} 15,61 μM, asam ursolik 75 μM), afinitas docking yang kuat pada ketiga reseptor (antara -7,0 hingga -8,2 kcal/mol), namun memiliki nilai log P yang melebihi batas aturan Lipinski (betulin 7,00; asam ursolik 5,82).

Dengan demikian, kandidat obat yang ideal tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan satu parameter, tetapi membutuhkan pendekatan integratif yang mempertimbangkan keseimbangan antara potensi (IC_{50} rendah), afinitas pengikatan yang kuat, dan *Lipinski's Rule of Five* yang aman serta menguntungkan. Pada penelitian ini, asam oleanolik muncul sebagai kandidat yang paling seimbang karena memiliki afinitas penambatan yang unggul pada BCL-2 (-8,2 kcal/mol), dan meskipun memiliki log P yang tinggi, kelemahan ini dapat diatasi

melalui strategi formulasi seperti pembentukan prodrug atau enkapsulasi dalam nanopartikel.

Sementara itu, kukurbitasin B membutuhkan optimasi struktural lebih lanjut untuk mengatasi masalah berat molekul, sedangkan lupeol memerlukan modifikasi untuk menurunkan nilai log P yang ekstrim. Pendekatan integratif seperti ini sejalan dengan rekomendasi para ahli bahwa dalam penemuan obat berbasis senyawa alami, diperlukan evaluasi multidimensional yang menggabungkan parameter *Lipinski's Rule of Five,* dan *molecular docking* untuk mendapatkan penilaian yang komprehensif sebelum melanjutkan ke uji laboratorium (Prodea dkk.,2025;Banjare,dkk.,2024).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai skrining senyawa turunan triterpenoid sebagai kandidat antikanker melanoma melalui pendekatan *chemoinformatics* (*Lipinski's Rule of Five*, dan *molecular docking*), disimpulkan bahwa:

1. Hubungan *Analisis Lipinski's Rule of Five* menunjukkan bahwa empat dari lima senyawa turunan triterpenoid, yaitu betulin, lupeol, asam oleanolik, dan asam ursolik, memenuhi kriteria drug-likeness sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral. Sementara itu, kukurbitasin B memiliki pelanggaran terhadap parameter Lipinski sehingga diperkirakan memiliki keterbatasan dari aspek farmakokinetik meskipun tetap menunjukkan aktivitas biologis yang tinggi.
2. Hubungan analisis *molecular docking* terhadap lima senyawa turunan triterpenoid pada protein target BRAF, mTOR, dan BCL-2 menunjukkan bahwa setiap senyawa memiliki kemampuan berinteraksi dengan reseptor target. Asam oleanolik memberikan afinitas pengikatan terbaik terhadap reseptor BCL-2 dengan nilai *binding affinity* −8,2 kcal/mol, sedangkan lupeol menunjukkan afinitas pengikatan terbaik terhadap reseptor BRAF sebesar −8,9 kcal/mol dan mTOR sebesar −8,1 kcal/mol, sehingga keduanya merupakan kandidat yang paling menjanjikan berdasarkan hasil *molecular docking*.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan agar penelitian selanjutnya melakukan validasi secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap senyawa asam oleanolik dan lupeol untuk mengonfirmasi potensi antikanker melanoma yang telah diprediksi melalui pendekatan *in silico*.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullahi Bello Umar, Adamu Uzairul, Gideon Adamu Shallangwa, Sani Uba., 2020. Perancangan Agen anti-melanoma potensial terhadap lini sel SK-MEL-5 menggunakan pemodelan QSAR dan metode docking molekuler. SN Ilmu Terapan (2020) 2:815/ https://doi.org/10.1007/s42452-020-2620-8.

Akinrinade, O., & Du, C. (2025). Skin cancer detection using deep machine learning techniques.Intelligence-BasedMedicine,11,100191. https://doi.org/10.1016/j.ibmed.2024.10019

A.V.Myagchilov, 2023. Triterpenoid of Inflorescences of Synurus deltoide (Asteraceae) from Primorskiii Krai. Doklady Biological Sciences.

American Cancer Society. Treating Melanoma Skin Cancer; American Cancer Society: Atlanta, GA, USA, 2024.

Amin, S., Wihdatunnisa, I., Aisyah, R., & Kurniawan, Y. S. (2024). Potensi Senyawa Triterpenoid sebagai Antikanker melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia,* 4(1), 41-51. doi:10.35912/jimi.v4i1.4565.

Anup Basnet Chetry, and Keisuke Ohto. From molecules to data: the emerging impact of chemoinformatics in chemistry. o Journal of Cheminformatics https://doi.org/10.1186/s13321-025-00978-6.

Andria Agusta,2017. Diversitas Jalur Biosintesis Senyawa Terpena Pad A Makhluk Hidup Seb Agai Target Obat Anttinfektif [Diversity Of The Terpene Biosynthetic Pathways In Living Organisms As Antiinfective Drug Targets. Tinjauan Ulang (Review). Volume 8, Nomor 2, Agustus 2017.

Al-Sanea MM, Ali Khan MS, Abdelazem AZ, Lee SH, Mok PL, Gamal M, Shaker ME, Afzal M, Youssif BG, Omar NN (2018). Sintesis dan aktivitas antiproliferatif in vitro dari senyawa baru berbasis peranca 1-fenil-3-(4-(piridin-3-il)fenil) urea. Molekul 23(2):297.

Arianta, I. P. A., Fatimawali, F., & Datu, O. (2022). Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Bunga Kamboja Kuning (Plumeria alba L.) dengan Menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Pharmacon, 11(4).

Azevedo, N. F. F., dkk. (2025). Molecular docking analysis of triterpenoids as mTOR inhibitors for cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*. Tersedia di: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology

Adams RC, Rashidieh B. Bisakah komputer memahami kompleksitas kanker untuk menyembuhkannya? Menggunakan teknologi kecerdasan buatan dalam pemodelan kanker dan penemuan obat. Math Biosci Eng. 2020;17(6):6515-6530.

Amdad Hossain Roky, Mohammed Murshedul Islam, Abu Mohammed Fuad Ahasan, Md Saqline Mostaq, Md Zihad Mahmud, Mohammad Nurul Amin, Md Ashiq Mahmud. (2025), Overview of skin cancer types and prevalence rates across continents. *Cancer Pathogenesis and*

Therapy journal homepage: www.journals.elsevier.com/cancer-pathogenesis-and-therapy

Aiswarya Sreekumar Usha Devi, Gowda Vikas, Nair Hariprasad Haritha, Vijayasteltar Belsamma Liju, Anwar Shabna, Mundanattu Swetha, Tennyson Prakash Rayginia, Chenicheri Kizhakkeveettil Keerthana, Lekshmi Raghu Nath, Mullan Vellandy Reshma, Sankar Sundaram, Nikhil Ponnoor Anto, Ravi Shankar Lankalapalli, Ruby John Anto, Smitha Vadakkeveettil Bava. Cucurbitacin B, Purified and Characterized From the Rhizome of *Corallocarpus epigaeus* Exhibits Anti-Melanoma Potential, Front Oncol 2022 Jun 8;12:903832. doi: 10.3389/fonc.2022.903832

Alcazar Jackson J, Ignacio Sánchez, Cristian Merino, Bruno Monasterio, Gaspar Sajuria, Diego Miranda, Felipe Díaz and Paola R. Campodónico. A Simple Machine Learning-Based Quantitative Structure–Activity Relationship Model for Predicting pIC50 Inhibition Values of FLT3 Tyrosine Kinase. *Pharmaceuticals* 2025, 18, 96

Atyim Elisabeta, Laura Atyim, Marius Mioc, Alexandra Mioc, Codruta Soica, Dan Radu Gheorghe, Roxana Negrea-Ghiulai, and Nicoleta Anamaria Pascalau. Structure-Based Computational Evaluation of Betulinic Acid-Derived Hybrids as Potential Bcl-2/Bcl-XL Modulators, *Processes* 2026, *14*(11), 1707; https://doi.org/10.3390/pr14111707 - 25 May 2026 Viewed by 244

Azevedo Nunes Fernanda Francisca, Francisca Joseli Freitas de Sousa, Jonatas Martins Negreiro, Jaqueline Vieira Carletti, Maria Conceicao Ferraira Oliveira, and Geancarlo Zanatta. InSilicoIdentificationofChiralBiflavonoidsasDualPI3Kα/mTOR Inhibitors CiteThis:ACSOmega2025,10,44344−44355

Aiswarya, S. U. D., Vikas, G., Haritha, N. H., Liju, V. B., Shabna, A., Swetha, M., Rayginia, T. P., Keerthana, C. K., Nath, L. R., Reshma, M. V., Sundaram, S., Anto, N. P., Lankalapalli, R. S., Anto, R. J., & Bava, S. V. (2022). Cucurbitacin B, Purified and Characterized From the Rhizome of Corallocarpus epigaeus Exhibits Anti-Melanoma Potential. *Frontiers in Oncology*, *12*, 903832. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.903832

Aguilera-Durán, G., et al. (2024). "Ursolic acid interaction with transcription factors BRAF, V600E, and V600K: a computational approach towards new potential melanoma treatments." *Journal of Molecular Modeling*, 30(11), 373. Tersedia di: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39387972/ atau https://link.springer.com/article/10.1007/s00894-024-06165-y (Open Access)

Bociort, F.; Macasoi, I.G. Marcovici, I.; Motoc, A.; Grosu, C.; Pinzaru, I.; Petean, C.; Avram, S.; Dehelean, C.A. Investigation of Lupeol as Anti-Melanoma Agent: An In Vitro-In Ovo Perspective. Curr. Oncol. 2021, 28, 5054–5066. [CrossRef]

Bafadal, M., Mutiara, WO, Malaka, MH, Fristiohady, A., Yodha, AW, Sadarun, B., & Sahidin, S. (2021). Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Petrosia Sp. In Vitro Melawan Sel Kanker Hela. Jurnal Farmasi Sains dan Praktis , 7 (3), 282-288.

Brey Freddie, BSc, MSc, PhD, Jacques Ferlay, ME; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD, Rebecca L. Siegel, MPH, Lindsey A. Torre, MSPH, Ahmedin Jemal, PhD, DVM. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimatesof Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancersin 185 Countries

Bębenek, E., Chrobak, E., Marciniec, K., Kadela-Tomanek, M., Tyrnda, J., Wietrzyk, J., & Boryczka, S. Biological Activity and In Silico Study of 3-Modified Derivatives of Betulin and Betulinic Aldehyde. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(6), 1372 https://doi.org/10.3390/ijms20061372

Bine Xue, Zhuqiu Song, Jie Cai, Zhonghui Ma, Jiuxiang Huang, Yuling Li, Gang Yao. (2023) Phylogenetic analysis and temporal diversification of the tribe Alsineae (Caryophyllaceae) with the description of three new genera, *Hesperostellaria*, *Reniostellaria* and *Torreyostellaria, Front. Plant Sci., 21 June 2023 Sec. Plant Systematics and Evolution Volume 14* https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1127443

Burns D., George J., Aucoin D., Bower J., Burrell S., Gilbert R., Bower N. Patogenesis dan Manajemen Klinis Melanoma Kulit: Tinjauan Berbasis Bukti. J. Med. Imaging Radiat. Sci. 2019;50:460–469.e1. doi: 10.1016/j.jmir.2019.05.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

Bednarczyk-Cwynar, B., Leskow, A., Szczuka, I., Zaprutko, L., & Diakowska, D. (2023). The Effect of Oleanolic Acid and Its Four New Semisynthetic Derivatives on Human MeWo and A375 Melanoma Cell Lines. Pharmaceuticals, 16(5), 746. https://doi.org/10.3390/ph16050746

Banjare Lomash, Anjali Murmu, Nilesh Kumar Pandey, Balaji Wamanroa Matore, Purusottam Banjare, Arijit Bhattacharya, Shovanlal Gayen, Jagadish Singh, Partha Pratim Roy. First report on exploration of structural features of natural compounds (NPACT database) for anti-breast cancer activity (MCF-7): QSAR-based virtual screening, molecular docking, ADMET, MD simulation, and DFT studies. In Silico Pharmacology (2024) 12:92 https://doi.org/10.1007/s40203-024-00266-5

Carbone C, Martins-Gomes C, Pepe V, Silva A, Musumeci T, Pug-lisi G, Furneri P, Souto E (2018) Penggunaan kembali itraconazole menjadi manfaat pengobatan kanker kulit: strategi nanoenkapsulasi gabungan azole-DDAB. Colloids Surf B 167:337-344.

Cai, Y; Fang, X.; He, C.; Li, P.; Xiao, F.; Wang, Y.; Chen, M. Cucurbitacins: A Systematic Review of the Phytochemistry and Anticancer Activity. Am. J. Chin. Med. 2015, 43, 1331–1350. [CrossRef] [PubMed]

Cirenkajis, H., Lauss, M., Ekedahl, H., Torngren, T., Kvist, A., Saal, L.H., Olsson, H., Staaf, J., Carneiro, A., Ingvar, C., Harbst, K., Hayward, NK, Jonsson, G., 2017. Melanoma kelahiran NF1 membedakan tumor klinis dan berbahaya. karakteristik biologis Mol. Oncol. 11 (4), 438–451. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12050. Epub 24 Maret 2017. PMID: 28267273; PMCID: PMC5527484.

Chandrasekhar, V., Sharma, N., Schaub, J., Steinbeck, C., & Rajan, K. (2023). Cheminformatics Microservice: unifying access to open cheminformatics toolkits. *Journal of Cheminformatics*, 15(98), 1-11. https://doi.org/10.1186/s13321-023-00762-4

Croteau R, Kutchan TM and Lewis NG 2016. Natural Products (Secondary Metabolites), in Biochemistry & Molecular Biology of Plants, B Buchanan, W Gruissem, R Jones, Eds., American Society of Plant Physiologists, h. 1250-1318.

C. Yap, Xue, Y. Chen, Aplikasi mesin vektor pendukung untuk *in silico* prediksi substrat dan inhibitor enzim sitokrom p450, Curr. Top.Med. Kimia 6 (15) (2006) 1593-1607

Cipto H, Suriadiredja AS. Tumor kulit. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisi ketujuh. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016.h.262-276.

Chrobak, E.; Jastrz ˛ebska, M.; B ˛ebenek, E.; Kadela-Tomanek, M.; Marciniec, K.; Latocha, M.; Wrzalik, R.; Kusz, J.; Boryczka, S. Molecular Structure, In Vitro Anticancer Study and Molecular Docking of New Phosphate Derivatives of Betulin. Molecules 2021, 26, 737. [CrossRef].

Croce M. Carlo, Stephen W. G. Tait, Ana J. Garcia-Saez, Andreas Villunger, Anthony Letai, Harriet S. Walter, Martin J. S. Dyer, Douglas R. Green, Yufang Shi, Gerry Melino. What does BCL-2 do? From new molecular insights to the clinical implications. *Cell Death & Differentiation* volume 33, pages673–693 (2026)

Chandra, R. (2021). Tatalaksana melanoma maligna kutaneus. Cermin Dunia Kedokteran,8(2),94-99. https://cdkjournal.com/index.php/cdk/article/view/94

Chirico, N., & Gramatica, P. (2018). Real external predictivity of QSAR models: How to evaluate it? *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(9), 2320-2335.

Dr ˛ag-Zalesi ´nska, M.; Dr ˛ag, M.; Por˛eba, M.; Borska, S.; Kulbacka, J.; Saczko, J. Anticancer Properties of Ester Derivatives of Betulin in Human Metastatic Melanoma Cells (Me-45). Cancer Cell Int. 2017, 17, 4. [CrossRef] [PubMed]

Chanvorachote Pithi, Chatchai Chaotham, Zin Zin Ei, Preedakorn Chunhacha. Targeting mTOR Signaling in Cancer: The Promise of Natural Product-derived Inhibitors. Anticancer Res 2026 Feb;46(2):553-568 doi: 10.21873/anticanres.17969

Chen Zhouchun, Qingshan Yang, Mengyu Fan, Tianran Chai, Yang Liu, Xue Xia, Muhammad Ismail, Meng Zheng. mTOR-siRNA-conjugated

and Gboxin-loaded micelles for mitochondrial dysfunction-driven synergistic glioblastoma therapy. Biomaterials Volume 328, May 2026, 123902 https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123902

Daoui Ossama, Noureddine Mazoir, Mohamed Bakhouch, Mohammed Salah, Ahmed Benhanrref, Azucena Gonzalez-Coloma, Souad Elkhattabi, Mohamed El Yazidi, Samir Chtita. 3D-QSAR, ADME-Tox, and molecular docking of semisynthetic triterpene derivatives as antibacterial and insecticide agents, tructural Chemistry (2022) 33:1063–1084 https://doi.org/10.1007/s11224-022-01912-

Dhanda, A., Singh, H., Singh, J., & Singh, S. (2021). PaDEL-Descriptor: A Software to Calculate Molecular Descriptors and Fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, 42(16), 1150-1161.

Diachanty, S., & Nurjanah, A. A. (2017). Aktivitas antioksidan berbagai jenis rumput laut cokelat dari perairan Kepulauan Seribu. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia, 20(2), 305- 318.

Dewi Saputri, Nurzahra Adelia Putri, Muhlisa, (2023). Studi Anatomi Trikoma Daun pada Famili Cucurbitaceae Anatomy Study of Leaf Trichomes in the Cucurbitaceae Family. Prosiding Seminar Nasional Biologi FMIPA UNM ISBN: 2963-2137 Inovasi Sains dan Pembelajarannya: Tantangan dan Peluang Makassar, 23 Oktober 2023

Dorina Gheorgheosu, Michaela Jung, Bilge Ören, Tobias Schmid, Cristina Dehelean, Danina Muntean, Bernhard Brüne, (2021). Betulinic acid suppresses NGAL-induced epithelial-to-mesenchymal transition in melanoma. Biol Chem Jun;394(6):773-81. doi: 10.1515/hsz-2021-0106.

Dongge Yin, Hongyue Chen, Shuting Lin, Yufei Sun, Xiaohong Jing, Rongrong Chang, Yang Feng, Xiaoxv Dong, Changhai Qu, Jian Ni, Xingbin Yin, Recent Advances in the Application of Cucurbitacin B as an Anticancer Agent *Int. J. Mol. Sci.* 2025, *26*(16), 8003; https://doi.org/10.3390/ijms26168003.

Dai, S (2023). Cucurbitacin B: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics. *Pharmacological Research*, 187, 106587. [PubMed - Abstrak gratis, akses melalui NIH

Encinar Jose Antonio, Chen Yang, Raquel Fernandez-Gines, Yun Tang, admetSAR 3.0-derived chemical navigability rules from DrugBank-approved drugs, applied to a commercially available 2 million compound library for early drug discovery. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-9798539/v1 This work is licensed under a CC BY 4.0 License Version 1 posted 25 May, 2026

Fang, Liguang, Gao, Dandan, Wang, Tong, Zhao, Haijun, Zhang, Yanan, & Wang, Shijun. (2024). From nature to clinic: Quercetin's role in breast cancer immunomodulation. Frontiers in Immunology, 15, 1483459. doi:https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.148345.

Feyisayo O. Adepoju, Kingsley C. Duru, Erguang Li, Elena G. Kovaleva and Mikhail V. Tsurkan. Pharmacological Potential of Betulin as a Multitarget Compound. Biomolecules 2023, 13, 1105. https://doi.org/10.3390/biom13071105

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L dan Pineros M. 2020. *Bservatorium Kanker Global: Cancer Today.*

Franziska van Zijl, Georg Krupitza, Wolfgang Mikulits, (2018). Tahapan awal metastasis: Invasi sel dan transmigrasi endotel Penelitian Mutasi/Ulasan dalam Penelitian Mutasi. Beranda jurnal: www.elsevier.com/locate/reviewsmr Alamat komunitas: www.elsevier.com/locate/mutres

Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421. Tersedia di (Open Access): https://www.mdpi.com/1420-3049/20/7/13384

Frank Brown, (2019). Editorial opinion: chemoinformatics - a ten year update Curr Opin Drug Discov Devel 2019 May;8(3):298-302.

Gen Maxxine C. Darilag, Hsuan-Chieh Liu, Cheng-Yang Hsieh, Lemmuel L. Tayo, Nicholas Dale D. Talubo, Shu-Ching Yang, Ching-Hui Chang, Ying-Pin Huang, Shih-Chi Lee, Yung-Chuan Liu, and Po-Wei Tsai. Uncovering Anti-Melanoma Mechanisms of Bambusa stenostachya Leaf Compounds via Network Pharmacology and Molecular Docking. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 6120. https://doi.org/10.3390/ijms26136120.

Grudzińska, M., Stachnik, B., Galanty, A., Sołtys, A., & Podolak, I. (2023). *"Progress in Antimelanoma Research of Natural Triterpenoids and Their Derivatives: Mechanisms of Action, Bioavailability Enhancement and Structure Modifications." Molecules*, 28(23), 7763. https://doi.org/10.3390/molecules28237763.

Goldstein, J.L., dan Brown, M.S. 2016. Regulation of the Mevalonate Pathway. *Nature*, 343, 425-430.

Ge, W., Chen, X., Han, F., Liu, Z., Wang, T., Wang, M., Chen, Y., Ding, Y., & Zhang, Q. (2018). Synthesis of Cucurbitacin B Derivatives as Potential Anti-Hepatocellular Carcinoma Agents. *Molecules*, 23(12), 3345.

Gauthier, J., Vincent, A.T., Charetee, S.J., & Derome, N. (2018). A brief history of bioinformatics. Briefings in Bioinformatics, Volume 20, Issue 6.

Gramatica, P., & Sangion, A. (2016). A historical excursus on the statistical validation parameters for QSAR models. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56(6), 1127-1131.

Ghante, MH; Jamkhande, PG Peran Triterpenoid Pentasiklik dalam Kemoprevensi dan Pengobatan Antikanker: Tinjauan Umum tentang Target dan Mekanisme yang Mendasari. J. Pharmacopunct. 2019, 22, 55–67. [CrossRe]

Gulati, P., dkk. (2023). Targeting envelope proteins of poxviruses to repurpose phytochemicals against monkeypox: An in silico investigation. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1073419. Tersedia di (Open Access):

Genetic Engineering News (2006). ADMETox Improves Drug Discovery Rates. *GEN*, Vol. 26, No. 9.

Hasan N, Nadaf A, Imran M, Jiba U, Sheikh A, Almalki WH. Kanker kulit: Memahami perjalanan transformasi dari pendekatan pengobatan konvensional ke pendekatan pengobatan mutakhir. Mol Cancer 2023;22;168, doi:10.1186/s12943-023-01854-3.

H. Mirzaei, G, Naseri, R. Rezaee, kurkumin: kandidat baru untuk terapi melanoma?, Int/ J. Cancer, 2016, 139(8), 1683-1695.

Hanifah, L., & Sa'diyah, K. (2020). Aktivitas Antikanker Ekstrak Daun Kesambi (Scheichera oleosa) Terhadap Sel Hepar Baby Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi (7, 12-Dimethylbenz (α) antrasena) (DMBA) secara in vitro. In Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Terapan (Vol. 3, pp. 571-588).

Hidayah Himyatul, Frida Fatmawati, Jihan Khairunnisa, Meika Hestina Putri. Aktivitas Triterpenoid Sebagai Senyawa Antikanker. INNOVATIVE: *Journal Of Social Science Research* Volume 3 Nomor 2 Tahun 2023 Page 10168-10183 E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246 Website: https://j-innovative.org/index.php/Innovative

Huang, C. C., Balding, K. K., Zimmerman, S. J., Chang, C. Y., Lu, S. M., & Huang, H. C. (2023). Reduction of Cancer Stem Cells and Invasiveness of Human Melanoma and Breast Cancer by Cucurbitacin B from *Lagenaria siceraria*. *Drugs and Drug Candidates*, *2*(2), 358-376. https://doi.org/10.3390/ddc2020019

Intan Apri Resti, Hesty Parbuntari.,2022. Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Jamur Tiram Putih (Pleurotus ostreatus L.). Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang

Ismail Yusuf Sagir, Bishir Usman, Mohamed El fadili, Somdutt Mujwar, TasiuAbdulmumin Mikail, Murtala Muham mad, Zakari Nuhu Lambu, Ismail Nuraddeen Yusuf, Ibrahim Ahmad Muhammad, Khadija Muhammad Lawan, Aliyu Sani Ado, Yasir Hamza Bichi. Design and evaluation of potential anti-liver cancer agents: QSAR, DFT, docking, molecular dynamics and pharmacokinetic profiling In Silico Research in Biomedicine Volume 1, 2025, 100131. https://doi.org/10.1016/j.insi.2025.100131

Junjie Ma, Jihong Wang, Yang Toa, GUANGZI Zeng, Xingyan Yang, dan Qi Lai. Penemuan Bahan Aktif Asam Oleanolat, Asam Ursolat, dan Arbutin untuk in Vitro Anti-Melanoma: Farmakologi Jaringan dan Validasi Eksperimental.Komunikasi Produk Alami Volume 20(!): 1-12 2025. *Journal-permissions DOI*

Jürgen Bajorath, (2024). Milestones in chemoinformatics: global view of the field J Cheminform 2024 Nov 5;16:124. doi: 10.1186/s13321-024-00922-0

Khayyati Kohnehshahri M, Sarkesh A, Mohamed Khosros-hahi L., HajiEsmailPoor Z, Aghebati-Maleki A, Yousefi M. Status terkini kanker kulit dengan fokus pada imunologi dan imunoterapi. Cancer Cell Int 2023;23;174. Doi: 10.1186/nomor s12935-023-03012-7.

Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic Acids Res. 2019; 47 (D1): D1102–9. DOI: 10.1093/nar/gky1033.

Kevinn Eddy, Raj Shah, Suzie Chen., (2020). *Decoding Melanoma Development and Progression: Identification of Therapeutic Vulnerabilities*. Sec. Skin Cancer Volume 10 – 2020.

Karin U. Schallreuter, Sybille Hasse, Hartmut Rokos, Bhaven Chavan, Mohamed Shalbaf, Jennifer D. Spencer, John M. Wood (2018), Cholesterol regulates melanogenesis in human epidermal melanocytes and melanoma cells. https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00850.x

Khalid Bouhedjar, Hamida Ghorab, Abdelhamid Benkhemissa. (2022) Automated QSPR modeling and data curation of physicochemical properties using KNIME platform: Prediction of partition coefficients : Journal of the Indian Chemical Society Date: October 2022

Kumar Shashi Kiran Misra, Ashish Tiwari, Ayush Katiyar, Anita Awasthi, Sandeep Kumar Singh, Arpit Katiyar, Ankita Dhawan, Ajay Kuma. A review on AI-enabled drug design in medicinal chemistry: Analytical validation, challenges, and regulatory considerations. Volume 308, 1 October 2026, 129802

Kumala Caitlin, Lynh Vu, Tamer E. Fandy. Current Status of Molecularly Targeted Therapeutics in Blood Cancers, *Int. J. Mol. Sci.* 2025, *26*(21), 10512; https://doi.org/10.3390/ijms262110512

Kim Min Seu, Sungmin Cho, Gi-jun Sung, Ky-Youb Nam, JeongHyeokYoon, Taebo Sim, Joong Bae Ahn, dan Sang Joon Shin. PHI-501, a dual inhibitor of RAF and DDR1/2, overcomes MAPK drug resistance in Melanoma. Cancer Cell International (2026) 26:159 https://doi.org/10.1186/s12935-026-04271-w

Liu, J., Zheng, L., Wu, N., Ma, L., Zhong, J., & Liu, G. (2018). Oleanolic acid induces metabolic adaptation in cancer cells by targeting the AMPK pathway. *Oncology Reports*, 40(6), 3453–3462. DOI: 10.3892/or.2018.6740 *Oncology Reports*, Volume 40, Nomor 6, halaman 3453–3462.

Liang, WS, Hendricks, W., Kiefer, J., Schmidt, J., Sekar, S., Carpten, J., Craig, DW, Adkins, J.,Cuyugan, L., Manojlovic, Z., Halperin, RF, Helland, A., Nasser, S., Legendre, C., Hurley, LH, Sivaprakasam, K.,

Johnson, DB, Crandall, H., Busam, K. J., Zismann, V., Deluca, V., Lee, J., Sekulic, A., Arian, CE, Sosman, J., Trent, J., 2017. Analisis genomik terpadu mengungkapkan aberasi TERT yang sering terjadi pada melanoma akral. Genome Res. 27 (4), 524–532.

Lange BM, Wildung MR, Stauber EJ, Sanehes C, Pouchnik D and Croteau R. 2017. Probing Essential Oil Biosynthesis and Secretion by Functional Evaluation of Expressed Sequence Tags from Mint Glandular Trichomes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97,2934-2939.

Li, Y., Li, Y., Yao, Y., Li, H., Gao, C., Sun, C., & Zhuang, J. (2023). Potential of cucurbitacin as an anticancer drug. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115707.

Laura Maria Gosman, Dana-Antonia T, ăpoi, and Mariana Costache, (2023). Cutaneous Melanoma: A Review of Multifactorial Pathogenesis, Immunohistochemistry, and Emerging Biomarkers for Early Detection and Management. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 15881

Li, J.; Jia, Y.; Zhang, P.; Yang, H.; Cong, X.; An, L.; Xiao, C. Celastrol Self-Stabilized Nanoparticles for Effective Treatment of Melanoma. Int. J. Nanomed. 2020, 15, 1205–1214. [CrossRef] [PubMed]

Li Mi, Ting He, Ruixi Li, Dandan Lei, Anping Su, Tao Wei, Zhihui Li, Wensh uang Wu, Cucurbitacin B in cancer: A comprehensive review of its targets and molecular mechanisms https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117240

Lahyaoui Mouad, Mohamed El yaqoubi, Hasfa El Idrissi, Boutaina Moumni, Taoufiq Saffaj, Bouchaib Ihssane, Ballo Daouda, Youssef Kandri Rodi, Riham Sghyar, Nada Kheira Sebbar. Design, quantitative structure–activity relationships and computational studies of acylshikonin derivatives: Insights into antitumor activity. Chemical Physics Impact Volume 11, December 2025, 100959. https://doi.org/10.1016/j.chphi.2025.100959

Marta Grudzi ´nska, Bogna Stachnik, Agnieszka Galanty, Agnieszka Sołtys and Irma Podolak., 2023. Progress in Antimelanoma Research of Natural Triterpenoids and Their Derivatives: Mechanisms of Action, Bioavailability Enhancement and Structure Modifications.

Meihong Lin , Sifan Yang, Jiguang Huang, and Lijuan Zhou, 2021., Insecticidal Triterpenes in Meliaceae: Plant Species, Molecules and Activities: Part I (*Aphanamixis-Chukrasia*)

Miah Roney, Mohd Fadhlizil Fasihi Mohd Aluwi., Pentingnya studi in-silico dalam penemuan obat. Artikel di Intelligent Pharmacy · Februari 2024. DOI: 10.1016/j.ipha.2024.01.010

Meta Zulyati Oktora, Yuri Haiga, & Nana Liana. (2023). *Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Terhadap Pengaruh Paparan Sinar Matahari yang Dapat Menyebabkan Kanker Kulit.* JURABDIKES, Vol. 1 No. 2, Desember 2023, hlm. 28–31.

Maria Colombino, Maria Cristina Sini Giuseppe Palmieri, , Milena Casula , Marina Pisano, Panagiotis Paliogiannis, Antonella Manca , Davide Adriano Santeufemia , Antonio Cossu. Heterogeneous pathogenesis

of melanoma: BRAF mutations and beyond. Critical Reviews in Oncology / Hematology. Critical Reviews in Oncology / Hematology 201 (2024) 104435.

Meghana S R, Yogesh H S, Sibghatullah Muhammad Ali Sangi, Anitha K N, Sadik Shaik, Sreeharsha Nagaraja, Girish Meravanige, Mohammed Monirul Islam, Pavan Kumar Sreenivasalu, Rashed M. Almuqbil, Shahzad Chohan, Bipindra Pandey, Shankar Thapa & Ayomide Victor Atoki. *In-silico screening of marine fungal metabolites identifies potential FtsZ inhibitors against MDR-tuberculosis through docking and molecular dynamics analysis*, *Scientific Reports* volume 16, Article number: 4030 (2026) Cite this article

Marta Grudzin`ska, Bogna Stachnik, Agnieszka Galanty, Agnieszka Soltys, dan Irma Podolak., Kemajuan dalam penelitian Anti-melanoma Triterpenoid Alami dan Turunannya: Mekanisme Aksi, Peningkatan Bioavailabilitas dan Modifikasi Struktur. Molekul 2023,28,7763.https://doi.org/10.3390/molekul28237763

Mahavir H. Ghante, Prasad G. Jamkhande. Peran Pentasiklik Triterpenoid dalam Kemoprevensi dan Pengobatan Antikanker: Sebuah Tinjauan Umum tentang Target dan Mekanisme yang Mendasari. *Jurnal Farmakopunktur 2019;22(2):055-06.*

Mohammad Saleem, Nityanand Maddodi, Mohammad Abu Zaid, Naghma Khan, Bilal bin Hafeez, Mohammad Asim, Yewseok Suh, Jung-Mi Yun, Vijayasaradhi Setaluri, Hasan Mukhtar. Lupeol Inhibits Growth of Highly Aggressive Human Metastatic Melanoma Cells *In vitro* and *In vivo* by Inducing Apoptosis . *Cancer Therapy: Preclinical*| April 01 2020.

Missinou MA, Borrmann S, Schinler A, Issifou S, Adegnika AA, Matsiegui PB, Binder R, Lell B, Wiesner J, Baranek T, Jooma H and Kremser PG 2017. Fosmidomycin for Malaria. Lancet, 360, 1941-1942.

Mukherjee, P. K., Harwansh, R. K., Bahadur, S., Banerjee, S., Kar, A., & Chanda, J. (2019). Mechanisms of triterpenoids against skin cancer: Current knowledge and future perspectives. *Cancer Letters*, 451, 162–171. DOI: 10.1016/j. canlet.2019.03.005. *Cancer Letters*, Volume 451, halaman 162–171.

Martin, T. M., Harten, P., Young, D. M., Muratov, E. N., Golbraikh, A., Zhu, H., & Tropsha, A. (2012). Does rational selection of training and test sets improve the outcome of QSAR modeling? *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(10), 2570-2578.

Mourad Aloui, Mohammed Er-rajy Mohamed El fadili, Hamada Imtara, David E. Arthur, Amina Goudza, Ramzi A. Mothana, Sara Zarougu, Omar M. Noman Mahmoud Tarayrah, Elhalaoui Menana. QSAR modelling, molecular docking, molecular dynamic and ADMET prediction of pyrrolopyrimidine derivatives as novel Bruton’s

tyrosine kinase (BTK) inhibitors. [Short title + Author Name- P&H title] 32 (2024) 10191.

Małgorzata Drąg-Zalesińska, Marcin Drąg, Marcin Poręba , Sylwia Borska, Julita Kulbacka, and Jolanta Saczko, (2017). Anticancer properties of ester derivatives of betulin in human metastatic melanoma cells (Me-45) DOI 10.1186/s12935-016-0369-3

Merve Nur Ataş, Arzu Ergen, (2020). Betulinic Acid and its Anticancer Effects Experimed 2020; 10(3): 128-34

Mahmoudi, M.; Rabe, S.Z.T.; Balali-Mood, M.; Karimi, G.; Tabasi, N.; Riahi-Zanjani, B. Ursolic Acid Induced Apoptotic Cell Death Following Activation of Caspases in Isolated Human Melanoma Cells. Cell Biol. Int. 2019, 39, 230–236. [CrossRef]

Mansouri Kamel, José T. Moreira-Filho, Charles N. Lowe, Nathaniel Charest, Todd Martin, Valery Tkachenko, Richard Judson, Mike Conway, Nicole C. Kleinstreuer1 and Antony J. Williams. Free and open-source QSAR-ready workflow for automated standardization of chemical structures in support of QSAR modeling: Mansouri et al. Journal of Cheminformatics (2024) 16:19 https://doi.org/10.1186/s13321-024-00814-3

Mi, L., He, T., Li, R., Lei, D., Su, A., Wei, T., Li, Z., & Wu, W. (2025). Cucurbitacin B in cancer: A comprehensive review of its targets and molecular mechanisms. *Biochemical Pharmacology*, 242, 117240. [ScienceDirect/Elsevier - Dapat diakses melalui institusi]

National Cancer Institute Melanoma of the Skin-Cancer Stat Facts. Available online: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ melan.html (accessed on 1May 2021).

Nie, W., Wang, Y., Tian, X., Liu, J., Jin, Z., Xu, J., He, M., Shen, Q., Guo, H., & Luan, T. (2024). Cucurbitacin B and Its Derivatives: A Review of Progress in Biological Activities. *Molecules*, 29(17), 4193.

Nguyen Phuong Thuy Viet , Quynh Nguyen Nhu Le, Dac-Nhan Nguyen, Khac Minh Thai. ADMET Modeling and its Application in Drug Discovery for Metabolic Diseases. Chapter First Online: 01 January 2026

Nie, W., Wang, Y., Tian, X., dkk. (2024). Cucurbitacin B and Its Derivatives: A Review of Progress in Biological Activities. *Molecules*, 29(17), 4193. [MDPI - Open Access (Gratis)]

Olagoke Zacchaeua Olatunde, Jianping Yong, Danian Tian dan Canzhong Lu., Comprehensive review of plant derived triterpenoid types, structures and cytotoxity: an update from 2015 to 2024. *Org. Biomol. Chem*., 2025, 23, 5959-6051.

Organisasi Kesehatan Dunia. 2022. *Kanker.*Yakes, Cabozantinib (XL184), penghambat MET dan VEGFR2 yang baru, secara bersamaan menekan metastasis, angiogenesis, dan pertumbuhan tumor *Terapi kanker molekuler.* 10(12): 2298–308.

Park, H.J.; Jo, D.S.; Choi, D.S.; Bae, J.-E.; Park, N.Y.; Kim, J.-B.; Chang, J.H.; Shin, J.J.; Cho, D.-H. Ursolic Acid Inhibits Pigmentation by

Increasing Melanosomal Autophagy in B16F1 Cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020, 531, 209–214. [CrossRef]
Pavel, I.Z.; Danciu, C.; Oprean, C.; Dehelean, C.A.; Muntean, D.; Csuk, R.; Muntean, D.M. In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Ability and Cytotoxicity on Two Melanoma Cell Lines of a Benzylamide Derivative of Maslinic Acid. Anal. Cell. Pathol. 2016, 201 2787623. [CrossRef]
Peng, S., Yuan, X., Li, H., Wei, Y., Zhou, B., Ding, G., & Bai, J. (2023). Recent progress in nanocarrier-based drug delivery systems for antitumour metastasis. European journal of medicinal chemistry, 252, 115259. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115259.
Pisha E, Chai H, Lee I. S,. Chagwedera TE, Farnsworth NR, Cordell GA, Beecher CW, Fong HH, Kinghorn AD, Brown DM, et al: Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. Nat Med. 1:1046–1051. 2016. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
Paula Wróblewska-Łuczka, Justyna Cabaj, Julia Bargieł1 · Jarogniew J. Łuszczki. Anticancer effect of terpenes: focus on malignant melanoma Received: 21 April 2023 / Revised: 17 July 2023 / Accepted: 18 July 2023 / Published online: 29 July 2023 © The Author(s) 2023.
Profesor Zhao Weili dkk. menerbitkan artikel ulasan: Menargetkan jalur pensinyalan pada limfoma—dari mekanisme molekuler hingga terobosan klinis.
Putram, N. M., Setyaningsih, I., Tarman, K., & Nursid, M. (2017). Aktivitas antikanker dari fraksi aktif teripang. Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia, 20(1), 53-62.
Prodea Alexadra, Andreea Munteanu, Mihaela Jorgovan, Oana Batrina, Marius Mioc, Irina Soica, Cristina Trandafirescu, Codruta Soica. Triterpenes in breast cancer: a systematic review of preclinical evidence in rodents Front. Pharmacol., 14 November 2025 Sec. Experimental Pharmacology and Drug Discovery Volume 16 - 2025 https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1623772
Putri Kusuma Eviana Daratu, Harno Dwi Pranowo, Anugrah Ricky Wijaya, & Aman Santoso. Model QSAR dari Turunan Kumarin 3- tersubstitusi 4-Anilino terhadap Aktivitas Anti-kanker Pankreas, DOI: 10.17977/um0260v5i12021p013
Paik Arghya, Gurubasavaraja Swamy Purawarga Matada, Abhishek Ghara, Rohit Pal, Gajjala Pavani, Hemalatha Kamurthy. BRAF inhibitors in Melanoma: Structural Insights, Therapeutic Resistance, and Biological Evaluation of Quinazoline Derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry Date: 15 October 2025
Rimal, S., Sang, J., Dhakal, S., & Lee, Y. (2020). Cucurbitacin B Activates Bitter-Sensing Gustatory Receptor Neurons via Gustatory Receptor 33a in Drosophila melanogaster. *Molecules and Cells*, 43(6), 530–538.

Reddy, BY, Miller, DM, Tsao, H., 2017. Mutasi penggerak somatik pada melanoma. Cancer 123 (S11), 2104–2117. https://doi.org/10.1002/cncr.30593

Ragaya Abd.R Balafif, Yayuk Andayani dan Erin Ryantin Gunawan,. (2018). Analisis Senyawa Triterpenoid Dari Hasil Fraksinasi Ekstrak Air Buah Buncis *(Phaseolus vulgaris Linn)*

Rohdich F, Bacher A and Eisenreich W. 2018. *Isoprenoid biosynthesis pathways as anti-infective drug targets. BiochemicalSoc. Trans., 33, 787-791.*

Ritonga K. Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Kanker Kulit Melanoma Menggunakan Metoda Case Based Reasoning. J Inf dan Teknol Ilm 2019;7:5.

Rizqi Nur Azizah, Gemini Alam, Yusnita Rifai, Christiana Lethe, (2018). Aplikasi Komputasi Kimia Dalam Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (Hksa) Dari Senyawa Aktif Antibakteri Analog N-Alkil Imidazol Pada Bakteri (Staphilococcus Aureus) Dengan Parameter Elektronikmetode Austin Model (AM 1) As-Syifaa Vol 05 (01) : Hal. 1-11, Juli 2018

R. Arulnangai, H. AsiaThabassoom, H. VajihaBanu , K. Thirugnanasamband ham, [c]R. Ganesamoorthy Recent developments on ursolic acid and its potential biological applications.

Ryu, S. Y., Choi, S. U., Lee, S. H.,. (1995). Cytotoxicity of Cucurbitacins in vitro. *Archives of Pharmacal Research*, 18(1), 60-61.

Sofi, M.Y., Shafi, A., & Masoodi, K.Z. (2022). Bioinformatics for Everyone. Academic Press. London. ISBN: 978-0-323-91128- 3, pp: 1

S. Chtita, A. Belhassan, A. Aouidate, S. Belaidi, M. Bouachrine, T. Lakhlifi, penemuan inhibitor SARS-CoV-2 yang ampuh dari obat antivirus yang disetujui melalui docking dan skrining virtual, Comb. Chem. High Throughput Screen. 24 (3) (Februari 2021) 441-454.

Samira Hossaini Alhashemi, Fateme Zare, Sara Sadeghian, Alireza Poustforoosh & Ali Dehshahri, Identification of potential natural analgesic compounds through molecular docking-virtual screening, molecular dynamics simulation, MM/GBSA, DFT, and ADMET computations. *Scientific Reports* volume 15, Article number: 39995 (2025) Cite this article

Sekhar, T. 2021. Molecular Docking and Virtual Screening Based Prediction of Drugs for COVID-19. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 24, 716-728.

Srinivas, M., dkk. (2025). Targeting Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins with Triterpene-Heterocyclic Derivatives: A Combined Dual Docking and Molecular Dynamics Study. Tersedia di: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41097339/

SA Chambers, M. Newman, MM Frangie, AV Savenka, AG Basnakian dan MA Alam, Aktivitas antimelanoma turutan tiazol-androstenon kimerik, R. Soc Open Sci., 2021, 8(8),210395

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Statistik kanker global 2020: estimasi GLOBOCAN tentang insiden dan mortalitas di seluruh dunia untuk 36 jenis kanker di 185 negara. CA Kanker J Clin 2021;71:209-249, doi:10,3322/caac.21660.

Syed Rizwan Abbas, Sakina Baig. (2020). Pengobatan Kanker Kulit dengan Obat Tanaman; Jurnal Ilmu Bioteknologi (ISSN:2308-0043) V-8; I (2): 131-137 (2020).

Sahu, M., (2025). Multifaceted Therapeutic Impacts of Cucurbitacin B: Recent Evidences From Preclinical Studies. *Phytotherapy Research*, 39(5), 1966-1995. [PubMed - Abstrak gratis, akses melalui NIH]

Singha S, Roy P. Skin Cancer Classification and Comparison of Pre-trained Models Performance using Transfer Learning. Journal of Information Systems Engineering and Business Intelligence. 2022; 8(2): 218–225.

Srinivas Manda, Gaddam Srija, Shailaja K, Estari Mamidala. Molecular Docking Analysis of Natural Phytochemicals Targeting BCL-2 for Anti-Cancer Potential The American Journal of Science and Medical Research (2025), 11(3); 6-11. Journal homepage: http://ajsmrjournal.com/

Su, S., Yang, X.-Q., Yang, Y.-B., & Ding, Z.-T. (2023). Antifungal and antifeedant triterpenoid from Paraphaeosphaeria sp. cultured by extract of host Ginkgo biloba. Phytochemistry, 210, 113651. doi:https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2023.113651

Saeful Amin, Imelda Wihdatunnisa, Rohmah Aisyah, Yoga Sugama Kurniawan. Potensi Senyawa Kuersetin sebagai Antikanker Payudara
melalui Pendekatan Molecular Docking. Jurnal Ilmu Medis Indonesia (JIMI)
ISSN 2807-1697 Vol 4, No 1, 2024, 41-51
https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565

Shang, F.-F., Lu, Q., Lin, T., Pu, M., Xiao, R., Liu, W., Deng, H., Guo, H., Quan, Z.-S., Ding, C., & Luan, T. (2023). Discovery of Triazolyl Derivatives of Cucurbitacin B Targeting IGF2BP1 against Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66(18), 12931–12949.

Syahputra, G. (2018). Peran Bioinformatika dalam Desain Kandidat Molekul Obat. Biotrends, 1(8), 25–27.

Sankalp Nigam, Elliot Enshaie, Jacob Smith, Vikrant Rai. (2025) Resistensi kemoterapi pada melanoma kulit: aspek kontemporer dan masa depan. Chin Clin Oncol;14(3):34 | https://dx.doi.org/10.21037/cco-25-9

Shi-qi Liu, Yu-pei Yang, Nusrat Hussain, Yu-qing Jian, Bin Li, Yi-xing Qiu, Huang-he Yu, Hui-zhen Wang, Wei Wang, (2023) Dibenzocyclooctadiene lignans from the family Schisandraceae: A review of phytochemistry, structure-activity relationship, and

hepatoprotective effects. Pharmacological Research journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs

Shayan Waseh, Jason B. Lee, (2023). *Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. Front. Med., 22 November 2023* Sec. Dermatology, Volume 10 - 2023 | https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1268479

Soica, C.; Oprean, C.; Borcan, F.; Danciu, C.; Trandafirescu, C.; Coricovac, D.; Crăiniceanu, Z.; Dehelean, C.; Munteanu, M. The Synergistic Biologic Activity of Oleanolic and Ursolic Acids in Complex with Hydroxypropyl-γ-Cyclodextrin. Molecules 2018, 19, 4924–4940. [CrossRef]

Saha Supriyo, Prinsa, Mrityunjoy Acharya, 2d Qsar Approach To Develop Newer Generation Small Molecules Active Against Small Lung Cancer Cell Line Dms 114; 135 | J App Pharm Vol. 7; Issue 2: 135-147; July, 2017

Syahputra Ryan, Nur Aini Fadilah, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Anti-Kanker Senyawa Turunan Benzoxazole *Jurnal Bina Cipta Husada Vol. 21, No. 2 Juli 2025 Jurnal Kesehatan Dan Science, e-ISSN: I858-4616*

ScienceDirect (2026). A review on AI-enabled drug design in medicinal chemistry: Analytical validation, challenges, and regulatory considerations. *Talanta*, Volume 308, 129802**.**

Singh Himanshu, Rajnish Kumar, Avijit Mazumder. Novel pyrazoline-piperazine conjugates as anticancer and antibacterial agents: integrating synthesis, *in vitro*, QSAR, molecular docking, and MD simulation studies. Bioorganic Chemistry Volume 163, August 2025, 108703, https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108703

Saha Purabi, Jugnu Goyal, Shammy Jindal, Vikramdeep Monga, Kamyal Goyal. Molecular strategies in BRAF targeting: advances in patents, structure activity relationship and future prospects. Medicine in Drug Discovery Volume 28, December 2025, 100234 https://doi.org/10.1016/j.medidd.2025.100234

Tabitha Grace Larasti, Josephine Elsa Diani Putranto, Anggun, Frichilya Intan Lawa Padang,Wahyu Irawati., 2021. Perawatan Radioterapi untuk Penyakit Kanker Kulit Melanoma

Tiwary, B.K. (2022). Bioinformatics and Computational Biology. Springer Nature Singapore Pte Ltd. Singapore. ISBN 978-981-16-4240-1, pp: 2

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. *(Mendukung penggunaan AutoDock Vina sebagai tool docking molekular)*

The Global Cancer Observatory (2020), Cancer Incident in Indonesia, International Agency for Research on Cancer 2.+Vol+1+No+2(28-31).

Teixido, C.; Castillo, P.; Martinez-Vila, C.; Arance, A.; Alos, L. Penanda dan Target Molekuler dalam Melanoma. Sel 2021, 10, 2320 [Referensi Silang] [PubMed]

Tan Y, Yu R and Pezzuto JM: Betulinic acid-induced programmed cell death in human melanoma cells involves mitogen-activated protein kinase activation. Clin Cancer Res. 9:2866–2875. 2016.PubMed/NCBI

Tatiana Andreani, Ruoyu Cheng, Khalil Elbadri, Claudio Ferro, Thacilla Menezes, Mayara R. dos Santos, Carlos M. Pereira1 · Hélder A. Santos, (2024) Natural compounds-based nanomedicines for cancer treatment: Future directions and challenges, Drug Delivery and Translational Research (2024) 14:2845–2916

Thyagaraja Sitalakshmi, Karunagara Subramanian, Hezha O. Rasul, Osama S Mohammed, Guillermo Salgado M, Lorena Gerli Candia. aMulti-target *in silico* profiling of silymarin derivatives against oncogenic pathways: Integration of docking, DFT, ADMET, and molecular dynamics, Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 786, 30 October 2025, 152675

Umar Abdullahi Bello, Adamu Uzairu, Gideon Adamu Shallangwa, Sani Uba., (2020) Perancangan agen anti-melanoma potensial terhadap lini sel SKMEL-5 menggunakan pemodelan QSAR dan metode docking molekuler

Venkata Chandrasekhar, Nisha Sharma, Jonas Schaub, Christoph Steinbeck, Kohulan Rajan, (2023). Cheminformatics Microservice: unifying access to open cheminformatics toolkits J Cheminform 2023 Oct 16;15:98. doi: 10.1186/s13321-023-00762-4

Wilvestra S, Lestari S, Asri E. Studi retrospekϴf kanker kulit di poliklinik ilmu kesehatan kulit dan kelamin RS Dr. M. Djamil Padang periode tahun (2015-2017). Jurnal Kesehatan Andalas. 2018;7:47-9.

Wenhao Zhou, Fenghua Kang, Lili Huang, Jing Li, Wenxuan Wang, Ling Xiao, Qiwan Wen, Xia Yu, Yangrui Xu, Zhenxing Zou, Hui Zhou, Hui Zhou, Hui Zang, Siwei Chen, Kangping Xu., Serratane triterpenoid from Lycopodium Complanatum and their anti-cancer and anti-inflammatory activities. Bioorganic Chemistry, Volume 101, Agustus 2020, 103959.

Wagstaff, W.; Mwamba, Perawat Terdaftar; Grullon, K.; Armstrong, M.; Zhao, P.; Hendren-Santiago, B.; Qin, KH; Li, AJ; Hu, MILIK MEREKA; Youssef, A.; dkk. Melanoma: Genetika molekuler, metastasis, terapi target, imunoterapi, dan resistensi terapeutik. *Genes Dis.* Rev. 2022 , *9* , 1608–1623. [CrossRef] [PubMed]

Wu,H.;Ma,T.; He, M.; Xie, W.; Wang, X.; Lu, L.; Wang, H.; Cui, Y. Cucurbitacin B modulates M2 macrophage differentiation and attenuates osteosarcoma progression via PI3K/AKT pathway. Phytother. Res. 2024, 38, 2215–2233. [CrossRef]

Wenzhe Nie, Yalan Wang, Xinlu Tian, Jinying Liu, Zhanhui Jin, Junjie Xu, Miaohai He, Qingkun Shen, Hongyan Guo, and Tian Luan, Cucurbitacin B and Its Derivatives: A Review of Progress in Biological Activities. Biological Activities. Molecules 2024, 29, 4193. https://doi.org/10.3390/ molecules29174193

Warsinske, H. (2016). In silico biology: How Math and Computer Science Teach Us About Life. Misciwriter.com

WHO - Organisasi Kesehatan Dunia, Kanker Kulit. 2022 https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer Skin. Diakses 30 Jun 2025.

Wang Quanyou, Chenxi Ge, Haoting Du, Guangxin Zhou, Goasheng Hu, Dali Meng, Du Kaicheng. Plant-Derived Anticancer Candidates Targeting mTOR, EGFR, HER2: Insights From Molecular Docking and Dynamics Simulations. First published: 08 September 2025 https://doi.org/10.1002/cbdv.202502329

Wang, Z., Chen, J., & Hong, H**.** (2025). Bridging chemistry and toxicology: Chemometric-driven prediction and prioritization of various drugs addressing hazardous effects for human safety. *Journal of Hazardous Materials*, 495, 139134

Xia Zhang, Jingyu Hu, Yan Chen. Betulinic acid and the pharmacological effects of tumor suppression (Review).Molecular Medicine Reports. 2016 https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5792

Xue, Y., Li, R., Fang, P., Ye, Z.-Q., Zhao, Y., Zhou, Y., Zhang, K.-Q., & Li, L. (2021). NLRP3 inflammasome inhibitor cucurbitacin B suppresses gout arthritis in mice. *Journal of Molecular Endocrinology*, 67(1), 27–40.

Yong-Bei Liu, Yu-Pei Yang , Han-Wen Yuan, Ming-Jiao LIa , Yi-Xing Qiu. Muhammad Iqbal CHOUDHARY, Wei WANGa.,2018. A Review of Triterpenoids and Their

Y. P. PANG., *In Silico* Drug Discovery: Solving the "Target-rich and Lead-poor" Imbalance Using the Genome-to-drug-lead Paradigm First published: 14 December 2020 https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100030.

Yee, L. C., Wei, Y. C.,Wei, L. Z. (2022). Recent Advances in the Use of R and Python for QSAR Modeling. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(12), 1005-1016. *(Mendukung penggunaan R/Python untuk pemodelan QSAR)*

Yan Li, Yingrui Li, Yan Yao, Huayao Li, Chundi Gao, Changgang Sun, Jing Zhuang. (2023). Potential of cucurbitacin as an anticancer drug. Biomedicine & Pharmacotherapy : *journal homepage:www.elsevier.com/locate/biopha*

Yunendah Nur Fu'adah, NK Caecar Pratiwi, Muhammad Adnan Pramudito, Nur Ibrahim. Convolutional Neural Network (CNN) for Automatic Skin Cancer Classification System. Materials Science and Engineering 982 (2020). doi:10.1088/1757-899X/982/1/012005

Yulia Farida Yahya1, Theresia L Toruan, Yuli Kurniawati, Nopriyati, Fifa Argentina, Damai Trilisnawati, Riri Puspa Putri Findrapase, Deddy, Cayadi Sidarta Antonius, M. Akip Riyan Saputra, Odelia Jovita Jusuf Fantoni, Nofilia Citra Candra. (2021) Pemberdayaan tenaga kesehatan pada fasilitas kesehatan primer di Kecamatan Sungsang: pengenalan kanker kulit. Volume 2 No 2, 2021/ DOI: 10.32539/Hummed.V2I2.55 97-10.

Zhou, Y., Du, T., Yang, C.-L., Li, T., Li, X.-L., Liu, W., . . . Duan, R.-S. (2023). Extracellular vesicles encapsulated with caspase-1 inhibitor ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis through targeting macrophages. Journal of Controlled Release, 364, 458-472. doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.11.006

Zhang, Z.-R.; Gao, M.X.; Yang, K. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma cells via modulation of the JAK2/STAT3 and MAPK pathways. Exp. Ther. Med. 2017, 14, 805–812. [CrossRef]

Zhang, H., Zhao, B., Wei, H., Zeng, H., Sheng, D., & Zhang, Y. (2022). Cucurbitacin B controls M2 macrophage polarization to suppresses metastasis via targeting JAK-2/STAT3 signalling pathway in colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, 287, 114915

Zou, C., Liu, G., Liu, S., Liu, S., Song, Q., Wang, J., Feng, Q., Su, Y., & Li, S. (2018). Cucurbitacin B acts a potential insect growth regulator by antagonizing 20-hydroxyecdysone activity. *Pest Management Science*, 74(6), 1394–1403.

LAMPIRAN

Lampiran 01 Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor BCL-2

No	Reseptor	Ligan	Binding affinity (Kcal/mol)	RMSD	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
1.	BCL-2	Betulin	-7.0	0.0	Leu B:38; Gly B:42; Asp B:46; Tyr B:39; Leu B:88; Leu B:43; Met B:82; Gly B:85; Asp B:79; Gly B:80; Arg B:86; Gly B:75;	Van der Waals
		Kurkubitasin B	-7.3	0.0	Arg B:45; Glu B:48; Pro B:25; Glu B:24; Gly B:21; Ile B:40; Ser B:95; Phe B:17; Thr B:92; Phe B:96; Gln B:99; Met B:44; Leu B:43; Lys B:47	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond
		Asam Oleanolik	-8.2	0.0	Cys B:141; Leu B:38; Gly B:42; Leu B:88; Asp B:46; Leu B:43; Gly B:85; Gly B:80; Gln B:75; Met B:82; Tyr B:39; Tyr B:140; Gln B:143	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond
		Asam Ursolik	-7.8	0.0	Asp B:79; Val B:76; Gln B:75; Asp B:46; Gly B:42; Tyr B:39; Met B:82; Leu B:43; Leu B:88; Gly B:85; Gly B:80.	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond
		Lupeol	-7.2	0.0	Ala B:113; Ala B:117; Pro B:116; Leu B:11; Val B:10; Glu B:9; Gly B:8; Tyr B:120	Van der Waals
		Ligan Natif BCL-2	-7,2	0.0	Tyr B:120; Val B:10; Gly B:8; Glu B:9; Leu B:11; Pro B:116; Ala B:117	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Pi-Pi Stacked, Pi-Alkyl
		Ligan Kontrol erlotinib	-6.0	0.0	Ala B:117; Leu B:11; Pro B:116; Pro B:125; Tyr B:120; Val B:10; Glu B:9; Gly B:8; Pro B:7; Trp B:134; Gly B:124	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Pi-Donor Hydrogen Bond, Alkyl, Pi-Alkyl

Lampiran 02. Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor BRAF

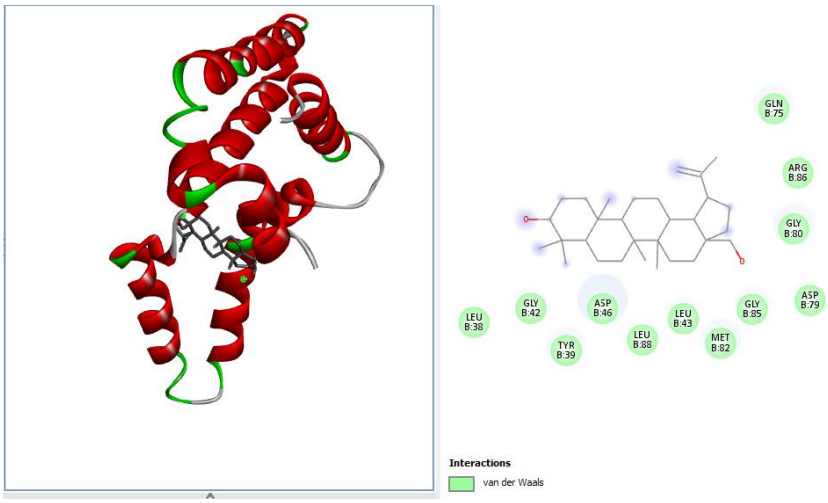
No	Reseptor	Ligan	Binding affinity (Kcal/mol)	RMSD	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
2.	BRAF	Betulin	-8.2	0.0	Thr A:168; Gly A:33; Asn A:149; Tyr A:107; Ser A:105; His A:108; Ser A:104; Phe A:152; Cys A:101; Ala A:50; Ile A:32; Phe A:164; Trp A:100; Val A:40; Thr A:168	Van der Waals, Alkyl, Pi-Alkyl
		Kurkubitasin B	-7,8	0.0	Phe A:164; Ser A:105; Ser A:104; Gly A:103; Glu A:102; Lys A:42; Gln A:30; Asn A:149; Trp A:100; Ile A:32; Phe A:152; Cys A:101; Val A:40; Ala A:50	Van der Waals, Unfavorable Donor-Donor
		Asam Oleanolik	-7.7	0.0	His A:108; Phe A:164; Ile A:32; Ala A:50; Trp A:100; Val A:40; Gly A:33; Thr A:168; Phe A:152; Asn A:149; Tyr A:107; Ser A:105; Ala A:112	Van der Waals, Unfavorable Donor-Donor
		Asam Ursolik	-8.2	0.0	His A:108; Phe A:152; Cys A:101; Ala A:50; Trp A:100; Val A:40; Gly A:33; Thr A:168; Phe A:164; Ile A:32; Asn A:149; Tyr A:107; Ser A:105; Ala A:112	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond
		Lupeol	-8.9	0.0	Gly A:33; Val A:40; Ile A:32; Trp A:100; Ala A:50; Phe A:164; Cys A:101; Phe A:152; His A:108; Ser A:104 Ser A:105; Tyr A:107; Asn A:149	van der Waals, Alkyl, Pi-Alkyl
		Ligan Natif BRAF	-10.4	0.0	Thr A:168; Ile A:32; Phe A:164; Val A:40; Lys A:52; Ala A:50; Thr A:98; Leu A:83; Phe A:152; Cys A:101; Trp A:100; Ser A:104; Ser A:105; Asn A:149;	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Pi-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped, Alkyl, Pi-Alkyl

					Gly A:165; Glu A:169; Gly A:33	
		Ligan Kontrol erlotinib	-8.8	0.0	Thr A:98; Leu A:83; Lys A:52; Asp A:163; Asn A:69; Ala A:66; Trp A:173; Arg A:172; Leu A:166; His A:143; Arg A:144; Ile A:142; Val A:73; Ile A:141; Leu A:136; Thr A:77; Gly A:162; Ile A:161; Leu A:74; Ile A:82; Thr A:98	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Sigma, Pi-Pi Stacked, P-Alkyl

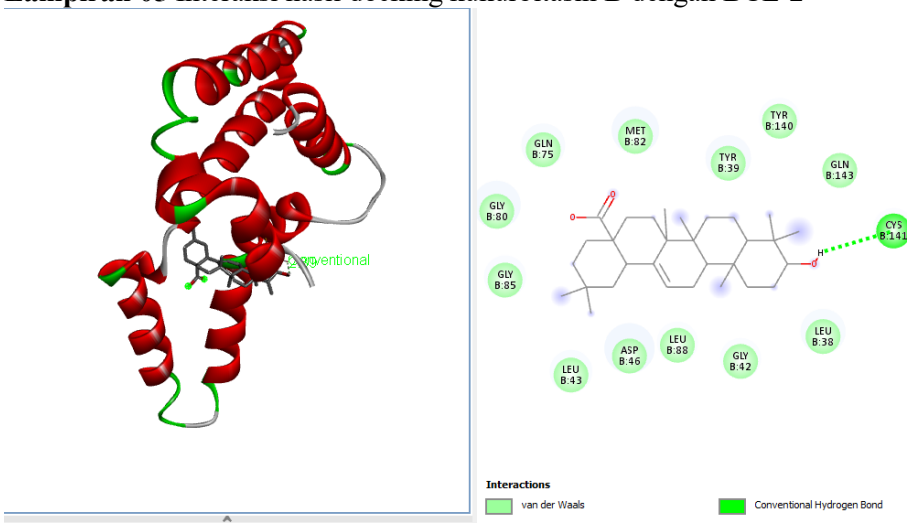
Lampiran 03 Analisis *Molecular Docking* menggunakan Reseptor mTOR

No	Reseptor	Ligan	Binding affinity (Kcal/mol)	RMSD	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan
3.	mTOR	Betulin	-7.8	0.0	Asn A:62; Cys A:63; Phe A:64; Val A:65; Glu A:68; Leu A:69; Trp A:72; Phe A:117	Van der Waals, Pi-Sigma
		Kurkubitasin B	-6,7	0.0	Phe D: 117; Asp D: 120; Lys D:119; Asp B:52; Arg D:118; Arg D:116; Pro A: 61; Asn A:62	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Unfavorable Acceptor-Acceptor
		Asam Oleanolik	-7,2	0.0	Phe A:64; Cys A:63; Val A:65; Glu A:68; Trp A:72; Leu A:69; Phe A:117	Van der Waals, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Sigma
		Asam Ursolik	-7.3	0.0	Ile A:97; Phe A:117; Phe A:64; Asn A:62; Cys A:63; Trp A:72; Leu A:69; Leu A:92	Van der Waals, Pi-Sigma
		Lupeol	-8,1	0.0	Asn A:62; Cys A:63; Phe A:64; Glu A:68; Leu A:69; Trp A:72; Phe A:117	Van der Waals, Pi-Sigma,
		Ligan Kontrol Erlotinib	-6.2	0.0	His A:55; Leu A:113; Lys A:112; Phe A:114; Lys A:58; Tyr A:60; Val A:101; Cys A:63 His A:56 Leu A:57	Van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Pi-Pi T-shaped, Alkyl, Pi-Alkyl

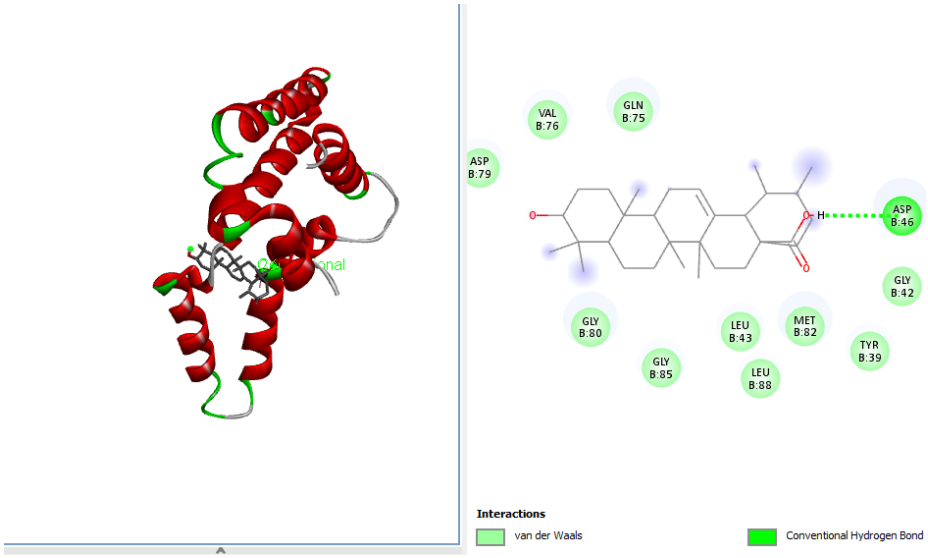
Lampiran 04 Interaksi hasil docking betulin dengan BCL-2



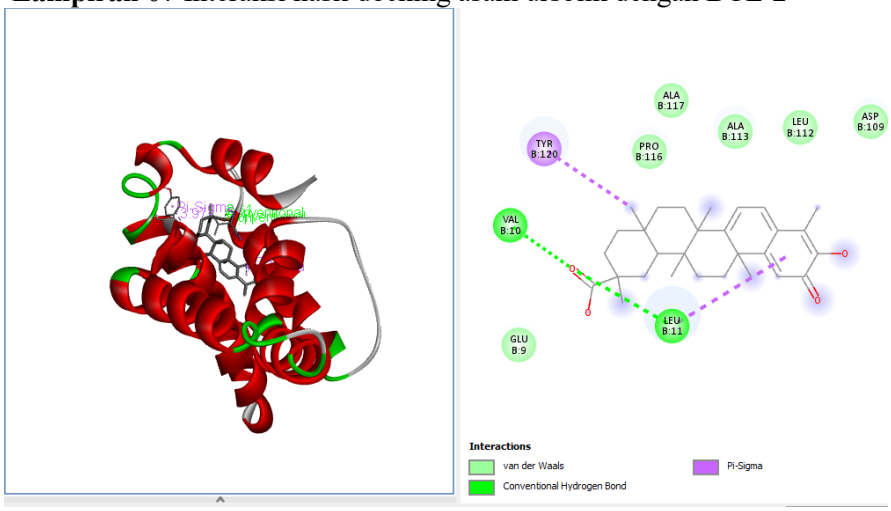
Lampiran 05 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan BCL-2



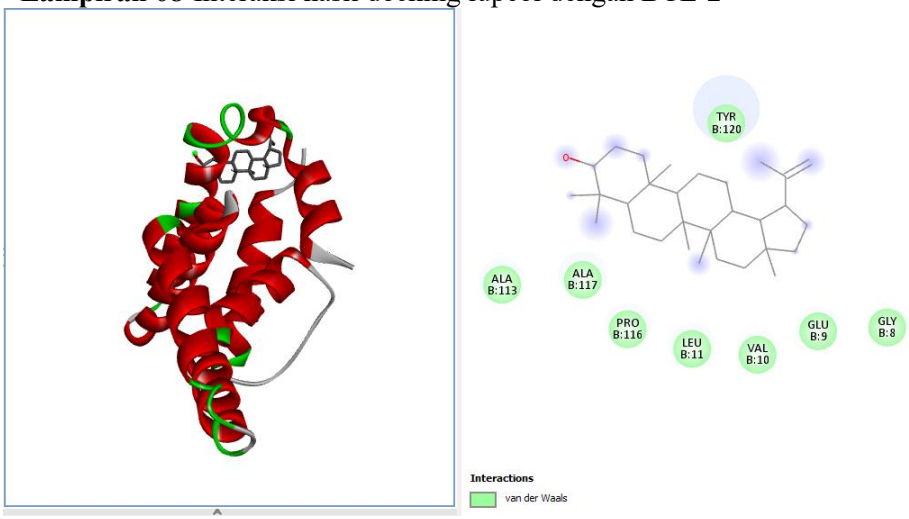
Lampira 06 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan BCL-2



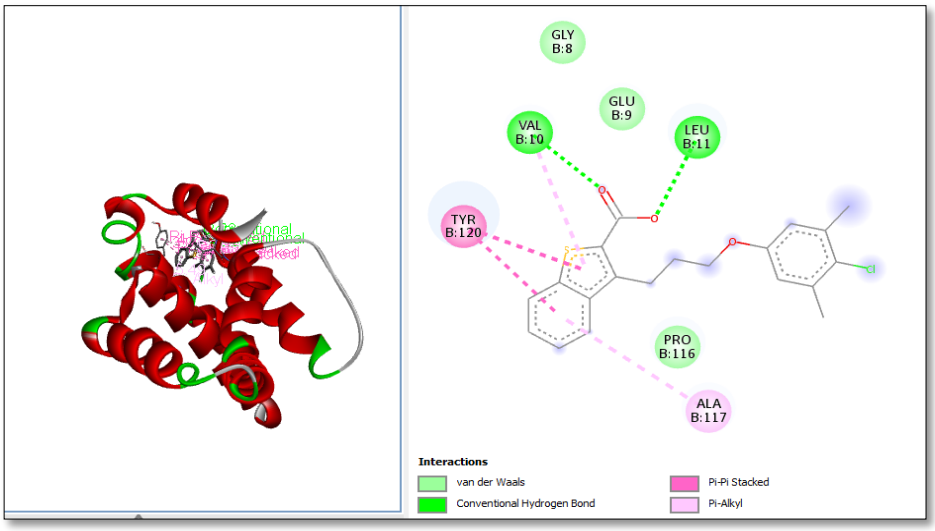
Lampiran 07 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan BCL-2



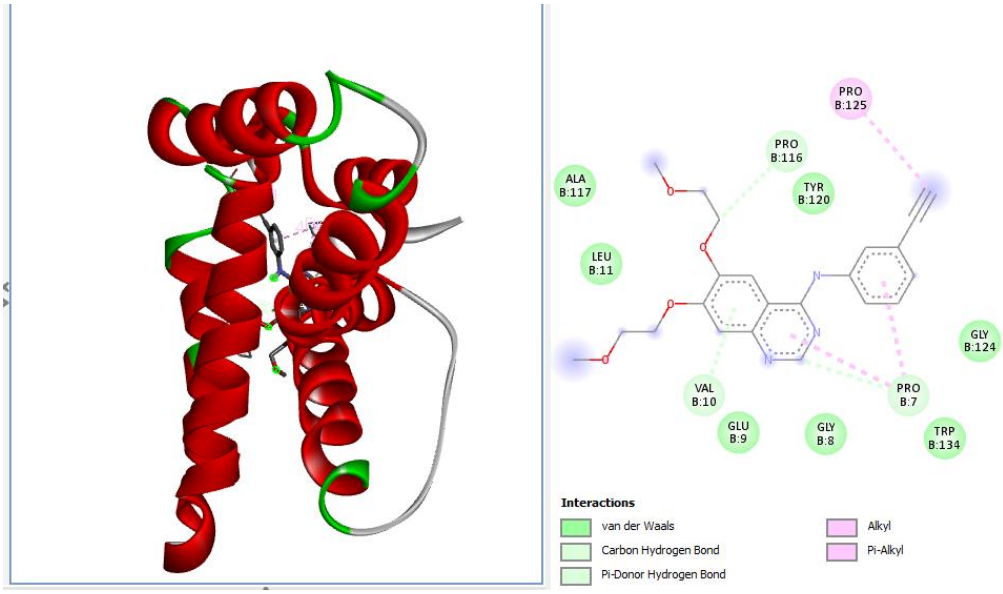
Lampiran 08 Interaksi hasil docking lupeol dengan BCL-2



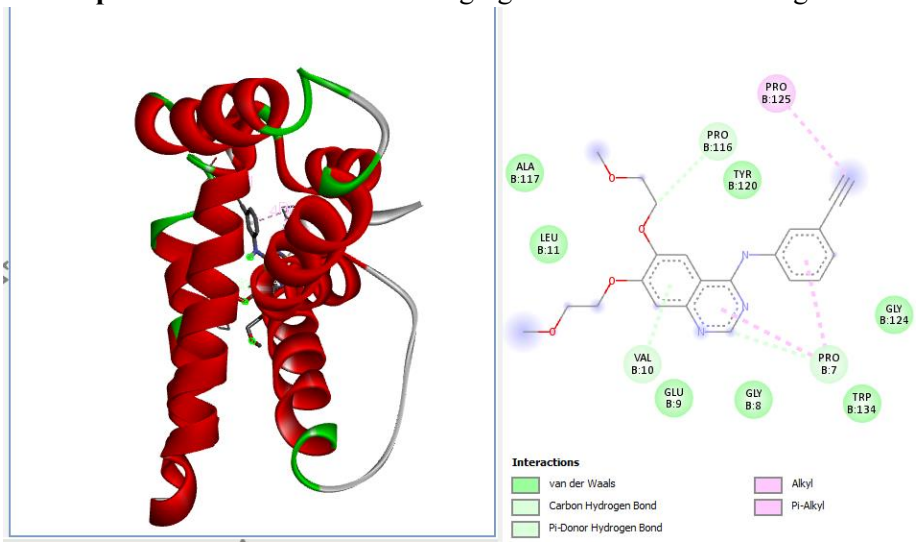
Lampiran 09 Interaksi hasil docking natif BCL-2 dengan BCL-2



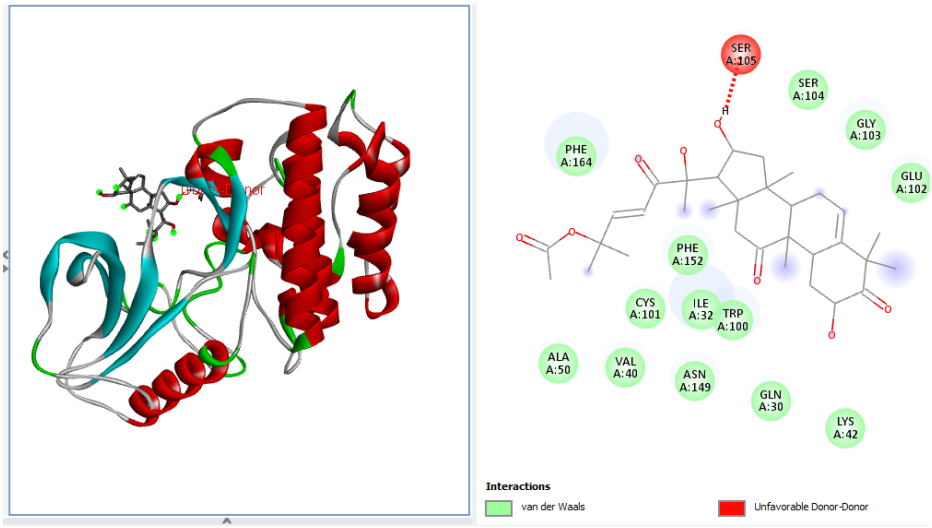
Lampiran 10 Interaksi hasil docking ligan kontrol Erlotinib dengan BCL-2



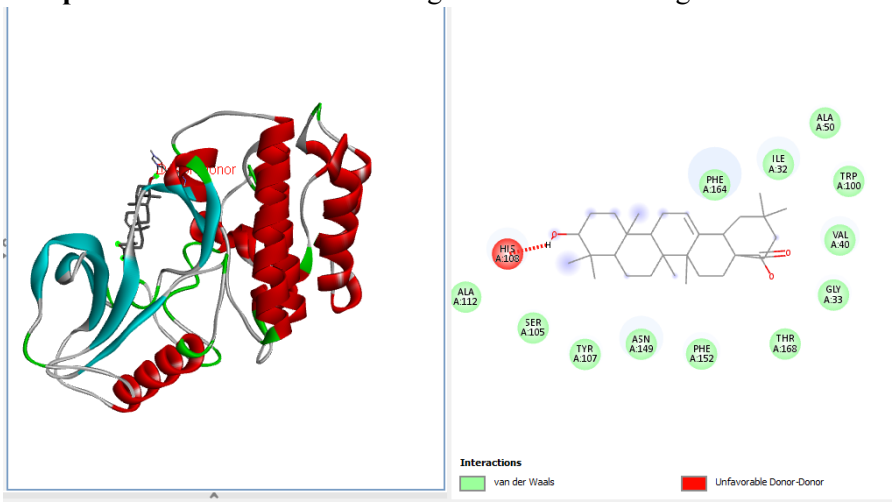
Lampiran 11 Interaksi hasil docking ligan kontrol Erlotinib dengan BCL-2



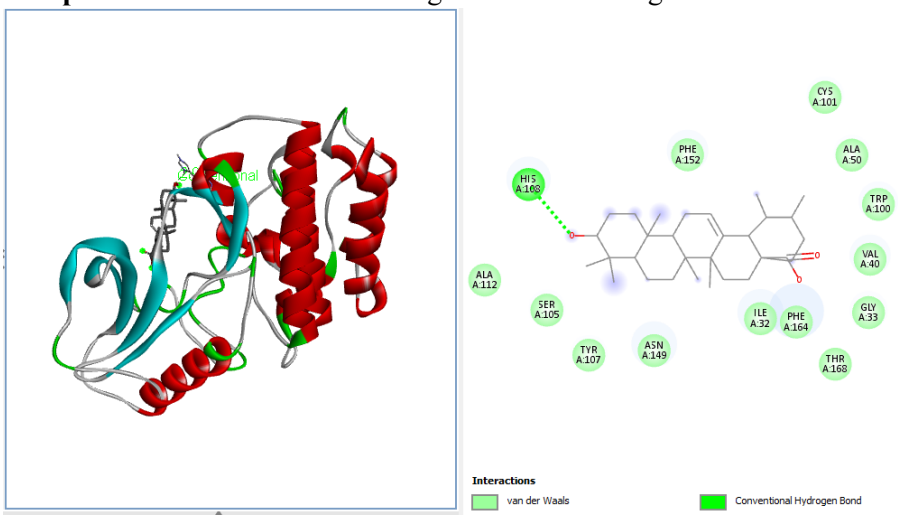
Lampiran 12 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan BRAF



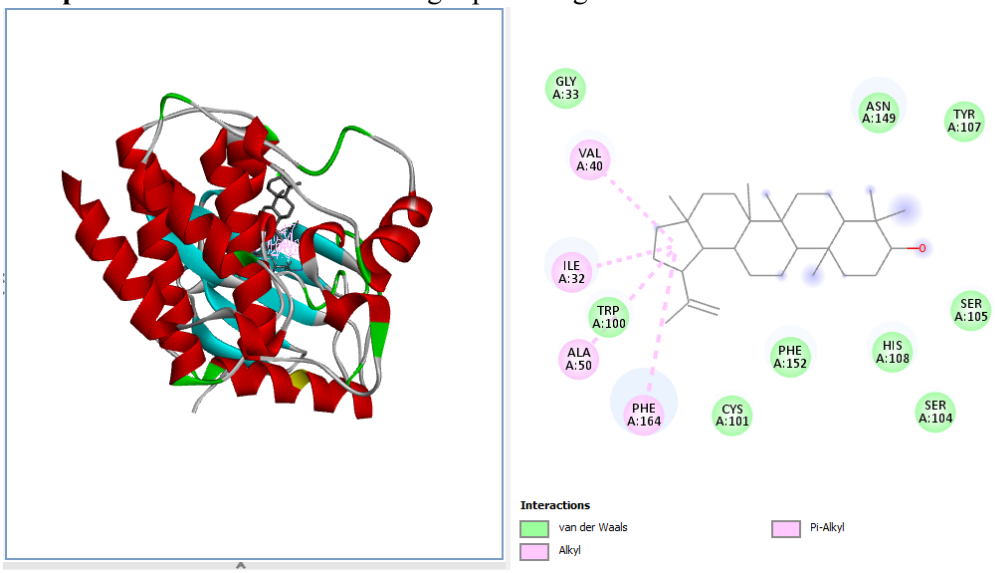
Lampiran 13 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan BRAF



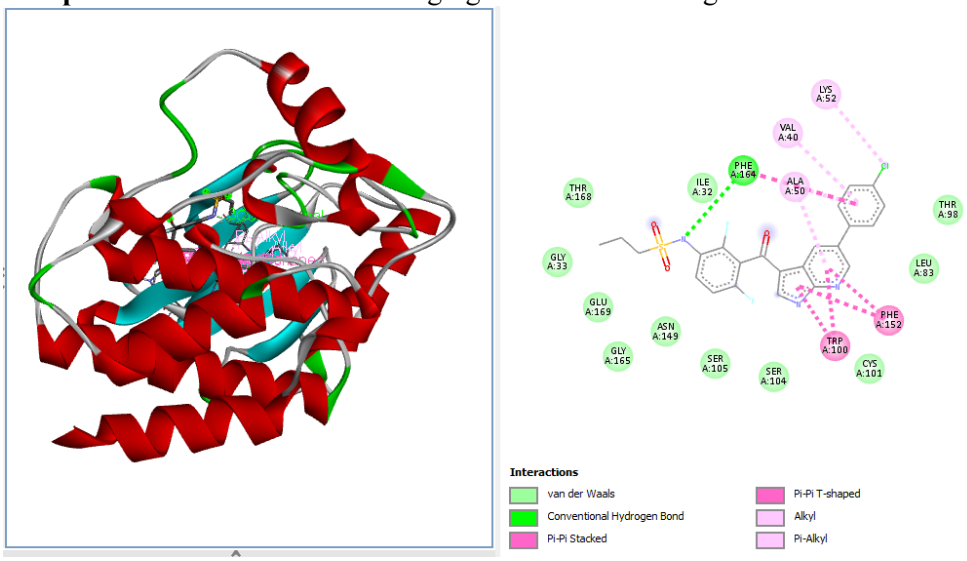
Lampiran 14 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan BRAF



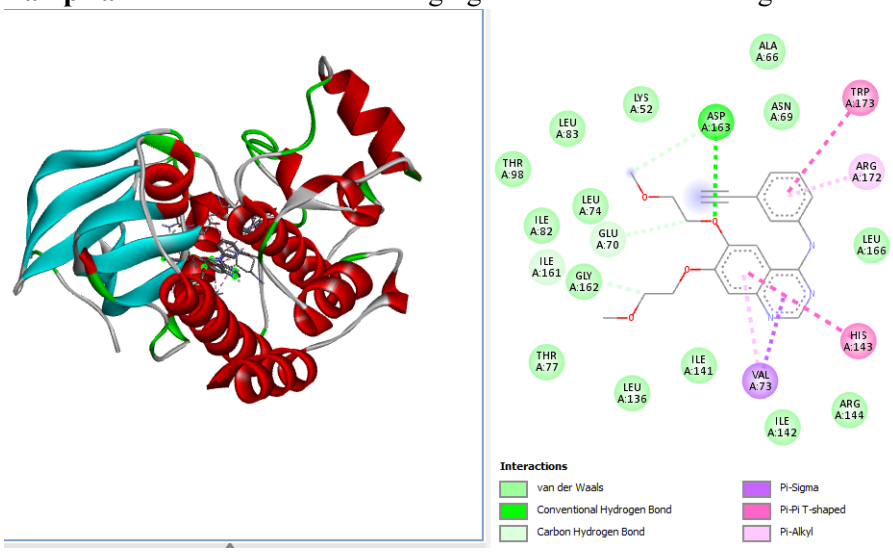
Lampiran 15 Interaksi hasil docking lupeol dengan BRAF



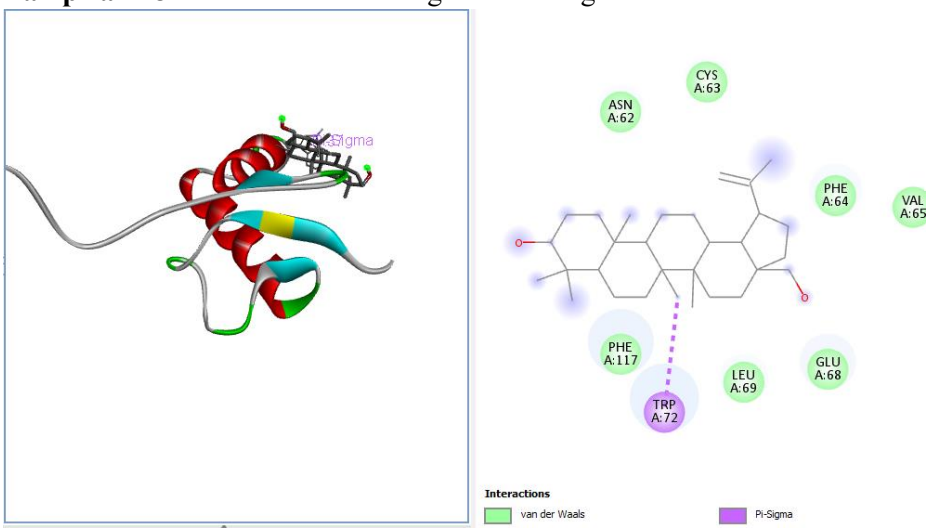
Lampiran 16 Interaksi hasil docking ligan natif BRAF dengan BRAF



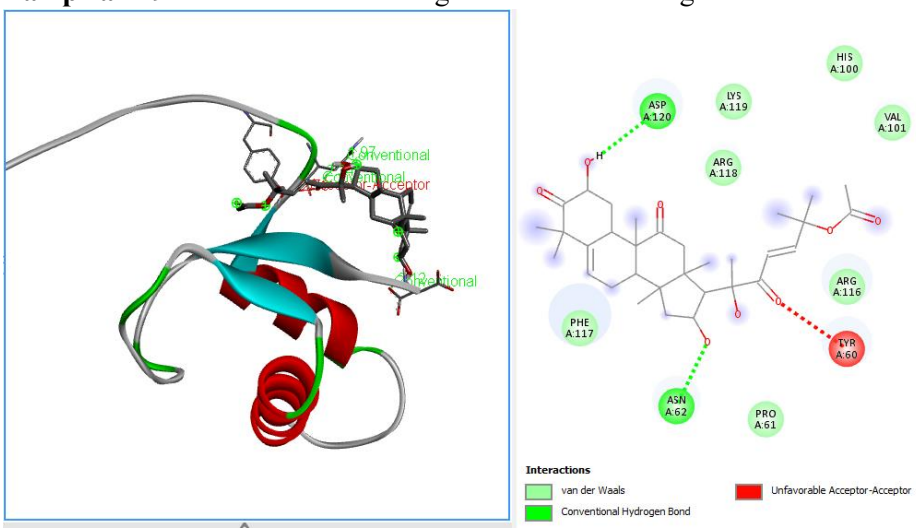
Lampiran 17 Interaksi hasil docking ligan kontrol erlonitib dengan BRAF



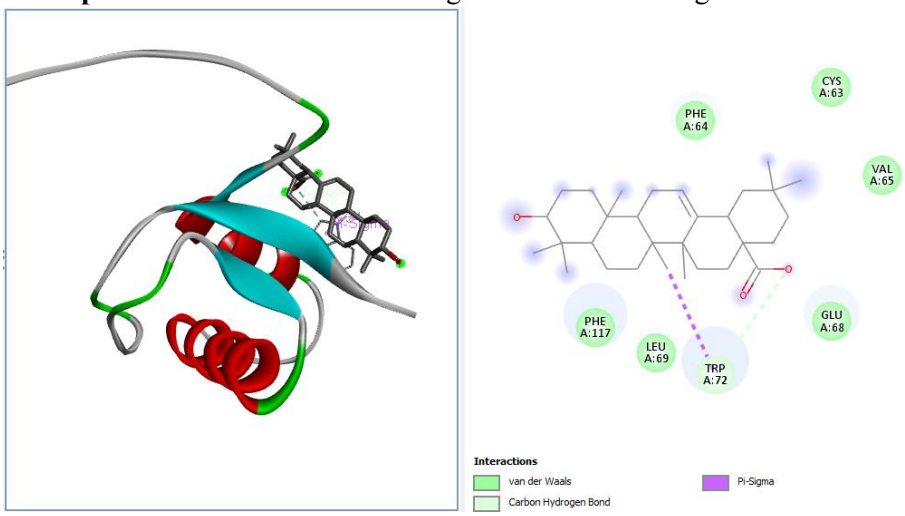
Lampiran 18 Interaksi hasil docking betulin dengan mTOR



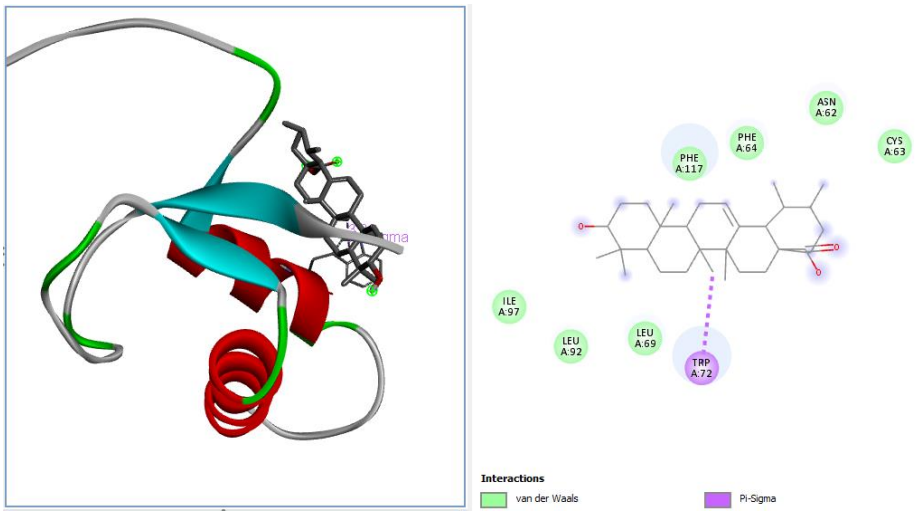
Lampiran 19 Interaksi hasil docking kukurbitasin B dengan mTOR



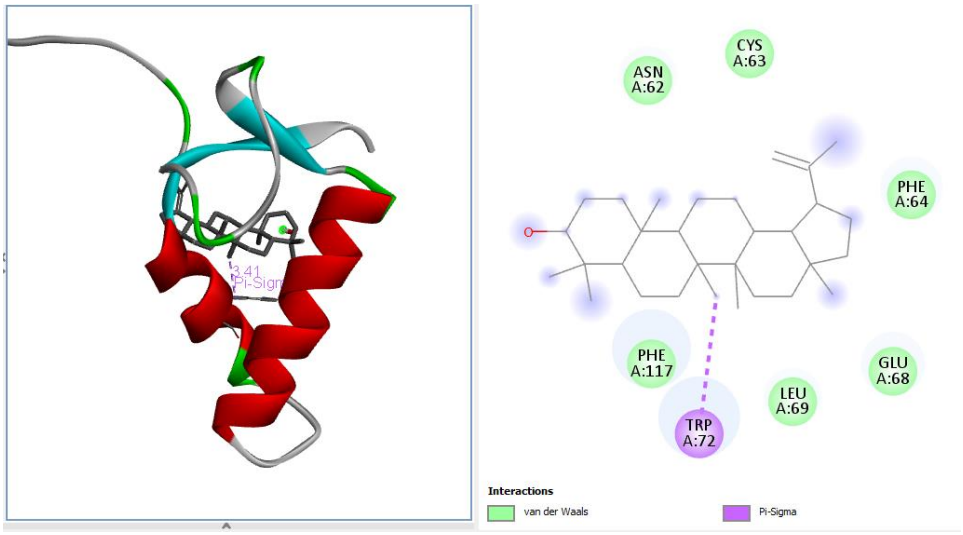
Lampiran 20 Interaksi hasil docking asam oleanolik dengan mTOR



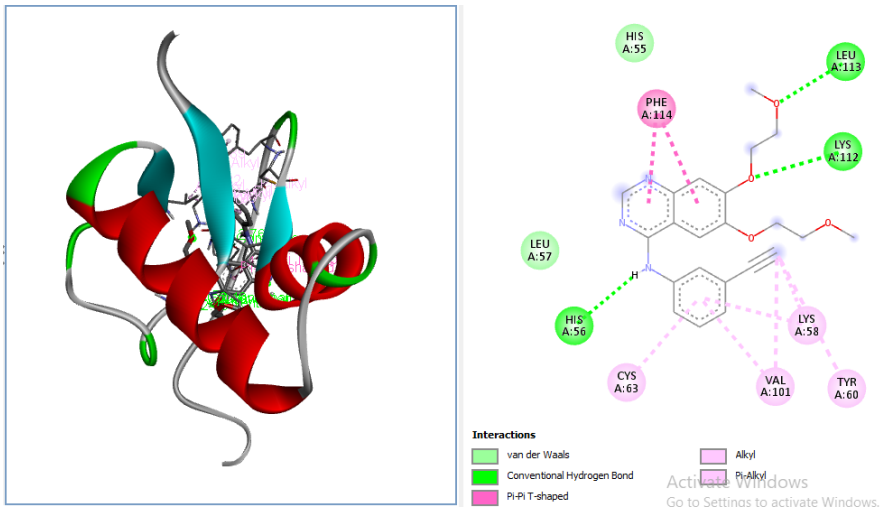
Lampiran 21 Interaksi hasil docking asam ursolik dengan mTOR



Lampiran 22 Interaksi hasil docking lupeol dengan mTOR



Lampiran 23 Interaksi hasil docking ligan kontrol erlotinib dengan mTOR



Lampiran 24. Surat izin penelitian

PEMERINTAH PROVINSI SULAWESI SELATAN
DINAS PENANAMAN MODAL DAN PELAYANAN TERPADU SATU PINTU
Jl.Bougenville No.5 Telp. (0411) 441077 Fax. (0411) 448936
Website : http://proptsp.sulselprov.go.id Email : ptsp@sulselprov.go.id
Makassar 90231

Nomor	: **33705/S.01/PTSP/2026**	**Kepada Yth.**
Lampiran	: -	Rektor Univ. Megarezky Makassar
Perihal	: **Izin penelitian**	
		di-
		Tempat

Berdasarkan surat Kepala LPPM Univ. Megarezky Makassar Nomor : 1359/07.091056/V/2026 tanggal 04 Mei 2026 perihal tersebut diatas, mahasiswa/peneliti dibawah ini:

N a m a	: **NUR INDAH DG TOBA**
Nomor Pokok	: B1A122002
Program Studi	: Bioinformatika
Pekerjaan/Lembaga	: Mahasiswa (S1)
Alamat	: Jl. Antang Raya No. 43, Makassar

dpmptsp
PROVINSI SULAWESI SELATAN

Bermaksud untuk melakukan penelitian di daerah/kantor saudara dalam rangka menyusun SKRIPSI, dengan judul :

" ANALISIS CHEMOINFORMATICS DARI SENYAWA TURUNAN TRITERPENOID SEBAGAI ANTI-MELANOMA "

Yang akan dilaksanakan dari : Tgl. ***08 Mei s/d 04 Juli 2026***

Sehubungan dengan hal tersebut diatas, pada prinsipnya kami ***menyetujui*** kegiatan dimaksud dengan ketentuan yang tertera di belakang surat izin penelitian.

Demikian Surat Keterangan ini diberikan agar dipergunakan sebagaimana mestinya.

Diterbitkan di Makassar
Pada Tanggal 08 Mei 2026

KEPALA DINAS PENANAMAN MODAL DAN PELAYANAN TERPADU SATU PINTU PROVINSI SULAWESI SELATAN

ASRUL SANI, S.H., M.Si.
Pangkat : PEMBINA UTAMA MUDA (IV/c)
Nip : 19750321 200312 1 008

Tembusan Yth
1. Kepala LPPM Univ. Megarezky Makassar di Makassar;
2. *Pertinggal.*