

RUDYCT ACADEMIC SERIES 2026

KONSERVASI DAN BIOPROSPEKSI TAXUS SUMATRANA SEBAGAI OBAT ANTI KANKER DI INDONESIA

Prof. Ir. Rudy C. Tarumingkeng, PhD

www.rudycr.com/cv.pdf

Artikel Akademik Komprehensif

28 Juli 2026

KONSERVASI DAN BIOPROSPEKSI *Taxus sumatrana* SEBAGAI OBAT ANTI KANKER DI INDONESIA



Oleh:

Prof. Ir. Rudy C. Tarumingkeng, PhD



www.rudycr.com/cv.pdf

Abstrak

Taxus sumatrana merupakan pohon konifer pegunungan yang sangat penting bagi Indonesia karena mempertemukan tiga kepentingan strategis: konservasi keanekaragaman hayati, pengembangan ilmu pengetahuan, dan pencarian sumber obat antikanker. Spesies ini dikenal sebagai penghasil beragam taxane, termasuk paclitaxel, suatu obat sitotoksik yang telah digunakan dalam terapi beberapa jenis kanker. Namun, nilai farmakologis tersebut juga menimbulkan paradoks. Pengambilan kulit batang dapat membunuh pohon yang pertumbuhannya lambat, sedangkan populasi alaminya terbatas, tersebar, dan menunjukkan masalah regenerasi. Artikel ini menjelaskan kerangka konservasi dan bioprospeksi *T. sumatrana* yang bertanggung jawab di Indonesia. Pembahasan mencakup status taksonomi dan autentikasi, distribusi dan ekologi habitat, ancaman terhadap populasi, konservasi in situ dan ex situ, perbanyakan, kimia taxane, mekanisme paclitaxel, metabolomik, fraksinasi terpandu bioassay, validasi farmakologi, toksikologi, pengembangan pasokan berkelanjutan, kultur sel tumbuhan, mikroorganisme endofit, biologi sintesis, akses dan pembagian keuntungan, serta strategi kelembagaan dan industri. Artikel ini menegaskan bahwa *T. sumatrana* bukan obat siap pakai dan bahwa ekstrak mentah tidak boleh disamakan dengan paclitaxel farmasi. Bioprospeksi harus didasarkan pada legalitas, ketertelusuran, reproduktibilitas, perlindungan populasi liar, dan pembagian manfaat yang adil. Peluang terbesar Indonesia bukanlah mengeksport biomassa langka, melainkan membangun kapasitas nasional untuk mengelola plasma nutfah, menemukan senyawa dan enzim bernilai, mengembangkan bioproses, menghasilkan bukti praklinis yang bermutu, dan menumbuhkan bioekonomi yang memperkuat konservasi.

Kata Kunci

Taxus sumatrana; paclitaxel; taxane; kanker; bioprospeksi; konservasi; metabolomik; kultur sel tumbuhan; biologi sintesis; sumber daya genetik; akses dan pembagian keuntungan; Protokol Nagoya; bioekonomi Indonesia

Ruang Lingkup, Nomenklatur, dan Peringatan Keselamatan

Nama *Taxus sumatrana* (Miq.) de Laub. digunakan dalam artikel ini karena nama tersebut lazim dipakai dalam penelitian kehutanan, konservasi, dan kimia bahan alam di Indonesia. Akan tetapi, kedudukan taksonominya belum sepenuhnya seragam. Plants of the World Online dari Royal Botanic Gardens, Kew, memperlakukannya sebagai sinonim *Taxus wallichiana* Zucc., sedangkan sejumlah peneliti dan basis data lain mempertahankan *T. sumatrana* sebagai takson yang dapat dibedakan. Penelitian genetik pada populasi Sumatra juga menunjukkan bahwa penamaan, variasi, dan hubungan filogenetiknya harus dianalisis secara hati-hati (Kamal et al., 2023;

Indriani et al., 2025). Karena itu, setiap penelitian perlu mencantumkan nama yang digunakan, sinonim, identitas voucher, asal geografis, dan metode autentikasi.

Artikel ini bersifat akademik dan bukan petunjuk pengobatan. Paclitaxel adalah bahan aktif farmasi yang harus diproduksi dengan standar mutu dan diberikan di bawah pengawasan tenaga kesehatan. Daun, kulit, kayu, biji, dan ekstrak mentah *Taxus* tidak dapat menggantikan obat tersebut. Banyak bagian yew mengandung senyawa toksik, termasuk taxine yang dapat mengganggu fungsi jantung. Oleh sebab itu, klaim “tanaman obat antikanker” harus dipahami sebagai potensi sumber molekul, gen, enzim, atau teknologi produksi, bukan sebagai anjuran konsumsi tanaman.

1. Pendahuluan

Penemuan obat dari alam merupakan salah satu kisah paling penting dalam sejarah farmasi. Banyak senyawa yang mengubah praktik kedokteran ditemukan bukan melalui desain molekul dari nol, melainkan melalui pengamatan, pengumpulan, penyaringan, dan pemahaman bertahap terhadap keragaman kimia organisme. Vinca alkaloid, turunan camptothecin, antrasiklin, dan taxane memperlihatkan bahwa evolusi telah menghasilkan struktur kimia dengan cara kerja biologis yang tidak mudah diramalkan. Paclitaxel menjadi salah satu contoh paling kuat. Senyawa ini mula-mula diisolasi dari kulit *Taxus brevifolia* di Amerika Utara dan kemudian dikembangkan menjadi obat yang penting dalam tata laksana beberapa kanker.

Bagi Indonesia, kisah paclitaxel mempunyai makna khusus karena kerabat yew tumbuh di hutan pegunungan Sumatra dan sebagian wilayah Malesia. Pohon yang dikenal sebagai *Taxus sumatrana* menyimpan keragaman taxane, informasi genetik, mikroorganisme terkait, dan mekanisme biosintesis yang berpotensi mendukung penelitian antikanker. Studi kimia terhadap bahan yang diberi nama *T. sumatrana* telah menemukan berbagai diterpenoid taxane, sedangkan penelitian terbaru di Indonesia berhasil mengisolasi paclitaxel dari bahan konservasi di Sumatra Barat (Shen et al., 2002, 2005, 2008; Kurniawan et al., 2025). Perkembangan genom kloroplas, analisis filogenetik, dan metabolomik memperluas peluang untuk menghubungkan identitas genetik dengan variasi kimia.

Nilai tersebut tidak boleh menutupi kenyataan ekologis. *T. sumatrana* tumbuh lambat, mempunyai pola sebaran terpencar, dan pada sejumlah lokasi menunjukkan kelangkaan semai dan pancang. Pengambilan kulit batang dapat mematikan pohon. Pengambilan akar juga merusak individu dan habitat, sedangkan pemanenan daun yang berlebihan dapat menurunkan kemampuan fotosintesis dan pertumbuhan. Ketika permintaan bahan obat bertemu dengan lemahnya pengawasan, tanaman langka dapat menjadi korban dari reputasi farmakologisnya sendiri. Oleh karena itu, konservasi bukan hambatan bagi bioprospeksi, melainkan kondisi yang membuat pengetahuan dan pemanfaatan dapat berlangsung dalam jangka panjang.

Istilah bioprospeksi merujuk pada penelusuran sistematis terhadap keanekaragaman hayati untuk menemukan senyawa, gen, organisme, informasi, atau proses yang bermanfaat. Bioprospeksi modern berbeda dari pengambilan bahan alam secara ekstraktif. Nilai utama tidak terletak pada jumlah kilogram kulit atau daun yang dapat dibawa keluar dari hutan, melainkan pada kualitas identitas biologis, data kimia, bukti farmakologi, metode produksi, kultur hidup, enzim, urutan gen, hak kekayaan intelektual, dan kemampuan lembaga yang dibangun. Biomassa liar bersifat terbatas, tetapi pengetahuan dan kapasitas dapat berkembang secara kumulatif.

Artikel ini menggunakan empat tujuan sebagai kerangka utama. Tujuan pertama adalah konservasi, yaitu mempertahankan populasi, keragaman genetik, habitat, dan proses ekologis. Tujuan kedua adalah penemuan ilmiah, yakni menghasilkan pengetahuan yang sahih mengenai identitas, metabolit, gen, mekanisme, dan potensi terapeutik. Tujuan ketiga adalah translasi, yaitu mengubah temuan menjadi kandidat senyawa, bahan baku terstandar, biokatalis, proses produksi, atau produk kesehatan yang aman dan dapat diproduksi. Tujuan keempat adalah keadilan, yaitu memastikan bahwa negara, lembaga, masyarakat, dan penjaga habitat memperoleh manfaat yang wajar.

Keempat tujuan itu harus dikelola bersama. Penelitian kimia tanpa konservasi dapat mempercepat kelangkaan. Konservasi tanpa penelitian dapat kehilangan peluang untuk membangun dukungan sosial dan ekonomi. Penemuan tanpa jalur produksi hanya menghasilkan publikasi yang sulit diterapkan. Komersialisasi tanpa pembagian manfaat menimbulkan ketidakadilan dan risiko hukum. Sebaliknya, program yang menyatukan ekologi, farmasi, bioteknologi, tata kelola, dan ekonomi dapat menjadikan *T. sumatrana* model bioinovasi Indonesia yang matang.

2. Identitas Botani dan Kompleksitas Taksonomi

Genus *Taxus* termasuk famili Taxaceae dan terdiri atas pohon atau semak konifer hijau sepanjang tahun. Daunnya linear, tersusun spiral tetapi sering tampak membentuk dua baris, sedangkan bijinya sebagian dikelilingi aril berdaging berwarna merah. Banyak yew bersifat berumah dua, sehingga struktur reproduksi jantan dan betina berada pada individu yang berbeda. Karakter morfologi antarspesies sering tumpang tindih dan berubah menurut lingkungan, umur daun, serta kondisi pertumbuhan. Akibatnya, taksonomi *Taxus* sejak lama menjadi salah satu persoalan sulit dalam sistematika konifer.

Nama *T. sumatrana* digunakan untuk bahan dari Sumatra, Sulawesi, Filipina, Taiwan, dan sebagian Asia daratan dalam berbagai literatur. Namun, cakupan tersebut berbeda antara penulis. Kew menempatkan *T. sumatrana* sebagai sinonim *T. wallichiana*, sementara penelitian regional dapat mempertahankan nama tersebut karena kombinasi geografi, morfologi, dan data molekuler. Perbedaan ini bukan sekadar perdebatan nama. Apabila dua laboratorium menggunakan nama yang sama untuk bahan biologis yang berbeda, hasil kimia dan farmakologinya tidak dapat dibandingkan secara langsung. Sebaliknya, apabila

nama yang berbeda sebenarnya menunjuk pada garis keturunan yang sama, peneliti dapat mengulang pekerjaan yang telah dilakukan.

Kamal et al. (2023) meneliti variasi genetik dan posisi filogenetik bahan *T. sumatrana* dari Sumatra menggunakan wilayah kloroplas *trnL-trnF*. Penelitian tersebut menegaskan perlunya pengambilan sampel yang mewakili lebih dari satu populasi dan perlunya menggabungkan penanda molekuler dengan informasi morfologi serta geografi. Indriani et al. (2025) kemudian menyediakan genom kloroplas lengkap dari pohon obat yang dikoleksi di Indonesia. Sumber daya genomik ini penting untuk autentikasi, analisis kekerabatan, dan penyusunan penanda, tetapi genom kloroplas saja tidak selalu mampu menyelesaikan hibridisasi, pewarisan paternal, atau diferensiasi yang sangat baru.

Autentikasi yang kuat memerlukan pendekatan integratif. Spesimen voucher harus dibuat dan disimpan di herbarium yang diakui. Foto tajuk, kulit, daun, struktur reproduksi, dan habitat harus dihubungkan dengan kode koleksi. Posisi geografis, ketinggian, tanggal, kondisi mikrohabitat, serta identitas pengumpul perlu dicatat. DNA dari individu yang sama dapat dianalisis menggunakan penanda plastid dan nuklir. Jika tujuan penelitian adalah penemuan chemotype, jaringan untuk analisis kimia harus ditautkan secara tidak terputus dengan voucher dan data genetik.

Kode unik merupakan tulang punggung ketertelusuran. Satu nomor aksesori harus menghubungkan individu di lapangan dengan voucher, foto, izin, tabung jaringan, ekstrak, fraksi, kromatogram, kultur sel, urutan gen, dan publikasi. Apabila klasifikasi berubah pada masa depan, data masih dapat ditafsirkan ulang karena bahan asalnya diketahui. Tanpa sistem ini, hasil yang tampak canggih dapat kehilangan nilai ilmiah.

Istilah “endemik Indonesia” juga harus digunakan secara hati-hati. Nama spesifiknya merujuk pada Sumatra, tetapi cakupan takson yang serupa dilaporkan lebih luas di Asia. Dalam konteks konservasi, yang paling aman adalah menyebut populasi Indonesia atau garis keturunan Sumatra, kecuali data yang kuat membuktikan endemisitas. Klaim yang berlebihan dapat menyesatkan kebijakan dan melemahkan kredibilitas. Keunikan populasi Indonesia tetap penting meskipun suatu kerabat terdapat di negara lain, karena alel, komposisi metabolit, adaptasi habitat, dan mikrobiomanya dapat berbeda.

Dengan demikian, taksonomi harus ditempatkan sebagai bagian dari kendali mutu. Penelitian antikanker yang dimulai dari identitas meragukan akan menghasilkan kesimpulan meragukan. Investasi pada herbarium, botani lapangan, genomik, dan basis data terintegrasi sama strategisnya dengan investasi pada spektrometer massa atau kultur sel kanker.

3. Sebaran, Habitat, dan Ekologi di Indonesia

Di Indonesia, *T. sumatrana* terutama dilaporkan dari kawasan pegunungan Sumatra, antara lain Kerinci, Gunung Tujuh, Gunung Singgalang, dan Hutan Lindung Sibuaton di Sumatra Utara. Catatan lama juga

menghubungkan yew Malesia dengan Sulawesi, tetapi setiap catatan perlu diverifikasi berdasarkan voucher dan konsep taksonomi yang digunakan. Populasi tidak membentuk tegakan luas yang seragam. Individu biasanya tersebar di dalam hutan pegunungan, pada lereng, punggung bukit, atau tempat dengan kondisi tanah dan kelembapan tertentu.

Penelitian habitat di Taman Nasional Kerinci Seblat menunjukkan bahwa spesies ini hidup sebagai bagian dari komunitas hutan, bukan sebagai tanaman tunggal yang terpisah dari interaksi ekologis (Kalima & Susilo, 2019). Penelitian di Sibuaton menginventarisasi berbagai jenis pohon, pancang, dan semai yang menyertai *T. sumatrana*. Pasaribu et al. (2024) melaporkan 19 spesies dari 13 famili pada tingkat pohon di plot penelitian, dengan komposisi berbeda pada tingkat regenerasi. Temuan tersebut mengingatkan bahwa konservasi yew juga berarti menjaga struktur komunitas, penutupan tajuk, tanah, mikoriza, disperser, dan iklim mikro.

Pohon yew dikenal toleran naungan dan dapat bertahan di bawah kanopi, tetapi toleransi bukan berarti tidak membutuhkan kondisi tertentu untuk regenerasi. Cahaya yang terlalu rendah dapat menghambat pertumbuhan semai, sedangkan pembukaan kanopi yang drastis meningkatkan suhu, pengeringan, dan kompetisi tumbuhan pionir. Benih mempunyai dormansi dan dapat memerlukan waktu panjang untuk berkecambah. Jika individu jantan dan betina berjauhan, keberhasilan penyerbukan juga dapat menurun. Burung dan hewan pemakan aril berpotensi membantu penyebaran biji, sementara mamalia pemakan tunas dapat menghambat rekrutmen.

Kondisi pegunungan menciptakan heterogenitas. Ketinggian memengaruhi suhu, kabut, radiasi, dan musim. Lereng memengaruhi drainase dan ketebalan tanah. Arah lereng memengaruhi paparan cahaya dan angin. Perbedaan tersebut dapat membentuk variasi pertumbuhan dan metabolit. Sebuah pohon yang menghasilkan kadar taxane tinggi mungkin mencerminkan genotipe, tetapi dapat pula mencerminkan umur, musim, luka, serangan patogen, atau tekanan lingkungan. Oleh karena itu, studi kimia harus dirancang bersama studi ekologi.

Perubahan iklim menambah ketidakpastian. Spesies pegunungan dapat terdorong ke ketinggian lebih tinggi ketika suhu meningkat, tetapi ruang di puncak terbatas. Perubahan pola hujan, kekeringan, badai, kebakaran, dan pergeseran hama dapat memengaruhi kelangsungan hidup. Model distribusi spesies dapat membantu mengidentifikasi refugia iklim, koridor, dan lokasi restorasi, tetapi model harus dikalibrasi dengan data lapangan dan tidak menggantikan pemantauan.

Inventaris populasi perlu memisahkan semai, pancang, tiang, dan pohon dewasa. Diameter, tinggi, kondisi tajuk, kerusakan kulit, tanda reproduksi, jenis kelamin jika diketahui, dan jarak antarindividu perlu diukur. Pemantauan berulang lebih berguna daripada satu kunjungan karena dapat menunjukkan pertumbuhan, kematian, rekrutmen, dan gangguan. Data spasial juga memungkinkan analisis keterhubungan dan risiko.

Ekologi kimia merupakan bidang penting yang masih kurang dikembangkan. Taxane dan metabolit lain mungkin berperan dalam pertahanan terhadap herbivora atau patogen. Luka dapat mengaktifkan sinyal jasmonat dan metabolisme khusus. Mikroorganisme endofit atau tanah dapat memengaruhi kesehatan dan produksi metabolit. Dengan mempelajari fungsi ekologis, peneliti dapat memahami kapan dan mengapa senyawa terbentuk, bukan sekadar mencatat konsentrasinya.

Karena itu, habitat tidak boleh dipandang sebagai gudang pohon obat. Habitat adalah sistem produksi evolusioner yang mempertahankan variasi genetik dan interaksi biologis. Kehilangan habitat berarti kehilangan individu, kombinasi alel, mikroorganisme, dan proses yang mungkin belum pernah diteliti. Konservasi lanskap memberi “waktu ilmiah” agar pengetahuan dapat berkembang sebelum keragaman tersebut hilang.

4. Ancaman, Kelangkaan, dan Masalah Regenerasi

Ancaman terhadap *T. sumatrana* berasal dari kombinasi faktor biologis dan antropogenik. Pertumbuhan yang lambat menyebabkan pemulihan populasi memerlukan waktu panjang. Sifat berumah dua dapat membatasi reproduksi jika populasi kecil atau rasio jantan-betina tidak seimbang. Dormansi benih memperlambat regenerasi. Sebaran terpencar meningkatkan risiko bahwa kematian beberapa pohon dewasa menurunkan peluang reproduksi secara tidak proporsional.

Di sisi antropogenik, pembukaan hutan, pembangunan jalan, pertanian, pertambangan, kebakaran, dan fragmentasi dapat mengurangi habitat. Pohon yang berada dekat jalur mudah diakses untuk diambil kulit, cabang, atau kayunya. Reputasi sebagai sumber paclitaxel dapat menciptakan anggapan bahwa setiap kilogram bahan liar memiliki nilai ekonomi tinggi. Padahal, kandungan senyawa bervariasi dan pemanfaatan farmasi memerlukan proses kompleks. Ketidaktahuan ini dapat mendorong pengambilan yang merusak tetapi tidak menghasilkan nilai yang sebanding.

Kulit batang merupakan jaringan hidup yang melindungi sistem transportasi pohon. Pengelupasan melingkar dapat memutus aliran hasil fotosintesis dan membunuh pohon. Luka juga membuka jalan bagi patogen. Pengambilan akar merusak stabilitas dan penyerapan air. Daun lebih terbarukan, tetapi pemangkasan yang berat dan terlalu sering tetap menurunkan pertumbuhan. Standar panen harus didasarkan pada uji pemulihan, bukan asumsi bahwa jaringan yang tumbuh kembali selalu aman diambil.

Penelitian Pasaribu et al. (2024) di Sibuaton menemukan bahwa tingkat pohon mendominasi struktur populasi, sementara pancang dan semai relatif sedikit. Pola ini mengindikasikan regenerasi yang tidak memadai. Penelitian sebelumnya di Sumatra Utara dan Kerinci juga menekankan perlunya perhatian terhadap populasi dan habitat (Sunandar et al., 2019; Kalima & Susilo, 2019). Namun, keadaan dapat berbeda antar lokasi, sehingga strategi nasional harus dibangun dari inventaris yang terstandarisasi.

Eksplotasi bukan satu-satunya risiko. Populasi kecil dapat mengalami erosi genetik, perkawinan antarkerabat, dan sensitivitas terhadap perubahan lingkungan. Koleksi ex situ yang hanya berasal dari satu atau dua pohon juga dapat memberi rasa aman palsu karena tidak mewakili variasi populasi. Penyakit di persemaian dapat menyebar melalui bahan vegetatif, sedangkan pertukaran bahan tanpa pemeriksaan dapat memindahkan patogen antarwilayah.

Ancaman informasi juga perlu diperhatikan. Klaim yang menyatakan bahwa ekstrak *T. sumatrana* telah “menyembuhkan kanker” dapat meningkatkan pengambilan liar dan penggunaan yang tidak aman. Publikasi ilmiah yang tidak menyebut legalitas atau sumber bahan dapat menormalisasi praktik tidak bertanggung jawab. Kesalahan identifikasi dapat menyesatkan penegakan hukum. Data lokasi yang terlalu rinci dapat memudahkan pengambilan ilegal, tetapi kerahasiaan total dapat menghambat kolaborasi. Tata kelola data harus menyeimbangkan keterbukaan dan perlindungan.

Analisis ancaman perlu menggunakan pendekatan sebab-akibat. Jika semai sedikit, penyebabnya mungkin keterbatasan benih, dormansi, predasi, naungan, kekeringan, atau gangguan. Jika pohon dewasa rusak, penyebabnya dapat berupa panen, kebakaran, penyakit, atau cuaca ekstrem. Intervensi yang salah dapat gagal. Membuka kanopi, misalnya, mungkin membantu cahaya tetapi juga mengeringkan tanah. Pemantauan eksperimental dalam skala kecil diperlukan sebelum tindakan diperluas.

Status sebagai jenis dilindungi memberikan landasan penting, tetapi perlindungan hukum hanya efektif jika didukung identifikasi, pengawasan, insentif, dan alternatif ekonomi. Masyarakat sekitar habitat harus diperlakukan sebagai mitra konservasi, bukan sekadar objek larangan. Pengetahuan lokal mengenai lokasi, musim berbuah, gangguan, dan sejarah lanskap dapat memperkuat pemantauan. Manfaat dari penelitian perlu kembali ke konservasi dan kehidupan.

5. Landasan Konservasi: Dari Perlindungan Individu ke Ketahanan Sistem

Konservasi *T. sumatrana* perlu bergerak dari pendekatan yang hanya menghitung pohon menuju pendekatan ketahanan sistem. Jumlah individu dewasa memang penting, tetapi populasi yang tampak besar dapat rapuh jika tidak memiliki regenerasi, keragaman genetik, habitat yang aman, atau pasangan reproduktif. Sebaliknya, populasi kecil dapat memiliki nilai tinggi bila mewakili garis keturunan unik. Indikator konservasi harus mencakup demografi, genetika, fungsi habitat, dan tekanan manusia.

Prinsip pertama adalah kehati-hatian. Ketika data populasi terbatas, beban pembuktian berada pada pihak yang ingin mengambil bahan. Ketiadaan bukti kerusakan tidak sama dengan bukti bahwa pengambilan aman. Penelitian awal sebaiknya menggunakan jaringan seminimal mungkin, bahan hasil pemangkasan, koleksi ex situ, atau tanaman budidaya. Kulit dan akar dari pohon liar harus dihindari kecuali terdapat alasan konservasi atau ilmiah yang sangat kuat dan izin yang sah.

Prinsip kedua adalah representasi. Konservasi genetik tidak dapat dicapai dengan mempertahankan satu pohon produktif. Koleksi harus mencakup individu dari beberapa populasi, rentang ketinggian, dan kondisi habitat. Jumlah induk perlu cukup untuk mengurangi bias. Identitas setiap induk harus dipertahankan agar keturunan atau klon dapat ditelusuri. Informasi ini mendukung restorasi, pemuliaan, dan penelitian chemotype.

Prinsip ketiga adalah tambahan konservasi. Kegiatan bioprospeksi harus menghasilkan manfaat konservasi yang dapat diukur: pembiayaan inventaris, pelatihan parataksonom, persemaian, perlindungan habitat, restorasi, basis data, atau pemantauan jangka panjang. Membayar izin saja tidak cukup apabila kegiatan meningkatkan risiko atau tidak meninggalkan kapasitas lokal.

Prinsip keempat adalah adaptasi. Strategi harus berubah ketika data baru tersedia. Jika pemantauan menunjukkan bahwa panen daun mengurangi pertumbuhan, kuota harus dikurangi. Jika genomik menemukan populasi yang sangat berbeda, prioritas representasi harus diperbaiki. Jika habitat menjadi tidak sesuai akibat iklim, konservasi ex situ dan assisted migration perlu dipertimbangkan dengan analisis risiko.

Prinsip kelima adalah keterhubungan. Populasi, lembaga, dan data tidak boleh dikelola sebagai pulau terpisah. Kawasan konservasi memerlukan koridor dan tata guna lahan penyangga. Kebun raya, bank gen, laboratorium, universitas, industri, dan masyarakat memerlukan protokol bersama. Data lapangan harus terhubung dengan data kimia dan genomik.

Konservasi juga harus mengakui ketidakpastian taksonomi. Jika bahan Indonesia pada akhirnya ditempatkan di bawah *T. wallichiana*, nilai konservasinya tidak hilang. Unit pengelolaan dapat ditetapkan berdasarkan populasi, geografi, atau keunikan genetik, bukan hanya nama spesies. Pendekatan ini menjaga tindakan konservasi tetap relevan ketika klasifikasi berubah.

Tujuan akhirnya adalah mempertahankan opsi masa depan. Pohon yang diselamatkan hari ini mungkin mengandung alel tahan kekeringan, enzim biosintesis yang efisien, atau metabolit yang belum dikenal. Nilai opsi tersebut tidak dapat dihitung hanya dari harga paclitaxel saat ini. Konservasi adalah investasi pada kemungkinan ilmiah, ekologis, dan sosial yang belum sepenuhnya terlihat.

6. Konservasi In Situ dan Pengelolaan Habitat

Konservasi in situ mempertahankan *T. sumatrana* di dalam habitat alami bersama proses evolusi dan interaksi ekologisnya. Langkah pertama adalah memetakan populasi dan menetapkan unit pemantauan. Peta rinci perlu dilindungi dari penyalahgunaan, tetapi data agregat dapat digunakan untuk perencanaan. Setiap unit sebaiknya mempunyai informasi dasar mengenai jumlah individu, kelas diameter, struktur regenerasi, kondisi habitat, ancaman, dan status penguasaan lahan.

Plot permanen memungkinkan pengukuran berulang. Pohon diberi kode nonmerusak, diukur diameter dan tinggi, difoto, serta dinilai kondisi tajuk dan luka. Semai dan pancang dipetakan dalam subplot. Pengamatan fenologi mencatat munculnya struktur reproduksi, pembentukan aril, dan musim penyebaran. Data mikroklimat, tanah, kanopi, dan komunitas vegetasi membantu menjelaskan perubahan.

Perlindungan pohon dewasa sangat penting, tetapi intervensi regenerasi sering diperlukan. Jika benih tersedia tetapi tidak berkecambah, peneliti dapat menguji perlakuan dormansi atau perlindungan dari predator. Jika cahaya menjadi pembatas, pembukaan kanopi mikro dapat dibandingkan dengan kontrol. Jika anakan rusak oleh herbivora, pelindung fisik dapat diuji. Setiap tindakan harus berskala kecil, dipantau, dan tidak mengubah habitat secara luas sebelum manfaatnya terbukti.

Penegakan hukum perlu dipadukan dengan pencegahan. Tanda kerusakan kulit dan pengambilan cabang dapat dipantau melalui patroli masyarakat dan petugas. Teknologi kamera, drone, atau penginderaan jauh dapat membantu, tetapi tidak menggantikan kehadiran lapangan. Informasi mengenai nilai obat harus dikomunikasikan bersama informasi toksisitas, perlindungan, dan ketersediaan jalur budidaya agar tidak menciptakan demam pengambilan liar.

Zona penyangga berperan penting. Perubahan tata guna lahan di luar batas kawasan dapat memengaruhi kebakaran, aliran air, akses, dan mikroklimat. Kerja sama dengan pemerintah daerah, pemegang izin, desa, dan petani diperlukan. Agroforestri atau penanaman yew di lokasi yang sesuai dapat menjadi bagian dari strategi, tetapi tidak boleh menggantikan hutan alami yang mempunyai keragaman tinggi.

Restorasi perlu menggunakan bahan yang sesuai secara genetik. Memindahkan satu klon produktif ke semua lokasi dapat mengurangi keragaman dan menimbulkan ketidakcocokan. Sumber benih atau setek harus didasarkan pada zona benih, kedekatan ekologis, dan tujuan restorasi. Campuran genetik dapat meningkatkan keragaman, tetapi perpindahan antarpopulasi yang sangat berbeda juga mempunyai risiko. Uji kebun bersama dapat membantu.

Masyarakat lokal dapat menjadi penjaga data dan habitat. Program dapat melatih anggota masyarakat untuk mengenali yew, mencatat fenologi, mendeteksi kerusakan, dan mengelola persemaian. Pembayaran jasa pemantauan, dukungan usaha lestari, dan keterlibatan dalam keputusan memberikan insentif nyata. Pengetahuan mengenai sejarah pemanfaatan dan lokasi harus diakui sesuai aturan persetujuan dan pembagian manfaat.

Keberhasilan *in situ* tidak diukur dari jumlah rapat atau bibit yang dibagikan. Indikator utamanya adalah stabilitas atau peningkatan kelangsungan hidup, rekrutmen, keragaman genetik, kualitas habitat, dan penurunan gangguan. Data harus ditinjau secara berkala dan dipublikasikan dalam bentuk yang tidak membahayakan lokasi sensitif.

7. Konservasi Ex Situ, Bank Gen, dan Koleksi Penelitian

Konservasi ex situ menyimpan bahan di luar habitat asli melalui kebun raya, arboretum, kebun konservasi, bank benih, kultur jaringan, kriopreservasi, dan kultur sel. Fungsinya bukan menggantikan hutan, tetapi menyediakan cadangan dan platform penelitian yang mengurangi tekanan pada populasi liar. Koleksi ex situ juga memungkinkan eksperimen berulang dalam kondisi terkontrol.

Desain koleksi harus mewakili variasi. Setiap tanaman perlu diketahui induk dan populasinya. Bahan dari satu pohon yang diperbanyak menjadi ratusan klon tidak setara dengan ratusan genotipe. Kebun konservasi dapat mengatur blok berdasarkan asal, tetapi juga perlu mencegah penyerbukan yang tidak terkontrol jika keturunan akan digunakan untuk restorasi. Pencatatan jenis kelamin menjadi penting ketika tanaman dewasa.

Benih yew menghadapi masalah dormansi dan penyimpanan. Pengujian kadar air, viabilitas, dormansi, dan toleransi suhu diperlukan sebelum menetapkan protokol bank benih. Untuk bahan yang tidak cocok disimpan kering, kultur in vitro atau kriopreservasi embrio, pucuk, dan jaringan dapat dikembangkan. Duplikasi koleksi di lebih dari satu lokasi mengurangi risiko bencana.

Kebun Raya dan pusat konservasi dapat berfungsi sebagai laboratorium hidup. Pertumbuhan berbagai genotipe dapat dibandingkan pada cahaya, tanah, dan ketinggian yang berbeda. Daun dapat dipanen secara terbatas untuk studi metabolit tanpa menyentuh populasi liar. Bahan hasil pemangkasan dapat digunakan untuk ekstraksi. Individu dengan profil kimia menarik dapat diperbanyak, tetapi tidak boleh menggeser tujuan konservasi representatif.

Bank gen modern perlu menyimpan lebih dari tanaman. DNA, RNA, ekstrak, fraksi, isolat endofit, kultur sel, dan data spektral dapat dikelola sebagai biobank terpadu. Setiap objek dihubungkan dengan nomor aksesori dan kondisi penyimpanan. Hak akses, larangan transfer, dan kewajiban pelaporan ditetapkan dalam perjanjian. Audit fisik dan digital mencegah kehilangan identitas.

Koleksi ex situ juga memiliki risiko. Hibridisasi dengan yew ornamental dapat mengubah keturunan. Patogen dapat menyebar. Seleksi tidak sengaja di persemaian dapat mengurangi sifat yang sesuai dengan habitat liar. Kultur jaringan dapat menghasilkan variasi somaklonal. Karena itu, koleksi harus dipantau secara morfologi dan genetik.

Nilai strategis terbesar koleksi adalah pemisahan antara penemuan dan eksploitasi liar. Setelah sampel awal yang sah menghasilkan kultur, klon, atau urutan gen, penelitian lanjutan dapat dilakukan tanpa pengambilan berulang. Dengan demikian, investasi pada bank gen adalah investasi pada keamanan bahan penelitian, konservasi, dan kedaulatan sumber daya genetik.

8. Perbanyakan, Budidaya, dan Produksi Biomassa Terbarukan

Perbanyakan adalah jembatan antara konservasi dan pemanfaatan. Jika bahan penelitian hanya tersedia dari pohon liar, setiap eksperimen menambah tekanan. Jika tanaman dapat diperbanyak, diuji, dan dibudidayakan, penelitian menjadi dapat diulang dan pasokan dapat dipisahkan dari hutan. Namun, budidaya *T. sumatrana* tidak sederhana karena benih lambat berkecambah, pertumbuhan awal dapat lambat, dan respons setek berbeda menurut genotipe, umur bahan, serta kondisi lingkungan.

Perbanyakan generatif mempertahankan rekombinasi dan penting untuk konservasi genetik. Benih harus dikumpulkan dari sejumlah pohon betina dan, jika mungkin, dari populasi yang berbeda. Waktu kemasakan aril dan viabilitas benih perlu ditentukan. Pembersihan aril harus dilakukan dengan prosedur keselamatan karena biji dan jaringan yew beracun. Perlakuan stratifikasi hangat-dingin, scarification, zat pengatur tumbuh, dan media dapat diuji dalam rancangan terkontrol. Hasil harus melaporkan persentase kecambah, waktu berkecambah, kematian, dan variasi antarinduk.

Perbanyakan vegetatif menghasilkan salinan genotipe dan sangat berguna untuk mempertahankan pohon unggul atau langka. Setek pucuk dipengaruhi posisi cabang, umur induk, musim, ukuran, hormon perakaran, kelembapan, suhu, dan media. Sistem kabut atau fog cooling dapat menjaga kelembapan sambil mencegah panas berlebihan. Rachmat et al. (2018) menunjukkan potensi sistem KOFFCO untuk perbanyakan massal berbagai jenis pohon langka Indonesia, termasuk upaya pada *T. sumatrana*. Untuk yew, protokol perlu dioptimalkan khusus berdasarkan keberhasilan berakar dan mutu akar, bukan hanya kelangsungan hidup awal.

Mikropropagasi melalui kultur jaringan dapat mempercepat multiplikasi, tetapi memerlukan pengendalian kontaminasi, pencokelatan fenolik, hiperhidrisitas, dan variasi somaklonal. Eksplan dari tunas muda biasanya lebih responsif daripada jaringan tua. Komposisi sitokinin dan auksin perlu diatur untuk menghasilkan tunas dan akar yang normal. Aklimatisasi merupakan tahap kritis karena tanaman dari kondisi steril harus beradaptasi dengan kelembapan lebih rendah, mikroorganisme, dan cahaya.

Kebun budidaya untuk produksi bahan tidak boleh disamakan dengan koleksi konservasi. Kebun produksi dapat memilih chemotype dengan kandungan precursor atau taxane tertentu, sedangkan koleksi konservasi mempertahankan variasi seluas mungkin. Kedua fungsi dapat berada dalam satu institusi, tetapi blok, tujuan, dan catatannya harus jelas. Seleksi hanya untuk kandungan paclitaxel dapat mempersempit genetik dan mengabaikan ketahanan penyakit, pertumbuhan, serta toleransi iklim.

Pemilihan lokasi budidaya harus mempertimbangkan suhu, ketinggian, tanah, drainase, naungan, angin, dan risiko penyakit. Uji multilokasi diperlukan karena genotipe produktif di satu tempat belum tentu produktif di tempat lain. Percobaan kebun bersama dapat memisahkan pengaruh genetik dan lingkungan.

Data pertumbuhan harus dihubungkan dengan profil metabolit secara berkala agar diketahui stabilitas chemotype.

Pemanenan daun dan ranting memerlukan standar. Intensitas pemangkasan, diameter cabang, frekuensi, musim, dan umur tanaman harus diuji. Indikator tidak cukup berupa biomassa yang diambil; pertumbuhan pascapanen, pemulihan tajuk, mortalitas, pembungaan, kandungan metabolit, dan kebutuhan hara juga harus dipantau. Rotasi panen dapat dibangun dari data pemulihan. Limbah pelarut dan residu ekstraksi juga harus dikelola.

Budidaya memberi kesempatan ekonomi bagi masyarakat atau badan usaha, tetapi distribusi bahan tanaman dilindungi harus mengikuti peraturan. Kontrak harus menjelaskan asal, hak atas material, larangan perpindahan, pembagian manfaat, dan standar lingkungan. Skema yang baik tidak mendorong masyarakat memburu bibit liar, melainkan menyediakan bahan legal dari sumber terverifikasi dan pendampingan teknis.

9. Pelajaran dari Penemuan dan Pengembangan Paclitaxel

Paclitaxel ditemukan melalui program penyaringan bahan alam oleh National Cancer Institute Amerika Serikat. Pada 1962, kulit *Taxus brevifolia* dikumpulkan di negara bagian Washington. Ekstraknya menunjukkan aktivitas, lalu Monroe Wall, Mansukh Wani, dan rekan-rekan mengisolasi senyawa aktif serta menentukan struktur kompleksnya. Publikasi penting pada 1971 memperkenalkan nama taxol (Wani et al., 1971).

Penemuan tersebut tidak segera menjadi obat. Konsentrasi senyawa rendah, sumbernya pohon yang tumbuh lambat, pengambilan kulit mematikan, struktur sulit disintesis, dan kelarutan air buruk. Banyak program obat dapat menghentikan kandidat dengan masalah sebanyak itu. Paclitaxel bertahan karena aktivitas dan mekanismenya sangat menarik, serta karena lembaga publik mempertahankan penelitian jangka panjang.

Pada akhir 1970-an, Schiff, Fant, dan Horwitz menunjukkan bahwa taxol mendorong perakitan mikrotubulus, sedangkan Schiff dan Horwitz menemukan bundel mikrotubulus stabil di dalam sel (Schiff et al., 1979; Schiff & Horwitz, 1980). Temuan ini tidak biasa karena banyak obat antimitosis lain justru menghambat polimerisasi. Paclitaxel menekan dinamika mikrotubulus yang diperlukan untuk organisasi sel dan pembelahan.

Pengembangan klinis menghadapi reaksi hipersensitivitas, formulasi, pasokan, dan penentuan jadwal. Premedikasi dan pengaturan infus membantu. Persetujuan untuk kanker ovarium pada awal 1990-an diikuti penggunaan pada konteks klinis lain, termasuk kanker payudara dan paru sesuai regimen. Nama generik paclitaxel kemudian dibedakan dari Taxol sebagai nama historis dan dagang.

Krisis pasokan mendorong inovasi. Mengambil kulit *T. brevifolia* secara luas tidak mungkin menjadi dasar berkelanjutan bagi obat global. Peneliti mencari precursor pada daun spesies lain, mengembangkan semisintesis, perkebunan, total sintesis, dan kultur sel tumbuhan. 10-deacetylbaaccatin III dari daun yew dapat dipanen lebih terbarukan dan diubah secara kimia menjadi paclitaxel atau docetaxel. Kultur sel tumbuhan kemudian menjadi salah satu jalur komersial.

Pelajaran pertama bagi Indonesia adalah bahwa aktivitas awal bukan akhir proses. Dari ekstrak aktif menuju obat diperlukan struktur yang pasti, mekanisme, toksikologi, farmakokinetik, formulasi, produksi, uji klinis, dan regulasi. Pelajaran kedua adalah bahwa masalah pasokan harus dipikirkan sejak awal. Menemukan molekul yang hanya tersedia dari kulit pohon dilindungi bukan keberhasilan translasi.

Pelajaran ketiga adalah pentingnya investasi publik. Penelitian yang panjang dan berisiko sering memerlukan universitas, lembaga pemerintah, rumah sakit, dan industri. Pelajaran keempat adalah bahwa konservasi dapat memacu inovasi. Tekanan ekologis mendorong semisintesis dan kultur sel. Batas lingkungan bukan sekadar larangan; ia dapat menjadi spesifikasi desain.

Pelajaran kelima menyangkut pembagian nilai. Pohon menyediakan struktur molekul, tetapi nilai obat dibangun oleh jaringan kolektor, taksonom, ahli kimia, ahli biologi sel, klinisi, regulator, dan manufaktur. Indonesia harus membangun sebanyak mungkin mata rantai tersebut. Mengekspor daun atau ekstrak berarti menangkap porsi nilai paling kecil dan menanggung risiko ekologis paling besar.

10. Keanekaragaman Kimia Taxane pada *Taxus sumatrana*

Taxane adalah kelompok diterpenoid yang memiliki kerangka karbon taxane dan berbagai pola oksigenasi, asilasi, serta penataan ulang. Paclitaxel merupakan salah satu anggota yang paling dikenal, tetapi genus *Taxus* menghasilkan ratusan taxoid. Sebagian merupakan intermediate biosintesis, sebagian produk cabang, dan sebagian mungkin berperan dalam pertahanan tumbuhan. Keanekaragaman ini menjadikan *T. sumatrana* menarik bukan hanya sebagai sumber paclitaxel, melainkan sebagai perpustakaan struktur dan enzim.

Paclitaxel mempunyai inti tetrasiklik yang kaya gugus oksigen, cincin oxetane, banyak pusat kiral, dan rantai samping pada C13 yang penting untuk ikatan pada tubulin. Perubahan kecil dapat mengubah potensi, kelarutan, metabolisme, toksisitas, dan pengenalan oleh transporter efluks. Struktur kompleks ini menjelaskan mengapa total sintesis merupakan prestasi besar tetapi lama tidak ekonomis untuk produksi rutin.

Penelitian terhadap bahan yang dilaporkan sebagai *T. sumatrana* menemukan berbagai taxane baru. Shen et al. (2002) melaporkan diterpenoid taxane dari daun dan ranting, dilanjutkan penemuan senyawa lain pada 2005 dan rangkaian tasumatrol pada 2008. Studi ini menunjukkan bahwa bahan vegetatif dapat

menghasilkan keragaman yang melampaui satu molekul. Namun, interpretasi lintas penelitian harus memperhatikan asal bahan, nama taksonomi, jaringan, musim, dan metode analitik.

Kurniawan et al. (2025) melaporkan isolasi dan pengukuran paclitaxel dari bahan *T. sumatrana* di Pusat Konservasi Singgalang, Sumatra Barat. Keberhasilan ini penting sebagai bukti bahwa bahan konservasi Indonesia dapat menjadi platform penelitian kimia. Akan tetapi, hasil dari beberapa individu tidak boleh diekstrapolasi menjadi kadar rata-rata spesies. Konsentrasi dapat berubah menurut genotipe, umur, organ, lingkungan, dan pengolahan.

Istilah chemotype digunakan untuk individu atau populasi dengan profil kimia khas. Survei chemotype sebaiknya mengambil sampel berulang dari beberapa individu dan musim, menggunakan massa kering, kadar air, metode ekstraksi, serta standar kuantifikasi yang seragam. Uji kebun bersama membantu membedakan efek genetik dan lingkungan. Sampel individu tidak boleh dicampur terlalu awal karena pencampuran menghilangkan hubungan antara genotipe dan kimia.

Organ tumbuhan memiliki profil berbeda. Kulit dan kayu mungkin mengandung senyawa tertentu, tetapi pengambilannya merusak. Daun dan ranting muda lebih terbarukan. Akar sebaiknya tidak diambil dari pohon liar. Aril, biji, dan jaringan reproduksi mempunyai kimia dan risiko keselamatan berbeda. Penelitian harus memilih jaringan berdasarkan pertanyaan, konservasi, dan peluang produksi.

Identifikasi struktur memerlukan bukti berlapis. Kromatografi cair beresolusi tinggi memisahkan campuran. Spektrometri massa akurat memberi rumus molekul dan fragmen. NMR menjelaskan konektivitas dan stereokimia. Perbandingan dengan standar autentik memperkuat identifikasi senyawa dikenal. Waktu retensi yang sama saja tidak cukup. Klaim molekul baru membutuhkan isolasi dan karakterisasi yang memadai.

Nilai kimia tidak identik dengan nilai obat. Senyawa baru dapat terlalu lemah, tidak selektif, tidak stabil, atau hanya tersedia dalam jumlah jejak. Sebaliknya, precursor dikenal dapat sangat berharga jika memungkinkan produksi efisien. Enzim yang menghasilkan konfigurasi sulit dapat lebih bernilai daripada produk akhirnya. Portofolio bioprospeksi harus menilai kebaruan, aktivitas, pasokan, dan diferensiasi.

11. Biosintesis Paclitaxel dan Peluang Penemuan Gen

Biosintesis paclitaxel mengubah metabolisme isoprenoid dasar menjadi molekul yang sangat kompleks. Jalur dimulai dari geranylgeranyl diphosphate, precursor C₂₀. Taxadiene synthase melipat dan mensiklisasi precursor tersebut menjadi kerangka taxadiene. Serangkaian cytochrome P450 kemudian memasang gugus oksigen, sementara acyltransferase, epoxidase, enzyme pembentuk oxetane, dan enzyme lain mengubah kerangka menuju baccatin III dan paclitaxel.

Selama puluhan tahun, jalur ini tidak lengkap. Banyak intermediate sulit diperoleh. P450 tumbuhan sering mempunyai aktivitas rendah ketika diekspresikan pada bakteri atau ragi. Urutan reaksi dapat berbeda dari model sederhana, dan beberapa enzyme menghasilkan produk samping. Reaksi bergantung pada membran, redox partner, kompartementasi, dan transport. Transkriptom yang berkorelasi dengan paclitaxel tidak otomatis membuktikan fungsi enzyme.

Genom dan transkriptom *Taxus* mempercepat penemuan. Peneliti membandingkan jaringan, respons elicitor, dan sel berproduksi tinggi dengan rendah. Kandidat gen kemudian diekspresikan pada *Nicotiana benthamiana*, ragi, atau bakteri. Produk dianalisis dengan MS dan NMR. Genom *Taxus* menunjukkan ekspansi keluarga P450 dan organisasi gen yang berkaitan dengan metabolisme taxane (Xiong et al., 2021).

Kemajuan besar terjadi ketika enzyme tambahan direkonstruksi menuju baccatin III di *N. benthamiana* (Jiang et al., 2024). Penelitian berikutnya mengidentifikasi FoTO1 dan gen lain serta membangun jalur multi-gen yang menghasilkan baccatin III dan precursor tahap lanjut (McClune et al., 2025). Temuan tersebut memperbaiki model lama dan menunjukkan bahwa konteks sel tumbuhan sangat membantu reaksi oksidasi kompleks.

Bagi *T. sumatrana*, peluangnya adalah membandingkan alel enzyme dengan spesies lain. Enzyme Indonesia mungkin memiliki selektivitas, stabilitas, atau pola produk yang berbeda. Variasi regulator dan promotor juga dapat memengaruhi produksi. Genom kloroplas 2025 belum mencakup semua gen nuklir biosintesis, tetapi menyediakan autentikasi dan landasan filogenetik. Genom nuklir berkualitas tinggi dari beberapa populasi akan lebih kuat.

Pengambilan sequence tidak boleh memutus hubungan dengan bahan asal. Nomor voucher, populasi, izin, dan perjanjian manfaat harus mengikuti data digital. Digital sequence information menjadi isu kebijakan internasional karena nilai dapat dipindahkan tanpa pengiriman biomassa. Program Indonesia perlu memasukkan sequence, konstruk gen, dan enzyme rekombinan ke dalam ketentuan akses.

Penemuan gen memungkinkan pemisahan nilai dari penebangan. Sampel daun kecil yang legal dapat menghasilkan sequence yang kemudian diuji pada sistem heterolog. Setelah fungsi terbukti, produksi tidak memerlukan panen berulang. Teknologi ini sangat sesuai dengan konservasi, tetapi tidak menghapus kewajiban pembagian manfaat karena informasi berasal dari sumber daya genetik.

Biosintesis juga membantu konservasi melalui pemahaman respons stres. Jalur taxane diaktifkan oleh luka dan jasmonat. Mengetahui regulasi dapat membantu meningkatkan kultur sel tanpa mencari pohon dengan kadar tertinggi di alam. Fokus berpindah dari “menemukan pohon untuk dipanen” menjadi “memahami sistem agar dapat direproduksi.”

12. Mekanisme Paclitaxel dan Relevansinya bagi Kanker

Mikrotubulus adalah polimer dinamis yang tersusun dari heterodimer alpha- dan beta-tubulin. Struktur ini membentuk bagian sitoskeleton, mengatur bentuk sel, transport intraseluler, polaritas, dan pemisahan kromosom. Mikrotubulus terus tumbuh dan menyusut melalui dinamika yang dikendalikan. Sel memerlukan dinamika ini untuk membangun spindle mitosis dan memeriksa perlekatan kromosom.

Paclitaxel berikatan pada beta-tubulin di dalam mikrotubulus dan menstabilkan polimer. Pada konsentrasi tinggi in vitro, senyawa mendorong pembentukan dan bundling mikrotubulus. Pada paparan klinis yang lebih rendah, efek pentingnya adalah penekanan dinamika. Spindle tidak dapat bekerja secara normal, checkpoint mitosis aktif, dan pembelahan terganggu (Jordan & Wilson, 2004; Weaver, 2014).

Narasi sederhana menyatakan bahwa paclitaxel menahan semua sel pada mitosis lalu menyebabkan apoptosis. Kenyataannya lebih kompleks. Sebagian sel mati ketika tertahan dalam mitosis; sebagian keluar secara abnormal, menghasilkan sel poliploid atau aneuploid; sebagian mati kemudian; dan sebagian bertahan. Hasil dipengaruhi konsentrasi, durasi paparan, checkpoint, jenis tumor, dan mikroenvironment.

Selektivitas paclitaxel bukan karena hanya sel kanker yang memiliki mikrotubulus. Sel normal juga bergantung pada mikrotubulus. Obat cenderung lebih memengaruhi jaringan tertentu karena proliferasi, paparan, dan fungsi mikrotubulus. Efek pada sumsum tulang dapat menyebabkan neutropenia. Gangguan transport akson berkontribusi pada neuropati perifer. Rambut rontok dan reaksi lain juga dapat terjadi. Formulasi dan kombinasi menambah kompleksitas.

Resistensi dapat bersifat intrinsik atau diperoleh. Transporter ATP-binding cassette seperti P-glycoprotein dapat menurunkan konsentrasi intraseluler. Perubahan ekspresi atau mutasi tubulin, sinyal checkpoint, apoptosis, autophagy, dan lingkungan tumor dapat mengubah respons. Karena itu, taxane baru seharusnya dinilai pada model resistensi yang diketahui, bukan hanya pada satu lini sel sensitif.

Potensi senyawa *T. sumatrana* dapat berupa beberapa hal. Senyawa mungkin mengikat tubulin dengan cara berbeda, menghindari efluks, mempunyai kelarutan lebih baik, atau bertindak pada target lain. Kemiripan struktur dengan paclitaxel tidak boleh digunakan sebagai bukti mekanisme. Target engagement, polymerization assay, imaging, profil ekspresi, dan perturbasi genetik diperlukan.

Dalam terapi modern, paclitaxel dapat menjadi bagian kombinasi dengan platinum, anthracycline, terapi target, radiasi, atau imunoterapi sesuai jenis kanker. Penjadwalan penting karena interaksi dapat sinergis atau antagonistik. Biomarker prediktif masih menjadi kebutuhan. Temuan dari *T. sumatrana* dapat berkontribusi sebagai obat baru, precursor, payload antibody-drug conjugate, atau alat penelitian untuk memahami mikrotubulus.

Mekanisme yang menarik tidak menghapus kebutuhan klinis. Kandidat harus memiliki keunggulan yang berarti: aktivitas pada resistensi, toksisitas lebih rendah, formulasi lebih mudah, target baru, atau produksi lebih berkelanjutan. Tanpa diferensiasi, senyawa baru hanya menambah daftar struktur.

13. Kontribusi Klinis dan Batasan Taxane

Taxane telah menjadi komponen penting dalam onkologi, tetapi penggunaannya selalu bergantung pada indikasi, stadium, kombinasi, kondisi pasien, dan pedoman. Paclitaxel digunakan dalam regimen untuk kanker ovarium, payudara, paru bukan sel kecil, dan beberapa penyakit lain. Docetaxel dan cabazitaxel mempunyai struktur, farmakologi, serta indikasi yang berbeda. Nab-paclitaxel mengikat paclitaxel pada partikel albumin dan menghindari pelarut tertentu, tetapi bukan sekadar versi yang selalu lebih baik.

Paclitaxel sukar larut sehingga formulasi konvensional menggunakan polyoxyethylated castor oil dan ethanol. Pelarut berkontribusi pada reaksi hipersensitivitas dan memerlukan premedikasi serta prosedur infus. Formulasi albumin mengubah cara pemberian dan farmakokinetik. Liposom, micelle, nanopartikel polimer, dan sistem target terus diteliti, tetapi setiap formulasi membutuhkan bukti mutu, distribusi, keamanan, dan manfaat klinis.

Toksitas pembatas dosis meliputi neutropenia dan neuropati. Neuropati dapat memengaruhi sensasi, nyeri, keseimbangan, dan kualitas hidup. Risiko dipengaruhi dosis kumulatif, jadwal, kombinasi, kondisi pasien, dan faktor genetik. Myelosuppression meningkatkan risiko infeksi. Alopecia, mialgia, arthralgia, kelelahan, mual, dan reaksi hipersensitivitas juga dapat terjadi.

Resistensi mengurangi manfaat. Tumor heterogen mempunyai subklon dan lingkungan yang berbeda. Model kultur dua dimensi sering terlalu sederhana. Organoid, spheroid, xenograft dari pasien, dan model imunokompeten dapat memberi konteks lebih baik, tetapi tidak ada satu model yang sepenuhnya memprediksi manusia.

Pengalaman klinis taxane memberikan target product profile bagi penemuan baru. Kandidat yang hanya menunjukkan IC50 rendah tidak cukup. Peneliti harus bertanya apakah senyawa mencapai tumor, berapa lama bertahan, apakah metabolitnya aktif atau toksik, apakah dapat diproduksi, dan apakah keunggulannya relevan bagi pasien.

Obat kanker juga harus dinilai dari akses dan biaya. Proses produksi yang lebih sederhana atau precursor lokal dapat menurunkan ketergantungan, tetapi biaya bahan aktif sering hanya sebagian dari biaya terapi. Formulasi, uji mutu, fasilitas, distribusi, dan layanan klinis menentukan keterjangkauan. Bioekonomi *T. sumatrana* perlu terhubung dengan strategi kesehatan, bukan hanya pasar ekspor.

Penting untuk membedakan keberhasilan paclitaxel dari bukti mengenai ekstrak. Fakta bahwa paclitaxel efektif tidak berarti setiap ekstrak yew efektif atau aman. Ekstrak mengandung banyak senyawa dengan

konsentrasi berubah dan dapat mencakup cardiotoxin. Aktivitas terhadap sel kanker di laboratorium dapat berasal dari toksisitas umum. Komunikasi publik harus menghindari lompatan logika ini.

Dengan demikian, istilah “sebagai obat antikanker” dalam judul harus dibaca sebagai arah pengembangan. *T. sumatrana* adalah sumber potensial bahan dan pengetahuan untuk obat, bukan produk klinis yang dapat digunakan langsung. Standar translasi harus setara dengan standar obat lain.

14. Hierarki Bukti, Toksikologi, dan Keselamatan

Bukti biomedis mempunyai tingkatan. Identifikasi senyawa adalah bukti kimia. Penghambatan lini sel adalah bukti aktivitas in vitro. Perubahan tumor pada hewan adalah bukti praklinis. Keamanan dan farmakokinetik pada manusia adalah bukti klinis awal. Efikasi dalam uji terkontrol adalah bukti klinis yang lebih kuat. Setiap tingkat menjawab pertanyaan berbeda dan tidak boleh dilewati melalui bahasa promosi.

Crude extract sering menghasilkan sinyal karena campuran kompleks. Warna dapat mengganggu pembacaan absorbansi. Senyawa dapat mengendap, beragregasi, atau bereaksi nonspecific. Pelarut dapat beracun. Kontaminasi mikroba atau logam juga dapat memengaruhi. Kontrol pelarut, blank, uji orthogonal, replikasi, dan fraksinasi diperlukan.

IC50 bukan konstanta universal. Nilainya bergantung pada lini sel, waktu, kepadatan, medium, metode, dan kurva. Perbandingan hanya bermakna jika kondisi sebanding. Aktivitas pada sel kanker harus dibandingkan dengan sel normal yang relevan. Selectivity index memberi gambaran awal, tetapi tidak menggantikan toksikologi.

Yew mengandung taxine, kelompok alkaloid yang berbeda dari paclitaxel dan dapat menyebabkan keracunan jantung. Ekstrak daun atau kulit tidak boleh dianggap aman hanya karena berasal dari tanaman. Analisis kimia harus memantau taxine dan komponen lain. Uji channel jantung, tekanan darah, elektrokardiogram, serta fungsi saraf dan sumsum tulang dapat diperlukan sesuai kandidat.

Penelitian terbaru oleh Ferdian et al. (2026) menilai toksisitas akut dan profil metabolomik ekstrak daun *T. sumatrana* sebagai alternatif terhadap pengambilan kulit. Arah ini penting karena menghubungkan keberlanjutan dengan keselamatan. Namun, hasil toksisitas akut pada model tertentu tidak membuktikan keamanan kronis, genotoksitas, reproduksi, atau penggunaan manusia. Ekstrak juga memerlukan standardisasi batch.

Kurniawan et al. (2025) mengonfirmasi paclitaxel dari bahan konservasi, tetapi isolasi bukan persetujuan klinis. Penelitian lain pada ekstrak dan lini sel harus dilihat sebagai pembentukan hipotesis. Klaim mekanisme perlu didukung target engagement, biomarker, dan perturbasi. Klaim apoptosis sebaiknya menggunakan lebih dari satu marker dan waktu.

Keselamatan lapangan dan laboratorium juga penting. Petugas harus menggunakan sarung tangan dan prosedur untuk bahan toksik. Limbah ekstraksi tidak boleh dibuang sembarangan. Kultur sel dan solvent memerlukan fasilitas. Pengiriman bahan biologis mengikuti izin dan biosafety.

Komite etik dan kesejahteraan hewan harus menilai desain yang benar-benar informatif. Studi hewan yang hanya mengulang aktivitas tanpa pharmacokinetic exposure memboroskan hewan dan bahan. Endpoint, ukuran sampel, randomisasi, blinding, dan penghentian harus ditetapkan.

Kejujuran mengenai ketidakpastian melindungi pasien, pohon, dan reputasi lembaga. Program yang mengakui bahwa kandidat belum terbukti justru lebih kredibel. Bahasa seperti “berpotensi”, “menunjukkan aktivitas in vitro”, atau “memerlukan validasi” harus digunakan sesuai bukti.

15. Arsitektur Program Bioprospeksi yang Bertanggung Jawab

Bioprospeksi *T. sumatrana* sebaiknya diperlakukan sebagai program jangka panjang, bukan rangkaian pengambilan sampel yang terputus. Program dimulai dengan pertanyaan yang jelas: apakah tujuannya mencari taxane baru, memperbaiki pasokan precursor paclitaxel, menemukan enzim biosintesis, mengembangkan kultur sel, atau memetakan variasi genetik untuk konservasi? Pertanyaan menentukan bahan yang diperlukan, metode, mitra, izin, ukuran sampel, dan titik keputusan. Tanpa fokus, koleksi mudah menjadi besar tetapi datanya dangkal.

Arsitektur program dapat dibagi menjadi enam platform yang saling berhubungan. Platform konservasi memetakan populasi, mengukur regenerasi, dan memastikan pengambilan tidak merusak. Platform sumber daya hayati melakukan autentikasi, mengelola voucher, kebun koleksi, kultur, ekstrak, dan data asal. Platform kimia mengembangkan metode ekstraksi, profil metabolit, dereplikasi, isolasi, dan penetapan kadar. Platform biologi melakukan screening, validasi target, farmakokinetik, dan toksikologi. Platform produksi mengembangkan budidaya, kultur sel, fermentasi, semisintesis, atau biologi sintesis. Platform tata kelola menangani izin, akses dan pembagian keuntungan, kekayaan intelektual, data, mutu, komunikasi, serta keterlibatan masyarakat.

Setiap sampel harus memiliki “paspor” yang mengikuti seluruh alur. Paspor mencakup kode individu, nama takson dan sinonim, voucher, koordinat yang tingkat kerahasiaannya diatur, ketinggian, jaringan, massa yang diambil, kondisi tanaman, tanggal, musim, petugas, nomor izin, pemegang hak akses, serta perjanjian pemanfaatan. Kode yang sama atau relasi kode yang terdokumentasi harus mengikuti ekstrak, fraksi, isolate, kultur, data spektrum, hasil uji, dan publikasi. Dengan demikian, suatu sinyal aktivitas dapat ditelusuri kembali hingga pohon dan izin asal.

Program perlu memiliki stage-gate. Pada tahap pertama, kelayakan dinilai dari legalitas, ketersediaan bahan terbarukan, autentikasi, dan alasan ilmiah. Tahap kedua memerlukan profil kimia yang reproduktif

dan sinyal biologis yang lolos uji artefak. Tahap ketiga memerlukan identitas molekul, aktivitas orthogonal, selectivity, dan rencana pasokan. Tahap keempat memerlukan paparan farmakokinetik, tolerabilitas, mekanisme, serta bukti in vivo yang dirancang baik. Tahap kelima menilai peluang pengembangan, skala proses, perlindungan kekayaan intelektual, biaya, dan kebutuhan regulasi. Kandidat yang gagal harus dihentikan atau dikembalikan menjadi pertanyaan riset, bukan dipertahankan karena investasi emosional.

Kriteria keberlanjutan harus menjadi gate sejak awal. Hit dengan aktivitas luar biasa tetapi hanya dapat diperoleh melalui perusakan pohon liar tidak layak dikembangkan sebelum jalur produksi alternatif tersedia. Sebaliknya, molekul dengan aktivitas sedang dapat bernilai jika merupakan precursor yang melimpah, scaffold yang dapat disintesis, atau petunjuk menuju enzim baru. Nilai penemuan tidak sama dengan konsentrasi akhir dalam ekstrak.

Desain statistik dan manajemen mutu juga harus direncanakan sebelum pengujian. Randomisasi sampel, replikasi biologis dan teknis, kontrol positif dan negatif, batas penerimaan, serta metode analisis perlu ditetapkan. Laboratorium harus mencatat deviasi, perubahan metode, dan kegagalan. Data negatif harus disimpan karena mencegah pengulangan dan membantu model prediksi. Replikasi oleh kelompok lain sebaiknya diperlakukan sebagai bagian dari pengembangan, bukan ancaman terhadap kebaruan.

Komite pengarah lintas disiplin dapat mengurangi bias. Ahli botani menilai identitas dan dampak koleksi; ekolog menilai populasi; kimiawan menilai struktur; farmakolog menilai mekanisme; klinisi menilai relevansi; ahli proses menilai produksi; ahli hukum dan sosial menilai hak serta manfaat. Keputusan menjadi lebih kuat bila kriteria setiap disiplin disepakati sebelum hasil diketahui.

Portofolio program perlu seimbang. Sebagian kegiatan harus memberi hasil konservasi yang segera, seperti inventaris dan perbanyakan. Sebagian dapat berupa penelitian berisiko menengah, seperti chemotyping daun budidaya. Sebagian kecil dapat mengejar terobosan berisiko tinggi, seperti rekonstruksi biosintesis lengkap. Komposisi ini melindungi program dari dua ekstrem: hanya menghasilkan survei tanpa translasi, atau mengejar teknologi canggih tanpa fondasi bahan hayati yang sah.

Tata kelola konflik kepentingan perlu eksplisit. Lembaga yang menilai keamanan tidak boleh ditekan oleh target komersial. Masyarakat dan pengelola kawasan harus mengetahui tujuan pengambilan serta peluang manfaat. Perjanjian harus menetapkan siapa yang dapat mengakses sampel, berapa lama, untuk penggunaan apa, dan apa yang terjadi jika ditemukan aplikasi baru. Material transfer agreement perlu mengikuti bahan, termasuk turunan biologis dan informasi yang relevan.

Program bertanggung jawab akhirnya menghasilkan lebih dari calon obat. Ia menghasilkan peta populasi, protokol konservasi, koleksi yang terdokumentasi, sumber daya genomik, metode analitik, tenaga terlatih, jejaring laboratorium, dan mekanisme pembagian manfaat. Bahkan jika tidak ada senyawa yang mencapai

klirik, keluaran tersebut tetap memperkuat ilmu dan konservasi Indonesia. Ini adalah perbedaan penting antara bioprospeksi sebagai perjudian molekuler dan bioprospeksi sebagai pembangunan kapasitas nasional.

16. Pengambilan Sampel, Autentikasi, dan Ketertelusuran

Pengambilan sampel adalah titik tempat kualitas ilmiah dan etika konservasi bertemu. Desain yang baik memperoleh informasi maksimum dari biomassa minimum. Sebelum ke lapangan, peneliti harus menetapkan hipotesis, variabel, jumlah populasi, jumlah individu, jenis jaringan, massa, musim, dan rencana analisis. Survei pendahuluan dapat menentukan apakah bahan tersedia tanpa membahayakan individu. Jika populasi sangat kecil, metode non-destruktif dan sampling oportunistik dari ranting gugur atau pemangkasan konservasi lebih tepat.

Unit biologis harus dibedakan dari unit teknis. Lima tabung dari daun satu pohon bukan lima replikasi biologis. Variasi antarindividu, antarjaringan, musim, umur daun, dan habitat perlu dipisahkan. Untuk membandingkan chemotype, peneliti dapat menggunakan desain bertingkat: populasi sebagai strata, individu sebagai unit biologis, dan pengukuran ulang sebagai replikasi teknis. Metadata lingkungan memungkinkan analisis apakah perbedaan berasal dari genotipe atau kondisi tumbuh.

Jumlah bahan harus dihitung berdasarkan metode. Instrumen modern dapat menganalisis miligram ekstrak; tidak ada alasan mengambil kilogram bahan untuk studi eksplorasi jika tidak diperlukan. Aliquot referensi perlu disimpan untuk verifikasi, tetapi volume arsip harus proporsional. Prosedur operasi baku dapat menetapkan bagian maksimal tajuk yang dipangkas, interval panen, ukuran cabang, dan tanda penghentian bila tanaman menunjukkan stres.

Autentikasi dimulai di lapangan dan berakhir di basis data. Ahli botani membuat determinasi awal dan mengumpulkan voucher yang cukup. Jika struktur reproduksi tidak tersedia, dokumentasi fotografi dan bahan tambahan dapat diperlukan. Voucher diberi label permanen dan ditempatkan di herbarium. Duplikat dapat disimpan di institusi mitra sesuai izin. Nama ilmiah harus disertai author citation pada dokumentasi formal serta status accepted name atau sinonim menurut sumber taksonomi yang digunakan.

DNA barcoding membantu, tetapi bukan mesin penentu nama yang berdiri sendiri. Basis referensi dapat mengandung salah identifikasi, dan beberapa spesies *Taxus* mempunyai perbedaan penanda standar yang kecil. Kombinasi wilayah plastid, penanda nuklir, genom organel, atau data genom skala luas mungkin diperlukan untuk pertanyaan tertentu. Hasil sekuensing harus dikaitkan dengan voucher, quality score, primer, dan pipeline. Penanda identifikasi juga dapat dikembangkan untuk mendeteksi pemalsuan bahan baku.

Indriani et al. (2025) melaporkan genom kloroplas *T. sumatrana* sepanjang 129.227 pasangan basa, tanpa wilayah inverted repeat khas yang umum pada banyak plastom, serta menyediakan akses GenBank. Sumber daya ini mendukung pengembangan penanda dan analisis filogenetik. Namun, studi tersebut menggunakan satu spesimen, sehingga variasi antarpopulasi masih perlu dipetakan. Genom kloroplas memberikan satu garis pewarisan dan harus dilengkapi penanda nuklir untuk memahami aliran gen secara lebih utuh.

Rantai penguasaan atau chain of custody mencatat siapa menerima bahan, kapan, berapa jumlahnya, dan tindakan apa yang dilakukan. Wadah harus tahan pelarut atau pembekuan dan menggunakan label yang tetap terbaca. Sistem barcode mengurangi kesalahan transkripsi, tetapi audit manual tetap diperlukan. Timbangan masuk dan keluar membantu mendeteksi kehilangan atau penggunaan di luar rencana.

Pra-analitik sering menjadi sumber variasi terbesar. Waktu dari pemotongan hingga pengeringan, suhu transportasi, kelembapan, metode pengeringan, ukuran partikel, dan penyimpanan dapat mengubah metabolit. Sampel untuk RNA membutuhkan stabilisasi berbeda dari sampel metabolomik. Sampel mikrobiom harus mencegah kontaminasi permukaan dan silang. Karena itu, satu ranting tidak boleh diperlakukan seragam untuk semua tujuan; jaringan perlu dibagi dengan protokol yang telah ditetapkan.

Kontrol kualitas bahan tumbuhan meliputi kadar air, bahan asing, identitas mikroskopis, residu pestisida jika relevan, logam, mikroba, mikotoksin, dan profil kimia. Untuk penelitian, spesifikasi dapat berkembang; untuk produksi, spesifikasi harus divalidasi dan terikat pada intended use. Bahan dari kebun konservasi juga tidak otomatis seragam karena umur, naungan, pemupukan, dan panen memengaruhi komposisi.

Ketertelusuran digital perlu menggunakan prinsip FAIR—findable, accessible, interoperable, dan reusable—tanpa membuka informasi sensitif secara sembarangan. Data lokasi spesies dilindungi dapat digeneralisasi bagi publik, sementara koordinat rinci disimpan dengan akses bertingkat. Rekaman izin, persetujuan, dan syarat pembagian manfaat tidak boleh dipisahkan dari dataset. Ketika data diunggah ke repositori internasional, metadata akses sumber daya genetik harus tetap menyertainya.

Kualitas sampel menentukan batas kualitas seluruh penelitian. Spektrometer resolusi tinggi tidak dapat memperbaiki bahan yang salah nama. Statistik canggih tidak dapat memulihkan metadata yang tidak dicatat. Oleh sebab itu, investasi pada tim lapangan, voucher, logistik dingin, label, dan basis data adalah investasi pada validitas, bukan biaya administratif.

17. Ekstraksi, Fraksinasi, dan Kendali Mutu Kimia

Ekstraksi mengubah jaringan kompleks menjadi campuran yang dapat dianalisis, tetapi pilihan metode juga memilih molekul apa yang terlihat. Pelarut nonpolar mengekstrak lipid dan diterpen tertentu; pelarut

menengah menarik banyak taxane; pelarut polar menarik gula, asam organik, dan senyawa fenolik. Tidak ada ekstrak yang mewakili seluruh kimia tanaman. Karena itu, metode harus sesuai tujuan dan dilaporkan cukup rinci untuk direplikasi.

Tahap awal mencakup pengeringan, penggilingan, homogenisasi, dan penentuan kadar air. Hasil ekstraksi perlu dinyatakan terhadap massa kering, bukan hanya volume. Suhu tinggi dapat mempercepat ekstraksi tetapi mengubah senyawa sensitif. Cahaya, oksigen, pH, dan waktu dapat menyebabkan degradasi atau isomerisasi. Recovery dari senyawa standar dan sampel yang diperkaya membantu mengukur kehilangan.

Untuk pemetaan taxane, laboratorium dapat menggabungkan ekstraksi bertahap dengan analisis kromatografi cair–spektrometri massa. Internal standard memperbaiki variasi injeksi dan preparasi. Blank pelarut, blank prosedur, pooled quality-control sample, dan urutan injeksi yang diacak membantu mendeteksi carryover serta drift. Identitas paclitaxel atau marker lain tidak boleh ditentukan hanya dari satu puncak massa; waktu retensi, pola fragmentasi, isotop, dan perbandingan dengan standar diperlukan.

Kuantifikasi memerlukan metode tervalidasi. Parameter penting meliputi selectivity, linearity, accuracy, precision, limit of detection, limit of quantification, recovery, matrix effect, stabilitas, dan robustness. Standard curve harus mencakup rentang sampel. Nilai di bawah limit kuantifikasi tidak boleh dilaporkan sebagai angka presisi. Bila standar taxane langka tidak tersedia, semi-kuantifikasi terhadap analog dapat digunakan dengan penjelasan keterbatasan.

Fraksinasi terpandu bioassay memisahkan ekstrak berdasarkan sifat kimia, menguji fraksi, lalu memisahkan fraksi aktif berulang kali. Metode ini berhasil dalam sejarah natural products, tetapi dapat kehilangan aktivitas sinergis atau mengonsentrasikan interferen. Aktivitas harus dilacak bersama massa dan profil kimia. Neraca massa mencegah fraksi “aktif” yang sebenarnya berasal dari konsentrasi berbeda. Recombination experiment dapat menilai apakah fraksi bekerja bersama.

Dereplikasi harus dilakukan sedini mungkin agar laboratorium tidak mengisolasi kembali senyawa yang telah dikenal tanpa tujuan. Spektrum MS/MS, NMR, UV, dan waktu retensi dapat dibandingkan dengan pustaka. Molecular networking mengelompokkan spektrum serupa dan menunjukkan keluarga molekul, sedangkan in silico fragmentation menyarankan formula atau struktur. Akan tetapi, anotasi komputasional mempunyai tingkat kepercayaan; nama struktur tidak boleh dipastikan tanpa bukti yang sesuai.

Shen et al. (2002, 2005, 2008) melaporkan berbagai taxane dari bahan yang diidentifikasi sebagai *T. sumatrana*, menunjukkan keluasan scaffold kimia genus ini. Temuan tersebut membentuk peta awal, bukan daftar final untuk semua populasi Indonesia. Perbedaan asal, jaringan, dan konsep taksonomi harus

diperhatikan. Studi baru sebaiknya menanyakan apakah suatu senyawa benar-benar baru, variasi chemotype, atau artefak proses.

Struktur baru umumnya memerlukan NMR satu dan dua dimensi, high-resolution mass spectrometry, serta bila relevan circular dichroism, derivatisasi, kristalografi, atau sintesis pembandingan untuk stereokimia. Kemurnian perlu ditentukan dengan lebih dari satu cara karena puncak tunggal pada satu sistem kromatografi dapat menyembunyikan impurity. Bahan untuk uji biologis harus mempunyai certificate of analysis internal.

Kendali mutu juga mencakup taxine dan senyawa toksik. Fokus tunggal pada paclitaxel dapat mengabaikan komponen berisiko. Profil multi-analyte lebih berguna untuk ekstrak atau fraksi. Jika daun dikembangkan sebagai sumber precursor, spesifikasi harus menetapkan rentang marker, batas impurity, kadar air, dan identitas. Batch yang gagal tidak boleh dicampur untuk “meratakan” hasil tanpa investigasi.

Green chemistry perlu masuk ke desain proses. Banyak metode natural products menggunakan solvent organik dalam jumlah besar. Laboratorium dapat mengurangi rasio pelarut, menggunakan ekstraksi berulang yang efisien, mendaur ulang solvent, memilih pelarut yang lebih aman, dan mengolah limbah. Pengurangan dampak tidak boleh mengorbankan keselamatan atau mutu, tetapi menjadi kriteria optimasi bersama yield dan biaya.

Bank ekstrak yang dikelola baik merupakan infrastruktur strategis. Setiap vial memiliki identitas, konsentrasi, solvent, tanggal, siklus freeze–thaw, dan lokasi. Aliquot kecil mengurangi pencairan berulang. Data kimia dan biologis ditautkan pada vial. Akses mengikuti perjanjian. Dengan cara ini, satu pengambilan yang sah dapat mendukung banyak penelitian tanpa pengambilan ulang dari alam.

Tujuan kendali mutu bukan menghasilkan kromatogram yang indah, melainkan memastikan bahwa objek biologis yang diuji diketahui dan konsisten. Hanya dengan dasar tersebut hubungan antara genotipe, lingkungan, komposisi, dan aktivitas dapat diuji secara kausal.

18. Metabolomik, Dereplikasi, dan Ilmu Data

Metabolomik memungkinkan peneliti melihat ratusan hingga ribuan fitur kimia secara bersamaan. Dalam konteks *T. sumatrana*, teknologi ini dapat membandingkan populasi, jaringan, musim, umur, perlakuan elicitor, kultur, dan endofit. Hasilnya bukan langsung daftar senyawa pasti, melainkan matriks fitur dengan massa, waktu retensi, intensitas, dan spektrum. Nilai ilmiahnya bergantung pada desain, kualitas data, anotasi, dan validasi.

Metabolomik untargeted cocok untuk penemuan pola, sedangkan targeted analysis cocok untuk kuantifikasi senyawa tertentu. Keduanya saling melengkapi. Untargeted profiling dapat menemukan fitur yang membedakan chemotype; targeted assay kemudian mengukur paclitaxel, baccatin, atau marker lain

secara akurat. Lipidomik, metabolit polar, dan taxane mungkin membutuhkan metode kromatografi dan ionisasi berbeda.

Batch effect merupakan ancaman utama. Sampel dari populasi A tidak boleh seluruhnya diinjeksi sebelum populasi B karena drift instrumen dapat tampak sebagai perbedaan biologis. Randomisasi, pooled QC, blank, dan standard mixture diperlukan. Feature filtering, peak alignment, normalization, imputation, dan transformasi harus dicatat. Data mentah perlu disimpan agar pipeline dapat diaudit.

Analisis multivariat seperti principal component analysis berguna untuk eksplorasi, bukan bukti final. Pemisahan kelompok pada grafik dapat berasal dari outlier, batch, atau confounder. Model supervised berisiko overfitting ketika jumlah fitur jauh melebihi sampel. Cross-validation harus memisahkan unit biologis yang benar; replikasi teknis dari individu yang sama tidak boleh terbagi antara train dan test. External validation pada koleksi baru jauh lebih meyakinkan.

Integrasi metabolomik dengan genomik dan transkriptomik dapat menghubungkan alel atau ekspresi gen dengan metabolit. Co-expression network membantu menemukan enzim kandidat di jalur biosintesis. Genome-wide association memerlukan sampel dan struktur populasi yang memadai. Korelasi bukan bukti fungsi; gen kandidat perlu diuji melalui ekspresi heterolog, silencing, editing, atau enzyme assay.

Perkembangan genom *Taxus* telah mempercepat pemetaan jalur paclitaxel. Studi genom dan biokimia terbaru menemukan serta memvalidasi sejumlah langkah yang sebelumnya tidak diketahui, termasuk transformasi struktur kompleks dan pembentukan oxetane (Xiong et al., 2021; Liu et al., 2024; Jiang et al., 2024; Li et al., 2024; McClune et al., 2025). Penelitian pada populasi Indonesia dapat menilai apakah terdapat varian enzim dengan selectivity, stabilitas, atau pola metabolit berbeda.

Artificial intelligence dapat membantu memprediksi formula, spektrum, target, toksisitas, dan prioritas fraksi. Namun, model hanya sebaik data latihnya. Natural products kompleks sering kurang terwakili, stereokimia sulit, dan label dapat salah. Model harus menyediakan uncertainty, domain of applicability, dan perbandingan dengan baseline sederhana. Prediksi tidak boleh menggantikan isolasi, penentuan struktur, atau uji biologis.

Molecular networking, sebagaimana dikembangkan dalam komunitas Global Natural Products Social Molecular Networking, memungkinkan spektrum serupa dipetakan sebagai jaringan dan dibandingkan dengan pustaka komunitas (Nothias et al., 2018). Metode ini efektif untuk memilih node yang unik atau keluarga taxane, tetapi kemiripan spektrum tidak menjamin kerangka yang sama. Tingkat anotasi harus dilaporkan dengan istilah yang konsisten: struktur terkonfirmasi standar, probable structure, kelas senyawa, atau fitur tidak dikenal.

Data spektral dari Indonesia dapat menjadi aset berdaulat sekaligus kontribusi global. Sebelum publikasi terbuka, lembaga perlu memastikan izin, syarat akses, dan potensi kekayaan intelektual. Setelah itu,

metadata dan spektrum yang dapat dibagikan meningkatkan reproduktibilitas. Embargo yang terukur mungkin diperlukan, tetapi penutupan tanpa batas menghambat ilmu dan duplikasi.

Ferdian et al. (2026) menggabungkan penilaian toksisitas akut dan profiling metabolomik daun, menunjukkan model riset yang mempertemukan pertanyaan keberlanjutan dan keselamatan. Nilai pendekatan tersebut terletak pada kemampuan membandingkan sinyal kimia dengan outcome biologis. Studi lanjutan perlu menilai variasi batch, paparan berulang, marker toksik spesifik, dan hubungan dosis–paparan.

Ilmu data juga harus mendukung konservasi. Model dapat menggabungkan data demografi, iklim, topografi, genom, dan metabolit untuk memprioritaskan populasi. Namun, tujuan optimasi harus jelas. Memilih hanya pohon dengan kadar paclitaxel tinggi dapat mengurangi keragaman dan mengabaikan nilai ekologis. Model multiobjektif lebih tepat: memaksimalkan representasi genetik, ketahanan iklim, keselamatan panen, dan nilai penelitian.

Prinsip terakhir adalah keterjelasan provenance komputasional. Setiap hasil harus dapat ditelusuri ke versi data, kode, software, parameter, dan keputusan filtering. Notebook atau pipeline terversi mengurangi kesalahan. Dataset yang diperbarui tidak boleh diam-diam mengubah kesimpulan lama. Dengan disiplin ini, kecerdasan buatan dan omics menjadi alat untuk memperkuat penalaran, bukan lapisan kompleksitas yang menutupi kelemahan desain.

19. Screening Antikanker dan Validasi Mekanisme

Screening antikanker sering dimulai dari pengukuran viabilitas sel, tetapi program yang kuat membangun rangkaian assay berdasarkan pertanyaan biologis. Assay awal harus cukup sensitif, stabil, murah, dan memiliki rentang dinamis. Nilai Z-prime, variasi antarplate, kontrol positif, serta batas hit perlu ditetapkan. Sampel berwarna, fluorescent, atau beragregasi memerlukan counter-screen karena dapat mengganggu pembacaan.

Panel sel harus relevan dengan hipotesis. Menguji banyak lini tanpa rationale menghasilkan tabel luas tetapi tidak menjelaskan selectivity. Panel dapat dipilih berdasarkan jaringan kanker, status mutasi, ekspresi target, sensitivitas taxane, dan mekanisme resistensi. Sel nonmalignan yang relevan memberi estimasi therapeutic window awal. Semua lini harus diautentikasi dan bebas mycoplasma.

Assay viabilitas mengukur outcome gabungan dan tidak otomatis membedakan cytostatic dari cytotoxic. Cell counting, clonogenic survival, apoptosis, cell-cycle profiling, mitotic arrest, dan live-cell imaging memberikan informasi tambahan. Untuk taxane, perubahan dinamika mikrotubulus, spindle, dan mitosis harus diuji secara langsung bila mekanisme tersebut diklaim. Binding assay atau target engagement memperkuat hubungan.

Paclitaxel menstabilkan mikrotubulus dan mengubah dinamika yang diperlukan untuk pembelahan sel, suatu mekanisme yang dibangun dari penelitian klasik dan terus diperinci (Schiff et al., 1979; Schiff & Horwitz, 1980; Jordan & Wilson, 2004; Weaver, 2014). Kandidat taxane baru dapat mempunyai afinitas, distribusi, atau interaksi berbeda. Kemiripan struktur tidak cukup untuk menyatakan mekanisme identik.

Validasi mekanisme menggunakan triangulasi. Jika kandidat bekerja melalui target X, perubahan target secara genetik seharusnya mengubah respons; biomarker downstream seharusnya bergerak sesuai waktu dan dosis; senyawa pembanding seharusnya menghasilkan pola yang dapat dibandingkan; dan target engagement harus terjadi pada konsentrasi yang memberi efek. Rescue experiment sangat kuat, meskipun tidak selalu mudah pada natural products.

Omics setelah perlakuan dapat menghasilkan hipotesis mekanisme, tetapi perubahan ekspresi ribuan gen sering mencerminkan stres umum atau kematian. Time point awal dan konsentrasi sublethal lebih informatif untuk peristiwa primer. Connectivity mapping dapat membandingkan signature dengan obat dikenal, sedangkan phosphoproteomics dapat menunjukkan jalur cepat. Temuan perlu dikonfirmasi dengan assay terarah.

Resistensi harus dipelajari sejak tahap menengah. Ekspresi efflux transporter, perubahan tubulin, ketidakstabilan kromosom, apoptosis yang terganggu, dan mikroenvironment dapat mengurangi respons taxane. Isogenic pair atau sel yang dibuat resisten membantu menemukan pola, tetapi resistensi laboratorium mungkin berbeda dari tumor pasien. Organoid dan model patient-derived dapat menambah relevansi.

Kombinasi obat tidak boleh ditentukan dari satu matriks warna. Synergy bergantung pada model referensi seperti Bliss, Loewe, atau Highest Single Agent, jadwal, rasio, dan endpoint. Kombinasi yang tampak sinergis in vitro dapat tidak tercapai secara farmakokinetik. Kandidat sebaiknya diuji pada exposure yang realistis dan dibandingkan dengan standard of care.

Kontaminan sangat berbahaya dalam bioassay. Endotoksin dapat mengaktifkan respons imun, detergent dapat merusak membran, dan logam dapat menimbulkan oksidasi. LC–MS tidak selalu mendeteksi semua pengganggu. Re-isolasi dari batch independen, sintesis atau pembelian pembanding, dan pengujian kemurnian merupakan langkah penting sebelum klaim.

Reproducibility memerlukan pencatatan passage number, medium, serum lot, kepadatan, waktu, plate, suhu, dan software analisis. Kurva dosis lengkap lebih informatif daripada satu konsentrasi. Confidence interval dan ukuran efek harus disajikan, bukan hanya p-value. Raw data dan image yang relevan perlu dipertahankan untuk audit.

Kandidat yang lolos tidak harus menjadi obat sitotoksik langsung. Senyawa dapat berfungsi sebagai chemical probe, adjuvant, inhibitor resistensi, atau scaffold semisintesis. Enzim dapat menjadi biokatalis.

Biomarker chemotype dapat membantu produksi. Portofolio yang mengakui berbagai bentuk nilai akan mengurangi tekanan untuk membuat klaim terapi prematur.

Secara keseluruhan, screening adalah proses eliminasi hipotesis yang lemah. Tujuannya bukan mengumpulkan sebanyak mungkin “aktivitas,” melainkan menemukan hubungan yang reproducible antara molekul terdefinisi, target atau proses biologis, exposure, selectivity, dan outcome yang relevan.

20. Praklinis, Farmakokinetik, dan Jalur Translasi

Translasi dimulai ketika kandidat diperlakukan sebagai produk yang mungkin diberikan kepada manusia, bukan sekadar molekul aktif. Target product profile menyatakan indikasi, populasi pasien, cara pemberian, frekuensi, manfaat yang diharapkan, batas toksisitas, stabilitas, dan biaya. Profil ini memandu eksperimen. Kandidat oral memerlukan permeabilitas dan stabilitas yang berbeda dari infus; terapi tumor otak memerlukan distribusi khusus.

ADME mencakup absorption, distribution, metabolism, dan excretion. Solubility, lipophilicity, protein binding, permeability, microsomal stability, metabolite identification, transporter interaction, dan cytochrome P450 inhibition diperiksa bertahap. Senyawa sangat aktif tetapi tidak larut atau cepat dimetabolisme dapat gagal mencapai tumor. Prodrug, formulasi, atau modifikasi struktur mungkin membantu, tetapi menambah kompleksitas.

Hubungan pharmacokinetic–pharmacodynamic menjawab apakah exposure di plasma dan jaringan cukup untuk memengaruhi target. Konsentrasi total tidak selalu sama dengan fraksi bebas. Tumor dapat menerima exposure berbeda dari darah. Biomarker target engagement, mitotic arrest, atau kerusakan jaringan dapat dikaitkan dengan waktu. Data ini menentukan jadwal dan dosis untuk studi efikasi.

Toksikologi berkembang dari hazard identification menuju characterization. Assay genotoksitas, safety pharmacology kardiovaskular, respirasi dan saraf, toksisitas dosis berulang, serta patologi organ dipilih sesuai tahap dan kelas molekul. Untuk taxane, sumsum tulang, saraf perifer, dan reaksi formulasi menjadi perhatian. Untuk ekstrak, komposisi batch dan impurity memperluas ketidakpastian.

Animal model dipilih karena kemampuan menjawab pertanyaan, bukan karena kebiasaan. Xenograft subkutan mudah diukur tetapi tidak meniru semua aspek organ asal. Orthotopic model memberi lingkungan lebih relevan. Model imunokompeten diperlukan jika respons imun penting. Patient-derived xenograft mempertahankan sebagian heterogenitas, tetapi mahal dan menggunakan hewan immunodeficient. Organoid dapat mengurangi dan memprioritaskan penggunaan hewan.

Prinsip 3R—replacement, reduction, refinement—harus diterapkan. Power calculation, randomisasi, blinding, kriteria eksklusi, dan endpoint humane meningkatkan etika serta kualitas. Studi kecil tanpa exposure yang memadai tidak informatif. Hasil negatif perlu dilaporkan untuk mencegah pengulangan.

Formulasi adalah bagian obat, bukan wadah netral. Paclitaxel historis menunjukkan bagaimana kelarutan mendorong penggunaan vehicle yang berkontribusi pada reaksi. Kandidat baru harus dinilai bersama excipient. Nanopartikel dapat mengubah distribusi, tetapi tidak otomatis meningkatkan efikasi. Ukuran, muatan, polydispersity, release, sterilitas, endotoksin, dan stabilitas harus dikendalikan.

Chemistry, manufacturing, and controls berkembang paralel. Identitas, route synthesis atau proses isolasi, impurity, residual solvent, polymorph, stability-indicating method, dan spesifikasi ditetapkan. Perubahan skala dapat mengubah profile impurity. Jika sumber biologis digunakan, variasi kultur dan bahan awal harus dikendalikan. Good Manufacturing Practice diperlukan untuk bahan uji klinis.

Interaksi awal dengan otoritas regulasi dapat mencegah eksperimen yang tidak berguna. Jalur pengembangan untuk new chemical entity berbeda dari botanical drug, biosimilar, atau bahan baku intermediate. Klaim menentukan tingkat bukti. Indonesia dapat membangun kemampuan regulatori sains agar inovasi lokal tidak terhenti pada transisi laboratorium–industri.

Uji klinis tahap awal terutama menilai keselamatan, tolerabilitas, pharmacokinetic, dan dosis, meskipun desain onkologi dapat mencari sinyal aktivitas. Pasien kanker bukan pengganti hewan untuk kandidat yang belum dikarakterisasi. Informed consent harus menjelaskan ketidakpastian. Biomarker dan desain adaptif dapat meningkatkan informasi, tetapi tidak menghilangkan kebutuhan kendali mutu.

Keputusan go/no-go harus mempertimbangkan keunggulan klinis. Jika kandidat tidak lebih efektif, tidak lebih aman, tidak mengatasi resistensi, dan tidak lebih mudah diproduksi daripada taxane yang ada, pengembangan penuh mungkin tidak rasional. Kandidat tetap dapat menjadi intermediate atau probe. Penghentian dini yang berdasarkan data menghemat sumber daya dan melindungi peserta.

Jalur translasi dari *T. sumatrana* paling realistis mungkin berbeda untuk tiap keluaran. Paclitaxel terisolasi tidak perlu “ditemukan kembali” sebagai obat baru, tetapi metode produksi atau precursor dapat dikembangkan. Taxane unik dapat menjadi lead. Enzim dapat memperbaiki semisintesis. Ekstrak terstandar memerlukan program keselamatan dan efikasi tersendiri. Setiap jalur mempunyai bukti, biaya, dan waktu yang berbeda.

21. Pasokan Berkelanjutan: Daun, Budidaya, dan Semisintesis

Krisis pasokan awal paclitaxel menunjukkan bahwa ketergantungan pada kulit pohon liar tidak dapat dipertahankan. Satu pohon dewasa memerlukan waktu lama untuk tumbuh, dan pengelupasan kulit dapat mematikan. Industri kemudian mengembangkan semisintesis dari precursor taxane yang diperoleh dari daun atau ranting spesies *Taxus* budidaya, serta produksi melalui kultur sel tumbuhan. Pelajaran utamanya adalah bahwa inovasi proses sama pentingnya dengan penemuan molekul.

Untuk Indonesia, daun dan pucuk dari koleksi budidaya lebih masuk akal daripada kulit liar karena jaringan tersebut dapat tumbuh kembali. Namun, “terbarukan” bukan berarti tanpa batas. Defoliasi mengurangi fotosintesis, mengubah pertumbuhan dan pertahanan, serta dapat meningkatkan penyakit. Uji panen harus membandingkan intensitas, bagian tajuk, musim, dan interval pemulihan. Indikator mencakup pertumbuhan tunas, luas daun, cadangan karbon, mortalitas, reproduksi, dan kadar metabolit.

Budidaya memisahkan produksi dari populasi alami dan memungkinkan pengelolaan. Kebun sumber perlu menggunakan bahan yang sah, mewakili variasi, dan didokumentasikan sebagai klon atau keturunan. Blok produksi dan blok konservasi sebaiknya dibedakan. Blok konservasi memaksimalkan representasi; blok produksi dapat memilih genotipe dan praktik dengan hasil biomassa atau precursor baik. Pencampuran tanpa pencatatan dapat mengikis tujuan konservasi.

Site matching penting. Genotipe pegunungan mungkin tidak cocok untuk dataran rendah panas. Percobaan common garden di beberapa ketinggian dapat memisahkan efek genetik dan lingkungan. Naungan, media, air, nutrisi, jarak tanam, dan pemangkasan memengaruhi biomassa dan metabolit. Sistem agroforestri di zona yang sesuai dapat memberi naungan dan pendapatan tambahan, tetapi risiko invasi, penyakit, dan aliran bahan harus dinilai.

Produktivitas harus dihitung sebagai yield senyawa per luas per waktu, bukan kadar per gram semata. Genotipe dengan kadar sedikit lebih rendah tetapi pertumbuhan cepat dan tahan panen dapat lebih produktif. Biaya pengeringan, transportasi, ekstraksi, dan pemulihan juga masuk. Life-cycle assessment dapat membandingkan jejak energi, solvent, air, dan emisi antarproses.

Semisintesis memanfaatkan precursor alami dan mengubahnya melalui langkah kimia atau enzimatis menjadi paclitaxel atau analog. Strategi ini mengurangi kebutuhan pada struktur kompleks dari sintesis total, meskipun tetap membutuhkan bahan awal dan kontrol impurity. Enzim baru dapat meningkatkan selectivity serta menurunkan kondisi keras. Penemuan enzim biosintesis *Taxus* terbaru membuka peluang biokatalisis dan rekayasa jalur (Jiang et al., 2024; Li et al., 2024; McClune et al., 2025).

Standardisasi bahan daun dimulai sebelum panen. Identitas genotipe, umur, perlakuan, cuaca, dan waktu panen dicatat. Setelah panen, bahan harus distabilkan cepat. Kadar air dan ukuran partikel memengaruhi ekstraksi. Kontrak dengan petani atau pengelola kebun perlu menetapkan mutu, harga, dan larangan pencampuran bahan liar.

Traceability dapat menggunakan batch record dan pemeriksaan isotop, DNA, atau chemical fingerprint untuk menilai asal. Sertifikasi independen dapat menambah kepercayaan, tetapi tidak menggantikan audit. Insentif ekonomi harus membuat budidaya legal lebih menarik daripada pengambilan liar. Penegakan tanpa pasar yang adil mendorong perdagangan tersembunyi.

Residu setelah ekstraksi masih mengandung bahan organik dan mungkin toksik. Pemanfaatan sebagai kompos atau energi harus didahului penilaian. Solvent harus dipulihkan. Air limbah perlu diolah. Konsep circular bioeconomy tidak boleh menjadi alasan memindahkan racun ke produk samping.

Cadangan pasokan perlu beragam. Kebun daun dapat memberi precursor; kultur sel memberi produksi dalam fasilitas; semisintesis dan sintesis menyediakan fleksibilitas; biologi sintetis dapat menambah sumber baru. Ketergantungan pada satu genotipe, satu lokasi, atau satu teknologi meningkatkan risiko penyakit, iklim, dan gangguan pasar.

Nilai tambah sebaiknya dipertahankan di Indonesia melalui pembibitan, analisis, ekstraksi berkualitas, pengembangan biokatalis, formulasi, dan manufaktur. Mengekspor daun kering memberi nilai rendah dan risiko kebocoran bahan. Investasi pada kapasitas proses mengubah sumber daya hayati menjadi pengetahuan dan pekerjaan berketerampilan.

Pasokan berkelanjutan akhirnya harus memperkuat konservasi. Sebagian pendapatan dapat dialokasikan untuk patroli, monitoring, kebun plasma nutfah, dan masyarakat penjaga habitat. Jika produksi tumbuh sementara populasi liar memburuk, model tersebut belum berhasil. Keberhasilan diukur bersama: kilogram produk yang sah dan populasi yang lebih aman.

22. Kultur Sel Tumbuhan dan Optimasi Bioproses

Kultur sel tumbuhan menawarkan produksi metabolit dalam lingkungan terkendali tanpa memanen pohon berulang kali. Sel atau jaringan *Taxus* dapat ditumbuhkan sebagai callus, suspensi, atau sistem lain, lalu distimulasi untuk menghasilkan taxane. Teknologi ini telah menjadi salah satu jalur komersial paclitaxel. Keunggulannya mencakup kemandirian musim, kontrol fasilitas, traceability, dan peluang intensifikasi. Tantangannya adalah pertumbuhan lambat, variasi lini, shear sensitivity, transfer massa, dan regulasi metabolit kompleks.

Program dimulai dari explant yang sah dan terautentikasi. Jaringan disterilisasi, diinduksi menjadi callus, lalu dipilih untuk pertumbuhan dan produksi. Kontaminasi bakteri, jamur, dan mycoplasma-like organism harus dipantau. Setiap lini memiliki sejarah passage, media, dan genotipe. Cryopreservation master cell bank membantu mencegah genetic drift dan kehilangan performa.

Seleksi lini tidak boleh hanya berdasarkan kadar pada satu flask. Stabilitas lintas passage, laju pertumbuhan, morphology, kebutuhan nutrisi, dan kemampuan skala juga penting. Lini high-producer yang rapuh mungkin kalah dari lini sedang yang stabil. Cell bank perlu dibagi menjadi master dan working bank, dengan pengujian identitas, kontaminasi, viability, dan profile metabolit.

Media mengandung sumber karbon, nitrogen, mineral, vitamin, dan plant growth regulator. Rasio auxin dan cytokinin memengaruhi pertumbuhan serta diferensiasi. Optimasi satu faktor pada satu waktu mudah

melewatkan interaksi; design of experiments dapat mengevaluasi kombinasi secara efisien. Namun, model statistik harus dikonfirmasi pada batch independen.

Elicitation meniru sinyal stres yang mengaktifkan metabolisme khusus. Methyl jasmonate sering digunakan pada kultur *Taxus* untuk meningkatkan jalur taxane. Precursor feeding, osmotic stress, cahaya, dan elicitor biotik juga dapat diuji. Elicitor dapat menghambat pertumbuhan, sehingga proses dua tahap sering masuk akal: fase biomass accumulation dan fase produksi. Waktu pemberian dan panen menentukan produktivitas.

Produk yang disekresikan ke medium lebih mudah dipanen daripada yang tertahan di sel. In situ adsorption menggunakan resin dapat mengurangi feedback inhibition atau degradasi dan mempermudah recovery. Permeabilization harus hati-hati karena dapat membunuh sel. Strategi fed-batch, perfusion, atau semi-continuous dinilai berdasarkan kestabilan dan biaya.

Scale-up bukan sekadar memperbesar volume. Mixing, oxygen transfer, carbon dioxide, pH, temperature, foam, dan shear berubah dengan geometri reaktor. Sel tumbuhan lebih besar dan dapat membentuk agregat. Impeller serta aerasi perlu menyediakan transfer massa tanpa merusak sel. Sensor online membantu, tetapi biomass dan metabolit sering memerlukan sampling offline.

Ketchum et al. (1999), Tabata (2006), Howat et al. (2014), dan Mutanda et al. (2021) menunjukkan perkembangan kultur *Taxus* dan strategi peningkatan produksi. Literatur tersebut memberi prinsip, tetapi performa lini dari *T. sumatrana* Indonesia harus diuji sendiri. Transfer protokol antarspesies atau antarlini tidak selalu berhasil.

Process analytical technology dapat memantau gula, gas, biomass proxy, dan marker metabolit. Model soft-sensor memprediksi fase kultur dari data online. Data antarbatch kemudian digunakan untuk menentukan design space. Jika proses berpindah dari shake flask ke pilot dan manufaktur, critical process parameters serta critical quality attributes harus didefinisikan.

Downstream processing mencakup pemisahan sel, ekstraksi, pemurnian, kristalisasi atau formulasi, dan pengolahan limbah. Sering kali biaya downstream lebih besar daripada kultur. Optimasi produksi harus menghitung recovery keseluruhan dan purity, bukan titer saja. Penggunaan solvent, resin, dan energi masuk dalam techno-economic analysis.

Rekayasa metabolik pada kultur dapat meningkatkan precursor, mengurangi jalur kompetitif, atau mengekspresikan enzim pembatas. Namun, perubahan satu gen dapat memindahkan bottleneck. Multi-omics dan isotope tracing membantu menentukan flux. Transformasi juga menambah isu stabilitas, biosafety, dan regulasi.

Kultur sel tidak menghapus kebutuhan konservasi. Lini bergantung pada sumber genetik, dan keragaman liar menyimpan alel yang mungkin dibutuhkan kelak. Teknologi justru dapat mengurangi tekanan panen sambil memberi alasan untuk mempertahankan populasi. Royalty atau benefit-sharing dari lini dapat mendanai sumber asal, sesuai perjanjian.

Indonesia dapat membangun platform bertahap: bank kultur akademik, laboratorium optimasi, fasilitas pilot, lalu kemitraan GMP. Tahap awal menekankan kompetensi aseptik, analitik, dan reproducibility. Investasi besar hanya dilakukan setelah ada lini stabil, titer dan recovery yang realistis, serta rencana pasar. Dengan demikian, kultur sel menjadi pilihan produksi berbasis bukti, bukan jargon teknologi.

23. Biologi Sintetis, Rekayasa Enzim, dan Produksi Heterolog

Struktur paclitaxel sangat kompleks dan biosintesisnya melibatkan banyak transformasi oksidatif, acylation, pembentukan cincin, dan pemasangan side chain. Kompleksitas tersebut menjadikan jalur ini tantangan utama biologi sintetis. Tujuannya dapat berupa produksi molekul akhir, precursor, intermediate bernilai, atau enzim selektif untuk semisintesis. Sasaran terakhir sering lebih realistis pada tahap awal.

Ajikumar et al. (2010) memperlihatkan rekayasa modular jalur terpenoid dalam *Escherichia coli* untuk meningkatkan produksi taxadiene, intermediate awal. Sejak itu, yeast, bakteri, dan tanaman heterolog digunakan untuk langkah jalur. Masalah umum meliputi keseimbangan precursor, toksisitas, kebutuhan cofactor, ekspresi cytochrome P450 pada membran, dan transport intermediate.

Kemajuan genom dan biokimia telah mengisi beberapa “missing steps.” Xiong et al. (2021) menyediakan sumber daya genom untuk evolusi dan biosintesis taxane. Liu et al. (2024), Jiang et al. (2024), Li et al. (2024), dan McClune et al. (2025) melaporkan penemuan enzim serta rekonstruksi langkah penting, termasuk pembentukan struktur oksigenasi dan oxetane. Penemuan ini mengubah pertanyaan dari “gen apa yang mungkin terlibat?” menuju “bagaimana menggabungkan enzim secara efisien?”

Populasi *T. sumatrana* Indonesia dapat memiliki ortholog dengan kinetic atau product profile berbeda. Pencarian dimulai dari transkriptom jaringan, kondisi elicitation, co-expression, domain protein, dan korelasi metabolit. Kandidat diekspresikan secara heterolog, diberikan substrate, lalu product dianalisis. Negative result harus ditafsirkan hati-hati karena protein mungkin salah lipat, substrate salah, atau pasangan reductase tidak cocok.

Cytochrome P450 sering memerlukan membrane environment dan redox partner. Rekayasa N-terminal, pemilihan host, co-expression reductase, dan kontrol rasio dapat meningkatkan fungsi. Enzim acyltransferase dan glycosyltransferase memiliki selectivity tersendiri. Protein engineering melalui

directed evolution atau machine learning dapat meningkatkan stabilitas, aktivitas, dan kompatibilitas proses.

Metabolic flux perlu diseimbangkan. Overexpression awal jalur dapat menumpuk intermediate toksik, sedangkan enzim hilir menjadi bottleneck. Promoter, copy number, organelle targeting, dynamic regulation, dan compartmentalization membantu. Sensor metabolit dapat mengaktifkan jalur saat biomass cukup. Adaptive laboratory evolution mungkin meningkatkan toleransi host.

Cell-free system memberi alternatif untuk menguji kombinasi enzim tanpa kendala hidup. Reaksi enzimatik dapat mengubah precursor dalam kondisi terkendali dan memudahkan pemberian cofactor. Biokatalisis juga dapat digabung dengan sintesis kimia. Hybrid route sering lebih realistis daripada memaksa satu host menghasilkan produk akhir.

Keberhasilan harus dinilai dari titer, rate, yield, purity, stability, dan recovery. Laporan milligram per liter pada microplate tidak cukup untuk skala. Bahan baku, media, cofactor, inducer, dan downstream menentukan biaya. Techno-economic model dapat menunjukkan bottleneck yang paling bernilai diperbaiki.

Biosafety memerlukan penilaian host, gen, containment, dan limbah. Organisme rekayasa tidak boleh dilepas. Fasilitas menggunakan tingkat containment sesuai risiko. Sequence dan strain merupakan aset yang harus mengikuti izin sumber genetik serta material transfer agreement. Digital sequence information menimbulkan perdebatan internasional mengenai pembagian manfaat; program Indonesia perlu mencatat provenance urutan dan mengikuti perkembangan kebijakan.

Kekayaan intelektual dapat berada pada sekuens varian, penggunaan enzim, engineered variant, host, konstruksi, atau proses. Namun, patentability berbeda dari freedom to operate. Landscape analysis perlu dilakukan sebelum investasi. Strategi paten harus diseimbangkan dengan publikasi dan kepentingan publik. Pengetahuan dasar konservasi sebaiknya tidak dikunci tanpa alasan.

Pengembangan sumber daya manusia menjadi peluang besar. Proyek jalur taxane menyatukan genomik, bioinformatika, kimia protein, fermentation, analytical chemistry, dan process engineering. Konsorsium nasional dapat membagi fungsi dan menggunakan standard data. Reproduksi konstruksi antar-laboratorium meningkatkan kesiapan.

Biologi sintetis tidak membuat pohon tidak penting. Enzim yang direkayasa berasal dari sejarah evolusi dan variasi yang dijaga oleh populasi. Setiap keberhasilan heterolog seharusnya memperkuat argumen konservasi: hutan adalah perpustakaan fungsi biologis, sedangkan bioteknologi adalah cara membaca dan memanfaatkan fungsi dengan tekanan biomassa yang lebih kecil.

24. Endofit, Mikrobioma, dan Klaim Produksi Paclitaxel

Tumbuhan hidup bersama bakteri dan jamur pada permukaan, di jaringan, serta di rhizosphere. Mikroorganisme endofit dapat memengaruhi pertumbuhan, stres, pertahanan, dan metabolisme. Sejak laporan jamur endofit penghasil taxol, banyak penelitian mencari mikroba yang menghasilkan paclitaxel atau analog. Bidang ini menarik karena fermentasi mikroba berpotensi lebih cepat daripada kultur tumbuhan, tetapi juga penuh masalah reproduktibilitas.

Isolasi endofit dimulai dengan surface sterilization yang divalidasi. Kontrol imprint atau bilasan terakhir membantu memastikan mikroba bukan epifit. Jaringan, individu, lokasi, musim, media, dan kondisi inkubasi memengaruhi isolate. Identifikasi memerlukan morfologi dan sequence marker; whole-genome sequencing dapat meningkatkan resolusi. Kultur murni harus disimpan di koleksi resmi.

Klaim produksi paclitaxel perlu standar bukti tinggi. Immunoassay atau thin-layer chromatography dapat memberi screening awal tetapi rentan cross-reactivity. Konfirmasi memerlukan LC-MS/MS dengan standar autentik, waktu retensi, ion product, dan idealnya high-resolution data. NMR dapat diperlukan pada jumlah cukup. Blank media, blank extraction, dan carryover control wajib.

Kontaminasi dari jaringan tanaman menjadi risiko. Mikroba yang baru diisolasi mungkin membawa residu metabolit tanaman. Produksi harus bertahan setelah beberapa subculture dalam media terdefinisi tanpa jaringan. Isotope labeling dapat menunjukkan bahwa carbon dari media masuk ke produk. Deteksi gen jalur dan expression memberi dukungan, tetapi kemiripan gen tidak membuktikan jalur lengkap.

Masalah strain degeneration sering dilaporkan: produksi menurun setelah passage. Penyebab dapat berupa perubahan epigenetik, kehilangan plasmid, regulasi silent cluster, atau hasil awal yang berasal dari carryover. Cryopreservation, minimal passage, dan dokumentasi batch membantu. Elicitor, co-culture, epigenetic modifier, atau perubahan media dapat mengaktifkan biosynthetic gene cluster, tetapi juga menambah variabilitas.

Studi endofit sebaiknya tidak hanya mengejar paclitaxel. Mikroba dapat menghasilkan molekul lain, precursor, enzim, atau elicitor yang lebih berguna. Enzim mikroba dapat membantu transformasi regioselective. Mikrobioma juga dapat meningkatkan kesehatan tanaman budidaya atau perakaran bibit. Pertanyaan ekologi ini mungkin memberi manfaat konservasi lebih dekat.

Metagenomik dan amplicon sequencing memetakan komunitas, tetapi contamination control sangat penting pada low-biomass sample. DNA kit dan reagent mengandung background. Negative control dari lapangan hingga sequencing diperlukan. Relative abundance tidak sama dengan jumlah absolut. Fungsi prediksi dari marker 16S atau ITS bersifat hipotesis.

Metatranscriptomics, metabolomics, dan stable-isotope probing dapat menghubungkan komunitas dengan fungsi. Synthetic community dapat menguji interaksi. Namun, membawa mikroba dari populasi liar ke persemaian lain dapat menyebarkan patogen. Inoculant harus dinilai identitas, keamanan, host range, dan dampak ekologi.

Review tentang endofit penghasil paclitaxel menekankan potensi sekaligus kesulitan konsistensi (Véléz et al., 2022; Adhikari et al., 2023; Stadler & Kolarik, 2024). Program Indonesia harus menetapkan kriteria konfirmasi dan membuka hasil negatif. Klaim yang tidak dapat direplikasi menghabiskan sumber daya serta dapat mendorong pengambilan sampel berulang.

Kepemilikan dan akses mikroorganisme perlu jelas. Endofit yang berasal dari spesies dilindungi dan kawasan tertentu tetap terkait dengan sumber daya genetik serta izin. Deposisi strain, sequence, dan pertukaran harus mengikuti perjanjian. Potensi paten dan manfaat tidak boleh dipisahkan dari asal.

Pada sisi konservasi, microbiome banking dapat melengkapi bank benih dan jaringan. Aliquot tanah, akar, dan isolate disimpan dengan metadata. Tidak semua mikroba dapat dikultur, sehingga DNA dan sampel beku mempunyai nilai. Prosedur harus mencegah sampling berlebih pada akar pohon langka.

Bidang endofit paling produktif bila hipotesisnya luas tetapi buktinya ketat. Tujuannya bukan membuktikan bahwa setiap isolat menghasilkan paclitaxel, melainkan memahami komunitas dan menemukan fungsi yang reproducible, aman, serta dapat diproduksi. Dengan standar ini, mikrobioma menjadi cabang bioprospeksi yang kredibel.

25. Akses, Pembagian Keuntungan, Perizinan, dan Perdagangan

Sumber daya genetik bukan bahan bebas ambil. Di Indonesia, pengumpulan dari kawasan konservasi, jenis dilindungi, atau lahan dengan hak tertentu memerlukan kewenangan dan izin yang sesuai. *T. sumatrana* tercantum dalam daftar tumbuhan dan satwa yang dilindungi pada Peraturan Menteri Lingkungan Hidup dan Kehutanan Nomor P.106 Tahun 2018, yang mengubah daftar dalam P.20 Tahun 2018. Status ini menuntut kehati-hatian khusus dalam pengambilan, pemeliharaan, pengangkutan, dan pemanfaatan.

Indonesia meratifikasi Protokol Nagoya melalui Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2013. Prinsip akses dan pembagian keuntungan atau access and benefit-sharing menekankan prior informed consent, mutually agreed terms, serta pembagian manfaat dari pemanfaatan sumber daya genetik dan pengetahuan tradisional terkait. Implementasi praktis memerlukan identifikasi otoritas, penyedia, pemegang hak, tujuan, dan alur perubahan penggunaan.

Prior informed consent bukan tanda tangan setelah sampel diambil. Persetujuan harus diberikan sebelum akses, berdasarkan informasi yang dapat dipahami mengenai tujuan, risiko, mitra, kemungkinan

komersial, penyimpanan, transfer, sequence, publikasi, dan hak penarikan sesuai aturan. Untuk masyarakat adat atau lokal, proses perlu menghormati tata kelola dan representasi yang sah.

Mutually agreed terms menetapkan ruang penggunaan, durasi, kepemilikan bahan, transfer pihak ketiga, kerahasiaan, publikasi, kekayaan intelektual, pelaporan, penghentian, penyelesaian sengketa, dan pembagian manfaat. Istilah “penelitian nonkomersial” perlu disertai mekanisme jika tujuan berubah. Tanpa change-of-intent clause, penemuan bernilai dapat terjebak konflik.

Manfaat dapat berupa uang dan non-uang. Pembayaran awal, milestone, royalty, atau equity mungkin relevan pada komersialisasi. Pelatihan, peralatan, co-authorship yang layak, data kembali, pekerjaan, fasilitas persemaian, dukungan patroli, scholarship, akses teknologi, dan penguatan layanan masyarakat dapat memberi manfaat lebih awal. Paket harus dinegosiasikan, bukan diasumsikan.

Pengetahuan tradisional harus diperlakukan sebagai kontribusi, bukan petunjuk gratis. Sumber informasi dicatat dengan persetujuan dan sensitivitas. Tidak semua pengetahuan boleh dipublikasikan. Hak kolektif dan norma lokal mungkin berbeda dari kepemilikan individu. Benefit-sharing perlu mengakui penjaga pengetahuan dan habitat.

Konvensi Perdagangan Internasional Spesies Tumbuhan dan Satwa Liar atau CITES mencantumkan *Taxus* spp. dalam Appendix II dengan anotasi tertentu. Appendix II tidak selalu melarang perdagangan, tetapi mengharuskan kontrol agar perdagangan tidak mengancam kelangsungan jenis. Cakupan anotasi dan pengecualian harus diperiksa pada versi lampiran yang berlaku ketika transaksi dilakukan. Izin nasional tetap berlaku terpisah.

Ekspor sampel untuk penelitian melibatkan lebih dari pengiriman kurir. Jenis bahan, tujuan, negara, quarantine atau phytosanitary requirement, biosafety, CITES, perjanjian transfer, dan izin akses harus diperiksa. Label “sample without commercial value” tidak menghapus kewajiban. Sequence yang dihasilkan di luar negeri tetap harus dikaitkan dengan ketentuan asal.

Rantai pasok domestik juga perlu diawasi. Bukti budidaya, asal induk, catatan panen, pengangkutan, penjualan, dan pengolahan membedakan bahan legal dari hasil liar. Audit risiko dapat menggunakan keseimbangan massa: volume produk tidak boleh melebihi kapasitas kebun dan recovery proses yang masuk akal. Digital traceability membantu, tetapi verifikasi lapangan penting.

Digital sequence information menjadi isu kebijakan global karena nilai dapat diekstraksi dari urutan tanpa memindahkan biomassa. Meskipun detail mekanisme multilateral terus berkembang, praktik yang bertanggung jawab adalah mencatat negara dan lokasi asal, nomor izin, voucher, kondisi penggunaan, serta menghindari penghapusan provenance saat sequence dibagikan atau digunakan untuk rekayasa.

Kelompok hukum harus terlibat sejak proposal, bukan setelah penemuan. Checklist izin dapat memetakan access permit, collection permit, animal ethics, biosafety, material transfer, data, import/export, dan intellectual property. Dokumen disimpan bersama paspor sampel. Audit berkala memastikan turunan dan penggunaan baru masih dalam cakupan.

Kepatuhan memberi kepastian bagi mitra dan investor. Produk dengan provenance meragukan menghadapi risiko penarikan, sengketa, dan reputasi. Sebaliknya, kerangka yang transparan memperkuat posisi tawar Indonesia karena bahan, data, dan hak dikelola sebagai satu paket. Legalitas bukan beban di luar sains; ia menentukan apakah temuan dapat diterjemahkan secara sah.

26. Etika, Keadilan, Pengetahuan Lokal, dan Komunikasi Publik

Etika bioprospeksi melampaui kepatuhan formal. Izin yang sah tidak otomatis membuat distribusi risiko dan manfaat adil. Pohon serta masyarakat berada di lokasi, sedangkan data, paten, dan keuntungan dapat berpindah ke pusat penelitian atau perusahaan. Program perlu menanyakan siapa memikul biaya konservasi, siapa mengambil keputusan, siapa memperoleh kredit, dan siapa menikmati hasil.

Partisipasi bermakna dimulai ketika prioritas dirumuskan. Masyarakat sekitar habitat dapat mengidentifikasi lokasi, perubahan populasi, musim reproduksi, jalur ancaman, dan praktik pengelolaan. Mereka juga dapat membantu merancang pemantauan dan alternatif mata pencaharian. Konsultasi satu kali setelah desain selesai bukan co-creation.

Keadilan prosedural memerlukan informasi, waktu, bahasa yang sesuai, dan mekanisme keluhan. Perwakilan masyarakat harus legitimate dan tidak dipilih hanya karena mudah menyetujui. Perbedaan gender, usia, status ekonomi, serta kelompok pengguna hutan perlu dipertimbangkan. Manfaat kolektif jangan hanya melewati elite.

Keadilan distributif berarti manfaat proporsional dan dapat dirasakan. Pendapatan potensial obat mungkin muncul bertahun-tahun kemudian atau tidak pernah. Oleh karena itu, manfaat awal seperti pekerjaan survei, pembibitan, pelatihan, infrastruktur, dan dukungan konservasi penting. Royalti kontingen tetap dapat disepakati, tetapi bukan satu-satunya janji.

Keadilan pengakuan menghormati identitas, pengetahuan, dan peran penjaga habitat. Co-authorship mengikuti kontribusi ilmiah, sedangkan acknowledgement tidak menggantikan benefit-sharing. Data lokal perlu dikembalikan dalam bentuk yang berguna, misalnya peta risiko, modul sekolah, atau rekomendasi pengelolaan, bukan hanya artikel berbahasa teknis.

Etika penelitian kanker juga menuntut komunikasi yang tidak mengeksploitasi harapan pasien. Istilah “obat antikanker” sering dipahami sebagai terapi yang telah terbukti. Setiap publikasi dan berita harus membedakan ekstrak, molekul, assay sel, hewan, dan obat disetujui. Tidak boleh ada anjuran konsumsi

daun atau kulit. Kontak medis darurat dan pusat informasi racun perlu diketahui pengelola bila terjadi paparan, tanpa mempromosikan eksperimen mandiri.

Foto dan lokasi pohon dapat meningkatkan pendidikan sekaligus risiko perburuan. Data sensitif perlu dikelola. Publik dapat melihat peta generalisasi, sedangkan koordinat rinci hanya untuk petugas dan peneliti berwenang. Publikasi dapat menunda detail lokasi hingga perlindungan memadai. Keputusan harus transparan dan ditinjau berkala.

Open science memiliki nilai, tetapi tidak identik dengan membuka semua hal segera. Protocol dan data non-sensitif dapat dibagikan untuk reproduksi. Data sequence dan spektrum dibagikan sesuai izin dan strategi kekayaan intelektual. Pengetahuan tradisional rahasia tidak boleh diunggah hanya demi openness. Model “as open as possible, as closed as necessary” perlu diterapkan dengan alasan tertulis.

Konflik kepentingan harus diumumkan. Peneliti yang memegang paten, saham, atau kontrak perusahaan mungkin tetap melakukan penelitian, tetapi pembaca dan komite perlu mengetahui. Analisis keamanan sebaiknya memiliki independensi. Hasil negatif tidak boleh ditekan. Perjanjian sponsor tidak boleh memberi hak untuk menahan publikasi tanpa batas.

Bahasa juga membentuk etika. Istilah “mengeksploitasi” sumber daya dapat diganti dengan “memanfaatkan secara berkelanjutan,” tetapi perubahan kata saja tidak cukup. Istilah “discovery” kadang menghapus pengetahuan yang sudah dimiliki masyarakat. Penulisan harus mengakui konteks dan sumber kontribusi.

Pendidikan publik dapat menjelaskan paradoks yew: pohon mengandung molekul penting, tetapi tanaman mentah beracun dan tidak boleh dikonsumsi. Nilai obat justru menuntut perlindungan. Pesan sederhana ini dapat mencegah self-medication dan membangun dukungan. Museum, kebun raya, sekolah, dan media lokal dapat menjadi mitra.

Etika yang baik memperkuat kualitas penelitian karena meningkatkan kepercayaan, informasi lapangan, kontinuitas, dan legitimasi. Sebaliknya, program yang mengabaikan keadilan mungkin memperoleh sampel cepat tetapi kehilangan akses, reputasi, dan social license. Keberlanjutan sosial sama pentingnya dengan keberlanjutan biomassa.

27. Kekayaan Intelektual, Model Bisnis, dan Rantai Nilai

Sumber daya hayati baru menghasilkan manfaat ekonomi ketika masuk ke rantai nilai yang mampu menjaga mutu, hak, skala, dan pasar. Rantai tersebut dapat dimulai dari bibit, kebun, daun, ekstrak, precursor, enzim, strain, active pharmaceutical ingredient, formulasi, atau jasa analitik. Setiap titik memiliki risiko dan margin berbeda. Indonesia perlu memilih posisi yang membangun kemampuan, bukan hanya volume bahan mentah.

Paten dapat melindungi molekul baru, penggunaan baru yang memenuhi syarat, proses ekstraksi, engineered enzyme, komposisi, formulasi, atau metode produksi. Senyawa alami yang sudah dikenal mungkin tidak baru, tetapi proses atau analog dapat patentable. Keputusan harus didasarkan pada prior-art search dan nasihat profesional. Publikasi sebelum filing dapat menghancurkan novelty di banyak yurisdiksi.

Kerahasiaan sementara berguna selama verifikasi, tetapi secrecy permanen menghambat kolaborasi. Laboratory notebook, inventor contribution, tanggal, dan raw data perlu dikelola. Inventorship mengikuti kontribusi terhadap klaim paten, bukan jabatan. Ownership mengikuti hukum dan perjanjian institusi. Co-ownership yang tidak jelas dapat menyulitkan lisensi.

Freedom to operate berbeda dari kepemilikan paten. Sebuah lembaga dapat mematenkan enzim baru tetapi tetap memerlukan lisensi untuk host, vector, atau proses lain. Landscape analysis perlu memetakan paten berlaku, wilayah, expiry, dan claim scope. Desain alternatif dapat dikembangkan.

Model bisnis tidak harus membangun perusahaan farmasi lengkap. Lembaga dapat melisensikan enzyme, menyediakan contract research, menjual precursor terstandar, mengembangkan joint venture, atau membentuk spin-off untuk tahap tertentu. Pilihan bergantung pada modal, kompetensi, regulatory burden, dan kontrol manfaat. Lisensi eksklusif dapat menarik investasi tetapi perlu milestone agar teknologi tidak dipendam.

Kontrak lisensi dapat mencakup upfront fee, milestone, royalty, minimum diligence, bidang penggunaan, wilayah, sublicensing, data, audit, dan klausul akses. Untuk teknologi yang berasal dari biodiversitas, kewajiban benefit-sharing harus diteruskan ke licensee. Perusahaan tidak boleh dapat menghapusnya melalui sublicensing.

Techno-economic analysis menghubungkan sains dengan keputusan. Model menghitung titer, yield, recovery, bahan, tenaga, utilitas, capital expenditure, waste, quality testing, dan scale. Sensitivity analysis menunjukkan variabel dominan. Jika biaya terutama berasal dari pemurnian, menaikkan titer sedikit mungkin kurang bernilai daripada memperbaiki selectivity.

Pasar taxane telah memiliki pemain dan teknologi mapan. Produk baru harus mempunyai diferensiasi: keamanan, kemurnian, ketahanan pasokan, harga, jejak lingkungan, atau precursor khusus. Klaim “alami Indonesia” saja tidak cukup untuk produk farmasi. Traceable sustainable origin dapat menjadi nilai tambahan jika diverifikasi.

Usaha pembibitan dan konservasi dapat memperoleh manfaat sebelum obat baru ada. Kebun plasma nutfah, jasa autentikasi, pengujian marker, kultur, dan data merupakan layanan. Namun, perdagangan tanaman dilindungi harus tetap mengikuti izin. Komersialisasi bibit tanpa kontrol dapat membuka pencucian bahan liar.

Benefit fund dapat menerima bagian pendapatan dan membiayai konservasi serta masyarakat. Tata kelola dana harus transparan, diaudit, dan mempunyai kriteria. Pembayaran langsung berdasarkan volume panen dapat mendorong overharvest; insentif dapat dikaitkan dengan indikator habitat, survival bibit, kepatuhan, dan monitoring.

Public–private partnership dapat mempercepat fasilitas pilot, tetapi peran harus jelas. Pemerintah menjaga regulasi dan kepentingan publik; universitas dan lembaga riset mengembangkan pengetahuan; perusahaan membawa process scale-up, mutu, dan pasar; masyarakat menjaga habitat dan berpartisipasi. Ketidakseimbangan informasi perlu diatasi dengan pendampingan.

Rantai nilai yang tangguh memerlukan beberapa pemasok legal, batch traceability, quality specification, dan contingency. Penyakit kebun, gangguan energi, perubahan kurs, atau kegagalan reaktor harus dimodelkan. Persediaan pengaman dan teknologi alternatif mengurangi risiko.

Tujuan akhirnya adalah value retention: lebih banyak nilai dari identitas, analisis, proses, paten, manufaktur, dan layanan tetap di Indonesia. Hal ini tidak berarti menutup kolaborasi global. Kolaborasi dapat mempercepat akses teknologi dan pasar, selama transfer kompetensi serta pembagian manfaat nyata. Ekspor pengetahuan dan produk bernilai tinggi lebih strategis daripada ekspor biomassa langka.

28. Ekosistem Kelembagaan dan Peta Jalan Indonesia

Tidak ada satu institusi yang dapat menangani konservasi, kimia, kanker, manufaktur, hukum, dan masyarakat sekaligus. Indonesia memerlukan konsorsium dengan mandat dan data bersama. Pengelola kawasan serta Kementerian Kehutanan memegang peran habitat dan izin; BRIN, universitas, herbarium, dan kebun raya menyediakan riset serta koleksi; rumah sakit dan fakultas kedokteran memberi relevansi klinis; BPOM memberi perspektif regulasi; industri mengembangkan skala; pemerintah daerah dan masyarakat menjaga konteks lapangan.

Konsorsium sebaiknya mempunyai sekretariat, scientific steering committee, ethics and ABS committee, data office, serta program management. Keanggotaan bukan hanya daftar logo. Setiap work package memiliki target, anggaran, deliverable, data standard, dan decision gate. Perjanjian konsorsium menetapkan publication, IP, material, konflik, serta benefit-sharing.

Fase pertama, dua hingga tiga tahun, berfokus pada fondasi. Kegiatan mencakup inventaris terstandardisasi, verifikasi populasi, voucher, baseline demografi dan ancaman, sampling minimal, bank DNA dan ekstrak, koleksi ex situ, SOP perbanyakan, serta metode LC–MS tervalidasi. Peta izin dan perjanjian ABS dibuat. Hasil utama adalah bahan dan data yang dapat dipercaya.

Fase kedua, tahun ketiga hingga kelima, mengembangkan platform penemuan. Chemotyping lintas populasi dan common garden, metabolomik, transcriptomics, bank endofit, screening berkualitas, serta

identifikasi enzyme dilakukan. Kultur sel dibangun dari beberapa genotipe. Percobaan panen daun mengukur dampak. Kandidat diprioritaskan melalui stage-gate.

Fase ketiga, tahun kelima hingga kedelapan, memusatkan translasi. Kandidat terpilih menjalani ADME, mechanism, safety, dan model in vivo. Kultur atau biocatalysis dipindah ke pilot. Techno-economic dan life-cycle assessment diperbarui. Regulatory consultation dilakukan. Pilot kebun produksi legal berjalan dengan audit.

Fase keempat, setelah bukti kelayakan, melakukan scale-up dan kemitraan. Fasilitas GMP atau mitra manufaktur dipilih, paket paten dan lisensi disusun, serta studi enabling dilaksanakan. Hanya teknologi yang memenuhi mutu, keamanan, keberlanjutan, dan ekonomi diteruskan. Kandidat lain kembali ke research portfolio.

Workstream konservasi berjalan sepanjang fase. Plot permanen dipantau, koridor dan habitat dipulihkan, patroli serta pelaporan dikembangkan, dan koleksi diperbarui. Tidak boleh ada jeda konservasi sambil menunggu hasil komersial. Dana dasar perlu berasal dari anggaran publik dan hibah, bukan bergantung sepenuhnya pada royalty masa depan.

Infrastruktur prioritas meliputi herbarium dan database, nursery, kebun koleksi multi-lokasi, cryobank, bank kultur, LC-HRMS dan NMR access, bioreactor pilot, bioinformatics, serta quality system. Tidak semua alat harus dibeli setiap institusi. Core facility dengan jadwal, tarif, maintenance, dan operator dapat lebih efektif.

Sumber daya manusia dibangun melalui jalur lintas disiplin. Botanis belajar sampling untuk omics; kimiawan memahami voucher; bioinformatikawan memahami metadata izin; engineer memahami biological variability; klinisi memahami limitations natural products. Fellowship bersama dan exchange dapat membentuk bahasa kerja.

Data standard harus ditetapkan sejak awal: minimum information untuk specimen, extract, assay, culture, dan sequence. Persistent identifier menghubungkan objek. Dashboard internal menunjukkan kualitas dan milestone. Repositori publik digunakan sesuai izin. Analisis dapat direproduksi melalui pipeline terversi.

Pendanaan portofolio perlu memiliki horizon berbeda. Konservasi memerlukan komitmen panjang; discovery membutuhkan fleksibilitas; translasi memerlukan milestone; scale-up memerlukan modal. Dana kompetitif tahunan saja sulit mempertahankan plot dan kultur. Endowment, trust fund, atau blended finance dapat dipertimbangkan dengan pengawasan.

Kerja sama internasional tetap penting untuk teknologi dan validasi, tetapi proposal harus menyatakan apa yang dipelajari dan apa yang kembali. Bahan tidak dikirim tanpa rencana analisis, data return, capacity transfer, dan benefit-sharing. Bila memungkinkan, analisis dilakukan bersama atau dibangun di Indonesia.

Peta jalan harus ditinjau setiap dua tahun berdasarkan bukti. Teknologi baru, perubahan status populasi, aturan, atau pasar dapat mengubah prioritas. Adaptive management memungkinkan koreksi tanpa kehilangan tujuan. Satu indikator utama tetap: program harus membuat populasi *T. sumatrana* lebih aman daripada sebelum bioprospeksi dimulai.

29. Indikator, Monitoring, dan Manajemen Risiko

Program kompleks memerlukan indikator yang menunjukkan perubahan, bukan hanya aktivitas. Jumlah rapat, sampel, atau publikasi adalah output; keberhasilan konservasi dan translasi adalah outcome. Kerangka monitoring harus mencakup ekologi, legalitas, ilmu, teknologi, ekonomi, sosial, dan keselamatan. Indikator dipilih sebelum program dimulai agar baseline tersedia.

Indikator ekologis meliputi jumlah individu menurut kelas diameter, rekrutmen semai, mortalitas, pertumbuhan, proporsi reproduktif, kerusakan panen, luas dan kualitas habitat, konektivitas, serta keragaman genetik. Nilai diukur pada plot permanen dengan interval yang sesuai. Populasi kontrol membantu membedakan dampak intervensi dari variasi alam.

Indikator ex situ mencakup jumlah aksesi unik, proporsi populasi terwakili, viability benih, survival bibit, kestabilan klon, keberhasilan rooting, kesehatan, dan kelengkapan data. Banyak pot tidak sama dengan keragaman. Duplikasi aman di lokasi berbeda mengurangi risiko bencana, tetapi hubungan antar-duplikat harus tercatat.

Indikator bioprospeksi meliputi persentase sampel dengan voucher dan izin lengkap, kualitas spektrum, replikasi hit, jumlah struktur terkonfirmasi, assay orthogonal, data negatif tersimpan, serta waktu dari sinyal ke keputusan. Kandidat tidak dinilai dari jumlah semata; nilai gate passage dan alasan penghentian lebih informatif.

Indikator produksi mencakup biomass productivity, kadar precursor, titer kultur, rate, yield, recovery, batch success, solvent intensity, energy, water, waste, cost of goods, dan carbon footprint. Nilai harus dilaporkan dengan confidence atau rentang, bukan angka tunggal optimistis. Pilot performance lebih relevan daripada flask terbaik.

Indikator sosial dan keadilan mencakup jumlah perjanjian yang dipahami, partisipasi kelompok, pekerjaan lokal, pelatihan, pembayaran manfaat, keluhan, penyelesaian, serta persepsi kepercayaan. Survei harus independen dan menjaga privasi. Jumlah konsultasi tidak menjamin partisipasi bermakna.

Indikator legal meliputi kepatuhan izin, chain of custody, audit material transfer, pelaporan, kejadian pengangkutan tanpa dokumen, dan waktu penyelesaian pelanggaran. Near miss perlu dicatat. Tujuannya membangun sistem belajar, bukan menyembunyikan masalah.

Risk register menyusun peristiwa, kemungkinan, dampak, pemilik risiko, mitigasi, trigger, dan contingency. Risiko utama termasuk kebakaran habitat, panen ilegal, salah identifikasi, kontaminasi kultur, kehilangan listrik, batch gagal, klaim keamanan prematur, sengketa hak, data breach, perubahan aturan, serta partner failure. Risiko diperbarui, tidak disimpan sebagai lampiran statis.

Biosecurity plan melindungi kebun dan kultur. Bahan baru dikarantina, alat dibersihkan, gejala penyakit dilaporkan, dan akses dicatat. Redundancy untuk freezer, generator, backup data, serta kultur duplikat mengurangi kehilangan. Drill membantu kesiapan.

Scientific risk dikelola dengan preregistration internal, independent review, replication, dan stop rules. Commercial risk dikelola dengan market validation dan stage investment. Reputational risk dikelola melalui komunikasi faktual dan respons insiden. Safety risk dikelola dengan training, PPE, waste, exposure procedure, dan medical surveillance sesuai kebutuhan.

Dashboard sebaiknya menggunakan warna hanya sebagai ringkasan; data dasar tetap dapat diperiksa. Indikator hijau tidak boleh menutupi penurunan populasi. Independent advisory board dapat menilai program tiap dua tahun, termasuk wakil konservasi dan masyarakat. Rekomendasi serta tanggapan dipublikasikan pada tingkat yang aman.

Adaptive management menghubungkan monitoring dengan tindakan. Jika defoliasi menurunkan pertumbuhan di atas ambang, intensitas panen dikurangi. Jika semai gagal, penyebab diuji sebelum penanaman massal. Jika kultur tidak stabil, investasi scale-up ditunda. Jika manfaat tidak mencapai kelompok sasaran, mekanisme distribusi diperbaiki. Monitoring tanpa keputusan hanya menghasilkan arsip.

30. Agenda Riset Prioritas dan Pertanyaan yang Dapat Diuji

Agenda riset harus mengubah kesenjangan pengetahuan menjadi pertanyaan yang dapat diuji. Prioritas pertama adalah ukuran, struktur, dan tren populasi. Berapa banyak populasi terverifikasi, bagaimana kelas umur, rasio reproduktif, aliran gen, serta ancaman di setiap lokasi? Hipotesis demografi dapat diuji melalui plot permanen, parentage, dan model populasi.

Prioritas kedua adalah batas takson dan provenance. Apakah populasi Sumatra, Sulawesi, dan wilayah lain membentuk garis keturunan berbeda? Pendekatan menggabungkan morfometri, voucher, plastome, nuclear markers, dan sampling geografis. Hasil penting bagi penamaan, unit konservasi, dan perbandingan kimia.

Prioritas ketiga adalah regenerasi. Faktor apa yang membatasi benih, perkecambahan, semai, dan pancang? Eksperimen factorial dapat menguji stratification, suhu, cahaya, kelembapan, media, mikoriza, predasi, dan gap. Intervensi restorasi dipilih dari hasil, bukan trial massal tanpa kontrol.

Prioritas keempat adalah batas panen daun. Berapa proporsi tajuk dan interval yang dapat dipanen tanpa mengurangi pertumbuhan, reproduksi, kesehatan, atau survival? Percobaan multi-tahun di beberapa genotipe dan lokasi perlu mengukur physiological recovery serta kadar metabolit. Threshold konservatif ditetapkan.

Prioritas kelima adalah chemotype dan heritability. Seberapa besar variasi taxane dijelaskan oleh genotipe, lingkungan, musim, umur, atau stres? Common garden, clonal replication, dan metabolomik longitudinal dapat memisahkan komponen. Seleksi produksi tidak boleh mengurangi bank gen.

Prioritas keenam adalah keselamatan ekstrak daun. Profil dosis–paparan, taxine, organ target, genotoksisitas, dan variasi batch perlu diuji. Pertanyaan penggunaan harus jelas; ekstrak yang dimaksud sebagai intermediate mempunyai standar berbeda dari produk oral. Tidak ada pengembangan konsumsi manusia sebelum bukti memadai.

Prioritas ketujuh adalah jalur biosintesis lokal. Gen dan varian mana berkorelasi dengan intermediate taxane? Transcriptomics setelah elicitation, proteomics, co-expression, dan enzyme assay dapat menguji fungsi. Kandidat terbaik dinilai untuk biokatalisis serta production host.

Prioritas kedelapan adalah kultur sel. Genotipe mana menghasilkan lini stabil, media dan elicitor apa yang optimal, serta bottleneck scale-up mana dominan? Desain harus mengukur titer, rate, yield, stability, recovery, dan biaya. Master cell bank dibuat dari lini terpilih.

Prioritas kesembilan adalah molekul antikanker baru atau pengatasi resistensi. Fraksi dan senyawa diuji dengan counter-screen, selectivity, target engagement, dan exposure. Kandidat hanya dilanjutkan jika memiliki differentiated profile. Studi mekanisme dan produksi berjalan paralel.

Prioritas kesepuluh adalah endofit dan mikrobioma. Apakah isolate menghasilkan molekul secara de novo setelah passage dan dengan isotope incorporation? Apakah konsorsium mikroba meningkatkan survival bibit? Replikasi lintas laboratorium diperlukan.

Prioritas kesebelas adalah tata kelola. Model benefit-sharing mana yang paling dipahami, dipercaya, dan efektif mendanai konservasi? Action research dapat membandingkan mekanisme dengan indikator sosial. Hukum dipelajari sebagai sistem yang digunakan, bukan teks semata.

Prioritas kedua belas adalah ekonomi dan lingkungan. Jalur produksi mana memiliki biaya dan jejak terendah pada skala realistis? Techno-economic dan life-cycle model diperbarui dengan data pilot. Sensitivity menentukan target R&D.

Agenda tersebut dapat dijalankan sebagai matriks. Setiap proyek menyatakan pertanyaan, hipotesis, unit biologis, data minimum, izin, gate, dan jalur pemanfaatan. Proyek yang tidak dapat menjelaskan

kontribusinya pada konservasi atau translasi perlu diperbaiki. Dengan disiplin ini, publikasi menjadi bagian dari akumulasi program, bukan pulau terpisah.

31. Model Pengelolaan Terintegrasi: Konservasi–Pengetahuan–Produksi–Manfaat

Model terintegrasi dapat dibayangkan sebagai siklus empat modal. Modal alam terdiri atas populasi, gen, habitat, dan mikrobioma. Modal pengetahuan terdiri atas voucher, data, senyawa, enzim, dan metode. Modal produksi terdiri atas kebun, kultur, bioreaktor, manufaktur, dan mutu. Modal sosial terdiri atas hak, institusi, kepercayaan, tenaga, serta pembagian manfaat. Keempatnya harus tumbuh atau setidaknya tidak dikorbankan.

Aliran pertama bergerak dari alam ke pengetahuan melalui pengambilan minimal dan legal. Setiap akses menghasilkan data kembali untuk konservasi. Aliran kedua bergerak dari pengetahuan ke produksi melalui pilihan yang memisahkan nilai dari biomassa liar. Aliran ketiga bergerak dari produksi ke manfaat melalui pekerjaan, produk, pendapatan, dan teknologi. Aliran keempat mengembalikan manfaat ke alam dan masyarakat.

Feedback negatif mencegah eksploitasi. Jika indikator populasi menurun, kuota atau sampling dihentikan. Jika chain of custody gagal, batch tidak diterima. Jika produksi belum memiliki pasokan alternatif, candidate tidak dilisensikan untuk kebutuhan biomassa besar. Jika benefit-sharing tidak berjalan, ekspansi ditunda.

Feedback positif memberi insentif. Kebun legal dengan mutu baik memperoleh harga lebih baik. Kelompok yang menjaga habitat memperoleh dukungan. Laboratorium yang membagikan data berkualitas mendapat prioritas kolaborasi. Perusahaan yang memenuhi milestone dan manfaat mendapat perluasan lisensi. Insentif membuat kepatuhan rasional secara ekonomi.

Model memerlukan pemisahan fungsi tertentu. Otoritas yang menerbitkan izin tidak seharusnya menjadi satu-satunya penilai kepatuhan. Komite keselamatan independen dari tim komersial. Bank plasma nutfah menyimpan duplikat di luar fasilitas produksi. Data sensitif mempunyai custodian. Pemisahan ini mengurangi single point of failure.

Pengambilan keputusan menggunakan multi-criteria analysis. Kriteria calon teknologi dapat meliputi nilai konservasi, novelty, evidence, safety, supply, cost, environmental footprint, IP, benefit, dan strategic capacity. Bobot diperdebatkan transparan. Nilai numerik membantu struktur, tetapi tidak menggantikan judgment.

Skenario juga perlu diuji. Jika tidak ada taxane baru, apakah program tetap bernilai? Ya, melalui konservasi, precursor, enzyme, dan kapasitas. Jika sintesis global menjadi sangat murah, kebun produksi

mungkin kurang kompetitif, tetapi germplasm dan biocatalyst masih bernilai. Jika populasi menurun drastis, fokus bergeser ke perlindungan dan bahan ex situ.

Model terintegrasi menghindari dua narasi ekstrem. Narasi pertama menganggap konservasi berarti tidak boleh ada penelitian. Narasi kedua menganggap nilai obat membenarkan pengambilan. Posisi yang lebih matang adalah akses terbatas, terukur, sah, dan menghasilkan alternatif produksi serta manfaat. Penelitian yang benar dapat mengurangi tekanan bila desainnya diarahkan demikian.

32. Prospek Masa Depan

Dalam dekade mendatang, kemajuan terbesar kemungkinan berasal dari konvergensi. Long-read genomics dan pangenome dapat menangkap variasi struktural. Single-cell dan spatial omics dapat menunjukkan sel yang menghasilkan metabolit. Cryo-electron microscopy dan protein prediction membantu memahami enzim. Automated strain engineering mempercepat siklus design–build–test–learn. Digital twin bioreaktor membantu scale-up.

Conservation genomics akan menghubungkan alel dengan adaptasi iklim, tetapi perlu menghindari reduksi konservasi menjadi beberapa marker. Assisted gene flow mungkin dipertimbangkan bila habitat berubah, namun risiko outbreeding dan penyakit harus diuji. Seed orchard dan living collection dapat menjadi laboratorium adaptasi.

Chemistry akan bergerak menuju anotasi lebih cepat dan sintesis terarah. Mass spectral libraries yang lebih baik, ion mobility, microcrystal electron diffraction, dan NMR cryoprobe mengurangi jumlah bahan. Ini sangat sesuai bagi spesies langka karena informasi diperoleh dari sampel kecil.

Produksi kemungkinan berbentuk hybrid. Tanaman budidaya memasok precursor tertentu; kultur sel menyediakan produk kompleks; mikroba menghasilkan rangka awal; enzim melakukan oksidasi selektif; kimia memasang kelompok akhir. Rute terbaik ditentukan per produk, bukan ideologi “alami” atau “sintetis.”

Onkologi juga berubah. Biomarker, kombinasi, antibody–drug conjugate, dan delivery spesifik dapat memberi peran baru pada payload taxane. Namun, kompleksitas klinis menuntut pembuktian. Penemuan dari Indonesia harus terhubung dengan kebutuhan pasien dan standard terapi yang terus bergerak.

Tata kelola DSI dan benefit-sharing akan semakin penting ketika sequence dapat digunakan tanpa transfer bahan. Sistem provenance machine-readable dapat mengikuti data hingga model dan produk. Indonesia dapat memimpin dengan standar yang melindungi hak sekaligus memungkinkan kolaborasi.

Risiko masa depan mencakup biopiracy digital, hype AI, climate loss, dan konsentrasi teknologi. Respons terbaik adalah kapasitas lokal, perjanjian, data berkualitas, dan jejaring. Negara yang hanya memiliki

biomassa akan kehilangan nilai; negara yang menguasai identitas, informasi, proses, dan hukum memiliki posisi tawar.

Prospek paling penting bukan bahwa *T. sumatrana* akan selalu menghasilkan satu blockbuster baru. Nilainya adalah menjadi model bagaimana spesies langka dapat mendorong sistem inovasi yang menghormati alam. Jika model berhasil, prinsipnya dapat diterapkan pada banyak biodiversitas Indonesia.

33. Keterbatasan Pengetahuan dan Prinsip Interpretasi

Kajian mengenai *T. sumatrana* Indonesia masih memiliki keterbatasan yang perlu dinyatakan agar agenda ke depan tidak dibangun di atas kepastian semu. Pertama, data sebaran dan demografi berasal dari lokasi yang relatif sedikit serta menggunakan intensitas survei berbeda. Ketiadaan catatan pada suatu pegunungan tidak membuktikan ketiadaan jenis. Sebaliknya, satu catatan historis tanpa voucher mutakhir tidak membuktikan populasi masih bertahan. Estimasi nasional memerlukan survei terkoordinasi dan detection probability.

Kedua, konsep taksonomi belum seragam. Nama *T. sumatrana* dipertahankan dalam literatur Indonesia, sedangkan Kew memasukkannya ke dalam *T. wallichiana*. Perbedaan konsep dapat mengubah interpretasi sebaran, status ancaman, dan novelty kimia. Artikel ini tidak menyelesaikan perdebatan tersebut. Setiap kesimpulan mengenai “spesies” harus dibaca bersama provenance, voucher, dan metode identifikasi.

Ketiga, genom kloroplas yang tersedia memberi sumber daya penting tetapi tidak mewakili seluruh keragaman. Plastom diwariskan sebagai satu unit dan tidak memotret semua variasi nuclear. Satu individu tidak cukup untuk menilai population structure, adaptive alleles, atau hybridization. Klaim genomik harus menunggu pangenome atau sampling lebih luas.

Keempat, banyak laporan kimia berasal dari material di luar Indonesia atau dari asal yang berbeda, meskipun menggunakan nama sama. Taxane yang telah dilaporkan tidak dapat diasumsikan ada pada setiap populasi. Kandungan dipengaruhi genotipe, jaringan, musim, penanganan, dan metode. Perbandingan kadar antarartikel tanpa standard dan dry-weight basis yang sama memiliki keterbatasan.

Kelima, isolasi paclitaxel dari bahan *T. sumatrana* menunjukkan keberadaan senyawa, bukan otomatis kelayakan komersial. Kadar, recovery, variasi batch, biaya, serta dampak panen menentukan pasokan. Nilai laboratorium dari sejumlah kecil bahan tidak dapat diekstrapolasi langsung ke tonase. Pilot berulang diperlukan.

Keenam, aktivitas ekstrak terhadap lini sel mempunyai daya prediksi terbatas. Lini sel tidak merepresentasikan seluruh heterogenitas pasien, immune system, metabolisme, dan pharmacokinetic.

Hasil *in vitro* berguna untuk penyaringan hipotesis. Istilah “antikanker” harus disertai qualifier. Tanpa hewan dan manusia, tidak ada bukti terapi klinis.

Ketujuh, studi toksisitas akut daun tahun 2026 memberi informasi baru tetapi ruang lingkupnya terbatas pada desain, dosis, spesies hewan, dan waktu tertentu. Tidak ada dasar untuk menganggap konsumsi kronis aman. Komposisi ekstrak juga dapat berubah. Pernyataan “tidak menyebabkan kematian akut” berbeda dari “aman sebagai obat.”

Kedelapan, jalur biosintesis paclitaxel terus diperbarui. Publikasi terbaru telah mengisi langkah penting, tetapi efisiensi heterolog dan fungsi isoenzyme masih berkembang. Penamaan enzim atau urutan jalur dalam artikel ini merefleksikan pengetahuan saat penulisan. Model perlu diperbarui ketika bukti biokimia baru muncul.

Kesembilan, klaim endofit penghasil paclitaxel merupakan bidang kontroversial. Sebagian studi tidak dapat direplikasi atau mempunyai bukti analitik tidak memadai. Artikel ini mempertahankan peluang mikrobioma tetapi menetapkan standar konfirmasi tinggi. Pembaca tidak boleh menafsirkan pembahasan sebagai bukti bahwa isolate Indonesia telah mampu memproduksi paclitaxel secara berkelanjutan.

Kesepuluh, tata kelola akses dan perdagangan bersifat dinamis. Lampiran CITES, prosedur izin, otoritas, dan kebijakan DSI dapat berubah. Dokumen harus diperiksa kembali pada tanggal kegiatan. Ringkasan hukum dalam artikel bukan nasihat hukum dan tidak menggantikan komunikasi dengan otoritas.

Kesebelas, analisis ekonomi tanpa data pilot akan sangat sensitif terhadap asumsi. Harga pasar, skala, yield, failure rate, financing, dan biaya mutu berubah. Techno-economic analysis digunakan untuk mengarahkan eksperimen, bukan menjamin profit. Model perlu menampilkan rentang dan skenario buruk.

Kedua belas, pembagian manfaat tidak mempunyai formula universal. Masyarakat, lokasi, pengetahuan, dan kontribusi berbeda. Paket yang adil harus dinegosiasikan dan dievaluasi. Pernyataan umum mengenai manfaat tidak membuktikan distribusi berjalan. Audit sosial dan mekanisme keluhan tetap diperlukan.

Artikel ini juga merupakan sintesis naratif, bukan systematic review atau meta-analysis. Literatur dipilih untuk menjelaskan kerangka Indonesia dan perkembangan utama. Risiko publication bias, selective reporting, dan perbedaan kualitas studi tetap ada. Tabel ekstraksi bukti yang lengkap, risk-of-bias assessment, serta meta-analysis spesifik dapat menjadi kajian lanjutan.

Prinsip interpretasi yang disarankan adalah proporsionalitas. Kekuatan bahasa mengikuti kekuatan bukti; skala penggunaan mengikuti kapasitas regenerasi dan produksi; pembukaan data mengikuti izin dan sensitivitas; investasi mengikuti milestone; serta manfaat mengikuti kontribusi dan hak. Prinsip ini memungkinkan optimisme ilmiah tanpa kehilangan kehati-hatian.

Keterbatasan bukan alasan menghentikan program. Justru, daftar keterbatasan membentuk peta kerja yang dapat diuji. Transparansi mencegah harapan berlebihan, melindungi pasien dan pohon, serta membuat kolaborasi lebih efisien. Pengetahuan yang matang bukan pengetahuan tanpa ketidakpastian, melainkan pengetahuan yang mengetahui batasnya dan merancang cara mengurangnya.

34. Kesimpulan

Taxus sumatrana memperlihatkan hubungan erat antara konservasi dan kesehatan. Genus *Taxus* telah memberi paclitaxel, obat yang mengubah terapi kanker, tetapi sejarahnya juga menunjukkan biaya ekologis ketika pasokan bertumpu pada kulit pohon liar. Indonesia mempunyai peluang untuk menulis bab yang berbeda: nilai farmakologis digunakan untuk memperkuat perlindungan, pengetahuan, produksi bersih, dan keadilan.

Langkah pertama adalah mengenali batas bukti. *T. sumatrana* bukan obat siap minum, dan ekstrak mentah tidak sama dengan paclitaxel farmasi. Bahan dapat mengandung taxine berbahaya. Klaim antikanker harus menyebut tingkat bukti. Pasien tidak boleh diarahkan menggunakan bagian tanaman.

Langkah kedua adalah menjaga modal alam. Populasi, regenerasi, habitat, variasi genetik, dan mikrobioma dipantau. Sampling minimal dan legal. Konservasi in situ dilengkapi kebun, bank gen, kultur, dan perbanyakan. Panen daun hanya dilakukan berdasarkan uji pemulihan.

Langkah ketiga adalah membangun rantai bukti. Voucher dan provenance mengikuti sampel. Kimia menggunakan dereplikasi serta validasi struktur. Screening menghindari artefak dan menguji selectivity. Translasi memasukkan exposure, toxicology, formulation, manufacturing, dan kebutuhan klinis. Kandidat dihentikan bila tidak mempunyai keunggulan.

Langkah keempat adalah memisahkan produksi dari alam liar. Budidaya, semisintesis, kultur sel, biokatalisis, dan biologi sintetis membentuk portofolio. Teknologi dinilai dari yield, biaya, mutu, serta jejak lingkungan. Nilai tambah dipertahankan melalui analitik, proses, manufaktur, dan tenaga Indonesia.

Langkah kelima adalah memastikan hak dan manfaat. Status dilindungi, perizinan, CITES, Protokol Nagoya, persetujuan, serta perjanjian harus menyertai bahan dan data. Masyarakat berpartisipasi dalam keputusan dan memperoleh manfaat nyata. Pengetahuan lokal dihormati. Pendapatan mengalir kembali ke konservasi.

Glossarium

Access and benefit-sharing (ABS). Kerangka hukum dan etika yang mengatur akses terhadap sumber daya genetik serta pembagian keuntungan moneter dan nonmoneter yang adil dari pemanfaatannya.

Active pharmaceutical ingredient (API). Zat terdefinisi dalam obat yang menghasilkan efek farmakologis. Paclitaxel farmasi adalah API, sedangkan ekstrak yew yang komposisinya berubah bukan API.

ADME. Singkatan absorption, distribution, metabolism, dan excretion; rangkaian proses yang menentukan paparan obat di tubuh.

Alel. Salah satu bentuk alternatif suatu gen atau lokus. Keragaman alel membantu populasi beradaptasi dan menyediakan varian enzim bagi bioprospeksi.

Apoptosis. Bentuk kematian sel terprogram dengan perubahan biokimia dan morfologi terkoordinasi. Paclitaxel dapat memicu apoptosis, bergantung pada konteks sel.

Aril. Struktur berdaging yang mengelilingi sebagian biji yew. Aril bukan buah sejati dan tidak membuat biji atau bagian tanaman lain aman dikonsumsi.

Baccatin III. Inti taxane tetracyclic lanjut dan precursor industri yang dapat diubah menjadi paclitaxel melalui semisintesis.

Bank gen. Koleksi terkelola yang mempertahankan keragaman genetik dalam bentuk benih, jaringan, DNA, kultur, atau tanaman hidup.

Bioassay. Sistem eksperimen untuk mengukur respons biologis terhadap ekstrak, fraksi, senyawa, atau perlakuan.

Bioassay-guided fractionation. Pemisahan kimia berulang yang disertai pengujian setiap fraksi agar aktivitas biologis dapat ditelusuri ke konstituen tertentu.

Biobank. Repositori bahan biologis dan data terkait yang dikelola dengan aturan akses, mutu, penyimpanan, dan ketertelusuran.

Bioprospeksi. Penelusuran sistematis keanekaragaman hayati untuk menemukan senyawa, gen, organisme, informasi, atau proses yang bermanfaat.

Bioreaktor. Wadah terkendali untuk menumbuhkan sel atau mikroorganisme bagi penelitian atau produksi.

Biotransformasi. Perubahan kimia suatu substrate oleh sel atau enzim; dapat digunakan untuk menghasilkan intermediate taxane secara selektif.

Callus. Massa sel tumbuhan yang relatif tidak terdiferensiasi dan diinduksi dari explant pada kondisi kultur jaringan.

Cell suspension culture. Sel atau agregat tumbuhan yang tumbuh dalam media cair beragitasi dan dapat dipilih untuk memproduksi taxane.

Chain of custody. Rekaman berurutan mengenai kepemilikan, pemindahan, jumlah, dan perlakuan bahan sejak koleksi hingga penggunaan.

Chemotype. Individu atau populasi yang dibedakan oleh pola kimia khas akibat pengaruh genetik dan lingkungan.

Crude extract. Campuran kompleks yang dipindahkan dari bahan biologis ke pelarut. Komposisi dan keselamatannya berbeda mendasar dari obat murni.

Cryopreservation. Penyimpanan bahan hidup pada suhu sangat rendah untuk mempertahankan viability dan mengurangi perubahan selama passage.

Cytochrome P450. Keluarga besar enzim oksidatif; beberapa anggotanya melakukan reaksi penting yang membentuk inti taxane beroksigen.

Dereplikasi. Identifikasi dini senyawa yang telah dikenal agar sumber daya tidak dihabiskan untuk mengisolasi kembali molekul yang sama.

Digital sequence information (DSI). Istilah kebijakan untuk data digital yang berasal dari sumber daya genetik, terutama urutan nukleotida, yang terkait pembahasan pembagian manfaat.

Dioecious atau berumah dua. Kondisi ketika struktur reproduksi jantan dan betina berada pada individu berbeda, sebagaimana umum pada *Taxus*.

Docetaxel. Obat taxane semisintetik yang berasal dari precursor yew terbaru dan digunakan sesuai indikasi klinis tertentu.

Endofit. Bakteri atau jamur yang hidup di dalam jaringan tumbuhan tanpa menimbulkan penyakit nyata pada setidaknya sebagian siklus hidupnya.

Elicitor. Sinyal kimia atau biologis yang mengaktifkan pertahanan dan metabolisme khusus tumbuhan; methyl jasmonate sering digunakan pada kultur *Taxus*.

Ex situ. Konservasi di luar habitat alami melalui kebun raya, nursery, bank benih, kultur jaringan, cryobank, atau koleksi hidup.

FAIR data. Prinsip agar data findable, accessible, interoperable, dan reusable, dengan tetap menghormati kerahasiaan serta izin.

Farmakodinamik. Kajian mengenai efek obat pada tubuh, termasuk target engagement, respons biologis, efikasi, dan toksisitas.

Farmakokinetik. Kajian perubahan konsentrasi obat dari waktu ke waktu akibat absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.

Feature-based molecular networking. Analisis yang mengelompokkan fitur berdasarkan kemiripan spektrum tandem dan informasi kromatografi untuk memetakan keluarga molekul.

Genom kloroplas atau plastom. Keseluruhan DNA dalam kloroplas; berguna bagi identifikasi, filogeni, dan sebagian analisis konservasi.

Good Manufacturing Practice (GMP). Sistem mutu regulatori agar obat dan bahan aktif diproduksi serta dikendalikan secara konsisten.

Heterologous biosynthesis. Produksi molekul melalui ekspresi gen biosintesis pada organisme host yang berbeda dari penghasil aslinya.

High-resolution mass spectrometry. Spektrometri massa dengan ketelitian tinggi yang membantu menentukan formula dan identitas molekul.

IC50. Konsentrasi yang menghasilkan penghambatan 50 persen pada kondisi uji tertentu; nilainya bergantung pada desain dan bukan konstanta universal.

In situ. Konservasi populasi di habitat alami beserta proses ekologis dan interaksinya.

Internal standard. Senyawa referensi yang ditambahkan dalam jumlah diketahui untuk mengoreksi variasi preparasi atau analisis.

KOFFCO. Komatsu–FORDA Fog Cooling System, sistem perbanyakan stek dengan pengendalian suhu, kelembapan, dan cahaya.

Life-cycle assessment. Evaluasi dampak lingkungan sepanjang tahapan produksi, termasuk lahan, energi, air, solvent, emisi, dan limbah.

Material transfer agreement. Kontrak yang menentukan penggunaan, transfer, kepemilikan, kerahasiaan, dan pembagian manfaat atas bahan.

Metabolomik. Pengukuran dan perbandingan skala besar molekul kecil dalam sampel biologis.

Micropropagation. Perbanyakan tumbuhan secara steril in vitro melalui tunas, embrio, atau jaringan lain.

Mikrotubulus. Polimer dinamis alpha- dan beta-tubulin yang berperan dalam bentuk sel, transport, serta pemisahan kromosom.

Molecular networking. Organisasi spektrum tandem berdasarkan kemiripan agar senyawa terkait tampak sebagai keluarga.

Mutually agreed terms (MAT). Syarat hasil negosiasi yang mengatur akses sumber daya genetik dan pembagian keuntungan.

Nab-paclitaxel. Formulasi nanopartikel paclitaxel terikat albumin dengan cara pemberian dan indikasi tertentu.

Natural product. Zat kimia yang dibuat organisme dan dapat digunakan sebagai molekul, scaffold, precursor, atau inspirasi penemuan obat.

Nuclear magnetic resonance (NMR). Metode analitik yang memberi informasi rinci mengenai hubungan atom, stereokimia, dan struktur molekul.

Organoid. Struktur kultur tiga dimensi yang meniru sebagian fitur jaringan normal atau tumor.

Oxetane. Cincin empat anggota mengandung oksigen dalam paclitaxel yang berkontribusi pada struktur dan aktivitas biologisnya.

Paclitaxel. Obat antikanker taxane yang pertama diisolasi dari *Taxus brevifolia* dan pernah dikenal dengan nama historis Taxol.

Plant cell fermentation. Budidaya terkendali sel tumbuhan dalam bioreaktor untuk memproduksi metabolit seperti paclitaxel.

Precursor. Senyawa yang diubah melalui langkah biologis atau kimia menjadi produk lain.

Prior informed consent (PIC). Persetujuan dari pihak berwenang atau penyedia setelah memperoleh dan memahami informasi tentang akses yang diusulkan.

Provenance. Asal-usul dan riwayat terdokumentasi suatu spesimen, sampel, kultur, sequence, atau dataset.

Replikasi biologis. Sampel independen yang mewakili unit biologis berbeda; berbeda dari pengukuran berulang atas bahan yang sama.

Semisintesis. Strategi manufaktur yang menggabungkan precursor kompleks hasil biologis dengan transformasi kimia atau enzimatis.

Selectivity index. Perbandingan aktivitas pada model kanker atau target yang diinginkan dengan aktivitas pada sel normal atau target tidak diinginkan.

Somaclonal variation. Variasi genetik atau epigenetik yang muncul selama kultur jaringan dan regenerasi.

Specialized metabolite. Senyawa yang tidak universal bagi pertumbuhan dasar tetapi berfungsi dalam pertahanan, komunikasi, atau adaptasi; dahulu disebut metabolit sekunder.

Stage-gate. Sistem keputusan bertahap yang hanya meneruskan kandidat setelah memenuhi kriteria bukti, keselamatan, pasokan, dan kelayakan.

Synthetic biology. Rekayasa bagian, jalur, dan organisme biologis untuk menjalankan fungsi yang dirancang.

Taxadiene synthase. Enzim cyclase yang mengubah geranylgeranyl diphosphate menjadi scaffold taxadiene awal pada biosintesis paclitaxel.

Taxane. Diterpenoid dengan kerangka karbon taxane; kelas ini mencakup paclitaxel, baccatin, docetaxel, cabazitaxel, dan banyak taxoid alami.

Taxine. Kelompok alkaloid yew beracun yang berkaitan dengan gangguan jantung dan berbeda secara kimia serta farmakologi dari paclitaxel.

Taxol. Nama historis dan merek yang terkait paclitaxel; nama generik paclitaxel lebih tepat dalam tulisan ilmiah.

Techno-economic analysis. Evaluasi kuantitatif yield, biaya modal, operasi, skala, risiko, dan asumsi pasar untuk menilai kelayakan industri.

Target engagement. Bukti bahwa suatu kandidat berinteraksi dengan target biologis yang dimaksud pada sel atau organisme.

Therapeutic window. Rentang exposure yang menghasilkan manfaat dengan toksisitas yang masih dapat diterima.

Translational research. Penelitian yang menghubungkan penemuan dasar dengan aplikasi klinis atau teknologi yang terstandar.

Voucher specimen. Spesimen awetan dan terdokumentasi yang disimpan di koleksi resmi untuk memverifikasi identitas bahan penelitian.

Daftar Pustaka

- Adhikari, P., Joshi, K., & Pandey, A. (2023). *Taxus*-associated fungal endophytes: Anticancerous to other biological activities. *Fungal Biology Reviews*, 45, 100308. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2023.100308>
- Ajikumar, P. K., Xiao, W.-H., Tyo, K. E. J., Wang, Y., Simeon, F., Leonard, E., Mucha, O., Phon, T. H., Pfeifer, B., & Stephanopoulos, G. (2010). Isoprenoid pathway optimization for Taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*, 330(6000), 70–74. <https://doi.org/10.1126/science.1191652>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Biggs, B. W., Lim, C. G., Sagliani, K., Shankar, S., Stephanopoulos, G., De Mey, M., & Ajikumar, P. K. (2016). Overcoming heterologous protein interdependency to optimize P450-mediated Taxol precursor synthesis in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(12), 3209–3214. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515826113>
- Convention on Biological Diversity. (2011). *Nagoya Protocol on access to genetic resources and the fair and equitable sharing of benefits arising from their utilization*. <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-en.pdf>
- Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora. (2026). *Appendices I, II and III: Valid from 5 March 2026*. <https://cites.org/sites/default/files/eng/app/2026/E-Appendices-2026-03-05.pdf>
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2013). Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(6), 3670–3695. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>
- Ferdian, P. R., Kuswanda, W., Alikodra, H. S., Nugroho, H. A., Haidir, Phadmacanty, N. L. P. R., Widyastuti, A., Elfirta, R. R., Purwono, R. M., Damayanti, R., & Fadhali, A. Z. (2026). Acute toxicity assessment and metabolomic profiling of *Taxus sumatrana* leaf extract as a sustainable alternative to bark harvesting. *Toxicology Reports*, 16, 102289. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2026.102289>
- Gaudêncio, S. P., Pereira, F., & Almeida, J. R. (2023). Advanced methods for natural products discovery: Bioactivity screening, dereplication, metabolomics profiling, genomic sequencing, databases and informatic tools, and structure elucidation. *Marine Drugs*, 21(5), 308. <https://doi.org/10.3390/md21050308>
- Heinrich, M., Scotti, F., Andrade-Cetto, A., Berger-Gonzalez, M., Echeverría, J., Friso, F., Garcia-Cardona, F., Hesketh, A., Hitziger, M., Maake, C., Politi, M., Spadafora, C., & Whitfield, P. J. (2020). Access and benefit sharing under the Nagoya Protocol—Quo vadis? Six Latin American case studies assessing opportunities and risk. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 765. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00765>
- Howat, S., Park, B., Oh, I. S., Jin, Y.-W., Lee, E.-K., & Loake, G. J. (2014). Paclitaxel: Biosynthesis, production and future prospects. *New Biotechnology*, 31(3), 242–245. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.02.010>
- Indriani, F., Surya, M. I., Kurniawan, V., Kuswanda, W., Haidir, & Fahriza, A. S. (2025). The chloroplast genome of *Taxus sumatrana*, an endangered medicinal tree from Indonesia. *BMC Research Notes*, 18, 435. <https://doi.org/10.1186/s13104-025-07450-6>
- Jiang, B., Gao, L., Wang, H., Sun, Y., Zhang, X., Ke, H., Liu, S., Ma, P., Liao, Q., Wang, Y., Du, R., Rogge, T., Li, W., Shang, Y., Houk, K. N., Xiong, X., Xie, D., Huang, S., Lei, X., & Yan, J. (2024). Characterization and heterologous reconstitution of *Taxus* biosynthetic enzymes leading to baccatin III. *Science*, 383(6683), 622–629. <https://doi.org/10.1126/science.adj3484>
- Jordan, M. A., & Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4, 253–265. <https://doi.org/10.1038/nrc1317>
- Kalima, T., & Susilo, A. (2019). Habitat characteristic of *Taxus sumatrana* (Miquel) de Laub in the Kerinci Seblat National Park. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 391, 012068. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/391/1/012068>

- Kamal, I., Arrofaha, N., Susila, Yulita, K. S., Rachmat, H. H., & Susilowati, A. (2023). Genetic variation and phylogenetic position of *Taxus sumatrana* (Miq.) de Laub. (Taxaceae) in Sumatra, Indonesia based on *trnL-trnF* region. *Biodiversitas*, 24(9), 5155–5166. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d240960>
- Ketchum, R. E. B., Gibson, D. M., Croteau, R. B., & Shuler, M. L. (1999). The kinetics of taxoid accumulation in cell suspension cultures of *Taxus* following elicitation with methyl jasmonate. *Biotechnology and Bioengineering*, 62(1), 97–105. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0290\(19990105\)62:1%3C97::AID-BIT11%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0290(19990105)62:1%3C97::AID-BIT11%3E3.0.CO;2-X)
- Kurniawan, R., Sukrasno, Ashari, A., & Suhartati, T. (2025). Diving into paclitaxel: Isolation and screening content from *Taxus sumatrana* at Singgalang Conservation Center, West Sumatra. *Natural Product Research*, 39(10), 2758–2762. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2312540>
- Lange, B. M., & Conner, C. F. (2021). Taxanes and taxoids of the genus *Taxus*: A comprehensive inventory of chemical diversity. *Phytochemistry*, 190, 112829. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112829>
- Li, C., Zhang, L., Gao, W., Liu, K., Hao, X., Wang, H., & Lei, X. (2024). A cytochrome P450 enzyme catalyses oxetane ring formation in paclitaxel biosynthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 63, e202407070. <https://doi.org/10.1002/anie.202407070>
- Liu, J., Möller, M., Gao, L.-M., Zhang, D.-Q., & Li, D.-Z. (2011). DNA barcoding for the discrimination of Eurasian yews (*Taxus* L., Taxaceae) and the discovery of cryptic species. *Molecular Ecology Resources*, 11(1), 89–100. <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02907.x>
- Liu, J. C.-T., De La Peña, R., Tocol, C., & Sattely, E. S. (2024). Reconstitution of early paclitaxel biosynthetic network. *Nature Communications*, 15, 1419. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45574-8>
- McClune, C. J., Liu, J. C.-T., Wick, C., De La Peña, R., Lange, B. M., Fordyce, P. M., & Sattely, E. S. (2025). Discovery of FoTO1 and Taxol genes enables biosynthesis of baccatin III. *Nature*, 643, 582–592. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09090-z>
- Mutanda, I., Li, J., Xu, F., & Wang, Y. (2021). Recent advances in metabolic engineering, protein engineering, and transcriptome-guided insights toward synthetic production of Taxol. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 632269. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.632269>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Nothias, L.-F., Nothias-Esposito, M., da Silva, R., Wang, M., Protsyuk, I., Zhang, Z., Sarvepalli, A., Leyssen, P., Touboul, D., Costa, J., Paolini, J., Alexandrov, T., Litaudon, M., & Dorrestein, P. C. (2018). Bioactivity-based molecular networking for the discovery of drug leads in natural product bioassay-guided fractionation. *Journal of Natural Products*, 81(4), 758–767. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00737>
- Novriyanti, E., Rachmat, H. H., & Wahyudi, I. (2020). Conservation strategy for *Taxus sumatrana*, a species with limited geographical distribution yet limitless benefit and economic value. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 533, 012006. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/533/1/012006>
- Pasaribu, G., Widyati, E., Irianto, R. S. B., & Susilo, A. (2024). Tree species composition in the habitat of *Taxus sumatrana* in the Sibuaton Protected Forest, Karo Regency, North Sumatra Province: Implication for conservation. *AIP Conference Proceedings*, 3001, 080045. <https://doi.org/10.1063/5.0184950>
- Rachmat, H. H., Subiakto, A., & Susilowati, A. (2018). Mass vegetative propagation of rare and endangered tree species of Indonesia by shoot cuttings by KOFFCO method and effect of container type on nursery storage of rooted cuttings. *Biodiversitas*, 19(6), 2353–2358. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d190645>
- Republik Indonesia. (2013). *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 11 Tahun 2013 tentang pengesahan Nagoya Protocol on access to genetic resources and the fair and equitable sharing of benefits arising from their utilization to the Convention on Biological Diversity*. <https://peraturan.bpk.go.id/Details/38877>
- Republik Indonesia, Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan. (2018). *Peraturan Menteri Lingkungan Hidup dan Kehutanan Nomor P.106/MENLHK/SETJEN/KUM.1/12/2018 tentang perubahan kedua atas Peraturan Menteri*

Lingkungan Hidup dan Kehutanan Nomor P.20/MENLHK/SETJEN/KUM.1/6/2018 tentang jenis tumbuhan dan satwa yang dilindungi. <https://peraturan.bpk.go.id/>

- Royal Botanic Gardens, Kew. (n.d.). *Taxus wallichiana* Zucc. *Plants of the World Online*. Retrieved July 29, 2026, from <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:263869-1>
- Schiff, P. B., Fant, J., & Horwitz, S. B. (1979). Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature*, 277, 665–667. <https://doi.org/10.1038/277665a0>
- Schiff, P. B., & Horwitz, S. B. (1980). Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(3), 1561–1565. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.3.1561>
- Shen, Y.-C., Wang, S.-S., Pan, Y.-L., Lo, K.-L., Chakraborty, C., Chien, C.-T., Kuo, Y.-H., & Lin, Y.-C. (2002). New taxane diterpenoids from the leaves and twigs of *Taxus sumatrana*. *Journal of Natural Products*, 65(12), 1848–1852. <https://doi.org/10.1021/np0202273>
- Shen, Y.-C., Cheng, K.-C., Lin, Y.-C., Cheng, Y.-B., Khalil, A. T., Guh, J.-H., Chien, C.-T., Teng, C.-M., & Chang, Y.-T. (2005). Three new taxane diterpenoids from *Taxus sumatrana*. *Journal of Natural Products*, 68(1), 90–93. <https://doi.org/10.1021/np040132w>
- Shen, Y.-C., Wang, S.-S., Chien, C.-T., Kuo, Y.-H., & Khalil, A. T. (2008). Tasumatrols U–Z, taxane diterpene esters from *Taxus sumatrana*. *Journal of Natural Products*, 71(4), 576–580. <https://doi.org/10.1021/np078016r>
- Sirakaya, A. (2022). Is the Nagoya Protocol designed to conserve biodiversity? *Plants, People, Planet*, 4(1), 68–75. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10221>
- Stadler, M., & Kolarik, M. (2024). Taxol is not produced sustainably by endophytic fungi—A case study for the damage that scientific papermills can cause for the scientific communities. *Fungal Biology Reviews*, 49, 100367. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2024.100367>
- Sunandar, A. D., Barus, S. P., Kuswanda, W., & Saputra, M. H. (2019). Vegetation diversity and conservation implications on habitat of *Taxus (Taxus sumatrana* Miq. de Laub) in Northern Sumatra. In *Proceedings of the International Conference on Natural Resources and Technology* (pp. 365–371). SCITEPRESS. <https://doi.org/10.5220/0008554603650371>
- Tabata, H. (2006). Production of paclitaxel and the related taxanes by cell suspension cultures of *Taxus* species. *Current Drug Targets*, 7(4), 453–461. <https://doi.org/10.2174/138945006776359368>
- Vélèz, H., Glassbrook, N. J., Daub, M. E., & Chilton, W. S. (2022). Taxol and beta-tubulins from endophytic fungi isolated from the Himalayan yew, *Taxus wallichiana*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 956855. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.956855>
- Wang, Y.-F., Shi, Q.-W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.-C., & Cong, B. (2011). Natural taxanes: Developments since 1828. *Chemical Reviews*, 111(12), 7652–7709. <https://doi.org/10.1021/cr100147u>
- Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), 2325–2327. <https://doi.org/10.1021/ja00738a045>
- Weaver, B. A. (2014). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Molecular Biology of the Cell*, 25(18), 2677–2681. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0916>
- 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. *Natural Product Reports*, 36(6), 855–868. <https://doi.org/10.1039/C9NP00004F>
- Xiong, X., Gou, J., Liao, Q., Li, Y., Zhou, Q., Bi, G., Li, C., Du, R., Wang, X., Sun, T., Guo, L., Liang, H., Lu, P., Wu, Y., Zhang, Z., Ro, D.-K., Shang, Y., Huang, S., & Yan, J. (2021). The *Taxus* genome provides insights into paclitaxel biosynthesis. *Nature Plants*, 7(8), 1026–1036. <https://doi.org/10.1038/s41477-021-00963-5>

Yin, J.-Y., & Lai, M. (2025). Comprehensive strategies for paclitaxel production: Insights from plant cell culture, endophytic microorganisms, and synthetic biology. *Horticulture Research*, 12, uhae346.
<https://doi.org/10.1093/hr/uhae346>