

Pendekatan Metabolomik dan Artificial Intelligence dalam Penemuan Senyawa Bahan Aktif dari Bahan Alam Evaluasi

Jamilah Hamidi Yanti, Aulia Izzatun Nafsi, Vidia Palupi

Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto.

ARTICLE HISTORY

Received: 30 May 2026

Revised: 09 June 2026

Accepted: 20 June 2026

*corresponding author

Email:

jamilahamidiyanti@gmail.com

ABSTRAK

Produk alam merupakan salah satu sumber utama senyawa bioaktif dalam penemuan obat. Namun, identifikasi senyawa aktif secara konvensional masih menghadapi kendala berupa kompleksitas komposisi metabolit, tingginya risiko *rediscovery*, serta kebutuhan waktu dan biaya yang besar. Metabolomik mampu menganalisis profil metabolit secara komprehensif menggunakan instrumen analitik modern, seperti LC-MS/MS, GC-MS, NMR, dan HRMS, sedangkan *artificial intelligence* (AI) mendukung pengolahan dan interpretasi data metabolomik yang kompleks. *Narrative review* ini bertujuan mengkaji perkembangan integrasi metabolomik dan AI dalam penemuan senyawa bioaktif dari produk alam. Penelusuran literatur dilakukan melalui PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, MDPI, dan Frontiers terhadap artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan pada periode 2016–2026. Literatur yang relevan dianalisis secara kualitatif dan dikelompokkan berdasarkan tema pembahasan. Hasil kajian menunjukkan bahwa integrasi metabolomik dan AI, khususnya *machine learning* dan *deep learning*, dapat meningkatkan efisiensi identifikasi metabolit, dereplikasi senyawa, prediksi bioaktivitas, penemuan biomarker, dan prioritas kandidat senyawa bioaktif. Penerapannya masih menghadapi keterbatasan berupa belum seragamnya standarisasi data, terbatasnya basis data metabolit, dan rendahnya interpretabilitas beberapa model AI. Dapat disimpulkan bahwa integrasi metabolomik dan AI berpotensi mempercepat penemuan senyawa bioaktif dari produk alam secara lebih akurat, efisien, dan berbasis data.

Keywords: *artificial intelligence*; metabolomik; *machine learning*; penemuan obat; produk alam

Copyright@author



PENDAHULUAN

Produk alam (*natural products*) menjadi salah satu sumber utama dalam penemuan dan pengembangan obat. Berbagai senyawa bioaktif yang diisolasi dari tumbuhan, mikroorganisme, jamur, maupun organisme laut telah dimanfaatkan sebagai agen terapi untuk berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit infeksi, gangguan metabolik, dan penyakit degeneratif (Newman, 2022). Keberhasilan pemanfaatan produk alam dalam bidang farmasi tidak terlepas dari keragaman struktur kimia dan aktivitas biologis yang dimilikinya. Karakteristik tersebut menjadikan produk alam sebagai sumber penting senyawa penuntun (*lead compounds*) dalam proses pengembangan obat baru. Bahkan, sejumlah obat yang digunakan dalam praktik klinis saat ini merupakan senyawa yang berasal dari produk alam atau hasil modifikasi struktur senyawa alam guna meningkatkan efektivitas, selektivitas, dan profil keamanannya (Atanasov et al., 2021). Aktivitas farmakologis produk alam umumnya berasal dari metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, fenolik, steroid, dan peptida yang memiliki aktivitas antioksidan, antimikroba, antikanker, antiinflamasi, dan imunomodulator (Thomford et al., 2018). Keragaman struktur dan aktivitas biologis metabolit sekunder menjadikan produk alam sebagai sumber penting kandidat obat baru. Seiring dengan berkembangnya penelitian, berbagai senyawa bioaktif baru terus berhasil diidentifikasi dan menunjukkan potensi untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik. (Dzobo, 2022).

Produk alam memiliki potensi yang besar sebagai sumber kandidat obat baru. Proses penemuan senyawa bioaktif secara konvensional masih menghadapi berbagai tantangan. Tahapan ekstraksi, fraksinasi, isolasi, pemurnian, identifikasi struktur, dan pengujian aktivitas biologis memerlukan waktu, biaya, serta sumber daya yang besar (Atanasov et al., 2021). Ekstrak bahan alam terdiri atas campuran kompleks yang mengandung ratusan hingga ribuan metabolit, sehingga penentuan senyawa yang berperan sebagai penyebab utama suatu aktivitas biologis menjadi lebih sulit. Kondisi tersebut meningkatkan risiko *rediscovery*, yaitu ditemukannya kembali senyawa yang telah dilaporkan sebelumnya, sehingga efisiensi penelitian menjadi berkurang (Wolfender et al., 2019). Perkembangan teknologi analitik modern seperti kromatografi dan spektrometri massa dapat mengatasi tantangan tersebut (Salem et al., 2020). Perkembangan ilmu hayati menghasilkan berbagai pendekatan *omics*, yaitu genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik, yang memungkinkan kajian sistem biologis secara komprehensif (Hasin et al., 2017). Pendekatan *omics* berperan penting dalam penelitian produk alam karena mampu mendukung identifikasi metabolit, memahami jalur biosintesis senyawa bioaktif, serta dapat menggambarkan hubungan antara komposisi kimia dan aktivitas biologis suatu organisme (Wolfender et al., 2019).

Pendekatan metabolomik berkembang menjadi salah satu teknologi *omics* yang paling banyak digunakan dalam penelitian modern. Teknologi ini memungkinkan identifikasi dan analisis seluruh metabolit dalam suatu sistem biologis secara komprehensif melalui penggunaan instrumen analitik, seperti LC-MS/MS, GC-MS, dan NMR (Salem et al., 2020). Melalui pendekatan metabolomik, ratusan hingga ribuan metabolit dapat dianalisis secara bersamaan untuk menghasilkan profil kimia yang komprehensif (*metabolic fingerprint*). Profil tersebut selanjutnya dimanfaatkan dalam proses identifikasi metabolit, dereplikasi, eksplorasi senyawa baru, dan penentuan biomarker yang berhubungan dengan aktivitas biologis (Wolfender et al., 2019). Teknik seperti *untargeted metabolomics*, *molecular networking*, dan dereplikasi berbasis spektrometri massa meningkatkan efisiensi penelitian produk alam dengan memfasilitasi hubungan antara profil metabolit dan aktivitas biologis sejak tahap awal, sekaligus meminimalkan risiko *rediscovery* (Salem et al., 2020, Gaudencio et al., 2023). Namun, pendekatan metabolomik menghasilkan data yang sangat besar dan kompleks karena analisis LC-MS/MS mampu mendeteksi ribuan fitur metabolit yang mencakup massa molekul, waktu retensi, intensitas sinyal, dan pola fragmentasi. Karakteristik data metabolomik yang kompleks menjadikan pendekatan komputasional sebagai komponen penting dalam proses pengelolaan, analisis, dan interpretasi informasi secara sistematis dan efektif. (Salem et al., 2020, Alakwaa et al., 2018).

Dalam konteks ini, kecerdasan buatan (*Artificial Intelligence*, AI) menjadi teknologi yang semakin penting. AI, khususnya *machine learning* dan *deep learning*, mampu mengenali pola kompleks dalam data metabolomik yang sulit dianalisis menggunakan metode statistik konvensional (Alakwaa et al., 2018). Hingga saat ini, sebagian besar artikel tinjauan masih membahas metabolomik dan *artificial intelligence* sebagai dua bidang yang berdiri sendiri, sehingga pembahasan mengenai integrasi keduanya dalam alur *natural product drug discovery* belum tersedia. Kombinasi metabolomik dan AI berpotensi mengatasi berbagai keterbatasan pendekatan konvensional melalui peningkatan efisiensi dalam identifikasi metabolit, dereplikasi, prediksi bioaktivitas, serta prioritasasi kandidat senyawa bioaktif. *Narrative review* ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan komprehensif mengenai perkembangan integrasi metabolomik dan AI dalam *natural product drug discovery*. Selain mengulas penerapan kedua teknologi pada setiap tahapan penemuan obat, artikel ini juga membahas peluang, tantangan, serta prospek pengembangannya dalam mendukung penemuan obat berbasis data. (Gaudencio et al., 2023).

METODE

Narrative review ini ditulis untuk mengkaji perkembangan pemanfaatan metabolomik dan *artificial intelligence* (AI) dalam *natural product drug discovery*. Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, MDPI, dan Frontiers. Pencarian artikel menggunakan kombinasi kata kunci, seperti *metabolomics*, *artificial intelligence*, *machine learning*, *deep learning*, *natural products*, *drug discovery*, *LC-MS/MS*, *GC-MS*, *NMR*, *HRMS*, dan *molecular networking*. Literatur yang dipilih merupakan artikel berbahasa Inggris yang dipublikasikan pada periode 2016–2026, tersedia dalam bentuk *full-text* dan *open access*, serta relevan dengan topik penelitian. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara kualitatif melalui proses sintesis dan pengelompokan berdasarkan tema utama, meliputi perkembangan teknologi metabolomik, penerapan AI dalam analisis metabolomik, integrasi kedua pendekatan dalam penemuan senyawa bioaktif, serta peluang dan tantangan implementasinya dalam *natural product drug discovery*.

HASIL DAN DISKUSI

Produk Alam sebagai Sumber Senyawa Bioaktif

Produk alam (*natural products*) merupakan senyawa kimia atau campuran senyawa yang dihasilkan secara alami oleh organisme hidup melalui proses biosintesis. Produk alam telah menjadi sumber penting dalam penemuan obat karena memiliki keragaman struktur kimia yang sangat luas dan kompleks, yang sering kali tidak dapat direplikasi sepenuhnya melalui sintesis kimia konvensional. Dalam konteks farmasi dan bioteknologi, produk alam mencakup metabolit yang berasal dari tumbuhan, mikroorganisme, jamur, maupun organisme laut yang berpotensi memberikan aktivitas biologis tertentu (Chaachouay and Zidane, 2024, Mushtaq et al., 2018). Keanekaragaman hayati yang melimpah di berbagai ekosistem menjadikan produk alam sebagai sumber utama senyawa bioaktif yang berpotensi dikembangkan menjadi kandidat obat, suplemen kesehatan, produk kosmetik, maupun agen pertanian (Mushtaq et al., 2018, Ahmad et al., 2024). Berbagai penelitian terkini menunjukkan bahwa produk alam tetap memiliki peran yang sangat penting dalam penemuan obat modern. Hal ini disebabkan oleh kemampuannya menyediakan beragam struktur kimia yang unik dan beragam, yang dapat dimanfaatkan baik sebagai senyawa bioaktif maupun sebagai kerangka molekul (*molecular scaffold*) dalam pengembangan obat baru. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa senyawa alami dan turunannya telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan terapi untuk berbagai penyakit, seperti kanker, penyakit infeksi, dan penyakit kronis lainnya. Dengan demikian, produk alam tetap menjadi salah satu pilar utama dalam penelitian farmasi dan bioteknologi modern (Chaachouay and Zidane, 2024).

Tumbuhan merupakan sumber produk alam yang paling banyak diteliti karena menghasilkan berbagai metabolit sekunder yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan terhadap serangan patogen. Berbagai senyawa penting seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan fenolik telah berhasil diisolasi dari tumbuhan dan menunjukkan aktivitas antioksidan, antimikroba, antikanker, serta antiinflamasi (Chaachouay and Zidane, 2024, Mushtaq et al., 2018). Selain tumbuhan, mikroorganisme seperti bakteri dan jamur juga menjadi sumber penting senyawa bioaktif. Banyak antibiotik yang digunakan saat ini, termasuk streptomisin dan eritromisin, berasal dari metabolit sekunder yang dihasilkan oleh mikroorganisme, dan eksplorasi mikroba terus menjadi strategi utama dalam penemuan obat baru. Jamur juga menghasilkan berbagai metabolit unik dengan aktivitas farmakologis yang beragam, termasuk senyawa antikanker, imunomodulator, dan antimikroba (Mushtaq et al., 2018, Ahmad et al., 2024). Dalam dua dekade terakhir, organisme laut, termasuk spons, tunikata, alga, dan mikroorganisme laut, semakin banyak dieksplorasi sebagai sumber produk alam karena menghasilkan metabolit dengan keragaman struktur kimia yang unik. Keunikan tersebut merupakan hasil adaptasi terhadap kondisi lingkungan laut yang ekstrem. Sejumlah senyawa yang diisolasi dari organisme laut telah menunjukkan potensi biologis yang tinggi, bahkan beberapa telah berhasil dikembangkan menjadi agen terapeutik untuk kanker, nyeri kronis, dan penyakit infeksi. (Ahmad et al., 2024, Carroll et al., 2024).

Metabolit Primer dan Sekunder

Senyawa yang dihasilkan oleh organisme hidup secara umum dapat dibedakan menjadi metabolit primer dan metabolit sekunder berdasarkan fungsi biologisnya. Metabolit primer merupakan senyawa yang berperan langsung dalam proses pertumbuhan, perkembangan, dan reproduksi organisme. Kelompok ini meliputi karbohidrat, protein, lipid, asam amino, dan asam nukleat yang diperlukan untuk mempertahankan kehidupan sel. Karena memiliki fungsi fisiologis yang mendasar, metabolit primer umumnya ditemukan pada hampir semua organisme hidup dengan struktur yang relatif serupa. Oleh sebab itu, metabolit primer biasanya tidak menjadi fokus utama dalam penemuan senyawa bioaktif meskipun beberapa di antaranya memiliki nilai nutrisi dan terapeutik tertentu (Elshafie et al., 2023).

Sebaliknya, metabolit sekunder merupakan senyawa yang tidak terlibat langsung dalam proses pertumbuhan organisme, tetapi berperan penting dalam membantu organisme beradaptasi dan mempertahankan diri dari berbagai ancaman lingkungan. Keragaman struktur kimianya yang tinggi menjadikan metabolit sekunder sebagai sumber utama berbagai senyawa bioaktif yang banyak diteliti untuk pengembangan obat. (Twaij and Hasan, 2022, Zhao et al., 2023). Berbagai obat seperti morfin, artemisinin, vinblastin, dan taksol merupakan contoh senyawa yang berasal dari metabolit sekunder tumbuhan. Kemampuan metabolit sekunder dalam berinteraksi dengan berbagai target biologis menjadikannya sumber utama dalam penemuan kandidat obat baru. Produk alam dan turunannya telah memberikan kontribusi besar terhadap pengembangan obat modern, terutama untuk terapi kanker, penyakit infeksi, dan berbagai penyakit kompleks lainnya (Atanasov et al., 2021, Wawrosch and Zotchev, 2021, Mushtaq et al., 2018).

Metabolit sekunder terdiri atas berbagai kelompok senyawa dengan karakteristik kimia dan aktivitas biologis yang berbeda. Salah satu kelompok yang paling banyak ditemukan adalah flavonoid, yaitu senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, dan antimikroba. Flavonoid tersebar luas pada tumbuhan dan berperan dalam perlindungan terhadap radiasi ultraviolet serta stres oksidatif. Senyawa seperti quercetin, kaempferol, dan rutin merupakan contoh flavonoid yang banyak diteliti karena aktivitas biologisnya yang beragam (Liga et al., 2023).

Kelompok penting lainnya adalah alkaloid, yaitu senyawa yang mengandung atom nitrogen dan sering menunjukkan aktivitas farmakologis yang kuat. Berbagai obat yang digunakan dalam praktik klinis berasal dari kelompok alkaloid, seperti morfin sebagai analgesik, quinin sebagai antimalaria, dan vincristine sebagai agen antikanker. Selain alkaloid, terpenoid juga merupakan kelompok metabolit sekunder terbesar yang tersusun dari unit isoprena. Terpenoid memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antimikroba, antiinflamasi, antiparasit, dan antikanker. Artemisinin yang digunakan untuk terapi malaria merupakan salah satu contoh terpenoid yang sangat berhasil dalam dunia farmasi (Twaij and Hasan, 2022, Wawrosch and Zotchev, 2021).

Kelompok fenolik juga banyak ditemukan pada tumbuhan dan dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Senyawa fenolik mampu menangkap radikal bebas dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang berkaitan dengan berbagai penyakit degeneratif. Selain itu, saponin merupakan glikosida yang memiliki sifat surfaktan alami dan menunjukkan aktivitas antimikroba, imunomodulator, serta antikanker. Keragaman kelompok metabolit sekunder tersebut menjadi dasar penting dalam eksplorasi produk alam sebagai sumber senyawa bioaktif baru (Sun and Shahrajabian, 2023, Bildziukevich et al., 2023, Wawrosch and Zotchev, 2021).

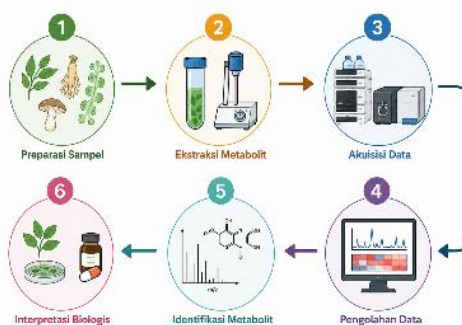
Konsep Dasar Metabolomik dalam Penelitian Produk Alam

Produk alam merupakan sumber yang kaya akan senyawa bioaktif, proses penemuan senyawa aktif masih menghadapi berbagai tantangan. Kompleksitas komposisi metabolit, tingginya variabilitas biologis, keberadaan senyawa mayor dan minor dalam satu ekstrak, serta rendahnya rendemen senyawa aktif sering kali menyulitkan proses identifikasi dan karakterisasi kandidat senyawa bioaktif. Selain itu, proses dereplikasi untuk membedakan senyawa baru dan senyawa yang telah diketahui sebelumnya juga menjadi tantangan penting dalam penelitian produk alam (Salem et al., 2020). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang mampu menganalisis profil metabolit secara komprehensif, salah satunya melalui metabolomik yang memungkinkan identifikasi dan karakterisasi metabolit secara lebih cepat dan sistematis (Wolfender et al., 2019).

Metabolom merupakan keseluruhan metabolit yang terdapat dalam suatu sel, jaringan, atau organisme pada kondisi tertentu, mencakup metabolit primer seperti asam amino, gula, lipid, dan asam organik, serta metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, fenolik, saponin, dan steroid yang banyak berkontribusi terhadap aktivitas biologis produk alam. Karena komposisinya dipengaruhi oleh faktor genetik, fisiologis, dan lingkungan, metabolom dianggap sebagai representasi yang paling dekat dengan kondisi biologis aktual suatu organisme (Bayona et al., 2022). Metabolomik merupakan cabang ilmu yang mempelajari identifikasi, kuantifikasi, dan analisis komprehensif metabolit dalam suatu sistem biologis menggunakan teknologi analitik modern seperti *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry* (LC-MS), *Gas Chromatography–Mass Spectrometry* (GC-MS), dan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) (Alakwaa et al., 2018). Dibandingkan pendekatan fitokimia konvensional yang berfokus pada sejumlah kecil senyawa, metabolomik memungkinkan analisis ratusan hingga ribuan metabolit secara simultan sehingga menjadi pendekatan yang penting dalam identifikasi senyawa bioaktif, dereplikasi metabolit, autentikasi bahan baku, serta pengendalian mutu produk herbal (Johnson et al., 2016).

Dalam penelitian produk alam, metabolomik umumnya diterapkan melalui tiga pendekatan utama, yaitu *targeted metabolomics*, *untargeted metabolomics*, dan *metabolic fingerprinting*. *Targeted metabolomics* berfokus pada identifikasi dan kuantifikasi metabolit yang telah diketahui sebelumnya sehingga menghasilkan data yang akurat, sensitif, dan selektif, serta banyak digunakan untuk analisis senyawa penanda seperti quercetin, kurkumin, dan berbagai metabolit bioaktif lainnya (Johnson et al., 2016). Sebaliknya, *untargeted metabolomics* bertujuan mendeteksi sebanyak mungkin metabolit tanpa menentukan target tertentu sehingga mampu memberikan gambaran menyeluruh mengenai profil kimia suatu sampel dan mendukung penemuan senyawa baru, identifikasi biomarker, serta eksplorasi metabolit bioaktif (Johnson et al., 2016). Sementara itu, *metabolic fingerprinting* lebih menitikberatkan pada pembentukan pola atau sidik jari kimia suatu sampel untuk membedakan, mengelompokkan, atau mengautentikasi bahan alam tanpa harus mengidentifikasi seluruh metabolit yang terdeteksi. Pendekatan ini banyak digunakan dalam kontrol kualitas produk herbal, deteksi adulterasi, dan evaluasi variasi metabolit akibat faktor lingkungan maupun proses produksi (Riswanto et al., 2022). Dengan berbagai pendekatan tersebut, metabolomik telah menjadi salah satu teknologi kunci dalam penelitian produk alam modern karena mampu memberikan informasi kimia yang lebih komprehensif dan mendukung proses penemuan senyawa bioaktif secara lebih efisien.

Keberhasilan penelitian metabolomik sangat bergantung pada kualitas setiap tahapan analisis yang dilakukan. Secara umum, tahapan metabolomik terdiri atas enam tahapan utama yang saling berkaitan, yaitu pengambilan dan preparasi sampel, ekstraksi metabolit, akuisisi data, pengolahan data, identifikasi metabolit, serta interpretasi biologis (Alseekh et al., 2021).



Gambar 1. Workflow metabolomik sebagai dasar eksplorasi senyawa bioaktif dari produk alam.
Created by www.biorender.com

Tahap awal dimulai dengan pengambilan dan preparasi sampel yang harus dilakukan secara konsisten dan terstandarisasi karena profil metabolit dapat berubah dengan cepat akibat aktivitas enzimatis maupun pengaruh lingkungan setelah sampel dikumpulkan. Oleh karena itu, sampel umumnya dikeringkan, dibekukan, atau disimpan pada suhu rendah untuk mempertahankan stabilitas metabolit sebelum dianalisis lebih lanjut (Alseekh et al., 2021). Selanjutnya, metabolit diekstraksi menggunakan pelarut yang sesuai dengan sifat kimianya, seperti metanol, etanol, asetonitril, air, atau kombinasi beberapa pelarut. Pada penelitian produk alam, proses ekstraksi bertujuan memperoleh cakupan metabolit yang seluas mungkin sehingga berbagai kelompok senyawa, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan fenolik, dapat terdeteksi dalam satu analisis (Pinu et al., 2019). Setelah ekstraksi, dilakukan akuisisi data menggunakan instrumen analitik seperti LC-MS, GC-MS, atau NMR. LC-MS banyak digunakan untuk menganalisis metabolit non-volatil dengan rentang polaritas yang luas, GC-MS sesuai untuk senyawa volatil dan semi-volatil, sedangkan NMR memberikan informasi struktur metabolit secara akurat dan *non-destruktif* (Alseekh et al., 2021). Data yang dihasilkan kemudian diolah melalui berbagai tahapan, meliputi deteksi puncak, penyalarsan waktu retensi, normalisasi, pengurangan noise, dan ekstraksi fitur metabolit sebelum dianalisis menggunakan pendekatan statistik multivariat seperti *Principal Component Analysis* (PCA) dan *Partial Least Squares-Discriminant Analysis* (PLS-DA) untuk mengidentifikasi pola metabolit yang relevan (Salem et al., 2020). Fitur metabolit yang diperoleh selanjutnya diidentifikasi berdasarkan massa molekul, pola fragmentasi, waktu retensi, serta pencocokan dengan basis data metabolit seperti *MassBank*, *METLIN*, *Human Metabolome Database* (HMDB), dan *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS) (Vinaixa et al., 2016). Tahap akhir berupa interpretasi biologis dilakukan dengan menghubungkan metabolit yang teridentifikasi dengan aktivitas biologis, jalur metabolisme, atau potensi farmakologis tertentu. Informasi ini sangat penting dalam penelitian produk alam karena dapat digunakan untuk mengidentifikasi biomarker, menentukan prioritas isolasi senyawa aktif, memprediksi mekanisme aksi, dan mendukung proses penemuan kandidat obat baru (Alseekh et al., 2021). Dengan demikian, workflow metabolomik tidak hanya menghasilkan informasi mengenai komposisi metabolit, tetapi juga memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan antara profil kimia dan aktivitas biologis suatu produk alam (Pinu et al., 2019).

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS)

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) merupakan salah satu instrumen analisis yang paling banyak digunakan dalam metabolomik karena mampu mendeteksi metabolit dengan rentang polaritas dan massa molekul yang luas. Teknik ini menggabungkan pemisahan senyawa melalui kromatografi cair dengan identifikasi massa molekul dan pola fragmentasi menggunakan spektrometri massa. Senyawa yang terelusi dari kolom diionisasi menggunakan sumber ionisasi seperti *Electrospray Ionization* (ESI) atau *Atmospheric Pressure Chemical Ionization* (APCI), kemudian dianalisis berdasarkan rasio massa terhadap muatan (m/z) dan pola fragmentasinya (Salem et al., 2020). LC-MS memiliki sensitivitas tinggi, cakupan metabolit yang luas, serta mampu mendeteksi metabolit non-volatil dan termolabil tanpa derivatisasi. Instrumen ini sangat sesuai untuk analisis berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida, dan senyawa fenolik, serta dapat digunakan untuk pendekatan *targeted* maupun *untargeted metabolomics* (Salem et al., 2020). Meskipun demikian, LC-MS masih menghadapi kendala seperti *matrix effect*, variasi efisiensi ionisasi, dan kebutuhan basis data yang memadai untuk identifikasi metabolit. Dalam penelitian produk alam, LC-MS banyak dimanfaatkan untuk identifikasi biomarker, dereplikasi senyawa, dan penemuan kandidat senyawa bioaktif (Wolfender et al., 2019).

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS)

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) merupakan instrumen analisis yang banyak digunakan dalam metabolomik untuk karakterisasi metabolit volatil dan semi-volatil. Teknik ini menggabungkan pemisahan

senyawa berdasarkan volatilitas menggunakan kromatografi gas dengan identifikasi berdasarkan pola fragmentasi massa yang dihasilkan melalui ionisasi, umumnya menggunakan *Electron Impact* (EI) (Fiehn, 2016). GC-MS merupakan salah satu teknik analisis yang memiliki resolusi tinggi, reproduktibilitas yang baik, serta didukung oleh basis data spektrum massa yang luas. Karakteristik tersebut memungkinkan identifikasi metabolit dilakukan secara cepat dan akurat. Oleh karena itu, GC-MS banyak digunakan dalam analisis minyak atsiri, senyawa volatil penyusun aroma, biomarker, serta berbagai metabolit volatil pada penelitian produk alam. Namun, senyawa non-volatil umumnya harus melalui proses derivatisasi sebelum dapat dianalisis menggunakan metode ini. (Fiehn, 2016, Salem et al., 2020).

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) merupakan teknik spektroskopi yang memanfaatkan sifat magnetik inti atom tertentu untuk memperoleh informasi struktur molekul. Ketika sampel ditempatkan dalam medan magnet yang kuat dan diberi energi radiofrekuensi, inti atom akan menyerap energi tersebut dan menghasilkan sinyal yang mencerminkan lingkungan kimia masing-masing atom. Informasi yang diperoleh dari spektrum NMR dapat digunakan untuk menentukan struktur, konfigurasi, dan konektivitas atom dalam suatu molekul (Emwas et al., 2019). Keunggulan utama NMR adalah kemampuannya memberikan informasi struktur yang sangat detail tanpa memerlukan pemisahan senyawa secara lengkap. Selain itu, metode ini bersifat non-destruktif sehingga sampel dapat digunakan kembali setelah analisis. NMR juga menghasilkan data yang sangat reproduktif dan memungkinkan kuantifikasi metabolit secara langsung. Namun, dibandingkan LC-MS dan GC-MS, sensitivitas NMR relatif lebih rendah sehingga membutuhkan konsentrasi sampel yang lebih tinggi (Emwas et al., 2019). Dalam penelitian produk alam, NMR berperan penting dalam proses elucidasi struktur metabolit baru setelah senyawa berhasil diisolasi. Oleh karena itu, NMR sering digunakan sebagai teknik komplementer terhadap LC-MS dalam proses identifikasi dan karakterisasi senyawa bioaktif (Markley et al., 2017).

High Resolution Mass Spectrometry (HRMS)

Perkembangan metabolomik modern sangat didukung oleh penggunaan *High Resolution Mass Spectrometry* (HRMS), yaitu spektrometer massa yang mampu mengukur massa molekul dengan akurasi sangat tinggi hingga tingkat *parts per million* (ppm). Akurasi massa yang tinggi memungkinkan penentuan rumus molekul secara lebih tepat dan meningkatkan kepercayaan dalam proses identifikasi metabolit. Dua instrumen HRMS yang paling banyak digunakan dalam penelitian metabolomik adalah *Orbitrap* dan *Quadrupole Time-of-Flight* (QTOF) karena keduanya mampu menghasilkan data massa beresolusi tinggi yang sangat penting untuk analisis metabolit kompleks, identifikasi senyawa, dan dereplikasi dalam penelitian produk alam (Gorrochategui et al., 2016, Salem et al., 2020). Orbitrap bekerja dengan menjebak ion dalam medan elektrostatis dan mengukur frekuensi osilasi ion untuk menentukan massa molekulnya. Teknologi ini menawarkan resolusi yang sangat tinggi, akurasi massa yang baik, dan sensitivitas yang tinggi sehingga banyak digunakan dalam *untargeted metabolomics* (Hecht et al., 2019). Sementara itu, QTOF mengombinasikan quadrupole sebagai pemilih ion dengan *time-of-flight analyzer* untuk menentukan massa ion berdasarkan waktu tempuhnya menuju detektor. QTOF memiliki keunggulan dalam akuisisi data yang cepat serta kemampuan menghasilkan informasi fragmentasi yang sangat baik untuk identifikasi struktur metabolit. Kedua platform tersebut telah menjadi standar dalam eksplorasi metabolit kompleks dan penemuan senyawa bioaktif baru dari produk alam (Salem et al., 2020).

Molecular Networking dan GNPS

Salah satu metode yang banyak digunakan adalah *molecular networking*, yaitu pendekatan yang mengelompokkan metabolit berdasarkan kemiripan pola fragmentasi spektrometri massa. Metode ini memungkinkan visualisasi hubungan antar metabolit dalam bentuk jaringan sehingga memudahkan dereplikasi, anotasi metabolit, dan penemuan senyawa bioaktif dari data metabolomik yang kompleks (Nothias et al., 2020, Wang et al., 2016). Instrumen yang paling banyak digunakan untuk membangun *molecular networking* adalah *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS), sebuah platform berbasis komunitas yang menyediakan berbagai alat analisis data LC-MS/MS secara terbuka. GNPS memungkinkan proses klusterisasi metabolit, anotasi senyawa, serta pencocokan spektrum dengan pustaka data yang telah tersedia (Nothias et al., 2020). Dalam penelitian produk alam, *molecular networking* dan GNPS berperan penting dalam proses dereplikasi, yaitu identifikasi cepat senyawa yang telah diketahui sebelumnya sehingga peneliti dapat lebih fokus pada metabolit yang berpotensi baru. Selain itu, pendekatan ini juga membantu menemukan hubungan biosintesis antar metabolit serta mempercepat identifikasi kandidat senyawa bioaktif dalam ekstrak kompleks. Oleh karena itu, *molecular networking* saat ini menjadi salah satu komponen penting dalam integrasi metabolomik dan kecerdasan buatan untuk mempercepat penemuan obat berbasis produk alam (Gaudencio et al., 2023). Penggunaan instrumen dalam analisis metabolomik harus disesuaikan dengan sifat metabolit dan tujuan analisis, karena setiap instrumen memiliki keunggulan serta keterbatasan masing-masing. Perbandingan karakteristik instrumen tersebut disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Instrumen Metabolomik dalam Penemuan Senyawa Bioaktif dari Produk Alam

Instrumen	Prinsip Dasar	Jenis Metabolit	Kelebihan	Keterbatasan	Aplikasi	Refrensi
LC-MS	Pemisahan senyawa menggunakan kromatografi cair yang dikombinasikan dengan deteksi massa molekul menggunakan spektrometer massa	Metabolit polar hingga semi-polar, non-volatil, dan termolabil	Sensitivitas tinggi, cakupan metabolit luas, tidak memerlukan derivatisasi, cocok untuk targeted dan untargeted metabolomics	Efek matriks, identifikasi metabolit memerlukan database yang luas, biaya operasional relatif tinggi	Identifikasi flavonoid, alkaloid, fenolik, saponin, biomarker metabolit, dereplikasi senyawa	(Doğan, 2024)
GC-MS	Pemisahan berdasarkan volatilitas dan titik didih menggunakan kromatografi gas, dilanjutkan deteksi massa	Metabolit volatil dan semi-volatil	Resolusi tinggi, reproduktibilitas baik, pustaka spektrum luas (NIST, Wiley), identifikasi relatif mudah	Hanya cocok untuk senyawa volatil, sering memerlukan derivatisasi untuk senyawa non-volatil	Analisis minyak atsiri, metabolit volatil, aroma, flavor, dan metabolit sekunder volatil	(Stettin et al., 2020)
NMR	Interaksi inti atom dengan medan magnet kuat menghasilkan spektrum yang mencerminkan struktur molekul	Hampir semua metabolit yang memiliki inti aktif NMR (^1H , ^{13}C , dll.)	Non-destruktif, reproduktibilitas tinggi, memberikan informasi struktur lengkap, kuantifikasi langsung	Sensitivitas lebih rendah dibanding LC-MS dan GC-MS, membutuhkan konsentrasi sampel lebih tinggi	Elusidasi struktur senyawa baru, metabolite profiling, validasi struktur metabolit	(Emwas et al., 2019)
Orbitrap-HRMS	Pengukuran massa ion berdasarkan frekuensi osilasi ion dalam medan elektrostatik	Berbagai metabolit kompleks dengan massa molekul beragam	Resolusi sangat tinggi, akurasi massa tinggi (<5 ppm), cocok untuk untargeted metabolomics	Harga instrumen dan pemeliharaan mahal, menghasilkan data sangat besar	Identifikasi metabolit baru, anotasi metabolit, molecular networking	(Hajnajafi and Iqbal, 2025)
QTOF-HRMS	Kombinasi quadrupole dan time-of-flight untuk mengukur massa ion secara akurat	Metabolit kompleks dan campuran ekstrak	Akurasi massa tinggi, akuisisi data cepat, fragmentasi MS/MS berkualitas baik	Membutuhkan analisis bioinformatika yang kompleks	Dereplikasi, identifikasi senyawa bioaktif, analisis metabolit sekunder	(Salem et al., 2020)
Molecular Networking (GNPS)	Pengelompokan metabolit berdasarkan kemiripan pola fragmentasi MS/MS	Data metabolomik berbasis LC-MS/MS atau HRMS	Memudahkan visualisasi hubungan metabolit, mempercepat dereplikasi, membantu identifikasi metabolit baru	Bergantung pada kualitas data MS/MS dan ketersediaan database spektrum	Dereplikasi senyawa, klusterisasi metabolit, penemuan metabolit baru	(Wang et al., 2016)

Artificial Intelligence dalam Analisis Metabolomik

Perkembangan teknologi metabolomik dalam beberapa dekade terakhir telah menghasilkan data biologis dalam jumlah yang sangat besar dan kompleks. Analisis metabolomik modern menggunakan instrumen seperti LC-MS/MS, GC-MS, dan NMR mampu menghasilkan ribuan hingga puluhan ribu fitur metabolit dalam satu eksperimen. Kompleksitas data tersebut sering kali melampaui kemampuan metode statistik konvensional sehingga diperlukan pendekatan komputasional yang lebih canggih untuk mengekstraksi informasi biologis yang

relevan (Alakwaa et al., 2018). Dalam konteks ini, *Artificial Intelligence* (AI) muncul sebagai teknologi yang mampu membantu proses analisis, interpretasi, dan pengambilan keputusan berbasis data secara lebih cepat dan akurat. AI didefinisikan sebagai cabang ilmu komputer yang memungkinkan sistem komputer meniru kemampuan kognitif manusia seperti pembelajaran, pengenalan pola, klasifikasi, prediksi, dan pengambilan keputusan berdasarkan data yang tersedia (Paul et al., 2021). Dalam bidang metabolomik, AI digunakan untuk mengidentifikasi pola metabolit, mengklasifikasikan sampel, memprediksi aktivitas biologis senyawa, serta mempercepat proses penemuan kandidat senyawa bioaktif dari produk alam.

Integrasi AI dengan metabolomik telah menjadi salah satu pendekatan yang paling menjanjikan dalam penelitian produk alam karena mampu mengatasi tantangan yang muncul akibat tingginya dimensi data metabolomik. Selain meningkatkan efisiensi analisis, AI juga memungkinkan peneliti menemukan hubungan biologis yang sebelumnya sulit dideteksi melalui metode analisis tradisional. Oleh karena itu, penggunaan AI dalam metabolomik saat ini berkembang pesat dan menjadi bagian penting dalam strategi *data-driven drug discovery* (Paul et al., 2021, Gaudencio et al., 2023).

Machine Learning

Machine Learning (ML) merupakan cabang AI yang memungkinkan komputer mempelajari pola dari data untuk melakukan klasifikasi dan prediksi. Dalam metabolomik, ML digunakan untuk identifikasi biomarker, klasifikasi sampel, dan prediksi aktivitas biologis metabolit. Berdasarkan metode pembelajarannya, ML dibedakan menjadi *supervised learning* dan *unsupervised learning* (Alakwaa et al., 2018). Pada *supervised learning*, model dilatih menggunakan data berlabel untuk memprediksi data baru. Algoritma yang banyak digunakan meliputi *Random Forest*, yang mampu menangani data berdimensi tinggi dan mengidentifikasi metabolit yang paling berkontribusi terhadap suatu klasifikasi, *Support Vector Machine* (SVM) yang efektif untuk klasifikasi sampel metabolomik dengan jumlah sampel terbatas, serta *Artificial Neural Network* (ANN) yang mampu mempelajari hubungan nonlinier kompleks antar variabel dan digunakan untuk prediksi aktivitas biologis serta identifikasi biomarker (Picone, 2026). Sebaliknya, *unsupervised learning* digunakan untuk menemukan pola alami dalam data tanpa memerlukan label. Metode yang paling umum adalah *Principal Component Analysis* (PCA) yang digunakan untuk reduksi dimensi, eksplorasi data, deteksi *outlier*, dan identifikasi kelompok sampel berdasarkan profil metabolitnya (Picone, 2026). Selain itu, *Hierarchical Clustering Analysis* (HCA) dan *K-means Clustering* banyak digunakan untuk mengelompokkan sampel atau metabolit berdasarkan tingkat kemiripan dalam studi *metabolic fingerprinting*.

Perkembangan kapasitas komputasi juga mendorong munculnya *deep learning*, yaitu pendekatan AI berbasis jaringan saraf berlapis (*deep neural networks*) yang mampu menganalisis data metabolomik berskala besar dan kompleks. Salah satu arsitektur yang banyak digunakan adalah *Convolutional Neural Network* (CNN) yang mampu mengenali pola pada spektrum massa dan kromatogram secara otomatis (Wang et al., 2016). Selain itu, *Graph Neural Network* (GNN) digunakan untuk mempelajari hubungan antar atom maupun metabolit dalam jaringan metabolik sehingga bermanfaat untuk prediksi aktivitas biologis, toksisitas, dan sifat fisikokimia senyawa. Sementara itu, model berbasis Transformer mulai diterapkan untuk prediksi struktur metabolit, anotasi spektrum massa, dan identifikasi metabolit yang belum diketahui (Othman et al., 2025). Penerapan AI dalam metabolomik memberikan berbagai keuntungan, terutama dalam pengolahan *big data*, identifikasi pola tersembunyi (*hidden patterns*), penemuan biomarker, serta prediksi aktivitas biologis metabolit. Berbagai algoritma ML dan *deep learning* telah berhasil digunakan untuk memprediksi aktivitas antikanker, antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian laboratorium, sehingga dapat mempercepat proses seleksi kandidat senyawa bioaktif (Gaudencio et al., 2023). Selain itu, integrasi AI dengan data spektrometri massa dan *molecular networking* juga mendukung prediksi struktur serta anotasi metabolit baru yang kompleks.

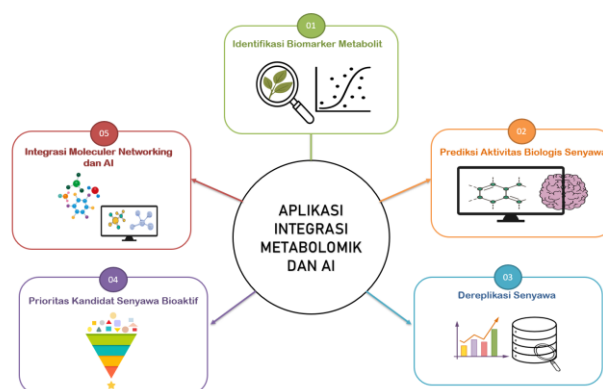
Keunggulan AI dalam Analisis Metabolomik

Penerapan AI dalam metabolomik memberikan berbagai keuntungan yang secara signifikan meningkatkan efisiensi dan akurasi penelitian produk alam. Salah satu keunggulan utama adalah kemampuannya dalam mengolah data berukuran besar (*big data*). Data metabolomik yang dihasilkan oleh LC-MS/MS dan HRMS dapat mencakup ribuan fitur metabolit, sehingga memerlukan metode analisis yang mampu menangani data multidimensional secara efisien. AI memungkinkan proses analisis dilakukan secara otomatis dan dalam waktu yang jauh lebih singkat dibandingkan pendekatan manual. Selain itu, AI mampu mengidentifikasi pola tersembunyi (*hidden patterns*) yang tidak mudah dikenali melalui analisis statistik konvensional. Kemampuan ini sangat penting dalam menemukan biomarker metabolit, mengidentifikasi hubungan antara metabolit dan aktivitas biologis, serta memahami mekanisme biologis yang mendasari suatu proses biologis. Dengan demikian, AI dapat meningkatkan kualitas interpretasi data metabolomik dan menghasilkan informasi yang lebih bermakna.

Dalam konteks penemuan senyawa bioaktif, AI juga memungkinkan prediksi aktivitas biologis metabolit berdasarkan struktur kimia maupun profil metabolomiknya. Berbagai algoritma *machine learning* dan *deep learning* telah berhasil digunakan untuk memprediksi aktivitas antikanker, antimikroba, antiinflamasi, dan

antioksidan suatu senyawa sebelum dilakukan pengujian laboratorium. Pendekatan ini dapat mengurangi jumlah eksperimen yang diperlukan dan mempercepat proses seleksi kandidat senyawa aktif. (Nature Machine Intelligence, 2025) Keunggulan lainnya adalah kemampuan AI dalam prediksi struktur metabolit. Melalui integrasi data spektrometri massa, *molecular networking*, dan model *deep learning*, AI dapat membantu mengidentifikasi metabolit yang belum diketahui serta mempercepat proses anotasi metabolit. Kemampuan ini sangat penting dalam penelitian produk alam yang sering kali menghasilkan metabolit baru dengan struktur kompleks. Oleh karena itu, AI saat ini tidak hanya berfungsi sebagai alat analisis data, tetapi juga menjadi komponen strategis dalam mempercepat penemuan kandidat obat baru berbasis produk alam.

Integrasi Metabolomik dan AI dalam Penemuan Senyawa Bioaktif



Gambar 2. Integrasi Metabolomik dan AI dalam Penemuan Senyawa Bioaktif

Created by www.canva.com

Metabolomik memungkinkan identifikasi ribuan metabolit secara cepat melalui teknik seperti LC-MS/MS, GC-MS, dan NMR. Namun, kompleksitas data yang dihasilkan memerlukan bantuan *Artificial Intelligence* (AI) untuk mengolah, menganalisis, dan menginterpretasikan data secara efisien. Integrasi metabolomik dan AI telah mempercepat penemuan senyawa bioaktif melalui pendekatan berbasis data (*data-driven natural product discovery*) yang lebih sistematis dibandingkan metode konvensional (Wolfender et al., 2022, Chi et al., 2024, Othman et al., 2025). Salah satu aplikasi utama integrasi metabolomik dan AI adalah identifikasi biomarker metabolit yang berhubungan dengan aktivitas biologis tertentu melalui proses seleksi fitur dari ribuan metabolit yang terdeteksi. Algoritma *machine learning* seperti *Random Forest*, SVM, dan ANN digunakan untuk mengidentifikasi metabolit yang paling relevan, mengurangi kompleksitas data, serta meningkatkan efisiensi analisis. Selain itu, AI dapat menghubungkan profil metabolit dengan aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antimikroba, dan antikanker, sehingga mempercepat identifikasi senyawa bioaktif dan mendukung standardisasi bahan alam serta penentuan kandidat senyawa untuk penelitian lebih lanjut (Wolfender et al., 2022, Othman et al., 2025, Shih et al., 2026).

Integrasi metabolomik dan AI juga memungkinkan prediksi aktivitas biologis senyawa sebelum dilakukan pengujian laboratorium. Dengan memanfaatkan data struktur kimia, pola fragmentasi spektrometri massa, dan profil metabolomik, algoritma *machine learning* dan *deep learning* dapat memperkirakan potensi aktivitas farmakologis suatu metabolit. Pendekatan ini membantu mempercepat seleksi kandidat senyawa bioaktif, termasuk senyawa antikanker, antibakteri, antijamur, antiinflamasi, dan antioksidan. Selain meningkatkan efisiensi penelitian, metode ini juga mendukung penemuan obat berbasis produk alam secara lebih cepat dan berbasis data (Martinelli, 2023, Chi et al., 2024, Zhang et al., 2021). Selain itu, integrasi metabolomik dan AI berperan penting dalam proses dereplikasi senyawa, yaitu identifikasi cepat terhadap metabolit yang telah diketahui sebelumnya berdasarkan data spektrometri massa. Algoritma AI membandingkan spektrum metabolit dengan basis data referensi seperti GNPS, MassBank, METLIN, dan HMDB sehingga mempercepat identifikasi, mengurangi kesalahan anotasi, serta mencegah terjadinya *rediscovery* senyawa yang telah dilaporkan. Pendekatan ini membantu peneliti memfokuskan eksplorasi pada metabolit yang memiliki potensi kebaruan lebih tinggi, sehingga meningkatkan efisiensi penemuan senyawa bioaktif dari produk alam (Wolfender et al., 2019, Mullowney et al., 2023, Chi et al., 2024, Allard et al., 2016, Nothias et al., 2020).

Integrasi metabolomik dan AI memungkinkan pemeringkatan metabolit berdasarkan potensi bioaktivitasnya dengan mempertimbangkan kemiripan struktur, pola fragmentasi, biomarker, dan sifat farmakologis. Pendekatan ini membantu mengidentifikasi kandidat senyawa yang paling potensial diantara ribuan metabolit yang terdeteksi. Dengan demikian, jumlah senyawa yang perlu diisolasi dan diuji dapat dikurangi sehingga penelitian dan pengembangan obat menjadi lebih efisien (Mullowney et al., 2023, Gao et al., 2022, Wolfender et al., 2019, Chi et al., 2024, Atanasov et al., 2021). Selain itu, perkembangan *molecular networking*

yang dikombinasikan dengan AI semakin meningkatkan kemampuan analisis metabolomik. *Molecular networking* mengelompokkan metabolit berdasarkan kemiripan pola fragmentasi MS/MS sehingga hubungan antar senyawa dalam suatu ekstrak dapat divisualisasikan dan dianalisis dengan lebih mudah. Ketika dikombinasikan dengan AI, pendekatan ini mampu memprediksi kelas senyawa, mengidentifikasi metabolit baru, serta menganalisis hubungan struktural antar metabolit secara lebih mendalam. Integrasi *molecular networking* dan AI mempercepat anotasi metabolit, prioritasasi kandidat senyawa, dan penemuan senyawa bioaktif baru secara lebih efisien dibandingkan metode konvensional (Nothias et al., 2020, Alseekh et al., 2021, Wolfender et al., 2019, Mullowney et al., 2023).

Studi Kasus Penerapan Metabolomik dan AI pada Produk Alam yang berasal dari tanaman

Penerapan metabolomik pada tanaman obat memberikan kontribusi besar dalam identifikasi metabolit bioaktif dan pengembangan kandidat obat baru. Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah *Syzygium cumini* (jamblang). Berbagai penelitian metabolomik berbasis LC-MS menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung flavonoid, asam fenolat, tanin, dan antosianin yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan, antidiabetes, antimikroba, dan antiinflamasi. Analisis metabolomik memungkinkan identifikasi metabolit yang berhubungan dengan aktivitas biologis tanpa harus mengisolasi seluruh komponen ekstrak terlebih dahulu (Kumar et al., 2026, Santos et al., 2020). Selain itu, pendekatan statistik multivariat dan *machine learning* mulai digunakan untuk menghubungkan profil metabolit dengan aktivitas farmakologis sehingga mempercepat identifikasi biomarker senyawa aktif (Rashid et al., 2022).

Curcuma longa (kunyit), yang dikenal sebagai sumber kurkuminoid dengan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Pendekatan metabolomik berbasis LC-MS dan NMR digunakan untuk memetakan variasi metabolit pada berbagai varietas kunyit serta mengidentifikasi biomarker kualitas bahan baku. Integrasi *machine learning* memungkinkan klasifikasi sampel berdasarkan kandungan metabolit dan prediksi aktivitas biologisnya secara lebih akurat. Pendekatan ini mendukung standarisasi bahan alam sekaligus mempercepat seleksi kandidat senyawa yang berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai agen terapeutik (Kulyal et al., 2021).

Pada *Andrographis paniculata* (sambiloto), metabolomik telah digunakan untuk mengevaluasi kandungan diterpen lakton, khususnya andrografolid yang merupakan komponen utama dengan aktivitas imunomodulator, antiinflamasi, dan antimikroba. Profil metabolit yang diperoleh melalui metabolomik memungkinkan identifikasi faktor yang memengaruhi produksi andrografolid, seperti kondisi lingkungan dan perlakuan budidaya (Tajidin et al., 2019, Dwivedi et al., 2021). Dengan bantuan *machine learning* dan analisis kemometrik, metabolit yang berkorelasi kuat dengan aktivitas biologis dapat diprioritaskan sehingga proses penemuan senyawa aktif menjadi lebih efisien (Rafi et al., 2020, Champati et al., 2022).

Studi Kasus Penerapan Metabolomik dan AI pada Produk Alam yang berasal dari Mikroorganisme

Mikroorganisme merupakan salah satu sumber utama metabolit sekunder yang memiliki aktivitas farmakologis tinggi. Genus *Streptomyces* dikenal sebagai penghasil lebih dari 70% antibiotik alami yang telah digunakan dalam dunia medis. Perkembangan metabolomik memungkinkan analisis komprehensif terhadap metabolit yang dihasilkan oleh berbagai spesies *Streptomyces*. Dengan memanfaatkan LC-MS/MS, HRMS, dan *molecular networking*, ribuan metabolit dapat dideteksi dan dikelompokkan berdasarkan kemiripan struktur (Blin et al., 2019, Aron et al., 2020). Integrasi AI dan *machine learning* semakin meningkatkan kemampuan identifikasi metabolit baru serta prediksi aktivitas biologisnya. Pendekatan ini telah mempercepat penemuan senyawa antibakteri, antijamur, dan antikanker yang berasal dari mikroorganisme (Atanasov et al., 2021, Chi et al., 2024).

Selain *Streptomyces*, jamur dan bakteri endofit juga menjadi sumber metabolit bioaktif yang menarik. Mikroorganisme endofit hidup di dalam jaringan tumbuhan dan sering menghasilkan metabolit yang serupa dengan tanaman inangnya. Pendekatan metabolomik memungkinkan identifikasi cepat metabolit endofit yang berpotensi sebagai agen antimikroba, antioksidan, maupun antikanker (Chandra, 2012). Dengan bantuan algoritma *machine learning*, hubungan antara profil metabolit dan aktivitas biologis dapat dianalisis secara lebih mendalam sehingga mempercepat proses seleksi kandidat senyawa aktif (Cuperlovic-Culf, 2018).

Studi Kasus Penerapan Metabolomik dan AI pada Produk Alam yang berasal dari Biota Laut

Ekosistem laut merupakan sumber keanekaragaman hayati yang sangat besar dan menghasilkan berbagai metabolit unik yang jarang ditemukan pada organisme darat (Bayona et al., 2022). Spons laut merupakan salah satu organisme yang paling banyak diteliti dalam penemuan produk alam laut. Metabolomik berbasis LC-HRMS/MS telah digunakan untuk mengidentifikasi berbagai alkaloid, peptida, poliketida, dan terpenoid yang memiliki aktivitas antikanker, antimikroba, dan antiinflamasi (Hong et al., 2022). Integrasi *molecular networking* dan AI memungkinkan identifikasi kluster metabolit baru serta membantu memprediksi struktur senyawa yang belum diketahui. Pendekatan ini secara signifikan mempercepat eksplorasi metabolit laut yang kompleks (Zhang et al., 2022). Selain spons laut, alga laut juga menjadi sumber metabolit bioaktif yang penting. Berbagai penelitian metabolomik menunjukkan bahwa alga menghasilkan senyawa fenolik, karotenoid, polisakarida sulfat, dan terpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, serta antiinflamasi (Mushtaq et al., 2018). Analisis

metabolomik yang dikombinasikan dengan *machine learning* telah digunakan untuk membedakan spesies alga berdasarkan profil metabolitnya serta mengidentifikasi biomarker yang berhubungan dengan aktivitas biologis tertentu. Pendekatan ini membuka peluang besar dalam pengembangan produk farmasi, nutraseutikal, dan kosmetik berbasis sumber daya laut (Ghallab et al., 2022, Helmy et al., 2023).

Tantangan dan Keterbatasan

Metabolomik dan *Artificial Intelligence* (AI) telah memberikan kontribusi besar dalam mempercepat penemuan senyawa bioaktif dari produk alam namun penerapannya masih menghadapi berbagai tantangan. Dalam metabolomik, variabilitas biologis yang dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, lokasi geografis, musim, dan metode budidaya dapat menyebabkan perbedaan profil metabolit antar sampel sehingga menyulitkan proses standarisasi dan reproduktibilitas hasil penelitian (Pinu et al., 2019). Selain itu, kurangnya standarisasi pada tahap pengambilan sampel, ekstraksi, analisis instrumen, dan pengolahan data dapat menghasilkan variasi hasil antar laboratorium (Alseekh et al., 2021). Tantangan lain yang masih menjadi perhatian adalah terbatasnya identifikasi metabolit, karena banyak senyawa yang terdeteksi melalui teknologi LC-MS/MS atau HRMS belum memiliki data referensi yang memadai dalam basis data metabolit yang tersedia, sehingga proses anotasi sering kali masih bersifat tentatif (Alseekh et al., 2021).

Keberhasilan penerapan AI sangat bergantung pada kualitas data yang digunakan untuk melatih model. Dataset metabolomik sering mengandung *noise*, *missing values*, serta ketidakseimbangan jumlah sampel yang dapat memengaruhi akurasi prediksi (Boguszewicz et al., 2024). Selain itu, jumlah fitur metabolit yang sangat besar dibandingkan jumlah sampel dapat meningkatkan risiko *overfitting*, yaitu kondisi ketika model bekerja sangat baik pada data pelatihan tetapi kurang mampu melakukan prediksi pada data baru (Picard et al., 2021, Theodorakis et al., 2024). Tantangan lainnya adalah rendahnya interpretabilitas beberapa algoritma AI modern, khususnya deep learning, yang sering dianggap sebagai *black box* sehingga menyulitkan pemahaman biologis terhadap hasil prediksi. Oleh karena itu, pengembangan *Explainable Artificial Intelligence* (XAI) menjadi salah satu fokus penting untuk meningkatkan transparansi dan kepercayaan terhadap model AI (Toussaint et al., 2023, Karim et al., 2023).

Integrasi metabolomik dan AI juga menghadapi keterbatasan berupa masih terbatasnya *database* metabolit yang komprehensif, kebutuhan validasi eksperimental yang memerlukan waktu dan biaya besar, serta tingginya kebutuhan sumber daya komputasi untuk mengolah data metabolomik berskala besar (Chen et al., 2026, Wang et al., 2025). Penggunaan algoritma canggih seperti *Convolutional Neural Network* (CNN), *Graph Neural Network* (GNN), dan Transformer sering membutuhkan infrastruktur komputasi berperforma tinggi yang belum tersedia secara merata, terutama di negara berkembang (Chen et al., 2026). Oleh karena itu, pengembangan basis data metabolit yang lebih lengkap, harmonisasi metode analisis, peningkatan kualitas data, serta pengembangan AI yang lebih transparan dan efisien menjadi faktor penting untuk mengoptimalkan integrasi metabolomik dan AI dalam mendukung penemuan senyawa bioaktif berbasis produk alam di masa depan.

Prospek Masa Depan

Perkembangan metabolomik dan *Artificial Intelligence* (AI) diperkirakan akan semakin memperkuat penelitian produk alam dan penemuan senyawa bioaktif. Integrasi teknologi analitik beresolusi tinggi dengan AI memungkinkan identifikasi metabolit, biomarker, serta kandidat obat baru dilakukan secara lebih cepat, akurat, dan efisien (Picard et al., 2021, Gangwal and Lavecchia, 2026). Penerapan *Explainable Artificial Intelligence* (XAI) diharapkan dapat meningkatkan transparansi dan interpretabilitas model AI sehingga hasil prediksi lebih mudah dipahami dan dipercaya dalam analisis metabolomik serta identifikasi biomarker (Toussaint et al., 2023). Selain itu, integrasi berbagai pendekatan omics seperti genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik akan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme biologis dan jalur biosintesis senyawa bioaktif (Sanches et al., 2024).

Kemajuan teknologi digital juga mendorong transformasi proses *drug discovery* berbasis produk alam melalui pemanfaatan basis data metabolit, *molecular networking*, *virtual screening*, dan AI untuk mempercepat seleksi kandidat senyawa potensial (Gangwal and Lavecchia, 2026). Di sisi lain, integrasi metabolomik dan AI membuka peluang pengembangan *precision herbal medicine* yang memungkinkan terapi herbal disesuaikan dengan karakteristik biologis individu sehingga dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi (Barberis et al., 2022). Perkembangan *Large Language Model* (LLM) turut memberikan dukungan dalam pencarian literatur, ekstraksi informasi ilmiah, analisis data, dan penyusunan hipotesis penelitian, meskipun validasi ilmiah tetap diperlukan untuk menjamin keakuratan informasi yang dihasilkan (Yu et al., 2024). Secara keseluruhan, kombinasi metabolomik dan AI diperkirakan akan semakin mendorong terciptanya pendekatan penelitian produk alam yang lebih terintegrasi, berbasis data, dan berorientasi pada pengembangan terapi yang lebih efektif, aman, dan personal.

KESIMPULAN

Metabolomik telah menjadi salah satu pendekatan penting dalam penelitian produk alam karena memungkinkan identifikasi dan karakterisasi metabolit secara komprehensif. Dengan dukungan instrumen analitik modern seperti LC-MS, GC-MS, NMR, dan HRMS, metabolomik mampu mempercepat eksplorasi senyawa bioaktif serta memberikan informasi yang lebih mendalam mengenai profil kimia suatu organisme. Perkembangan *Artificial Intelligence* (AI), khususnya *machine learning* dan *deep learning*, semakin meningkatkan kemampuan analisis data metabolomik yang kompleks. AI tidak hanya membantu dalam identifikasi biomarker dan prediksi aktivitas biologis, tetapi juga mendukung dereplikasi senyawa serta prioritasasi kandidat metabolit yang berpotensi dikembangkan lebih lanjut. Integrasi metabolomik dan AI memberikan pendekatan yang lebih efisien dalam penemuan senyawa bioaktif dari produk alam dengan mengurangi risiko *rediscovery*, mempercepat proses identifikasi senyawa aktif, dan meningkatkan efektivitas eksplorasi sumber daya hayati. Oleh karena itu, kombinasi kedua teknologi ini berpotensi menjadi strategi utama dalam pengembangan kandidat obat baru berbasis produk alam di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penyusunan artikel/naskah ini. Seluruh proses penulisan, analisis, dan penarikan kesimpulan dilakukan secara independen tanpa adanya pengaruh dari pihak mana pun.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, M., Tahir, M., Hong, Z., Zia, M. A., Rafeeq, H., Ahmad, M. S., Rehman, S. U. & Sun, J. 2024. Plant And Marine-Derived Natural Products: Sustainable Pathways For Future Drug Discovery And Therapeutic Development. *Front Pharmacol*, 15, 1497668.
- Alakwaa, F. M., Chaudhary, K. & Garmire, L. X. 2018. Deep Learning Accurately Predicts Estrogen Receptor Status In Breast Cancer Metabolomics Data. *J Proteome Res*, 17, 337-347.
- Allard, P. M., Peresse, T., Bisson, J., Gindro, K., Marcourt, L., Pham, V. C., Roussi, F., Litaudon, M. & Wolfender, J. L. 2016. Integration Of Molecular Networking And In-Silico Ms/Ms Fragmentation For Natural Products Dereplication. *Anal Chem*, 88, 3317-23.
- Alseekh, S., Aharoni, A., Brotman, Y., Contrepois, K., D'auria, J., Ewald, J., J, C. E., Fraser, P. D., Giavalisco, P., Hall, R. D., Heinemann, M., Link, H., Luo, J., Neumann, S., Nielsen, J., Perez De Souza, L., Saito, K., Sauer, U., Schroeder, F. C., Schuster, S., Siuzdak, G., Skirycz, A., Sumner, L. W., Snyder, M. P., Tang, H., Tohge, T., Wang, Y., Wen, W., Wu, S., Xu, G., Zamboni, N. & Fernie, A. R. 2021. Mass Spectrometry-Based Metabolomics: A Guide For Annotation, Quantification And Best Reporting Practices. *Nat Methods*, 18, 747-756.
- Aron, A. T., Gentry, E. C., Mcphail, K. L., Nothias, L. F., Nothias-Esposito, M., Bouslimani, A., Petras, D., Gauglitz, J. M., Sikora, N., Vargas, F., Van Der Hooft, J. J. J., Ernst, M., Kang, K. B., Aceves, C. M., Caraballo-Rodriguez, A. M., Koester, I., Weldon, K. C., Bertrand, S., Roullier, C., Sun, K., Tehan, R. M., Boya, P. C., Christian, M. H., Gutierrez, M., Ulloa, A. M., Tejeda Mora, J. A., Mojica-Flores, R., Lakey-Beitia, J., Vasquez-Chaves, V., Zhang, Y., Calderon, A. I., Tayler, N., Keyzers, R. A., Tugizimana, F., Ndlovu, N., Aksenov, A. A., Jarmusch, A. K., Schmid, R., Truman, A. W., Bandeira, N., Wang, M. & Dorrestein, P. C. 2020. Reproducible Molecular Networking Of Untargeted Mass Spectrometry Data Using Gnps. *Nat Protoc*, 15, 1954-1991.
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., International Natural Product Sciences, T. & Supuran, C. T. 2021. Natural Products In Drug Discovery: Advances And Opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 20, 200-216.
- Barberis, E., Khoso, S., Sica, A., Falasca, M., Gennari, A., Dondero, F., Afantitis, A. & Manfredi, M. 2022. Precision Medicine Approaches With Metabolomics And Artificial Intelligence. *Int J Mol Sci*, 23.
- Bayona, L. M., De Voogd, N. J. & Choi, Y. H. 2022. Metabolomics On The Study Of Marine Organisms. *Metabolomics*, 18, 17.
- Bildziukevich, U., Wimmerova, M. & Wimmer, Z. 2023. Saponins Of Selected Triterpenoids As Potential Therapeutic Agents: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16.
- Blin, K., Shaw, S., Steinke, K., Villebro, R., Ziemert, N., Lee, S. Y., Medema, M. H. & Weber, T. 2019. Antismash 5.0: Updates To The Secondary Metabolite Genome Mining Pipeline. *Nucleic Acids Res*, 47, W81-W87.

- Boguszewicz, L., Bielen, A., Jarczewski, J. D., Ciszek, M., Skorupa, A., Mrochem-Kwarciak, J., Skladowski, K. & Sokol, M. 2024. Nmr-Based Metabolomics Of Blood Serum In Predicting Response To Induction Chemotherapy In Head And Neck Cancer-A Preliminary Approach. *Int J Mol Sci*, 25.
- Carroll, A. R., Copp, B. R., Grkovic, T., Keyzers, R. A. & Prinsep, M. R. 2024. Marine Natural Products. *Nat Prod Rep*, 41, 162-207.
- Chaachouay, N. & Zidane, L. 2024. Plant-Derived Natural Products: A Source For Drug Discovery And Development. *Drugs And Drug Candidates*, 3, 184-207.
- Champati, B. B., Padhiari, B. M., Ray, A., Halder, T., Jena, S., Sahoo, A., Kar, B., Kamila, P. K., Panda, P. C., Ghosh, B. & Nayak, S. 2022. Application Of A Multilayer Perceptron Artificial Neural Network For The Prediction And Optimization Of The Andrographolide Content In Andrographis Paniculata. *Molecules*, 27.
- Chandra, S. 2012. Endophytic Fungi: Novel Sources Of Anticancer Lead Molecules. *Appl Microbiol Biotechnol*, 95, 47-59.
- Chen, J., Cai, J., To Quyen Duong, H., Bunsupa, S., Han, R. & Tong, X. 2026. Ai-Driven Integration And Optimization Of Medicinal Plant Multi-Omics Metabolic Networks. *Front Plant Sci*, 17, 1756809.
- Chi, J., Shu, J., Li, M., Mudappathi, R., Jin, Y., Lewis, F., Boon, A., Qin, X., Liu, L. & Gu, H. 2024. Artificial Intelligence In Metabolomics: A Current Review. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 178.
- Cuperlovic-Culf, M. 2018. Machine Learning Methods For Analysis Of Metabolic Data And Metabolic Pathway Modeling. *Metabolites*, 8.
- Doğan, H. O. 2024. Metabolomics: A Review Of Liquid Chromatography Mass Spectrometry-Based Methods And Clinical Applications. *Turkish Journal Of Biochemistry*, 49, 1-14.
- Dwivedi, M. K., Sonter, S., Mishra, S., Singh, P. & Singh, P. K. 2021. Secondary Metabolite Profiling And Characterization Of Diterpenes And Flavones From The Methanolic Extract Of Andrographis Paniculata Using Hplc-Lc-Ms/Ms. *Future Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 7.
- Dzobo, K. 2022. The Role Of Natural Products As Sources Of Therapeutic Agents For Innovative Drug Discovery. *Comprehensive Pharmacology*.
- Elshafie, H. S., Camele, I. & Mohamed, A. A. 2023. A Comprehensive Review On The Biological, Agricultural And Pharmaceutical Properties Of Secondary Metabolites Based-Plant Origin. *Int J Mol Sci*, 24.
- Emwas, A. H., Roy, R., McKay, R. T., Tenori, L., Saccenti, E., Gowda, G. A. N., Raftery, D., Alahmari, F., Jaremko, L., Jaremko, M. & Wishart, D. S. 2019. Nmr Spectroscopy For Metabolomics Research. *Metabolites*, 9.
- Fiehn, O. 2016. Metabolomics By Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Combined Targeted And Untargeted Profiling. *Curr Protoc Mol Biol*, 114, 30 4 1-30 4 32.
- Gangwal, A. & Lavecchia, A. 2026. Retraction Of "Artificial Intelligence In Natural Product Drug Discovery: Current Applications And Future Perspectives". *J Med Chem*, 69, 1782.
- Gao, S., Chau, H. Y. K., Wang, K., Ao, H., Varghese, R. S. & Ransom, H. W. 2022. Convolutional Neural Network-Based Compound Fingerprint Prediction For Metabolite Annotation. *Metabolites*, 12.
- Gaudencio, S. P., Bayram, E., Lukic Bilela, L., Cueto, M., Diaz-Marrero, A. R., Haznedaroglu, B. Z., Jimenez, C., Mandalakis, M., Pereira, F., Reyes, F. & Tasdemir, D. 2023. Advanced Methods For Natural Products Discovery: Bioactivity Screening, Dereplication, Metabolomics Profiling, Genomic Sequencing, Databases And Informatic Tools, And Structure Elucidation. *Mar Drugs*, 21.
- Ghallab, D. S., Shawky, E., Ibrahim, R. S. & Mohyeldin, M. M. 2022. Comprehensive Metabolomics Unveil The Discriminatory Metabolites Of Some Mediterranean Sea Marine Algae In Relation To Their Cytotoxic Activities. *Sci Rep*, 12, 8094.
- Gorochategui, E., Jaumot, J., Lacorte, S. & Tauler, R. 2016. Data Analysis Strategies For Targeted And Untargeted Lc-Ms Metabolomic Studies: Overview And Workflow. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 82, 425-442.
- Hajnajafi, K. & Iqbal, M. A. 2025. Mass-Spectrometry Based Metabolomics: An Overview Of Workflows, Strategies, Data Analysis And Applications. *Proteome Sci*, 23, 5.
- Hasin, Y., Seldin, M. & Lusi, A. 2017. Multi-Omics Approaches To Disease. *Genome Biol*, 18, 83.
- Hecht, E. S., Scigelova, M., Eliuk, S. & Makarov, A. 2019. Fundamentals And Advances Of Orbitrap Mass Spectrometry. *Encyclopedia Of Analytical Chemistry*.
- Helmy, M., Elhalis, H., Liu, Y., Chow, Y. & Selvarajoo, K. 2023. Perspective: Multiomics And Machine Learning Help Unleash The Alternative Food Potential Of Microalgae. *Adv Nutr*, 14, 1-11.
- Hong, L. L., Ding, Y. F., Zhang, W. & Lin, H. W. 2022. Chemical And Biological Diversity Of New Natural Products From Marine Sponges: A Review (2009-2018). *Mar Life Sci Technol*, 4, 356-372.
- Johnson, C. H., Ivanisevic, J. & Siuzdak, G. 2016. Metabolomics: Beyond Biomarkers And Towards Mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17, 451-9.
- Karim, M. R., Islam, T., Shajalal, M., Beyan, O., Lange, C., Cochez, M., Rebholz-Schuhmann, D. & Decker, S. 2023. Explainable Ai For Bioinformatics: Methods, Tools And Applications. *Brief Bioinform*, 24.

- Kulyal, P., Acharya, S., Ankari, A. B., Kokkiripati, P. K., Tetali, S. D. & Raghavendra, A. S. 2021. Variable Secondary Metabolite Profiles Across Cultivars Of *Curcuma Longa* L. And *C. Aromatica* Salisb. *Front Pharmacol*, 12, 659546.
- Kumar, A., Singh, K., Prakash, J., Goswami, A. K., Patel, V. B., Singh, A. K., Yadav, Y., Ingole, A. D. & Sagore, B. 2026. Lc-MS/MS-Based Metabolomic Profiling Of *Syzygium Cumini* (L.) Skeels Identifies Key Phytochemicals Associated With Alpha-Amylase Inhibition And Antioxidant Activity. *Sci Rep*.
- Liga, S., Paul, C. & Peter, F. 2023. Flavonoids: Overview Of Biosynthesis, Biological Activity, And Current Extraction Techniques. *Plants (Basel)*, 12.
- Markley, J. L., Bruschweiler, R., Edison, A. S., Eghbalian, H. R., Powers, R., Raftery, D. & Wishart, D. S. 2017. The Future Of Nmr-Based Metabolomics. *Curr Opin Biotechnol*, 43, 34-40.
- Martinelli, D. D. 2023. Machine Learning For Metabolomics Research In Drug Discovery. *Intelligence-Based Medicine*, 8.
- Mullowney, M. W., Duncan, K. R., Elsayed, S. S., Garg, N., Van Der Hooft, J. J. J., Martin, N. I., Meijer, D., Terlouw, B. R., Biermann, F., Blin, K., Durairaj, J., Gorostiola Gonzalez, M., Helfrich, E. J. N., Huber, F., Leopold-Messer, S., Rajan, K., De Rond, T., Van Santen, J. A., Sorokina, M., Balunas, M. J., Benidiri, M. A., Van Bergeijk, D. A., Carroll, L. M., Clark, C. M., Clevert, D. A., Dejong, C. A., Du, C., Ferrinho, S., Grisoni, F., Hofstetter, A., Jespers, W., Kalinina, O. V., Kautsar, S. A., Kim, H., Leao, T. F., Masschelein, J., Rees, E. R., Reher, R., Reker, D., Schwaller, P., Segler, M., Skinnider, M. A., Walker, A. S., Willighagen, E. L., Zdrazil, B., Ziemert, N., Goss, R. J. M., Guyomard, P., Volkamer, A., Gerwick, W. H., Kim, H. U., Muller, R., Van Wezel, G. P., Van Westen, G. J. P., Hirsch, A. K. H., Lington, R. G., Robinson, S. L. & Medema, M. H. 2023. Artificial Intelligence For Natural Product Drug Discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 22, 895-916.
- Mushtaq, S., Abbasi, B. H., Uzair, B. & Abbasi, R. 2018. Natural Products As Reservoirs Of Novel Therapeutic Agents. *Excli J*, 17, 420-451.
- Newman, D. J. 2022. Natural Products And Drug Discovery. *Natl Sci Rev*, 9, Nwac206.
- Nothias, L. F., Petras, D., Schmid, R., Duhrkop, K., Rainer, J., Sarvepalli, A., Protsyuk, I., Ernst, M., Tsugawa, H., Fleischauer, M., Aicheler, F., Aksenov, A. A., Alka, O., Allard, P. M., Barsch, A., Cachet, X., Caraballo-Rodriguez, A. M., Da Silva, R. R., Dang, T., Garg, N., Gauglitz, J. M., Gurevich, A., Isaac, G., Jarmusch, A. K., Kamenik, Z., Kang, K. B., Kessler, N., Koester, I., Korf, A., Le Gouellec, A., Ludwig, M., Martin, H. C., McCall, L. I., Mcsayles, J., Meyer, S. W., Mohimani, H., Morsy, M., Moyne, O., Neumann, S., Neuweiger, H., Nguyen, N. H., Nothias-Esposito, M., Paolini, J., Phelan, V. V., Pluskal, T., Quinn, R. A., Rogers, S., Shrestha, B., Tripathi, A., Van Der Hooft, J. J. J., Vargas, F., Weldon, K. C., Witting, M., Yang, H., Zhang, Z., Zubeil, F., Kohlbacher, O., Bocker, S., Alexandrov, T., Bandeira, N., Wang, M. & Dorrestein, P. C. 2020. Feature-Based Molecular Networking In The Gnps Analysis Environment. *Nat Methods*, 17, 905-908.
- Othman, Z. K., Ahmed, M. M., Kasimieh, O., Musa, S. S., Branda, F., Cue, E. G., Ocampo, J. M. A., Lucero Prisno, D. E. & Vimolmangkang, S. 2025. Artificial Intelligence For Natural Product Drug Discovery And Development: Current Landscape, Applications, And Future Directions. *Intelligence-Based Medicine*, 12.
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K. & Tekade, R. K. 2021. Artificial Intelligence In Drug Discovery And Development. *Drug Discov Today*, 26, 80-93.
- Picard, M., Scott-Boyer, M. P., Bodein, A., Perin, O. & Droit, A. 2021. Integration Strategies Of Multi-Omics Data For Machine Learning Analysis. *Comput Struct Biotechnol J*, 19, 3735-3746.
- Picone, G. 2026. Integrating Metabolomics And Machine Learning For Advanced Chemical Detection. *Sensors (Basel)*, 26.
- Pinu, F. R., Beale, D. J., Paten, A. M., Kouremenos, K., Swarup, S., Schirra, H. J. & Wishart, D. 2019. Systems Biology And Multi-Omics Integration: Viewpoints From The Metabolomics Research Community. *Metabolites*, 9.
- Rafi, M., Devi, A. F., Syafitri, U. D., Heryanto, R., Suparto, I. H., Amran, M. B., Rohman, A., Prajogo, B. & Lim, L. W. 2020. Classification Of *Andrographis paniculata* Extracts By Solvent Extraction Using Hplc Fingerprint And Chemometric Analysis. *Bmc Res Notes*, 13, 56.
- Rashid, F., Javaid, A., Mahmood Ur, R., Ashfaq, U. A., Sufyan, M., Alshammari, A., Alharbi, M., Nisar, M. A. & Khurshid, M. 2022. Integrating Pharmacological And Computational Approaches For The Phytochemical Analysis Of *Syzygium Cumini* And Its Anti-Diabetic Potential. *Molecules*, 27.
- Riswanto, F. D. O., Windarsih, A., Lukitaningsih, E., Rafi, M., Fadzilah, N. A. & Rohman, A. 2022. Metabolite Fingerprinting Based On (1)H-Nmr Spectroscopy And Liquid Chromatography For The Authentication Of Herbal Products. *Molecules*, 27.
- Salem, M. A., Perez De Souza, L., Serag, A., Fernie, A. R., Farag, M. A., Ezzat, S. M. & Alseekh, S. 2020. Metabolomics In The Context Of Plant Natural Products Research: From Sample Preparation To Metabolite Analysis. *Metabolites*, 10.

- Sanches, P. H. G., De Melo, N. C., Porcari, A. M. & De Carvalho, L. M. 2024. Integrating Molecular Perspectives: Strategies For Comprehensive Multi-Omics Integrative Data Analysis And Machine Learning Applications In Transcriptomics, Proteomics, And Metabolomics. *Biology*, 13.
- Santos, C. A., Almeida, F. A., Quecan, B. X. V., Pereira, P. A. P., Gandra, K. M. B., Cunha, L. R. & Pinto, U. M. 2020. Bioactive Properties Of Syzygium Cumini (L.) Skeels Pulp And Seed Phenolic Extracts. *Front Microbiol*, 11, 990.
- Shih, T., Hodeify, R., Kaur, J., Alnuaimi, M. & Aboud, O. 2026. Machine Learning-Driven Metabolomic Biomarker Discovery In Glioblastoma: Advances, Challenges, And Future Directions. *International Journal Of Molecular Sciences*, 27.
- Stettin, D., Poulin, R. X. & Pohnert, G. 2020. Metabolomics Benefits From Orbitrap Gc-Ms-Comparison Of Low- And High-Resolution Gc-Ms. *Metabolites*, 10.
- Sun, W. & Shahrajabian, M. H. 2023. Therapeutic Potential Of Phenolic Compounds In Medicinal Plants-Natural Health Products For Human Health. *Molecules*, 28.
- Tajjedin, N. E., Shaari, K., Maulidiani, M., Salleh, N. S., Ketaren, B. R. & Mohamad, M. 2019. Metabolite Profiling Of Andrographis Paniculata (Burm. F.) Nees. Young And Mature Leaves At Different Harvest Ages Using (1)H Nmr-Based Metabolomics Approach. *Sci Rep*, 9, 16766.
- Theodorakis, N., Feretzakis, G., Tzelves, L., Paxinou, E., Hitas, C., Vamvakou, G., Verykios, V. S. & Nikolaou, M. 2024. Integrating Machine Learning With Multi-Omics Technologies In Geroscience: Towards Personalized Medicine. *J Pers Med*, 14.
- Thomford, N. E., Senthebane, D. A., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A. & Dzobo, K. 2018. Natural Products For Drug Discovery In The 21st Century: Innovations For Novel Drug Discovery. *Int J Mol Sci*, 19.
- Toussaint, P. A., Leiser, F., Thiebes, S., Schlesner, M., Brors, B. & Sunyaev, A. 2023. Explainable Artificial Intelligence For Omics Data: A Systematic Mapping Study. *Brief Bioinform*, 25.
- Twaij, B. M. & Hasan, M. N. 2022. Bioactive Secondary Metabolites From Plant Sources: Types, Synthesis, And Their Therapeutic Uses. *International Journal Of Plant Biology*, 13, 4-14.
- Vinaixa, M., Schymanski, E. L., Neumann, S., Navarro, M., Salek, R. M. & Yanes, O. 2016. Mass Spectral Databases For Lc/Ms- And Gc/Ms-Based Metabolomics: State Of The Field And Future Prospects. *Trac Trends In Analytical Chemistry*, 78, 23-35.
- Wang, M., Carver, J. J., Phelan, V. V., Sanchez, L. M., Garg, N., Peng, Y., Nguyen, D. D., Watrous, J., Kapon, C. A., Luzzatto-Knaan, T., Porto, C., Bouslimani, A., Melnik, A. V., Meehan, M. J., Liu, W. T., Crusemann, M., Boudreau, P. D., Esquenazi, E., Sandoval-Calderon, M., Kersten, R. D., Pace, L. A., Quinn, R. A., Duncan, K. R., Hsu, C. C., Floros, D. J., Gavilan, R. G., Kleigrewe, K., Northen, T., Dutton, R. J., Parrot, D., Carlson, E. E., Aigle, B., Michelsen, C. F., Jelsbak, L., Sohlenkamp, C., Pevzner, P., Edlund, A., Mclean, J., Piel, J., Murphy, B. T., Gerwick, L., Liaw, C. C., Yang, Y. L., Humpf, H. U., Maansson, M., Keyzers, R. A., Sims, A. C., Johnson, A. R., Sidebottom, A. M., Sedit, B. E., Klitgaard, A., Larson, C. B., P. C. A. B., Torres-Mendoza, D., Gonzalez, D. J., Silva, D. B., Marques, L. M., Demarque, D. P., Pociute, E., O'Neill, E. C., Briand, E., Helfrich, E. J. N., Granatosky, E. A., Glukhov, E., Ryffel, F., Houson, H., Mohimani, H., Kharbush, J. J., Zeng, Y., Vorholt, J. A., Kurita, K. L., Charusanti, P., Mcphail, K. L., Nielsen, K. F., Vuong, L., Elfeki, M., Traxler, M. F., Engene, N., Koyama, N., Vining, O. B., Baric, R., Silva, R. R., Mascuch, S. J., Tomasi, S., Jenkins, S., Macherla, V., Hoffman, T., Agarwal, V., Williams, P. G., Dai, J., Neupane, R., Gurr, J., Rodriguez, A. M. C., Lamsa, A., Zhang, C., Dorrestein, K., Duggan, B. M., Almaliti, J., Allard, P. M., Phapale, P., Et Al. 2016. Sharing And Community Curation Of Mass Spectrometry Data With Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat Biotechnol*, 34, 828-837.
- Wang, Z., Yu, J., Wang, C., Hua, Y., Wang, H. & Chen, J. 2025. The Deep Mining Era: Genomic, Metabolomic, And Integrative Approaches To Microbial Natural Products From 2018 To 2024. *Mar Drugs*, 23.
- Wawrosch, C. & Zotchev, S. B. 2021. Production Of Bioactive Plant Secondary Metabolites Through In Vitro Technologies-Status And Outlook. *Appl Microbiol Biotechnol*, 105, 6649-6668.
- Wolfender, J. L., Gaudry, A., Rutz, A., Quiros-Guerrero, L. M., Nothias, L. F., Ferreira Queiroz, E., Defosse, E. & Allard, P. M. 2022. Metabolomics In Ecology And Bioactive Natural Products Discovery: Challenges And Prospects For A Comprehensive Study Of The Specialised Metabolome. *Chimia (Aarau)*, 76, 954-963.
- Wolfender, J. L., Litaudon, M., Touboul, D. & Queiroz, E. F. 2019. Innovative Omics-Based Approaches For Prioritisation And Targeted Isolation Of Natural Products - New Strategies For Drug Discovery. *Nat Prod Rep*, 36, 855-868.
- Yu, H., Fan, L., Li, L., Zhou, J., Ma, Z., Xian, L., Hua, W., He, S., Jin, M., Zhang, Y., Gandhi, A. & Ma, X. 2024. Large Language Models In Biomedical And Health Informatics: A Review With Bibliometric Analysis. *J Healthc Inform Res*, 8, 658-711.

- Zhang, R., Li, X., Zhang, X., Qin, H. & Xiao, W. 2021. Machine Learning Approaches For Elucidating The Biological Effects Of Natural Products. *Nat Prod Rep*, 38, 346-361.
- Zhang, S., Song, W., Nothias, L. F., Couvillion, S. P., Webster, N. & Thomas, T. 2022. Comparative Metabolomic Analysis Reveals Shared And Unique Chemical Interactions In Sponge Holobionts. *Microbiome*, 10, 22.
- Zhao, Y., Liu, G., Yang, F., Liang, Y., Gao, Q., Xiang, C., Li, X., Yang, R., Zhang, G., Jiang, H., Yu, L. & Yang, S. 2023. Multilayered Regulation Of Secondary Metabolism In Medicinal Plants. *Mol Hortic*, 3, 11.