



PENAMBATAN MOLEKULER JALUR ANTIMELANOGENIK DAN ISOLASI ASAM KAURENOAT PADA *Adenostemma platyphyllum*

LUTFIA MUTMAINNAH



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



(a) Hak cipta milik IPB University

IPB University



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Penambatan Molekuler Jalur Antimelanogenik dan Isolasi Asam Kaurenoat pada *Adenostemma platyphyllum*” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Agustus 2024

Lutfia Mutminnah
NIM G4501231035



RINGKASAN

LUTFIA MUTMAINNAH. Penambatan Molekuler Jalur Antimelanogenik dan Isolasi Asam Kaurenoat pada *Adenostemma platyphyllum*. Dibimbing oleh IRMANIDA BATUBARA dan AULIYA ILMIAWATI.

Melanin adalah asam amino penting dalam menentukan pigmentasi kulit dan rambut manusia. Produksi melanin (melanogenesis) yang berlebihan dapat menyebabkan hiperpigmentasi dan penggelapan kulit. Senyawa yang lazim digunakan merupakan senyawa sintetik yang dapat menimbulkan efek samping sehingga perlu dicari alternatif senyawa dari tumbuhan, contohnya *Adenostemma platyphyllum*. Penelitian ini bertujuan mengisolasi asam kaurenoat dari *A. platyphyllum* dan menentukan jalur melanogenesis yang dapat dihambat oleh senyawa pada *A. platyphyllum*.

Metode yang dilakukan dalam penelitian ini, yaitu metode isolasi dan penambatan molekul. Isolasi asam kaurenoat dilakukan dengan beberapa teknik pemisahan, yaitu maserasi, ekstraksi cair-cair, kromatografi lapis tipis preparatif, dan kromatografi kolom gravitasi. Asam kaurenoat yang diperoleh dibandingkan dengan standar menggunakan KLT. Hasil yang diperoleh dari isolasi ini, yaitu perkiraan jenis asam kaurenoat yang terkandung dalam *A. platyphyllum* dan rendemen asam kaurenoat di dalam *A. platyphyllum*. Selanjutnya, senyawa asam kaureoat dan senyawa lain yang telah dilaporkan ditentukan penghambatannya secara penambatan molekul. Penambatan molekul dilakukan dengan menambatkan protein yang terlibat dalam melanogenesis dengan senyawa di dalam *A. platyphyllum* untuk mengetahui jalur paling efisien dalam menghambat melanogenesis. Luaran dari penambatan molekul ini adalah nilai energi ikat (ΔG) dan senyawa-senyawa berpotensi yang kemudian diprediksi aktivitasnya.

Asam kaurenoat ($9,11\alpha$ -OH KA dan 11α -OH KA) yang diisolasi sebanyak $3,95 \times 10^{-2}\%$ dan $2,05 \times 10^{-2}\%$ dari 250 g simplisia. Asam kaurenoat tersebut diidentifikasi R_f -nya dengan standar menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dan diuji kemurniannya dengan sistem 3 eluen. Analisis penambatan molekul menunjukkan bahwa jalur cGMP merupakan salah satu jalur melanogenesis yang dapat dihambat *A. platyphyllum* karena memiliki nilai energi ikat terendah dari jalur lainnya, yaitu sebesar $\Delta G = -10,2$ kcal/mol dengan ligan eriodiktiol 7-O-soporosida. Selain itu, senyawa yang berpotensi menghambat melanogenesis dari 4 jalur adalah, eriodiktiol 7-O-soporosida, vinkosamida, dan asam dikafeoilkuinat. Penelitian ini menunjukkan bahwa perkiraan jenis asam kaurenoat yang kemungkinan terdapat pada *A. platyphyllum* adalah asam kaurenoat $9,11\alpha$ -OH KA dan 11α -OH KA. Jalur cGMP menjadi jalur melanogenesis yang dapat dihambat senyawa dalam *A. platyphyllum*.

Kata kunci: Asteraceae, *docking*, melanogenesis, pemutih kulit



SUMMARY

LUTFIA MUTMAINNAH. Molecular Docking of the Antimelanogenic Pathway and Isolation of Kaurenoic Acid in *Adenostemma platyphyllum*. Supervised by IRMANIDA BATUBARA and AULIYA ILMIAWATI.

Melanin is an essential amino acid in determining human skin and hair pigmentation. Excessive melanin production (melanogenesis) can lead to hyperpigmentation and skin darkening. Commonly available compounds are synthetic and may cause side effects. Hence, alternative compounds from plants, such as *Adenostemma platyphyllum*, are needed. This study aims to isolate kaurenoic acid from *A. platyphyllum* and determine which melanogenesis pathway can be inhibited by the compounds in *A. platyphyllum*.

The methods used in this study include the isolation of kaurenoic acid known to be present in *A. platyphyllum*. Kaurenoic acid was isolated using several separation techniques, namely liquid-liquid extraction, preparative thin-layer chromatography, and gravity column chromatography. The obtained kaurenoic acid was compared with a standard using TLC (same R_f value). The outputs from this isolation are the types of kaurenoic acid contained in *A. platyphyllum* and the yield of kaurenoic acid in *A. platyphyllum*. Then, the inhibitory potential of kaurenoic acid and other reported compounds was determined through molecular docking. Molecular docking was performed by docking proteins involved in melanogenesis with the compounds in *A. platyphyllum* to identify the most efficient pathway for inhibiting melanogenesis. This molecular docking outputs the binding energy value (ΔG) and the potential compounds whose activity is predicted.

Kaurenoic acid (9,11 α -OH KA and 11 α -OH KA) was isolated in 98.7 mg and 51.2 mg from 250 g of simplicia. The kaurenoic acid was identified by its R_f value using TLC, and its purity was tested using a 3-eluent system. Molecular docking analysis showed that the cGMP pathway is the melanogenesis pathway that can be inhibited by *A. platyphyllum* as it has the highest binding energy value among other pathways, which is $\Delta G = -10.2$ kcal/mol with the ligand eriodictyol 7-O-sophoroside. In addition, the compounds potentially inhibiting melanogenesis from the four pathways are eriodictyol 7-O-sophoroside, vincosamide, and dicaffeoylquinic acid. This study shows that kaurenoic acid was successfully isolated from *A. platyphyllum*, with the types of kaurenoic acid being 9,11 α -OH KA and 11 α -OH KA. The cGMP pathway is the melanogenesis pathway that the compounds in *A. platyphyllum* can inhibit.

Keywords: Asteraceae, docking, melanogenesis, whitening agent



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



**PENAMBATAN MOLEKULER JALUR ANTIMELANOGENIK
DAN ISOLASI ASAM KAURENOAT PADA *Adenostemma
platyphyllum***

LUTFIA MUTMAINNAH

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Kimia

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



(a) Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tesis:
Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si.

Judul Tesis : Penambatan Molekuler Jalur Antimelanogenik dan Isolasi Asam
Kaurenoat pada *Adenostemma platyphyllum*

Nama : Lutfia Mutmainnah

NIM : G4501231035

Disetujui oleh

Pembimbing 1:

Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.

Pembimbing 2:

Dr. Auliya Ilmiawati, S.Si., M.Si.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:

Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.

NIP 197508072005012001

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu

Pengetahuan Alam... :

Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.

NIP 197807232007011001

Tanggal Ujian:
16 Agustus 2024

Tanggal Lulus:



(a) Hak cipta milik IPB University

IPB University



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak Desember 2023 sampai Juni 2024 ini ialah penambatan molekuler dan isolasi, dengan judul “Penambatan Molekuler Jalur Antimelanogenik dan Isolasi Asam Kaurenoat pada *Adenostemma platyphyllum*”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Prof. Dr. Irmanida Batubara, M.Si., Dr. Auliya Ilmiawati, M.Si. yang telah membimbing dan banyak memberi saran selama penyusunan tesis. Ungkapan terima kasih disampaikan kepada Sekolah Pascasarjana IPB atas beasiswa Sinergi. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Prof. Dr. dra. R. Iis Arifiantini, M.Si., selaku moderator seminar, dan Dr. Setyanto Tri Wahyudi, M.Si., selaku penguji luar komisi pembimbing. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Kurniawanti, M.Si., Verucha Fauzia Putri, M.Si. sebagai staf Laboratorium Kimia Organik, Bu Nunung dan Pak Kos sebagai staf Laboratorium Kimia Analitik, Mba Nurul, Bu Laela sebagai staf Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka yang telah banyak membantu selama pengumpulan data. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayahanda Mohammad Hasanudin, ibu Aisyah Saadah, bude Khafifah Any serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Adisa Putri Salsabila, Vivi Septyawati, Ahmad Ade Rofiqi, Rafi Chandra, Sindriana Pramesti, Adzkia Failasufa, Luthfia Fitri Salsabila, dan Fahrudin Ihsanurizal.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2024

Lutfia Mutmainnah



(a) Hak cipta milik IPB University

IPB University



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xi
I PENDAHULUAN	1
2.1 Latar Belakang	1
2.2 Rumusan Masalah	2
2.3 Tujuan	3
2.4 Manfaat	3
II METODE	4
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	4
3.2 Alat dan Bahan	4
3.3 Prosedur Kerja	4
III HASIL DAN PEMBAHASAN	8
4.1 Isolat asam kaurenoat	8
4.2 Analisis <i>in-silico</i>	11
VI SIMPULAN DAN SARAN	21
5.1 Simpulan	21
5.2 Saran	21
DAFTAR PUSTAKA	22
LAMPIRAN	24
RIWAYAT HIDUP	29



DAFTAR TABEL

3.1 Energi ikat dan RMSD hasil redocking dan blind docking	13
3.2 Energi ikat 3 ligan uji teratas, ligan kokristal/ pembanding untuk	14
3.3 Nilai ADMET 6 ligan pilihan	19
3.4 Nilai aturan Lipinski dan bioaktivitas 6 ligan pilihan	20

DAFTAR GAMBAR

1.1 Daun <i>Adenostemma platyphyllum</i>	2
3.1 Kromatogram lapis tipis ekstrak kental (merah) dan kristal (kuning)	8
3.2 Kromatogram lapis tipis fraksi hasil KLTP (UV 254 dan 366 nm) yang	9
3.3 Kromatogram lapis tipis fraksi hasil KKG dengan KLT (UV 254 dan	9
3.4 Uji kemurnian isolat dengan KLT pada UV 254 nm (kiri) dan UV 366	10
3.5 Struktur senyawa asam kaurenoat (A), 11 α -OH KA (B) dan 9,11 α	10
3.6 Struktur protein sebelum dipreparasi (A) dan sesudah dipreparasi (B)	11
3.7 Struktur ligan sebelum dipreparasi (A) dan sesudah dipreparasi (B)	12
3.8 Contoh <i>redocking</i> salah satu struktur protein (2I0E) (A) dan	13
3.9 Contoh <i>blind docking</i> salah satu protein (7EOD)	13
3.10 Mekanisme jalur antimelanogenesis	15
3.11 Interaksi dari protein PCK- β dengan PDS (A) dan eriodiktiol 7-O	16
3.12 Interaksi dari protein Tirosinase 1 dengan MMS (A) dan vinkosamida	16
3.13 Interaksi dari protein cGMP dengan KHM (A) eriodiktiol 7-O-	17
3.14 Interaksi dari protein MITF dengan CH5552074 (A) vinkosamida (B)	17
3.15 Interaksi dari protein β -katenin dengan kurkumin (A) dan asam	18

DAFTAR LAMPIRAN

1 Diagram alir penelitian	25
2 Senyawa dalam <i>A. platyphyllum</i>	26
3 Perhitungan rendemen KLTP dan KKG	27
4 Energi ikat lima protein jalur melanogenesis	28