

**UJI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF SPONS *Stylissa massa* (Carter, 1887)
TERHADAP PROTEIN SEL KANKER KULIT**

SKRIPSI

Oleh

**ARTIKA ADELIA
NPM 2114221030**



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**UJI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF SPONS *Stylissa massa* (Carter, 1887)
TERHADAP PROTEIN SEL KANKER KULIT**

Oleh

ARTIKA ADELIA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Perikanan dan Kelautan
Fakultas Pertanian Universitas Lampung**



**FAKULTAS PERTANIAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

UJI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF SPONS *Stylissa massa* (Carter, 1887) TERHADAP PROTEIN SEL KANKER KULIT

Oleh

ARTIKA ADELIA

Studi bioprospeksi menyatakan bahwa spons laut merupakan sumber senyawa antikanker yang paling produktif. Spons memiliki senyawa metabolit sekunder yang berpotensi dalam bidang farmakologi. Senyawa tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi, antiparasit, antibakteri, dan antikanker. Spons *S. massa* merupakan salah satu spons yang memiliki senyawa antikanker, dan salah satunya adalah kanker kulit. Kanker kulit merupakan pertumbuhan yang berlebihan pada jaringan kulit yang mengenai sebagian atau seluruh lapisan kulit, sehingga mengakibatkan terbentuknya lesi massa. Penelitian bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif potensial antikanker kulit dari ekstrak spons *S. massa* secara *in silico*. Metode penelitian yang digunakan adalah *molecular docking*. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan satu senyawa antikanker kulit dan satu protein target yang dapat dilanjutkan dalam proses *docking*. Senyawa antikanker kulit tersebut adalah asam flufenamat yang di-*docking* dengan protein target kulit BRAF (ligan 1UWH dan 6P3D). Ligan 1UWH menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -9,7 dan nilai RMSD 0,852 *Angstrong*. Ligan 6P3D menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -13,5 dan nilai RMSD sebesar 0,646 *Angstrong*. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak spons *S. massa* memiliki satu senyawa aktif (asam flufenamat) sebagai antikanker kulit yang diprediksi memiliki mekanisme molekuler sebagai inhibitor terhadap protein sel kanker kulit.

Kata kunci: *In Silico*, Kanker Kulit, *Molecular Docking*, *Stylissa massa*

ABSTRACT

IN SILICO TESTING OF ACTIVE COMPOUNDS OF THE *Stylissa massa* Sponge (Carter, 1887) ON SKIN CANCER CELL PROTEINS

By

ARTIKA ADELIA

Bioprospection studies suggest that marine sponges are the most prolific source of anticancer compounds. Sponges have secondary metabolite compounds that have potential in pharmacology. These compounds have anti-inflammatory, antiparasitic, antibacterial, and anticancer activities. *S. massa* is one of the sponges that has anticancer compounds, and one of them is skin cancer. Skin cancer is an excessive growth of skin tissue that affects some or all layers of the skin, resulting in the formation of mass lesions. The study aimed to identify potential active compounds of skin anticancer from *S. massa* sponge extract in silico. The research method used was molecular docking. Based on the results, one skin anticancer compound and one target protein were obtained that can be continued in the docking process. The skin anticancer compound is flufenamic acid docked with BRAF skin target protein (ligands 1UWH and 6P3D). Ligand 1UWH produced a binding affinity value of -9.7 and RMSD value of 0.852 Angstrong. The 6P3D ligand produced a binding affinity value of -13.5 and an RMSD value of 0.646 Angstrong. The results can be concluded that *S. massa* sponge extract has one active compound (flufenamic acid) as a skin anticancer which is predicted to have a molecular mechanism as an inhibitor of skin cancer cell proteins.

Keywords: In Silico, Molecular Docking, Skin Cancer, *Stylissa massa*

Judul Skripsi

: *UJI IN SILICO* SENYAWA AKTIF SPONS

STYLISSA MASSA (CARTER, 1887)

TERHADAP PROTEIN SEL KANKER KULIT

Nama Mahasiswa

: Artika Adelfia

Nomor Pokok Mahasiswa

: 2114221030

Program Studi

: Ilmu Kelautan

Fakultas

: Pertanian



1. Komisi Pembimbing

Dr. Moh. Muhaemin, S.Pi., M.Si.
NIP. 197412122000031002

Oktor Susanti, S.Pi., M.Si.
NIP. 198810012019032014

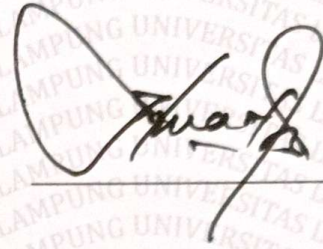
2. Ketua Jurusan Perikanan dan Kelautan

Munti Sarida, S.Pi., M.Sc., Ph.D.
NIP. 198309232006042001

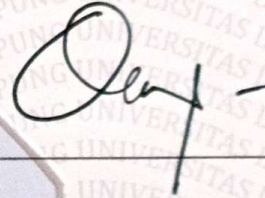
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

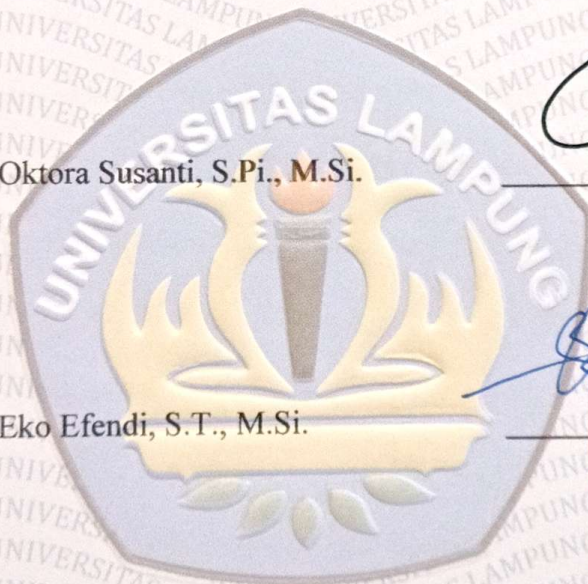
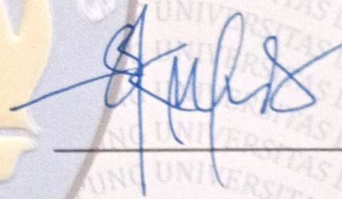
Ketua : Dr. Moh. Muhaemin, S.Pi., M.Si.



Sekretaris : Oktora Susanti, S.Pi., M.Si.



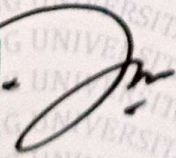
Anggota : Eko Efendi, S.T., M.Si.



2. Dekan Fakultas Pertanian



Breda Kuswanta Futas Hidayat, M.P.
NIP. 196411181989021002



Tanggal lulus ujian skripsi: 30 April 2025



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS LAMPUNG
FAKULTAS PERTANIAN
JURUSAN PERIKANAN DAN KELAUTAN

Prof. Dr. Samantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung 35145 Telp (0721) 704946 Fax (0721) 770347

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah skripsi yang berjudul **“Uji *In Silico* Senyawa Aktif Spons *Stylissa Massa* (Carter, 1887) Terhadap Protein Sel Kanker Kulit”** tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh pihak lain untuk mendapatkan karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebut dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata dalam naskah skripsi ini ditemukan dan terbukti terdapat unsur-unsur fabrikasi, falsifikasi, plagiat dan konflik kepentingan, saya bersedia skripsi ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (S1) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan Pasal 70).

Bandar Lampung, 4 Juni 2025

Yang membuat pernyataan



Artika Adelia
NPM. 2114221030

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Sukadana, Kabupaten Lampung Timur, Provinsi Lampung pada tanggal 22 November 2003 sebagai anak pertama dari Bapak Agustam Efendi dan Ibu Ratna Dewi. Penulis menempuh pendidikan formal dimulai dari SDN 1 Kedaton Bandar Lampung (2009-2013) dan menamatkan pendidikan dasar di SDN 2 Sukadana Pasar (2013-2015), melanjutkan ke pendidikan menengah pertama di SMPN 1 Labuhan Ratu (2015-2018), dan pendidikan menengah atas di SMAN 1 Labuhan Ratu (2018-2021). Penulis melanjutkan pendidikan di perguruan tinggi pada Program Studi Ilmu Kelautan, Jurusan Perikanan dan Kelautan, Fakultas Pertanian, Universitas Lampung pada tahun 2021.

Penulis aktif di berbagai kegiatan akademik maupun non-akademik, yakni pernah menjadi asisten dosen pada praktikum mata kuliah Avertebrata Laut, Mikro-biologi Laut, Planktonologi Laut, dan Bioinformatika Kelautan. Penulis juga pernah menjadi tutor Forum Ilmiah Mahasiswa (2022-2023) Fakultas Pertanian, serta menjadi mentor pada responsi mata kuliah Pendidikan Agama Islam (2023-2024) di tingkat Fakultas Pertanian. Di samping itu, penulis cukup aktif di berbagai organisasi mahasiswa, seperti di Birohmah Unila sebagai Keluarga Muda, Fosi FP Unila sebagai Sekretaris Bidang Kesekretariatan dan Masjid, BEM U KBM Unila sebagai Staf Ahli Kementrian Pergerakan dan Pemberdayaan

Wanita, Himapik Unila sebagai Bendahara Bidang Pengaderan, Ikatan Mahasiswa Lampung Timur sebagai Anggota Bidang Pendidikan dan Kepemudaan, serta organisasi dan komunitas lainnya yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Pada beberapa kesempatan di tahun 2023 penulis pernah mengikuti kegiatan riset dosen dengan tema pakan alami di Laboratorium Perikanan dan Kelautan Unila, kemudian magang di Balai Besar Perikanan Budidaya Laut Lampung (BBPBL) pada divisi pakan alami Laboratorium Planktonologi. Di tahun 2024 penulis mengikuti kegiatan Kulian Kerja Nyata (KKN) di desa Bumi Say Agung, Kecamatan Bumi Agung, Kabupaten Way Kanan, Provinsi Lampung, dan melaksanakan Praktik Umum (PU) secara mandiri di Pantai Mutun, Kabupaten Pesawaran, Provinsi Lampung.

Untuk kedua orang tua dan kedua adik tercinta,
yang tak pernah lepas mendoakan kebaikan atas putri sulung
dan kakak tertuanya, serta memberikan banyak perjuangan, pengorbanan,
dan pembelajaran yang teramat besar bagi penulis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, rida, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat merasakan duduk di bangku perkuliahan dan mampu menyelesaikan skripsi. *Shalawat* serta salam tak lupa penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW serta keluarga dan sahabat beliau yang telah membawa islam pada peradaban dan kejayaan.

Skripsi dengan judul “Uji *In Silico* Senyawa Aktif Spons *Stylissa massa* (Carter, 1887) Terhadap Protein Sel Kanker Kulit” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Kuswanta Futas Hidayat, M.P., selaku Dekan FP Unila;
2. Munti Sarida, S.Pi., M.Sc., Ph.D., selaku Ketua Jurusan Perikanan dan Kelautan;
3. Dr. Moh. Muhaemin, S.Pi., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Utama;
4. Oktora Susanti, S.Pi., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Pembantu/Sekretaris;
5. Eko Efendi, S.T., M.Si., selaku Dosen Penguji Utama;
6. Dr. Henky Mayaguezz, S.Pi., M.T., selaku Dosen Pembimbing Akademik;
7. Kedua orang tua, Bapak Agustam Efendi dan Ibu Ratna Dewi.

Bandar Lampung, 10 Juni 2025

Artika Adelia
NPM. 2114221030

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	4
1.3 Manfaat Penelitian	4
1.4 Kerangka Pikir	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Bioekologi Spons	6
2.1.1 Habitat dan Persebaran Spons	6
2.1.2 Makanan dan Cara Makan Spons	7
2.1.3 Reproduksi Spons	8
2.1.4 Spons <i>S. massa</i>	9
2.2 Bioprospeksi Spons.....	10
2.3 Senyawa Aktif Pada Spons	11
2.4 Spons <i>S. massa</i> Sebagai Inhibitor Kanker	13
2.5 Kanker Kulit.....	13
2.6 Uji <i>in Silico</i>	14
2.7 Protein Ligan, Protein Reseptor, dan Interaksinya	15
III. METODE PENELITIAN	17
3.1 Waktu dan Tempat	17
3.2 Bahan dan Alat.....	17
3.2.1 Bahan	17
3.2.2 Alat.....	18
3.3 Metode Penelitian	19
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1 Identifikasi Senyawa Spons	19
3.4.2 Prediksi Protein Target	21
3.4.3 <i>Molecular Docking</i>	22
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Identifikasi Senyawa <i>S. massa</i>	25
4.2 Prediksi Protein Target	28
4.3 <i>Molecular Docking</i>	33

V. SIMPULAN DAN SARAN	40
5.1 Simpulan	40
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Senyawa aktif pada spons	12
2. Bahan yang digunakan pada penelitian.....	17
3. Alat yang digunakan pada penelitian	18
4. Senyawa <i>S. massa</i> beserta SMILES.....	26
5. Protein target sel kanker kulit yang terkait dengan senyawa dari ekstrak spons <i>S.massa</i>	29
6. Protein target terkait hasil PPI melalui STRING-DB	31
7. Penentuan posisi <i>docking</i> dengan <i>grid box</i>	33
8. Residu asam amino ligan asam flufenamat dengan ligan murni BAX	36
9. Residu asam amino ligan asam flufenamat dengan ligan murni OLI.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kerangka pikir penelitian.....	5
2. Spons karnivora menangkap udang kecil.....	8
3. Spons <i>S. massa</i>	10
4. Identifikasi senyawa ekstrak <i>S. massa</i>	20
5. Prediksi protein target	21
6. Tahapan <i>molecular docking</i>	22
7. Tahapan penambatan molekul.....	23
8. <i>Protein-protein interaction</i> (PPI) terhadap protein target kanker kulit	32
9. Hasil <i>docking</i> ligan dengan reseptor	34
10. Visualisasi <i>docking</i> ligan asam flufenamat dengan ligan murni BAX	36
11. Visualisasi <i>docking</i> ligan asam flufenamat dengan ligan murni OLI	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Tahapan KNApSack.....	54
2. Tahapan PubChem	55
3. Tahapan CLC-Pred.....	56
4. Tahapan SEA Search.....	57
5. Tahapan STRING-DB.....	58
6. Tahapan TTD (<i>Therapeutic Target Database</i>)	62
7. Tahapan Venny 2.1	64
8. Tahapan PubChem mengunduh file 3D format sdf.....	64
9. Tahapan Uniport mengunduh file 3D format pdb.....	65
10. Tahapan <i>software</i> PyMol	67
11. Tahapan <i>software</i> PyRx	70
12. Tahapan situs PoseView	74
13. Struktur molekul senyawa <i>S. massa</i> hasil analisis LC-HRMS	76
14. Struktur molekul senyawa <i>S. massa</i> dari situs KNApSack.....	77
15. Senyawa aktif <i>S. massa</i> yang didapatkan dari database KNApSack	78
16. Data senyawa LC-HRMS.....	79
17. Prediksi aktivitas antikanker	84
18. Prediksi protein target dari SEA <i>search server</i>	90
19. Protein target kanker kulit dari <i>Therapeutic Target Database</i>	98
20. Protein-protein interaction (PPI) terhadap 448 protein target.....	99
21. Protein target BRAF dengan PDB ID	100

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Spons merupakan salah satu sumber senyawa aktif yang paling tinggi tingkat eksplorasinya dalam beberapa dekade terakhir. Indonesia memiliki keragaman jenis spons yang mencapai 80 persen dari populasi spons di dunia (Marzuki, 2018). Para ilmuwan bioteknologi di Indonesia saat ini banyak melakukan penelitian terhadap bioprospek sumber daya genetik laut untuk menemukan senyawa penting dalam pembuatan obat-obatan (Chairunnisa, 2015). Senyawa penting tersebut ditemukan pada spons yang dapat menghasilkan aktivitas farmakologi, seperti antiinflamasi, antiparasit, antibakteri, dan antikanker (Putra, 2023). Penelitian terbaru dalam obat-obatan masih gencar dilakukan, salah satunya dengan eksplorasi senyawa aktif dari spons sebagai antikanker (Fristiohady dan Pascayantri, 2021). Studi bioprospek menyatakan bahwa spons laut merupakan sumber senyawa antikanker yang paling produktif (Kosgahakumbura et al., 2024). Hampir 5000 senyawa dari spons yang telah diisolasi dan memberikan efek sebagai antikanker (Swantara et al., 2019).

Spons memiliki senyawa aktif berupa metabolit sekunder yang digunakan untuk pertahanan dirinya dari organisme lain. Spons memiliki senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tannin, makrolid, terpenoid, derivat peptida dan struktur lainnya yang berpotensi dalam bidang farmakologi (Damayanti et al., 2020). Kandungan dari bioaktif spons laut dibagi ke dalam beberapa kelompok, seperti antiinflamasi, antitumor, *immunosuppressive* (obat untuk menghambat atau menurunkan intensitas respons imun dalam tubuh), antivirus, antimalaria, antibiotik, dan *antifouling* (suatu senyawa yang dapat mencegah organisme pengotor menempel pada permukaan biota di lingkungan laut) (Watupongoh et al., 2019).

Pada beberapa penelitian telah ditemukan senyawa aktif spons sebagai antikanker, baik dari spesies *S. massa* maupun spesies lainnya. Seperti pada penelitian Bashari et al., (2019) telah ditemukan senyawa aktif dari spons *S. massa* sebagai antikanker payudara dan penelitian Fouad et al. (2012) sebagai antikanker limfoma. Namun penelitian serupa yang menggunakan metode *in silico* dari senyawa spons *S. massa* sebagai antikanker masih sangat sedikit. Pada penelitian lainnya, telah ditemukan senyawa aktif dari spons *Halichondria* sp sebagai antikanker kulit melanoma oleh Swami et al. (2015).

Kanker merupakan salah satu penyakit berbahaya yang menyebabkan kematian. Kanker diawali dengan terjadinya pembelahan sel secara tidak normal pada bagian organ tubuh tertentu. Kanker kulit merupakan pertumbuhan yang berlebihan atau tidak terkendali pada jaringan kulit yang mengenai sebagian atau seluruh lapisan kulit, sehingga mengakibatkan terbentuknya lesi massa. Keganasan kanker kulit di seluruh dunia diperkirakan antara dua sampai tiga juta. Karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa, dan melanoma merupakan tiga kanker kulit yang sering ditemukan (Rahman et al., 2024). Di Indonesia, kanker kulit menempati urutan ketiga setelah kanker rahim dan kanker payudara (Wilvestra et al., 2018). Dalam pengobatan kanker tersebut, dibutuhkan obat-obatan yang dapat menjadi alternatif bahan kimia sintetis dengan bahan alami. Bahan alami yang saat ini banyak ditemukan oleh para ilmuwan berasal dari ekosistem laut, di mana spons merupakan salah satu biota yang sangat banyak ditemukan senyawa aktif antikanker, salah satunya yakni spons *S. massa*.

Spons *S. massa* merupakan salah satu spons yang memiliki bioaktif yang sangat dipengaruhi oleh mikroba simbiotiknya, sehingga senyawa bioaktifnya beragam dan sangat tinggi (Sibarani et al., 2020). Spons *S. massa* merupakan spesies spons yang tergolong dalam kelas demospongiae, filum porifera, dan kingdom animalia. Sama dengan spons pada umumnya, spons tersebut memiliki tubuh yang berpori dengan permukaan yang mirip seperti batu. Spons tersebut mampu menyerap oksigen dari air melalui proses difusi (Leon et al., 2023). Persebaran spons *S. massa* ada di perairan tropis Indonesia, seperti di Laut Banda, Laut Sulawesi, Kepulauan Mergui, dan Papua Nugini (Presson et al., 2022), serta di beberapa Perairan Teluk Lampung, seperti di Perairan Pulau Pahawang.

S. massa memiliki potensi sebagai obat, antara lain Stylissatin A (peptide siklik) sebagai agen antiinflamasi (Kita et al., 2013; Presson et al., 2022), Stylissatin B dan Spongiacidin C sebagai agen antitumor (Presson et al., 2022), dan inhibitor USP7 dan alkaloid aldisin sebagai inhibitor MEK-1 (Tasdemir et al., 2002; Presson et al., 2022). Spons *S. massa* menjadi sumber bioaktif yang lebih besar dari spesies lainnya. Spons tersebut menjadi penemuan baru di dunia kedokteran dalam bidang kanker dengan melibatkan keilmuan bioinformatika (Mokodongan et al., 2019).

Bioinformatika adalah suatu kajian yang menggabungkan ilmu biologi molekuler, matematika, dan teknik informatika. Tujuan kajian tersebut untuk mempermudah dalam pengolahan data biologis dengan menggunakan metode komputasi terbaru (Wargasetia, 2006; Parikesit, 2018). Bioinformatika berperan di bidang kesehatan dalam bentuk informasi klinis, identifikasi mutasi gen-gen penyebab berbagai penyakit, terapi gen, identifikasi agen penyakit baru, diagnosis penyakit baru, dan penemuan obat-obatan baru. Penemuan obat tersebut digunakan untuk pendekatan genomik identifikasi target-target desain senyawa dari obat yang berkaitan dengan DNA target. Pada penerapannya bioinformatika menggunakan *software* dan *database* online, yang mengolah data-data biologis seperti DNA, RNA dan protein (Arafah et al., 2023). Bioinformatika memiliki tiga unsur, yakni analisis, prediksi, dan *database*. *Database* tersebut tersaji dalam bentuk kumpulan tabel-tabel yang berisikan data sebagai sumber informasi yang tersimpan di dalam media penyimpanan digital (Sitinjak et al., 2020). Adapun *tools* yang terdapat di *database* tersebut antara lain, seperti Blast BLAST, CS-BLAST, HMMER, MSAProbs, FASTA, DiAlign, GenScan, GeneMark, BLOCKS, ProDom, AlignACE, MEME, SLAM, Multiz dan eMOTIF (Yunita et al., 2017). Penggunaan *database* dan aplikasi-aplikasi tersebut merupakan metode penelitian yang disebut sebagai *in silico*.

In silico merupakan suatu pemodelan molekul melalui simulasi komputer dengan menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. Metode *in silico* menjadi salah satu teknik dalam farmakologi suatu bahan kimia dalam merancang, memprediksi, dan menemukan pengembangan obat, salah satunya untuk antikanker (Kesuma et al., 2018; Bare et al., 2019). Pendekatan *in silico*

dipilih karena memiliki keuntungan tersendiri dibandingkan pendekatan *in vivo* dan *in vitro*. *In silico* banyak digunakan pada saat ini karena dapat mempercepat waktu penelitian dari jumlah data senyawa yang sangat banyak dan biaya penelitian yang lebih rendah dibandingkan kedua metode tersebut. Oleh karena itu, penggunaan metode *in silico* dalam penelitian dapat memudahkan identifikasi molekuler senyawa aktif dari ekstrak spons *S. massa* dengan jumlah senyawa yang banyak dan belum diketahui dapat menjadi antikanker apa saja.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif potensial antikanker kulit dari spons *S. massa* secara *in silico*.

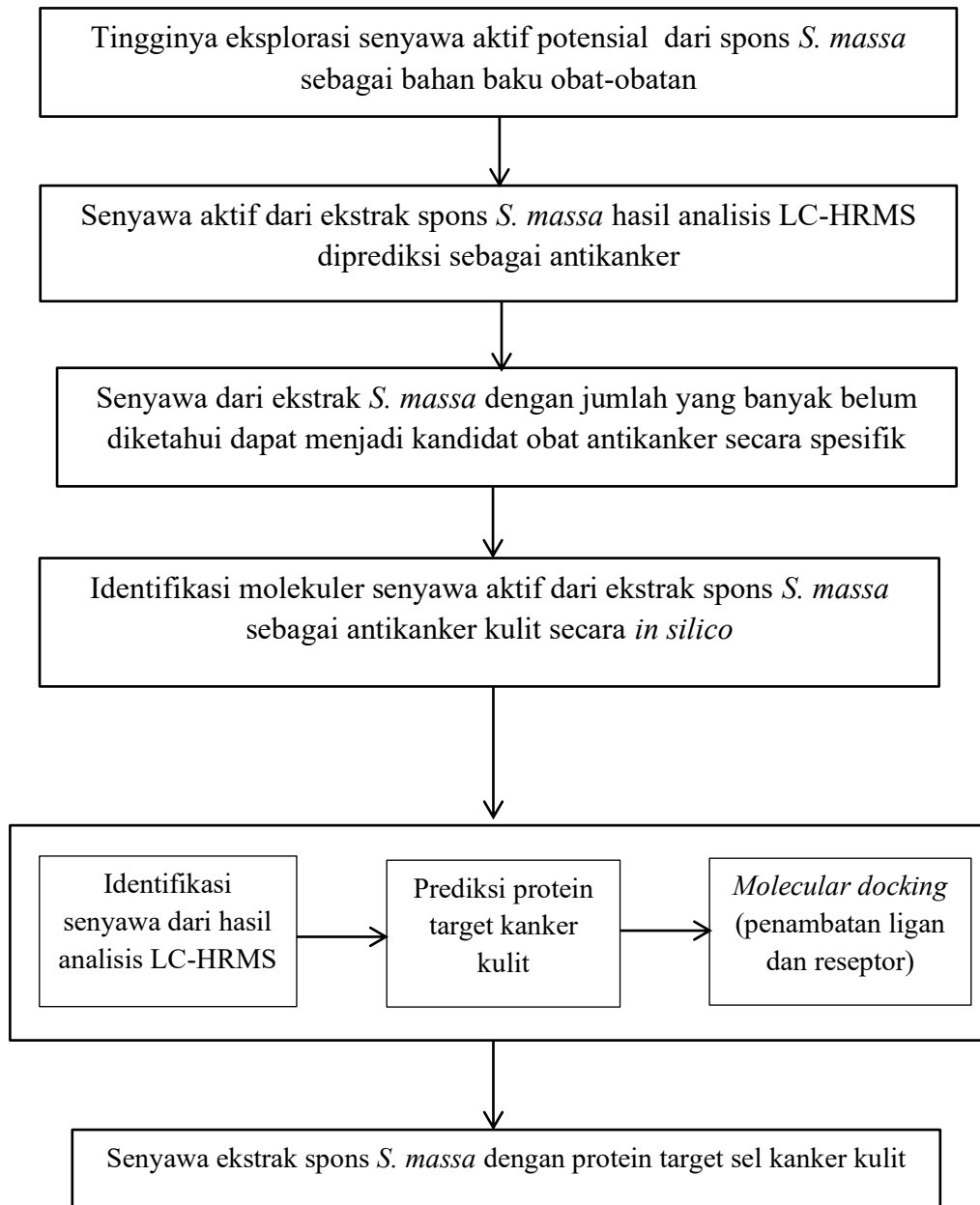
1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai spons *S. massa* yang memiliki senyawa aktif sebagai antikanker kulit, sehingga mampu menjadi senyawa kandidat untuk penelitian lanjutan.

1.4 Kerangka Pikir

Spons *S. massa* merupakan salah satu spons yang memiliki bioaktif yang sangat tinggi dan memiliki banyak senyawa aktif yang berpotensi sebagai obat-obatan. Senyawa dari spons tersebut dianalisis menggunakan metode LC-HRMS (*liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry*). Metode LC-HRMS memudahkan dalam identifikasi senyawa yang terkandung di dalam spons sebagai kandidat obat. Senyawa dari ekstrak spons *S. massa* hasil analisis LC-HRMS memiliki jumlah senyawa yang sangat banyak dan diprediksi sebagai kandidat obat antikanker. Metode *in silico* dalam penelitian dapat memudahkan identifikasi molekuler senyawa aktif dari ekstrak spons *S. massa* dengan jumlah senyawa yang sangat banyak sebagai antikanker secara spesifik, salah satunya adalah kanker kulit. Uji *in silico* terbagi dalam tiga tahapan, yakni identifikasi senyawa aktif spons, prediksi protein target, dan *molecular docking*. Hasil dari *molecular docking* adalah nilai *binding affinity*. Nilai tersebut menunjukkan kemampuan

ligan berikatan dengan reseptor. Dengan demikian, diharapkan hasil akhirnya akan mendapatkan senyawa bioaktif dari pemodelan *in silico* yang terbaik sebagai antikanker kulit. Kerangka pikir penelitian (Gambar 1).



Gambar 1. Kerangka pikir penelitian

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bioekologi Spons

Spons merupakan biota laut invertebrata dari filum porifera yang menjadi salah satu komponen biota penyusun terumbu karang dengan potensi bioaktifnya (Sumilat, 2017). Biota tersebut termasuk dalam hewan primitif yang hidupnya menetap dan memiliki kemampuan menyaring air laut yang mengandung makanan (*filter feeder*). Ciri-ciri yang paling unik dari hewan multiseluler tersebut terletak di tubuhnya yang berpori menyerupai busa (Rahman et al., 2020). Spons biasa ditemukan di perairan tropis dan sub tropis, dimulai dari zona intertidal hingga zona subtidal (Haedar et al., 2016). Keanekaragaman jenis spons pada suatu habitat dipengaruhi oleh kondisi kedalaman suatu perairan, kondisi perairan yang jernih, dan tidak berarus kuat (Yanti et al., 2020).

Spons laut memiliki peran penting dalam menjaga lingkungan mikro laut agar tetap stabil dengan memanfaatkan faktor simbiosis organisme lain. Simbion mutualistik spons dapat menghasilkan banyak metabolit sekunder yang berguna untuk mengusir dan mencegah predator dan persaingan ruang. Spons dicirikan sebagai inang bagi kelompok mikroorganisme lain yang terdiri dari 60% biomassa inangnya. Simbiosis spons menjadi faktor yang dapat menghasilkan metabolit sekunder dalam jumlah besar dengan struktur kimia yang beragam. Kelas spons banyak ditemukan di laut dangkal yang menempel di padang lamun ataupun terumbu karang dengan kedalaman 8000 m (Fristiohady dan Haruna, 2020).

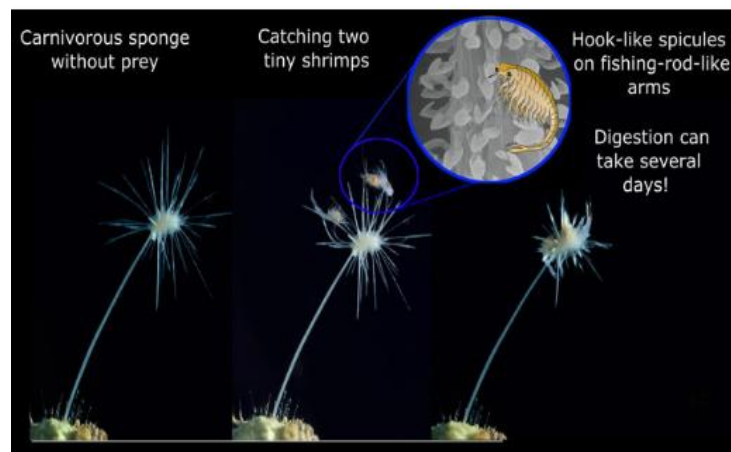
2.1.1 Habitat dan Persebaran Spons

Spons hidup tersebar di seluruh perairan laut, terutama di perairan yang jernih dan dangkal. Sebagian spons menempel pada substrat atau terumbu karang,

sementara sebagian lainnya menetap di dasar laut yang berpasir, berlumpur, atau bahkan di laut dalam (Van Soest et al., 2012; Marzuki, 2018). Spons dapat ditemukan di ekosistem terumbu karang, ekosistem lamun, dan ekosistem mangrove dengan berbagai populasi dan kelimpahan spesies di lokasi yang berbeda-beda (Duckworth dan Wolff, 2011). Secara umum persebaran populasi spons di dunia belum dikelompokkan secara efektif (Bell et al., 2015). Penelitian terkait persebaran dan kelimpahan spesies spons di dunia umumnya terfokus di wilayah Atlantik-Karibia, dengan fokus penelitian pada komunitas bentik serta informasi taksonomi yang lebih lengkap dibandingkan wilayah Indo-Pasifik (Fromont et al., 2016). Penelitian terkait spesies spons di Indonesia telah dilakukan di wilayah Indonesia bagian barat dan tengah yang mencatat lebih dari 850 spesies spons (Calcinai et al., 2017; Aulia et al., 2021).

2.1.2 Makanan dan Cara Makan Spons

Spons merupakan hewan multiseluler yang termasuk dalam filum porifera. Spons bersifat *filter feeder* (memakan dengan cara menyaring air laut yang mengandung makanan melalui pori-pori). Makanan spons berupa mikroorganisme atau sisa organisme mati yang berada di kolom air, terdiri dari detritus organik seperti bakteri, zooplankton dan fitoplankton (Marzuki et al., 2014; Fidayat et al., 2021). Tubuh spons terdiri dari lubang saluran tempat air dipompa dan disaring untuk mendapatkan partikel makanan. Tubuh spons terdiri dari ruang yang dilapisi sel-sel khusus yang memiliki pelengkap seperti ekor yang disebut flagela. Gerakan flagela menciptakan arus udara yang mengalir melalui tubuh spons, sehingga membawa masuk oksigen dan partikel makanan. Hal ini menjelaskan mengapa sebagian besar spons memiliki banyak tabung dan pori-pori yang memungkinkan udara mengalir secara efisien di dalam tubuhnya. Meskipun sebagian besar spons memperoleh nutrisi melalui penyaringan, beberapa spesies tertentu atau yang disebut spons karnivora telah mengembangkan teknik lain, yakni dengan cara menangkap mangsa yang lebih besar, contohnya larva dan kepiting berukuran kecil (Gambar 2).



Gambar 2. Spons karnivora menangkap udang kecil
Sumber: Schuster et al. (2022).

Sebagian besar spons karnivora hidup di laut dalam pada kedalaman lebih dari 4.000 m. Spons tersebut dapat bertahan hidup dalam kondisi ekstrem, seperti tekanan suhu dingin, gelap, dan dahsyat di laut dalam. Spons karnivora umumnya memanfaatkan lengan panjang yang dilapisi dengan spikula seperti kail untuk menangkap mangsa. Hewan yang terperangkap akan dicerna secara perlahan, dengan proses pencernaan yang berlangsung selama beberapa hari (Van Soest et al., 2012; Schuster et al., 2022).

2.1.3 Reproduksi Spons

Spons bereproduksi secara seksual dan aseksual. Tipe reproduksi seksual spons adalah ovipar, dimana fertilisasi terjadi di luar tubuh (Kawaroe et al., 2008). Marzuki (2018) juga menyatakan bahwa pada reproduksi seksual, spons menghasilkan ovum atau sperma pada satu individu atau yang biasa disebut dengan hewan hermafrodit.

Reproduksi aseksual spons dilakukan dengan tiga cara yakni fragmentasi, tunas, dan membentuk gemmule (Meros et al., 2005). Pembentukan gemmule pada beberapa spesies mengalami perubahan ke dalam bentuk arkeosit peralihan dan bentuk vitelogenesis. Potongan-potongan spons yang patah dapat hidup dengan cadangan makanan yang ada di dalam tubuhnya, kemudian beregenerasi membentuk tunas baru atau kompleks gemmule menjadi spons dewasa. Pelepasan

tunas dari induknya umumnya terjadi pada musim semi atau kondisi habitat porifera dalam keadaan yang tepat. Hal tersebut memungkinkan spons dengan cepat dapat menyebar di substrat dan membentuk koloni yang lebih besar (Marzuki, 2018).

2.1.4 Spons *S. massa*

Spons merupakan hewan laut yang termasuk dalam filum porifera. Porifera merupakan hewan laut yang multiseluler dengan ciri khas tubuhnya yang berpori seperti busa, gerakannya yang sangat pasif menyerupai vas bunga, mangkuk, bercabang dan menyerupai tumbuhan. Tubuhnya ada yang asimetris dan ada yang simetris radial, dengan warna yang bervariasi, ada yang berwarna cerah (merah, kuning, jingga, ungu), dan pucat (Marzuki, 2018; Rahman et al., 2020). Porifera terdiri dari empat kelas, yaitu calcarea, demospongiae, hexactinellida, dan Homosclerospongia. Spons *S. massa* mengandung senyawa aktif dengan persentase keaktifannya lebih besar dari senyawa yang dihasilkan oleh alga dan tumbuhan darat. Senyawa aktif dari spons *S. massa* sangat dipengaruhi oleh mikroba yang bersimbion dengannya, sehingga membuat senyawa aktifnya sangat tinggi (Sibarani et al., 2020; Sukmaningrum et al., 2021).

Klasifikasi spons *S. massa* menurut de Voogd et al. (2024), adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Porifera
Class	: Demospongiae
Subclass	: Heteroscleromorpha
Ordo	: Scopalinida
Family	: Scopalinidae
Genus	: <i>Stylissa</i>
Spesies	: <i>Stylissa massa</i>



Gambar 3. Spons *S. massa*
Sumber: Putra et al. (2024)

Spons *S. massa* memiliki tubuh yang berwarna kuning muda hingga warna *orange* terang, panjang 7 sampai 20 cm, dan berdiameter 5 sampai 11 cm (Van Soest et al., 2012). *S. massa* termasuk dalam jenis spons yang hidup berasosiasi dengan terumbu karang dengan sebaran di wilayah tropis dan sub tropis. Permukaan tubuhnya seperti bergerigi dan sedikit beruas, dengan teksturnya yang berserat (Bell et al., 2010; Hadi et al., 2018). Spesies tersebut termasuk dalam spons *flabelliform oranye* terang yang ditemukan di perairan Indo-Pasifik. Keunggulan *S. massa* adalah pada kemampuannya dalam memproduksi senyawa metabolik dengan sifat antibakteri, antivirus, dan anti kanker (Rohde et al., 2012; Ebada et al., 2015).

2.2 Bioprospeksi Spons

Keanekaragaman hayati di laut Indonesia menjadi sasaran penemuan biota yang bersifat domestik, khususnya dalam bidang kimia hasil laut. Pengembangan obat baru yang kian banyak diteliti saat ini disebabkan oleh tingginya potensi bio-aktif dan struktur metabolit sekunder dari biota laut yang dapat menjadi alternatif dalam pengembangan obat, seperti senyawa spons yang menjadi antibakteri, anti-jamur, dan antikanker (Menggelea et al., 2015; Bahry et al., 2021). Ada sekitar 850 spesies spons yang ditemukan di Indonesia, dengan 77 senyawa baru dari 14 spons yang memiliki potensi farmakologis (Riandy dan Handayani, 2015).

Spons adalah hewan laut multiseluler yang sederhana dengan bentuk tubuh dan warna yang beranekaragam. Banyak kandungan senyawa kimia yang dihasil-

kan dari hewan ini, antara lainnya adalah alkaloid, fenolik, steroid, terpenoid, dan aktivitas penghambat enzim “*enzyme inhibitor*” (Lee et al., 2001; Handayani et al., 2016). Penelitian tentang bioaktivitas dari spons laut telah banyak dilakukan, seperti antibakteri yang berhasil diisolasi dari *Angelas clathrodes* (Setyowati dan Wahyuono, 2005), antioksidan dari *Callyspongia sp* (Hanani et al., 2005), anti-inflamasi dari *Axinella brevistyla*, antifungi dari *Stylissa flabelliformis* dan *Haliclona sp* (Setyowati dan Wahyuono, 2005), aktivitas antiinflamasi dari *Spongia sp* dan *Petrosia sp* (Mayer dan Gustafson, 2006). Senyawa bioaktif yang terdapat di spons memiliki aktivitas farmakologi sehingga dapat digunakan sebagai obat antikanker karena memiliki sifat toksik untuk membunuh sel kanker (Astuti et al., 2005; Susilowati, 2017).

Spons memiliki mekanisme pertahanan terhadap predator dan ketahanan dalam persaingan ruang dengan organisme lain membuatnya mampu menghasilkan metabolit sekunder dalam jumlah besar dengan struktur kimia yang beragam (Fristiohady dan Haruna, 2020). Anggota kelas demospongiae merupakan spons penghasil utama senyawa bioaktif penting dalam bidang farmakologis karena hubungannya dengan mikroba yang begitu erat (Bibi et al., 2016). Hubungan tersebut dapat dilihat dari spons dengan bakteri yang justru akan menghasilkan prospek substansial dan potensial untuk terapi klinis dari kanker. Dalam dekade akhir ini, penelitian spons di Indonesia semakin banyak dilakukan, terutama di Indonesia bagian barat dan tengah (De Voogd et al., 2006; De Voogd et al., 2009; Calcinaï et al., 2017; Hadi et al., 2018; Aulia et al., 2021). Meskipun penelitian tersebut sudah mulai banyak dilakukan, namun informasi taksonomi spons di Indonesia tergolong rendah. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut agar informasi spons yang tersebar di perairan Indonesia dapat diketahui dan mudah untuk diteliti (Sayori et al., 2022).

2.3 Senyawa Aktif Pada Spons

Spons merupakan salah satu komponen biota penyusun terumbu karang yang memiliki potensi senyawa aktif yang belum banyak dimanfaatkan. Senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, fenol, flavonoid, terpenoid, dan steroid terkandung dalam spons yang berpotensi besar sebagai obat alami yang baru dan

memiliki kandungan senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dan antikanker (Handayani et al., 2012; Malaka et al., 2021). Senyawa-senyawa aktif dari spons yang telah ditemukan pada beberapa penelitian (Tabel 1).

Tabel 1. Senyawa aktif pada spons

No	Spons	Senyawa	Aktivitas	Tempat	Pustaka
1	<i>Halichondria</i> sp.	Halichondrin B	Antikanker kulit melanoma.	Indonesia	Swami, et al. (2015)
2	<i>Xestospongia</i> sp	Alkaloid tipe manzamine	Anti malaria	Filipina	Edrada et al. (1996)
3	<i>Petrosia</i> sp	Alkaloid (Manzamine A dan 8-OH Manzamine A)	Antikanker	Teluk Bunaken Manado	Alam et al. (2005)
4	<i>Agelas cerebrum</i>	Alkaloid bromopirol	Anti kanker dan anti malaria	Karibia	Regalado et al. (2011)
5	<i>Hyrtios erecta</i>	Alkaloid Hainanrektamin A-C	Anti kanker	Hainan China	Wen et al. (2014)
6	<i>Leucetta</i> sp	Leucettamol A dan Leucettamol B	Analgesic (obat perada nyeri) dan anti inflamasi	Indonesia	Putra, (2023)
7	<i>Stylissa massa</i>	12-N-metil-2-debromostevensine, 3-debromo latonduine A,dan latonduine B metil ester	Anti kanker limfoma	Kepulauan Derawan, Berau, Kalimantan	Fouad et al. (2012)
8	<i>Xestosponga</i>	Drimenylfenol	Antikanker usus dan kanker payudara	Spanyol	Carraso et al. (2014)

Tabel 1. Senyawa aktif pada spons (lanjutan)

No	Spons	Senyawa	Aktivitas	Tempat	Pustaka
9	<i>Xestospongia</i>	Langosterol A	Kanker serviks	Vietnam	Nguyen et al. (2019)
10	<i>Stylissa flabeliformis</i>	Debromohymenialdisine	Antikanker Payudara	Pulau Motupore di Papua Nugini	Hussain et al. (2023)

2.4 Spons *S. massa* Sebagai Inhibitor Kanker

Spons laut merupakan biota yang mengandung banyak senyawa aktif, memiliki beberapa senyawa penghambat protein kinase potensial (Breton et al., 1977; Tamaoki et al., 1986; Tasdemir et al., 2002; Haefner, 2003; Hertiani et al., 2008). Protein kinase telah menjadi area utama untuk intervensi terapeutik karena peran mendasarnya dalam jalur transduksi sinyal dan aktivitasnya yang menyimpang pada banyak penyakit, khususnya kanker (Scapin, 2002). Spons menjadi sumber potensial dalam mencari senyawa timbal untuk inhibitor protein kinase baru dari lautan (Blunt, 2006; Hertiani et al., 2008). Pada penelitian Kita et al. (2013) ditemukan senyawa potensial Stylissatin A sebagai antiinflamasi dan Stylissatin B sebagai antitumor. Kemudian pada penelitian Sun et al. (2016) ditemukan senyawa Spongiacidin C sebagai agen antitumor, aldisine alkaloid sebagai inhibitor MEK-1 (Tasdemir et al., 2002), dan USP7 sebagai inhibitor (Yamaguchi et al., 2013). Pada beberapa tahun terakhir ini spons semakin gencar diteliti khususnya pada spesies *S. massa* yang memiliki banyak senyawa aktif sebagai inhibitor (Presson et al., 2022).

2.5 Kanker Kulit

Kanker kulit merupakan salah satu kanker yang paling umum menyerang orang di seluruh dunia. Pada tahun 2020, lebih dari 15 juta kasus kanker kulit di dunia. Kanker kulit didiagnosis di seluruh dunia, lebih dari 120.000 kematian terkait kanker kulit dilaporkan, dan lebih dari 94 juta orang Eropa mengeluhkan sensasi kulit yang tidak nyaman seperti gatal, terbakar, atau kering (Kumari et al., 2022). Adapun faktor-faktor yang dapat menyebabkan munculnya kanker kulit

ialah, peningkatan paparan sinar ultraviolet, faktor genetik, gaya hidup yang tidak sehat, dan peradangan human papillomavirus. Kanker kulit terjadi akibat perkembangan sel-sel kulit abnormal, yang sering kali tumbuh pada bagian tubuh yang terpapar sinar matahari, namun dapat terjadi di mana saja. Sel-sel yang terdapat pada bagian penyusun kulit adalah sel basal, sel melanosit, dan sel skuamosa. Sel-sel tersebut akan terus membelah secara tidak terkontrol akibat kerusakan DNA. Kanker kulit melanoma terjadi akibat pertumbuhan sel melanosit yang tidak normal. Kanker kulit dapat menyebabkan kematian pada penderitanya, tergantung pada jenis kanker kulit dan tingkat keganasan kanker tersebut (Dhuhita et al., 2023).

Pengobatan kanker kulit memakan biaya yang besar dan dalam proses diagnosanya terbilang cukup sulit. Secara umum dokter kulit mendiagnosa kanker kulit menggunakan biopsi. Proses penggunaan biopsi dengan mengambil sampel potongan kecil pada jaringan kulit lalu diperiksa di laboratorium (Faruk dan Nafi'iyah, 2020; Yohannes dan Al Rivan, 2022). Selain biopsi, proses pengobatan kanker biasanya membatasi penggunaan agen kemoterapi yang diakibatkan tingginya tingkat toksisitas dan resistensi tumor terhadap obat kemoterapi. Oleh karena itu, diperlukan pencarian obat baru yang mampu meminimalkan toksisitas dan menunda pengembangan resistensi obat. Salah satu alternatif yang dapat digunakan adalah pencarian senyawa obat baru yang berasal dari spons (Tun et al., 2019).

2.6 Uji *in Silico*

In Silico merupakan suatu metode yang berbasis pada komputasi dengan tujuan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. *In silico* menggunakan metode dengan *men-docking* molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target yang dipilih. *Docking* sendiri bertujuan untuk menyamakan antara ligan (molekul kecil) ke dalam sel protein besar atau target kanker (Kesuma et al., 2018; Bare et al., 2019). Tahapan analisis dari uji ini biasanya dimulai dengan memprediksi, memberi hipotesis, menemukan senyawa bioaktif pada obat baru dan pengobatan terapi (Hardjono, 2013; Makatita dan Wardhani, 2020).

Uji *in silico* yang banyak digunakan adalah molekuler *docking*. Molekuler *docking* merupakan metode komputasi yang dipakai untuk memprediksi interaksi dua molekul yang akan saling mengikat antara satu sama lain. Dalam prosesnya, *docking* molekul yang akan diprediksi aktivitasnya pada sel target dilakukan dengan cara mengikat molekul kecil dengan molekul besar, seperti misalnya protein dan ligan (Prieto et al., 2018). Uji *in silico* menghasilkan nilai energi ikatan atau disebut *rerankscore*. Energi tersebut menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor (Kesuma et al., 2018). Uji tersebut merupakan studi uji awal sebelum masuk pada tahap lain seperti *in vivo* dan *in vitro* (Achyar et al., 2021).

2.7 Protein Ligan, Protein Reseptor, dan Interaksinya

Protein merupakan rantai asam amino yang tergabung dalam ikatan peptide. Protein memiliki peran untuk mengatasi berbagai masalah dalam tubuh manusia dan merupakan penyusun utama seluruh sel tubuh. Fungsi protein antara lain adalah membentuk enzim dan hormon, membentuk sel darah, dan membuat antibodi untuk melindungi tubuh dari penyakit dan infeksi. Ligan adalah molekul yang berinteraksi dengan protein dalam sel target yang disebut reseptor. Desain obat berbasis ligan merupakan sebuah pendekatan menggunakan bantuan komputer yang didasarkan pada informasi dari ligan (Aparoy et al., 2012). Informasi dari struktur protein menghasilkan energi dalam bentuk struktur tiga dimensi dan *binding site* (Mahdiyah, 2016). Reseptor merupakan target obat utama yang bersifat spesifik dalam berikatan langsung dengan ligan (obat) (Fransiska et al., 2022).

Protein reseptor dan ligan divisualisasikan untuk menunjukkan interaksi antara ligan dan residu asam amino. Data yang akan ditampilkan adalah ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara ligan dan residu asam amino dari protein reseptor (Komari et al., 2022). Reseptor memiliki tempat pengikatan untuk menerima pesan dan efek interaksi menyebabkan perubahan pada reseptor. Pada umumnya reseptor akan mengikat senyawa yang secara struktural mirip dengan pesan tersebut. Senyawa apa pun yang mengikat reseptor disebut dengan ligan. Namun tidak semua ligan akan menyebabkan perubahan konformasi normal pada

reseptor. Sebelum ligan ditambahkan pada reseptor perlu adanya identifikasi kantung aktif ikatannya terlebih dahulu pada reseptor melalui parameter grid. Ligan yang mengikat reseptor tetapi tidak memulai respons seluler disebut 'antagonis' karena menghambat fungsi normal reseptor. Ligan yang memulai respons seluler disebut 'agonis'. Agonis dan antagonis reseptor sering digunakan secara farmakologis untuk meniru atau menghambat efek hormone (Dermawan et al., 2019).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini adalah penelitian lanjutan dari penelitian Caroline Lydia Aulia pada Agustus 2022 – Januari 2023, sehingga pengambilan sampel dan isolasi senyawa aktif *Stylissa massa* sudah dilakukan. Sampel diambil dari perairan Pulau Pahawang Lampung, dan ekstraksi spons dilakukan di Laboratorium Oseanografi Jurusan Perikanan dan Kelautan Universitas Lampung, serta analisis senyawa spons dilakukan di Laboratorium Metabolik Unit Laboratorium Riset Unggulan, Institut Pertanian Bogor. Oleh karena itu, penulis melanjutkan penelitian tersebut pada September 2024 – Januari 2025 dengan menggunakan metode uji *in silico*.

3.2 Bahan dan Alat

Bahan dan alat yang digunakan pada penelitian sebagai berikut.

3.2.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Bahan yang digunakan pada penelitian

No	Nama bahan	Keterangan	Kegunaan
1.	Data senyawa <i>Stylissa massa</i>	<i>Database</i>	Identifikasi senyawa spons <i>Stylissa massa</i> .
2.	Data bioaktivitas senyawa	<i>Database</i>	Prediksi bioaktivitas senyawa spons <i>Stylissa massa</i> .
3.	Struktur senyawa	File sdf	Preparasi ligan/senyawa.
4.	File protein dan reseptor	File pdb	Preparasi reseptor.

3.2.2 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Alat yang digunakan pada penelitian

No	Nama alat	Keterangan	Fungsi
1.	KNapSack (www.knapsackfamily.com/ KNApSackK/)	Perangkat lunak berbasis situs	<i>Database</i> senyawa Spons <i>Stylissa massa</i> .
2.	PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)	Situs <i>Database</i>	Struktur senyawa kimia.
3.	CLC-Pred (www.way2drug.com/Cell-line/)	Perangkat lunak berbasis situs	Penapisan senyawa antikanker.
4.	SEA Search Server (https://sea.bkslab.org/)	Perangkat lunak berbasis situs	Prediksi protein target.
5.	Therapeutic Target Database (https://db.idrblab.net/ttd/)	Situs <i>Database</i>	Protein target kanker kulit.
6.	STRING-DB (string-db.org/)	Perangkat lunak berbasis situs	Prediksi protein target.
7.	Venny 2.1.0	Perangkat lunak berbasis situs	<i>Overlapping</i> data protein target.
8.	UniProt (www.uniprot.org/)	Situs <i>Database</i>	<i>Database</i> protein spons.
9.	PyMOL 2.5	Perangkat lunak (program)	Preparasi protein target.
10.	PyRx 0.8	Perangkat lunak (program)	Preparasi senyawa dan penambatan molekul.
11.	Protein Plus Pose View (https://proteins.plus/)	Perangkat lunak berbasis situs	Visualisasi interaksi ligan dan reseptor.

3.3 Metode Penelitian

Penelitian menggunakan pendekatan kualitatif deskriptif. Pendekatan kualitatif deskriptif merupakan suatu pendekatan yang mereduksi data, menyusun data secara sistematis (*display data*) dan penarikan kesimpulan (Yuliani, 2018). Hal tersebut sejalan dengan penelitian *in silico* yang memanfaatkan *bank* data dalam pencaharian senyawa aktif dari spons dan protein target, kemudian menyusun data-data tersebut secara sistematis, hingga menemukan hasil *docking* yang akurat, dan memberikan kesimpulan. Metode penelitian kualitatif dipakai untuk penelitian yang berfokus kepada kondisi objek alamiah yang menggunakan teknik pengambilan data dengan triangulasi (gabungan), dan analisis yang bersifat kualitatif (Rachman et al., 2024).

3.4 Prosedur Penelitian

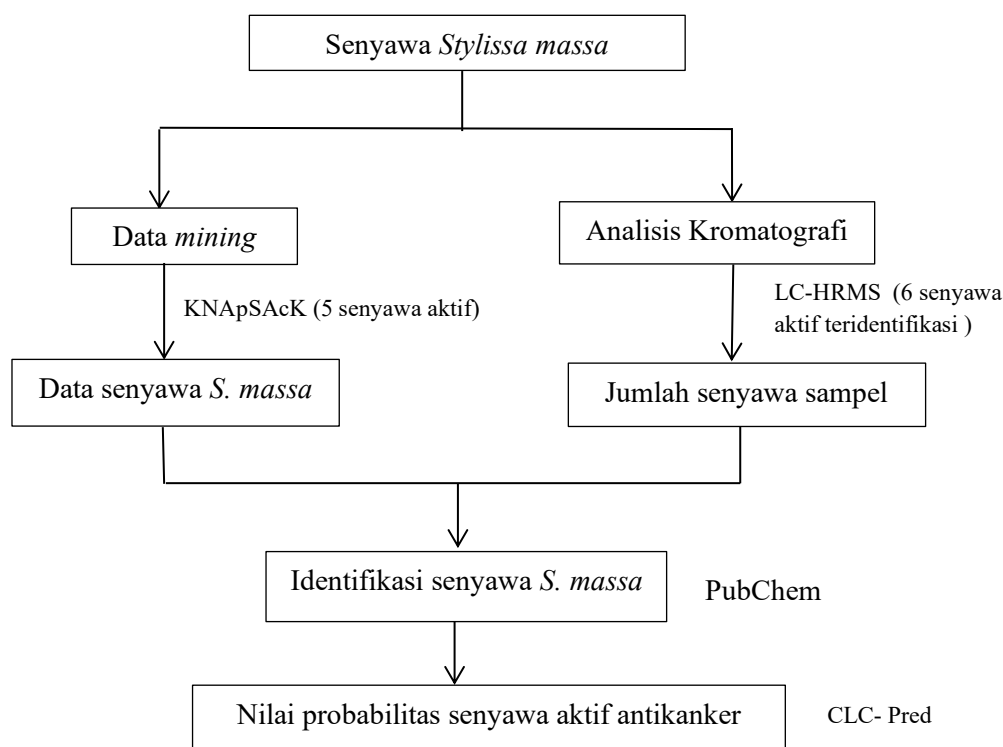
3.4.1 Identifikasi Senyawa Spons

Pada proses identifikasi senyawa aktif dari ekstrak *S. massa* dilakukan dengan dua tahapan, yang pertama dengan analisis kromatografi dan kedua pencarian data senyawa aktif pada situs KNApSAcK. Tahapan pertama data senyawa diambil dari hasil analisis LC-HRMS yang dilakukan di Laboratorium Metabolik Unit Laboratorium Riset Unggulan, Institut Pertanian Bogor. LC-HRMS merupakan teknis analisis yang menggabungkan kemampuan pemisahan fisik kromatografi cair dengan selektivitas deteksi spektrometri massa resolusi tinggi (Tuldjanah et al., 2024).

Pada tahapan kedua data senyawa *S. massa* diambil menggunakan *database* dari situs KNApSAcK (Lampiran 1). KNApSAcK merupakan situs berisi *database* yang memberikan data mengenai hubungan antara spesies dan metabolitnya dengan menargetkan analisis sejumlah senyawa organik dengan struktur baik yang telah diketahui maupun yang tidak diketahui (Afendi et al., 2012). Tahapan pencarian senyawa di *database* KNApSAcK bertujuan untuk memperoleh daftar senyawa yang sudah ditemukan pada spesies spons *S. massa*, sehingga dapat menjadi bahan perbandingan identifikasi tingkat kesesuaian analisis senyawa dengan hasil penelitian dari LC-HRMS. Akan tetapi pencarian

dari *database* KNApSAcK tidak memiliki persamaan senyawa dengan hasil analisis LC-HRMS, sehingga data senyawa yang dipakai pada tahapan selanjutnya adalah hasil dari LC-HRMS. Data dari analisis LC-HRMS belum teridentifikasi nama senyawanya secara menyeluruh, sehingga tahapan selanjutnya dilakukan pencarian SMILES (*simplified molecular input line entry system*) terhadap rumus-rumus molekul melalui situs PubChem (Lampiran 2).

Tahapan identifikasi potensi senyawa dari ekstrak *S. massa* bertujuan untuk penapisan aktivitas senyawa yang menggunakan CLC-Pred (*cell line cytotoxicity predictor*) (Lampiran 3). CLC-Pred merupakan perangkat lunak berbasis situs yang dapat memprediksi secara *in silico* dengan efek sitotoksik senyawa kimia dari sel non-transformasi dan sel kanker berdasarkan rumus strukturnya. Situs ini memberi informasi mengenai tingkat toksisitas dari senyawa kimia dengan tujuan menilai relevansi penyertaan zat tersebut dalam skrining eksperimental. Hasil dari tahapan tersebut, yakni nilai probabilitas senyawa aktif antikanker. Prosedur identifikasi senyawa *S. massa* (Gambar 4).

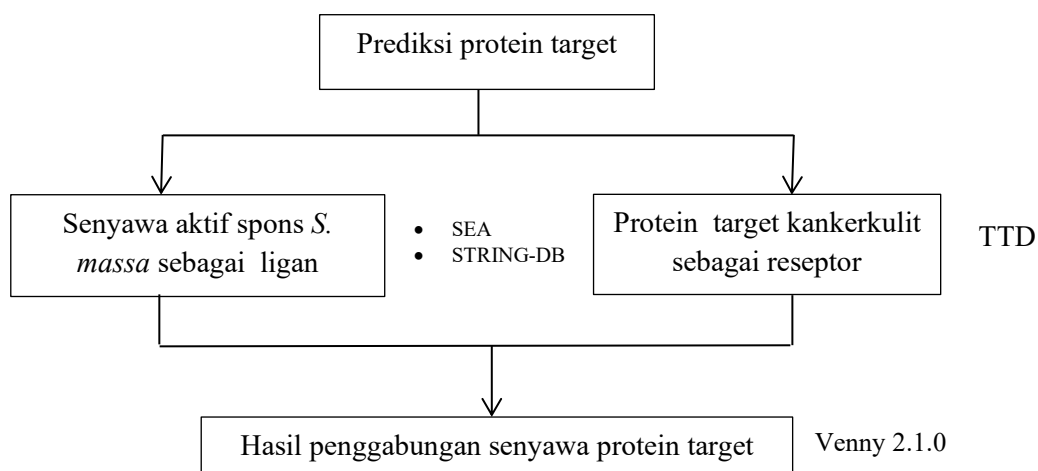


Gambar 4. Identifikasi senyawa ekstrak *S. massa*

3.4.2 Prediksi Protein Target

Pada tahapan prediksi protein target dilakukan dengan tujuan untuk menentukan senyawa bioaktif. Prediksi protein target menggunakan perangkat lunak berbasis situs dengan nama “*Similarity Ensemble Approach*” (SEA) (Lampiran 4). *SEA* menghubungkan kimia obat dengan kimia molekul kecil berdasarkan kesamaan kimianya yang diukur dengan membandingkan pola topologi ikatan antar kumpulan molekul (Adams et al., 2009). Hasil dari tahapan tersebut adalah senyawa aktif potensial sebagai ligan dan protein target sebagai reseptor.

Tahapan selanjutnya dilakukan analisis interaksi protein-protein menggunakan STRING-DB (Lampiran 5) yang bertujuan untuk mendapatkan interaksi protein dari sejumlah target yang diperoleh. STRING-DB biasa digunakan untuk mempermudah dan mempercepat analisis interaksi protein dalam jumlah yang sangat banyak (Al Faroby et al., 2022). Kemudian mencari protein target kanker sebagai reseptor melalui situs database TTD (*Therapeutic Target Database*) (Lampiran 6) dengan kata kunci “*skin cancer*” atau “*melanoma cancer*”. Pada situs TTD terdapat informasi mengenai protein target dan penyakit yang ditargetkan. Setelah didapatkan ligan dan reseptor dari kedua situs tersebut, maka dilakukan penapisan atau *overlapping* menggunakan perangkat lunak berbasis situs yang disebut Venny 2.1.0 (Lampiran 7). Tahapan prediksi protein target (Gambar 5).

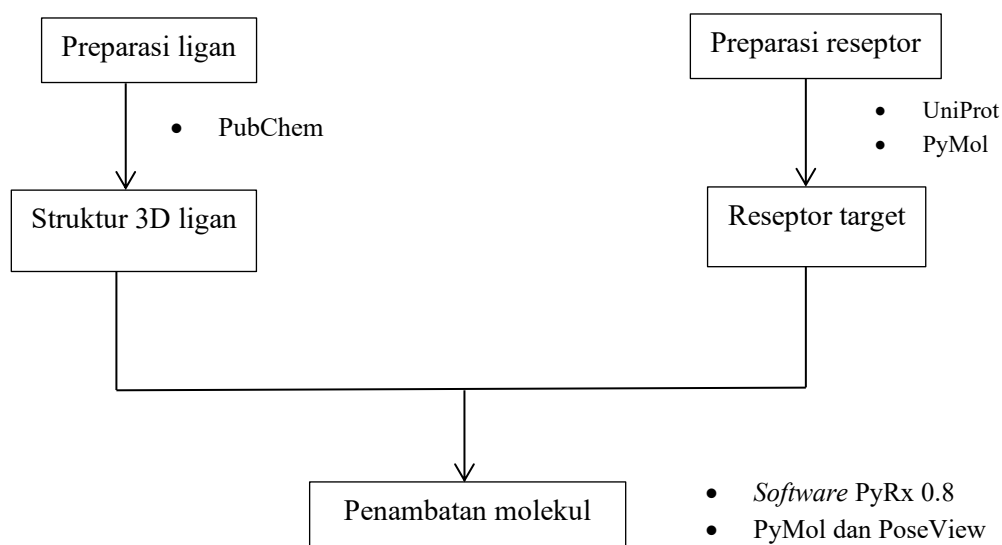


Gambar 5. Prediksi protein target

3.4.3 Molecular Docking

Tahapan *molekuler docking* terdiri dari tiga tahapan, yaitu preparasi ligan, preparasi reseptor, dan penambatan molekul. Prosedur *molekuler docking* (Gambar 6).

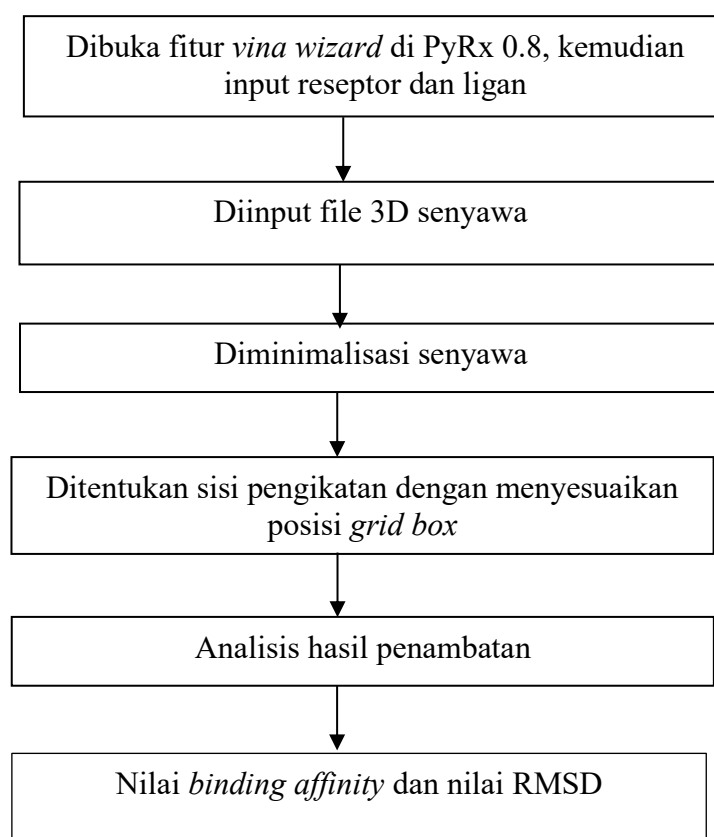
1. Preparasi Ligan: Tahapan ligan dilakukan dengan mengunduh struktur 3D senyawa kimia melalui situs PubChem (Lampiran 8). Kemudian file konformasi 3D disimpan dengan format “*.sdf”.
2. Preparasi reseptor: Tahapan preparasi reseptor dilakukan dengan mengunduh file 3D dari target protein melalui situs *database* UniProt (Lampiran 9). Langkah selanjutnya adalah memasukkan file tersebut ke *software* PyMol (Lampiran 10). Pengaplikasian di PyMol bertujuan untuk menghilangkan molekul air dan mengambil ligan murninya. Tahapan terakhir, ligan asli dan reseptor disimpan dalam format *.pdb untuk proses *docking*



Gambar 6. Tahapan *molekuler docking*

3. Penambatan Molekul: Diinput reseptor dan ligan menggunakan *software* PyRx 0.8 (Lampiran 11). Pada tahapan tersebut dilakukan pengimputan reseptor dan

ligan menggunakan fitur *vina wizard*. Selanjutnya menginput struktur 3D senyawa yang sudah diunduh dari situs PubChem menggunakan fitur *open babel*. Kemudian diminimalisasi senyawa dengan tujuan untuk membentuk konformasi 3D yang stabil. Kemudian dilakukan penyesuaian untuk menentukan posisi *grid box* pada tahapan *docking*. Setelah tahapan *docking* selesai, dilanjutkan untuk menganalisis penambatan molekul dengan menghasilkan nilai *binding affinity* dan nilai RMSD. Tahapan penambatan molekul (Gambar 7).



Gambar 7. Tahapan penambatan molekul

Hasil *docking* kemudian dipilih dari hasil *binding affinity* (kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor). Analisis tersebut dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki nilai *binding affinity* paling rendah, dan disarankan untuk memilih urutan binding affinity paling atas, karena memiliki keakuratan nilai yang lebih baik dibandingkan urutan lainnya (Ruswanto, 2015;

Mardianingrum et al., 2021). RMSD merupakan parameter yang menunjukkan seberapa besar perubahan interaksi permukaan senyawa obat (ligan) dengan protein target sebelum dan sesudah di-*docking* (Muchtaridi *et al.*, 2018; Nursanti *et al.*, 2022). Bentuk kompleks ligan dan reseptor divisualisasikan dengan menggunakan *software* PyMOL dan situs PoseView (Lampiran 12). Semakin kecil nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi, begitu sebaliknya, semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri et al., 2016; Asilmi et al. 2024)

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian *uji in silico*, dapat disimpulkan bahwa spons *Stylissa massa* memiliki 19 senyawa aktif potensial sebagai antikanker, dan satu di antaranya (asam flufenamat) memiliki aktivitas antikanker kulit. Senyawa tersebut diprediksi sebagai penghambat (inhibitor) pada protein sel kanker kulit BRAF dengan ligan murni dari 1UWH dan 6P3D. Ligan murni 1UWH (BAX) memiliki nilai *binding affinity* -9,7 dan nilai RMSD 0,852 Å, dan ligan murni 6P3D (OLI) memiliki nilai *binding affinity* -13,5 dan nilai RMSD 0,646 Å.

5.2 Saran

Penelitian terkait uji *in silico*, khususnya mengidentifikasi senyawa aktif antikanker kulit dari spons di Indonesia masih sangat sedikit. Oleh karena itu, penelitian serupa sangat diperlukan untuk terus dikaji dan dikembangkan, salah satunya dapat dilanjutkan pada tahapan uji *in vivo* dan *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

- Achyar, A., Hindayageni, A., Humaira, F., Wijaya, N. N., Aqsha, N., & Zultsatunni'mah, Z. (2021). Analysis of genetic variations in poly gene sequences in Dengue Virus 2 using in-silico RFLP. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 80–86. <https://doi.org/10.24036/0202151111916-0-00>
- Adams, J. C., Keiser, M. J., Basuino, L., Chambers, H. F., Lee, D. S., Wiest, O. G., & Babbitt, P. C. (2009). A mapping of drug space from the viewpoint of small molecule metabolism. *PLOS Computational Biology*, 5(8), 474. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000474>
- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., & Kanaya, S. (2012). KNAPSAcK family databases: Integrated metabolite–plant species databases for multifaceted plant research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2), 1–12. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcr165>
- Alam, G., Astuti, P., Wahyuono, S., Sari, D., & Hamman, M. T. (2005). Structure elucidation of bioactive alkaloid compounds isolated from sponge *Petrosia* sp. collected from Bunaken Bay Manado. *Indonesian Journal of Chemistry*, 5(2), 177–181. <https://doi.org/10.22146/ijc.21828>
- Al Faroby, M. H. Z., Fadhilah, H. N., & Sembiring, F. H. (2022). Identifikasi interaksi protein-protein meningitis menggunakan ClusterONE dan analisis jaringan. *Journal of Advances in Information and Industrial Technology*, 4(1), 17–28. <https://doi.org/10.52435/jaiit.v4i1.180>
- Aparoy, P., Reddy, K. K., & Reddanna, P. (2012). Structure and ligand-based drug design strategies in the development of novel 5-LOX inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 19(22), 3763–3778. <https://doi.org/10.2174/092986712801661112>

- Arafah, N., Amir, N. I., Asrun, B., Firani, L. S., & Bunga, J. (2023). Pengenalan bioinformatika, aplikasi dan database pada siswa-siswi SMK Laniang Makassar. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Bidang Sains dan Teknologi*, 2(1), 108–114. <https://www.journal.literasisains.id/index.php/abdikan>
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker prostat. *Current Biochemistry*, 1(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/cb.1.1.11-19>
- Asilmi, W. R., Mukdas, A. S., Pratama, A. S., & Ruswanto, R. (2024). Molecular docking senyawa methyl caffeate dari takokak (*Solanum torvum*) sebagai antidiabetes. In *Prosiding Seminar Nasional dan Penelitian Kesehatan*, 2–3. https://ejurnal.universitastbth.ac.id/index.php/P3M_PSNDPK
- Astuti, P., Alam, G., Hartati, M. S., Sari, D., & Wahyuono, S. (2005). Uji sitotoksik senyawa alkaloid dari spons *Petrosia* sp: Potensial pengembangan sebagai antikanker. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(1), 58–62. <https://prisma.simaster.ugm.ac.id>
- Aulia, E. D., Hadi, T. A., & Utama, R. S. (2021). Sponge community (Porifera) in coral reef ecosystem in Sabang, Aceh Province, Indonesia. *Journal of Biological Diversity*, 22(6), 3394–3402. <https://smujo.id/biodiv/article/view/7943>
- Bahry, M. S., Radjasa, O. K., & Trianto, A. (2021). Potential Of Marine Sponge-Derived Fungi In The Aquaculture System. *Journal of Biological Diversity*, 22(7), 2883–2892. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d220740>
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction potential chlorogenic acid as inhibitor ACE (in silico study). *Journal Bioscience*, 3(26), 197. <https://doi.org/10.24036/0201932105856-0-00>
- Barokah, E. K., Saputri, M. I., Saputri, R. D., Edita, S. Y. P., Okranniva, S. A. P., & Kurniawati, N. (2024). Study docking molekular kandungan senyawa parsley (*Petroselinum crispum*) sebagai inhibitor protein 3pe1 untuk terapi kanker kulit melanoma secara in silico. In *Prosiding Seminar Nasional Farmasi*, 1(1), 75–86. <https://ejournal.abdiamanah.or.id/index.php/psnf/article/view/40>
- Bashari, M. H., Huda, F., Tartila, T. S., Shabrina, S., Putri, T., Qomarilla, N., Atmaja, H., Subhan, B., Sudji, I. R., & Meiyanto, E. (2019). Bioactive compounds in the ethanol extract of marine sponge *Stylissa carteri* demonstrates potential anti-cancer activity in breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(4), 1199–1206. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.4.1199>

- Bell, J. J., Berman, J., Jones, T., & Hepburn, L. J. (2010). Variability in the spatial association patterns of sponge assemblages in response to environmental heterogeneity. *Marine Biology*, 157(11), 2503–2509. <https://doi.org/10.1007/s00227-010-1514-5>
- Bell, J. J., McGrath, E., Biggerstaff, A., Bates, T., Cardenas, C. A., & Bennett, H. (2015). Global conservation status of sponges. *Conservation Biology*, 29(1), 42–53. <https://doi.org/10.1111/cobi.12447>
- Bibi, F., Faheem, M., Azhar, E., Yasir, M., Alvi, S., Kamal, M., Ullah, I., & Naseer, M. (2016). Bacteria from marine sponges: A source of new drugs. *Current Drug Metabolism*, 18(1), 11–15. <https://doi.org/10.2174/13892002176661610130906>
- Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H. G., Northcote, P. T., & Prinsep, M. R. (2006). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 23(1), 26–78. <https://doi.org/10.1039/C7NP00052A>
- Breton, J. J., & Chabot-Fletcher, M. C. (1997). The natural product hymenialdisine inhibits interleukin-8 production in U937 cells by inhibition of nuclear factor- κ B. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282(1), 459–466.
- Calcinai, B., Bastari, A., Makapedua, D. M., & Cerrano, C. (2017). Mangrove sponges from Bangka Island (North Sulawesi, Indonesia) with the description of a new species. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 97(6), 1417–1422. <https://doi.org/10.1017/S0025315416000710>
- Carrasco, E., Alvarez, P. J., Melguizo, C., Prados, J., Alvarez-Manzaneda, E., Chahboun, R., & Rodriguez-Serrano, F. (2014). Novel merosesquiterpene exerts a potent antitumor activity against breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.071>
- Chairunnisa, M. D. (2015). Implementasi Prior Informed Consent (PIC) dan Access and Benefit Sharing System (ABS) dalam upaya optimalisasi bioprospeksi sumber daya genetik kawasan laut Indonesia. *Jurnal Penelitian Hukum Gadjah Mada*, 2(3), 137–147. <https://www.neliti.com/publications/122782/>
- Chu, E. Y., Wanat, K. A., Miller, C. J., Amaravadi, R. K., Fecher, L. A., Brose, M. S., ... & Rosenbach, M. (2012). Diverse cutaneous side effects associated with BRAF inhibitor therapy: A clinicopathologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), 1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.008>

- Damayanti, A., Ilyas, A., & Firnanelty, F. (2020). Isolasi senyawa metabolit sekunder ekstrak etanol spons *Stylotella* sp asal Kepulauan Selayar. *Journal of Chemistry*, 8(2), 12–15. <https://doi.org/10.18860/al.v8i2.10213>
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular dynamics simulation of estrogen receptor alpha against andrographolide as anti-breast cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- de Voogd, N. J., Cleary, D. F., Hoeksema, B. W., Noor, A., & van Soest, R. W. (2006). Sponge beta diversity in the Spermonde Archipelago, SW Sulawesi, Indonesia. *Marine Ecology Progress Series*, 309, 131–142. <https://doi.org/10.3354/meps309131>
- de Voogd, N. J., Becking, L. E., & Cleary, D. F. (2009). Sponge community composition in the Derawan Islands, NE Kalimantan, Indonesia. *Marine Ecology Progress Series*, 396, 169–180. <https://doi.org/10.3354/meps08>
- de Voogd, N., Alvarez, B., Boury-Esnault, N., Cárdenas, P., Díaz, M.-C., Dohrmann, M., Downey, R., Goodwin, C., Hajdu, E., Hooper, J., Kelly, M., Klautau, M., Lim, S.-C., Manconi, R., Morrow, C., Pinheiro, U., Pisera, A., Ríos, P., Rützler, K., ... Xavier, J. (2024). *World Porifera Database*. Available from: <https://www.marinespecies.org/porifera> (Diakses 08 November 2024). <https://doi.org/10.14284/359>
- Dhuhita, W. M. P., Ubaid, M. Y., & Baita, A. (2023). MobileNet V2 implementation in skin cancer detection. *Jurnal Ilmiah Ilmu Komunikasi* 15(3), 498–506. <https://doi.org/10.33096/ilkom.v15i3.1702>
- Duckworth, A. R., & Wolff, C. W. (2011). Population dynamics and growth of two coral reef sponges on rock and rubble substrates. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 402, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jembe.2011.03.017>
- Ebada, S. S., Linh, M. H., Longeon, A., de Voogd, N. J., Durieu, E., Meijer, L., Bourguet-Kondracki, M. L., Singab, A. N. B., Müller, W. E., & Proksch, P. (2015). Dispacamide E and other bioactive bromopyrrole alkaloids from two Indonesian marine sponges of the genus *Stylissa*. *Natural Product Research*, 29(3), 231–238. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.947496>
- Edrada, R. A., Proksch, P., Wray, V., Witte, L., Müller, W. E. G., & Van Soest, R. W. (1996). Four new bioactive manzamine-type alkaloids from the Philippine marine sponge *Xestospongia ashmorica*. *Journal of Natural Products*, 59(11), 1056–1060. <https://doi.org/10.1021/np9604083>
- Faruk, M., & Nafi'iyah, N. (2020). Klasifikasi kanker kulit berdasarkan fitur tekstur, fitur warna citra menggunakan SVM dan KNN. *Jurnal Telematika*, 13(2), 100–109. <https://ejournal.amikompurwokerto.ac.id/index>

- Fidayat, F., Lestari, F., & Nugraha, A. H. (2021). Keanekaragaman spons pada ekosistem padang lamun di perairan Malang Rapat, Kabupaten Bintan. *Jurnal Akuatik Lestari*, 4(2), 71–83. <https://doi.org/10.31629/akuatiklestari.v4i2.2469>
- Fouad, M. A., Debbab, A., Wray, V., Müller, W. E. G., & Proksch, P. (2012). New bioactive alkaloids from the marine sponge *Stylissa* sp. *Tetrahedron*, 68(49), 10176–10179. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.097>
- Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature protocols*, 11(5), 905–919. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>
- Fransiska, A. N., Pratama, A. A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D. M., Advaita, C. V., & Mulki, M. A. (2022). Target aksi obat terhadap reseptor dopamin. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 4(6), 8706–8716. <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jpdk/article/view/9727>
- Fristiohady, A., & Haruna, L. A. (2020). Review jurnal: Potensi spons laut sebagai anti kanker payudara. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 6(1), 30–52. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v6i01.56>
- Fristiohady, A., & Pascayantri, P. S. I. A. (2021). Review artikel: Aktivitas antikanker dari spons laut genus *Xestospongia*. *Jurnal Pharmacy Medical*, 4(1), 11–19. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/mj/article/view/34519>
- Fromont, J., Abdul Wahab, M. A., Gomez, O., Ekins, M., Grol, M., & Hooper, J. N. A. (2016). Patterns of sponge biodiversity in the Pilbara, northwestern Australia. *Journal Diversity*, 8(4), 21. <https://doi.org/10.3390/d8040021>
- Hadi, T. A., Hafizt, M., Hadiyanto, H., Budiyanto, A., & Siringoringo, R. M. (2018). Shallow water sponges along the south coast of Java, Indonesia. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 19(2), 485–493. <https://smujo.id/biodiv/article/view/2518>
- Haedar, H., Sadarun, B., & Palupi, R. D. (2016). Potensi keanekaragaman jenis dan sebaran spons di perairan Pulau Saponda Laut Kabupaten Konawe (Doctoral dissertation, Haluoleo University). *Jurnal Sapa Laut*, 1(1), 1–9. <https://www.neliti.com/publications/210915>
- Haefner, B. (2003). Drugs from the deep: Marine natural products as drug candidate. *Drug Discovery Today*, 8(12), 536–544. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02713-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02713-2)

- Handayani, D., Handayani, C., & Krisyanella, K. (2016). Isolasi senyawa kimia utama dari fraksi aktif sitotoksik spon laut *Petrosia sp* (MN05). *Jurnal Farmasi Higea*, 4(1), 24–30. <http://www.higea/article/viewFile/58/56>
- Hanani, E., Munim, A., & Sekarini, R. (2005). Identifikasi senyawa antioksidan dalam spons *Callyspongia sp* dari Kepulauan Seribu. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 2(3), 127–133. <https://doi.org/102000124/291812157>
- Hardjono, S. (2013). Sintesis dan uji aktivitas antikanker senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi) urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi) urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 16–20.
- Hertiani, T., Edrada-Ebel, R. A., Kubbutat, M., van R. W. M., & Proksch, P. (2008). Inhibitor protein kinase dari spons Indonesia *Axynissa sp*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(2), 78–85. <https://doi.org/102000124/291812157>
- Huang, S. Y., & Zou, X. (2010). Advances and challenges in protein-ligand docking. *International journal of molecular sciences*, 11(8), 3016–3034. <https://doi.org/10.3390/ijms11083016>
- Hussain, A., Kondracki, M. L. B., Majeed, M., Ibrahim, M., Imran, M., Wen, X. Y., Ahmed, I., Altaf, A. A., & Khalil, A. A. (2023). Marine life as a source for breast cancer treatment: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 159, 114165–114204. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114165>
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Penambatan molekul senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor TMPRSS2 untuk mencegah infeksi SARS-CoV-2. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253–267. <http://dx.doi.org/10.17844/jphpi.v25i2.40645>
- Kawaroe, M., Soedharma, D., & Siregar, R. D. (2008). Periode pemijahan spons *Aaptos aaptos* (Porifera: Demospongia) di perairan Pulau Pari, Kepulauan Seribu, DKI Jakarta. *Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 13(2), 68–74. <https://ojs.uajy.ac.id/index.php/biota/article/download/2673/1558>
- Keiser, M. J., Roth, B. L., Armbruster, B. N., Ernsberger, P., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2007). Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nature Biotechnology*, 25(2), 197–206.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa turunan N-(benzoil)-N'-feniltiourea sebagai calon obat antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1–11. <https://10.20961/jpscr.v3i1>

- Kita, M., Gise, B., Kawamura, A., & Kigoshi, H. (2013). Styliissatin A, a cyclic peptide that inhibits nitric oxide production from the marine sponge *Stylissa massa*. *Tetrahedron Letters*, 54(50), 6826–6828. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.003>
- Komari, N., Safarina, T., Ahmad, M. M., Maulana, N., Suhartono, E., & Hadi, S. (2022). Evaluasi docking molekular potensi β -sitosterol dari kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai inhibitor estrogen receptor. *Jurnal Pharmascience*, 9(2), 248–257. <https://doi.org/10.20527/jps.v9i2.13412>
- Kosgahakumbura, L., Gamage, J., Robertson, L. P., Muhammad, T., Hellman, B., Göransson, U., Jayasinghe, P., Hettiarachchi, C., Cárdenas, P., & Gunasekera, S. (2024). Screening for antibacterial and cytotoxic activities of Sri Lankan marine sponges through microfractionation: Isolation of bromopyrrole alkaloids from *Stylissa massa*. *PLoS ONE*, 19(1), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296404>
- Kumari, P. K., Choudhary, R., Shukla, A., Sahebkar, A., & Kesharwani, P. (2022). Recent advances in nanotechnology-based combination drug therapy for skin cancer. *Biomaterials Science Polymer Edition*, 3(11), 1435–1468. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2054399>
- Lee, K. Y., Lee, H. J., & Lee, H. K. (2001). Microbial symbiosis in marine sponges. *Journal of Microbiology*, 29(4), 254–264. <https://koreascience.kr/article/JAKO-200111920882378.pdf>
- Leon, M., Presson, J., Kolo, S. M. D., & Pardosi, L. (2023). Uji aktivitas antibakteri fraksi diklorometana (DCM) dari ekstrak bakteri Sm10 bersimbiosis spons *Stylissa massa*. *Journal of Chemical Science and Application*, 1(1), 6–12. <https://doi.org/10.32938/jcsa.v1i1.3300>
- Mahdiyah, U., Irawan, M. I., & Imah, E. M. S. (2016). Integrating data selection and extreme learning machine to predict protein-ligand binding site. *Journal of Contemporary Engineering Science*, 9(16), 791–797. <http://dx.doi.org/10.12988/ces.2016.66114>
- Makatita, F. A., & Wardhani, R. (2020). Riset in silico dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: Analisis potensi cendana sebagai agen anti-aging. *Jurnal ABDI (Sosial, Budaya dan Sains)*, 2(1), 59–67. <http://journal.unhas.ac.id/index.php/kpiunhas/article/view/9086>
- Malaka, M. H., Hartina, A. F., Sadarun, B., & Sahidin, I. (2021). Isolasi dan identifikasi metabolit sekunder dari ekstrak etil asetat spons *Petrosia sp.* dan aktivitasnya sebagai antioksidan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(3), 365–373. <http://journal.ummg.ac.id/index.php/pharmacy>

- Mardianingrum, R., Bachtiar, K. R., Susanti, S., Nuraisah, A. N. A., & Ruswanto, R. (2021). Studi in silico senyawa 1, 4-naphthalenedione-2-ethyl-3-hydroxy sebagai antiinflamasi dan antikanker payudara. *Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 83-95. <http://10.20961/-alchemy.17.1.43979.83-95>
- Marzuki, I., Noor, A., Nafie, N. L., & Djide, M. N. (2014). Isolasi dan identifikasi bakteri simbiosis spons penghasil enzim amilase asal Pantai Melawai Balikpapan. *Jurnal Ilmiah dr. Aloe Saboe*, 1(2), 11-18. <http://10.17605/OSF.IO/R4JYA>
- Marzuki, I. (2018). *Eksplorasi spons Indonesia: Seputar Kepulauan Spermonde*. Nas Media Publisher.
- Maulana, G. R., Mirza, D. M., & Wibisono, N. (2024). Simulasi molecular docking aktivitas anti-inflamasi daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum*) dengan menghambat mediator inflamasi cyclooxygenase 2 (COX2) dan prostaglandin D2 (PGD2) pada osteoarthritis. *Prosiding Seminar Nasional Universitas Ma Chung (Informatika & Sistem Informasi; Bahasa dan Seni; Farmasi)*, 4, 24-34. <https://escholarship.org/content/qt5vp5h8g4/qt5vp5h8>
- Mayer, A. M., & Gustafson, K. R. (2006). Marine pharmacology in 2003–2004: Anti-tumour and cytotoxic compounds. *European Journal of Cancer*, 42(14). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.019>
- Mei, X. L., Wei, F. L., Jia, L. L., & Ji, Y. Z. (2020). An alternative pathway for cellular protection in BRAF inhibitor resistance in aggressive melanoma-type skin cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 323(4), 109061. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109061>
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Menggelea, F. P., Posangi, J., Wowor, M. P., & Bara, R. (2015). Uji efek antibakteri jamur endosimbion spons laut *Callyspongia sp.* terhadap bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*. *Jurnal E-Biomedik*, 3(1), 376-380. <https://doi.org/10.35790/ebm.v3i1.7410>
- Meros, F. E., Shefer, S., & Ilan, M. (2005). Changes in morphology and physiology of an East Mediterranean sponge in different habitats. *Marine Biology*, 147(1), 243-250. <https://doi.org/10.1007/s00227-004-1532-2>
- Mokodongan, T. A., Simbala, H. E. I., & Rotinsulu, H. (2019). Aktivitas antimikroba dari ekstrak dan fraksi karang lunak *Sarcophyton sp.* dari perairan Ponteng Desa Tumbak Minahasa Tenggara terhadap mikroba patogen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Candida albicans*. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(4), 991-999. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2>

- Muchtaridi, M., Jajuli, M., & Yusuf, M. (2018). Antagonistic mechanism of chalcone derivatives against human estrogen alpha of breast cancer using molecular dynamic simulation. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(6), 2735. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/340607>
- Nguyen, H. M., Ito, T., Win, N. N., Vo, H. Q., Nguyen, H. T., & Morita, H. (2019). A new sterol from the Vietnamese marine sponge *Xestospongia testudinaria* and its biological activities. *Natural Product Research*, 33(8), 1175-1181. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1465057>
- Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi penambatan molekuler (*Zingiber officinale* dan *Cymbopogon citratus*) sebagai ligan aktif reseptor PPAR γ . *Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79-94.
- Parikesit, A. A. (2018). Kontribusi aplikasi medis dari ilmu bioinformatika berdasarkan perkembangan pembelajaran mesin (*machine learning*) terbaru. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(9), 700-703. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i9.729>
- Presson, J., Pardosi, L., Mamangkey, J., & Hanas, D. F. (2022). Isolation of symbiont bacteria of *Stylissa massa* as potential candidates for producing antimicrobial compounds from the waters of Rote Island, East Nusa Tenggara, Indonesia. *International Journal of Aquatic Biology*, 10(6), 451-459. <https://doi.org/10.22034/ijab.v10i6.1692>
- Prieto, F. D. M., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Molecular docking: Current advances and challenges. TIP. *Revista Especializada en Ciencias Quimico-Biologicas*, 21, 1-123. doi.org/10.22201/fesz.23958723e
- Putra, M. Y. (2023). *Keanekaragaman senyawa bahan alam dari invertebrata laut Indonesia dan potensinya sebagai bahan baku obat*. Penerbit BRIN. <https://doi.org/10.55981/brin.924>
- Putra, S. A., Ambo-Rappe, R., Jompa, J., & de Voogd, N. J. (2024). Preliminary study of marine sponges (Porifera) in the littoral of Spermonde Archipelago, Indonesia. *ZooKeys*, 1208, 275-313. <https://doi.org/10.3897/zookeys.1208.113603>
- Rachman, A., Yochanan., Samanlangi, A.I., & Purnomo, H. (2024). *Metode penelitian kuantitatif, kualitatif dan R&D*. Saba Jaya Publisher.
- Rahman, S. R., Sadarun, B., & Rahmadani. (2020). Struktur komunitas spons di perairan Lalanu Kecamatan Soropia, Sulawesi Tenggara. *Jurnal Sapa Laut*, 5(3), 183-192. <https://ojs.uho.ac.id/index.php/JSL/article>
- Rahman, M. A., Bazgir, E., Hossain, S. S., & Maniruzzaman, M. (2024). Skin cancer classification using NasNet. *International Journal of Science and Research Archive*, 11(1), 775-785. <https://doi.org/10.30574/ijrsra.2024>

- Ramirez, D., & Caballero, J. (2018). Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data. *Journal Molecules*, 23(5), 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Ramzini, S., Ratnawati, D. E., & Anam, S. (2018). Penerapan metode Learning Vector Quantization (LVQ) untuk klasifikasi fungsi senyawa aktif menggunakan notasi Simplified Molecular Input Line System (SMILES). *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*, 2(12), 6160-6168. <http://j-ptiik.ub.ac.id>
- Regalado, E. L., Laguna, A., Mendiola, J., Thomas, O. P., & Nogueiras, C. (2011). Bromopyrrole alkaloids from the Caribbean sponge *Agelas cerebrum*. *Quimica Nova*, 34(2), 289-291. <https://doi.org/10.1590/S010040422011>
- Riandy, A. P., & Handayani, A. (2015). Indonesian marine biodiversity as a sustainable resource to support Indonesian pharmaceutical industry in ASEAN pharmaceutical market. *Journal of Management Science and Information Technology (IJMSIT)*, (18), 20-24. <https://doi.org/10419/178811>
- Rohde, S., Gochfeld, D. J., Ankisetty, S., Avula, B., Schupp, P. J., & Slattey, M. (2012). Spatial variability in secondary metabolites of the Indo-Pacific sponge *Stylissa massa*. *Journal of Chemical Ecology*, 38(5), 463-475. <https://doi.org/10.1007/s10886-012-0124-8>
- Ruswanto, R. (2015). Molecular docking empat turunan isonicotinohydrazide pada Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA). *Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 13(1), 135-141. https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JK
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan AutoDock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16-20. <https://doi.org/10.24198/CNA.V4.N1.10443>
- Sayori, N., Tururaja, T. S., & Kolibongso, D. (2022). Komunitas spons (Porifera) pada ekosistem terumbu karang di Manokwari, Indonesia. *Jurnal Kelautan Tropis*, 25(3), 400-410. <https://doi.org/10.14710/jkt.v25i3.14098>
- Scapin, G. (2002). Structural biology in drug design: Selective protein kinase inhibitors. *Drug Discovery Today*, 7(11), 601-611. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02290-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02290-0)
- Schuster, A., Strehlow, B. W., & Perrigo, A. (2022). Are all sponges spongy?. *The Ocean*, 2, 1-8. <https://doi.org/10.3389/frym.2022.682878>

- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian pendekatan penempatan ligan pada protein menggunakan algoritma genetika. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 6(2), 68-72. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25468>
- Setyowati, E. P., & Wahyuono, S. (2005). Jaspamide: Structure identification of cytotoxic and fungicide compound isolated from *Stylissa flabelliformis* sponges. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(1), 12-19.
- Sibarani, S. I., Yudistira, A., & Mpila, D. A. (2020). Uji aktivitas antioksidan spons *Stylissa sp.* dengan menggunakan metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil). *Jurnal Farmasi Indonesia*, 9(3), 419-424. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/30027>
- Sitinjak, D. D. J.T., Maman, ., & Suwita, J. (2020). Analisa Dan Perancangan Sistem Informasi Administrasi Kursus Bahasa Inggris Pada Intensive English Course Di Ciledug Tangerang. *Jurnal Insan Pembangunan Sistem Informasi Dan Komputer*, 8(1), 164. <https://pdfs.semanticscholar.org/01c9/40e7f665b9b4f8c6f61f24cf4ae27a88c7b1.pdf>
- Sukmaningrum, K., Yudistira, A., & Antasionasti, I. (2021). Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol spons (*Stylissa sp*) yang dikoleksi dari Teluk Manado. *Pharmacon*, 10(1), 756-761. <https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.32773>
- Sumilat, D. A. (2017). Aktivitas spons laut *Lamellodysidae herbacea* dari perairan Malalayang, Manado. *Jurnal LPPM SAINTEK*, 4(1), 1-7. <https://doi.org/10.35801/jlppmsains.4.1.2017.18849>
- Sun J., Cheng W., de Voogd N.J., Proksch P., & Lin W. (2016). Stylissatins b–d, cycloheptapeptides from the marine sponge *Stylissa massa*. *Tetrahedron Letters*, 57(38), 4288-4292. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.08.024>
- Susilowati, F. (2017). Uji Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) ekstrak etil asetat spons *Calthropella sp.* asal zona intertidal Pantai Krakal Gunung Kidul Yogyakarta. *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 1(1), 1-5. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v1i1.1118>
- Swami, U., Shah, U., & Goel, S. (2015). Eribulin in cancer treatment. *Marine Drugs*, 13(8), 5016-5058. <https://doi.org/10.3390/md13085016>
- Swantara, M. D., Rita, W. S., Suartha, N., & Agustina, K. K. (2019). Anticancer activities of toxic isolate of *Xestospongia testudinaria* sponge. *Veterinary World*, 12(9), 1434–1440. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1434-1440>

- Tamaoki, T., Nomoto, H., Takahashi, I., Kato, Y., Morimoto, M., & Tomita, F. (1986). Staurosporine, a potent inhibitor of phospholipid/Ca⁺⁺ dependent protein kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 135(2), 397-402. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(86\)90008-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(86)90008-2)
- Tang, X., Wang, J., Zhong, J., & Pan, Y. (2013). Predicting essential proteins based on weighted degree centrality. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 11(2), 407-418. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2013.2295318>
- Tasdemir, D., Mallon, R., Greenstein, M., Feldberg, L. R., Kim, S. C., Collins, K., & Ireland, C. M. (2002). Aldisine alkaloids from the Philippine sponge *Stylissa massa* are potent inhibitors of mitogen-activated protein kinase kinase-1 (MEK-1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 529-532. <https://doi.org/10.1021/jm0102856>
- Tuldjanah, M., Sasdila, S., Yanuarty, R., Wulandari, A., & Tandi, J. (2024). Determination of secondary metabolite levels in ethanol extract of clove leaves (*Syzygium aromaticum* L.) using LC-HRMS methods. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(1), 241-249. <http://doi.org/10.29303/jbt.v24i1b.7975>
- Tun, J. O., Salvador-Reyes, L. A., Velarde, M. C., Saito, N., Suwanborirux, K., & Concepcion, G. P. (2019). Synergistic cytotoxicity of renieramycin M and doxorubicin in MCF-7 breast cancer cells. *Marine Drugs*, 17(9), 536. <https://doi.org/10.3390/md17090536>
- Van Soest, R. W. M. (1989). The Indonesian sponge fauna: A status report. *Netherlands Journal of Sea Research*, 23(2), 223-230. [https://doi.org/10.1016/0077-7579\(89\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0077-7579(89)90016-1)
- Van Soest, R. W., Boury-Esnault, N., Vacelet, J., Dohrmann, M., Erpenbeck, D., De Voogd, N. J., & Hooper, J. N. (2012). Global diversity of sponges (Porifera). *Journal Review*, 7(4), 1-23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035105>
- Wargasetia, T. L. (2006). Peran bioinformatika dalam bidang kedokteran. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 5(2), 59-72. <https://www.academia.edu/download/49550238/JKM-bioinformatika.pdf>
- Watupongoh, C. C., Wewengkang, D. S., & Rotinsulu, H. (2019). Aktivitas antimikroba dari ekstrak dan fraksi organisme laut spons *Stylissa carteri* yang dikoleksi dari perairan Selat Lembeh Kota Bitung. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(3), 662-670. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29390>
- Wen, F.H., Xue, D. Q., Yao, L. G., Li, J. Y., Li, J., & Guo, Y. W. (2014). Hainanerectamines A–C, alkaloids from the Hainan sponge *Hyrtios erecta*. *Marine Drugs*, 12(7), 3982-3993. <https://doi.org/10.3390/md12073982>

- Wilvestra, S., Lestari, S., & Asri, E. (2018). Studi retrospektif kanker kulit di poliklinik ilmu kesehatan kulit dan kelamin RS Dr. M. Djamil Padang periode tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7, 47-49. <https://doi.org/10.25077/jka.v7i0.873>
- Wulandari, A. 2020. Aplikasi support vector machine (svm) untuk pencarian binding site protein-ligan. *Jurnal Ilmiah Matematika*, 8(2), 157-161. <https://doi.org/10.26740/mathunesa.v8n2.p157-161>
- Yamaguchi, M., Miyazaki, M., Kodrasov, M. P., Rotinsulu, H., Losung, F., Mangindaan, R. E., & Tsukamoto, S. (2013). *Spongiacidin C*, a pyrrole alkaloid from the marine sponge *Stylissa massa*, functions as a USP7 inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(13), 3884-3886. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.066>
- Yanti, H., Palupi, R. D., & Rahmadani. (2020). Keanekaragaman dan kepadatan spons di perairan Lalowaru Sulawesi Tenggara. *Jurnal Sapa Laut*, 5(1), 61–67. <https://doi.org/10.27113456/7785>
- Yohannes, R., & Al Rivan, M. E. (2022). Klasifikasi jenis kanker kulit menggunakan CNN-SVM. *Jurnal Algoritme*, 2(2), 133–144. <https://doi.org/10.35957/algoritme.v2i2.2363>
- Yuliani, W. (2018). Metode penelitian deskriptif kualitatif dalam perspektif bimbingan dan konseling. *Jurnal Kajian Bimbingan Dan Konseling Dalam Pendidikan*, 2(2), 83–91. <https://doi.org/10.22460/q.v2i2p83-91.1641>
- Yunita, I., Tjandradiredja, K., & Hansun, S. (2017). Perkembangan bioinformatics dalam ruang lingkup ilmu komputer. *Jurnal Teknik Informatika*, 8(1), 65–69. <https://ejournals.umn.ac.id/index>