

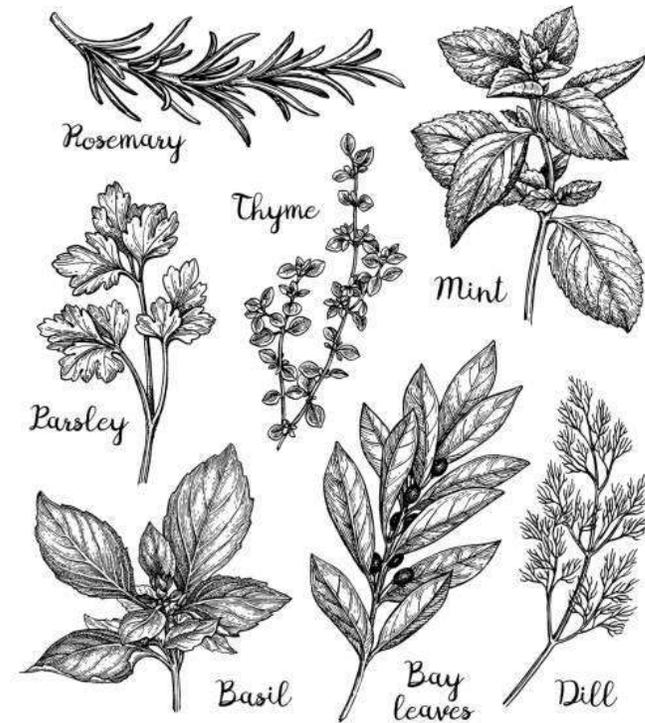


Pendahuluan Jalur Metabolisme Tumbuhan

Blok 7 Fitomedicine
Prodi Farmasi FKIK UMY
September 2023

Outline

- 1. Fitokimia
- 2. Metabolisme/Metabolit
- 3. Jalur Metabolisme
- 4. Cara Mendapatkan senyawa



istockphoto.com

Petunjuk dari Allah

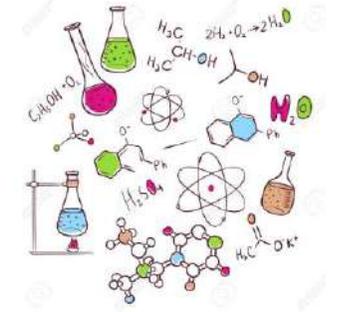
Quran Surat Al-An'am Ayat 99

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا
مُتَرَكَبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ^ق
أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ^ج إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

Tafsir Quran Surat Al-An'am Ayat 99

99. Dan Dia lah -Subhānahu wa Ta'ālā- yang menurunkan air hujan dari langit. Kemudian dengan air hujan itu Dia menumbuhkan segala jenis tanaman. Lalu dari tumbuh-tumbuhan itu Kami keluarkan tanam-tanaman dan pepohonan yang hijau. Dan darinya Kami keluarkan biji-bijian yang bertumpuk-tumpuk, seperti yang terjadi pada bulir-bulir (gandum dan sejenisnya). Dan dari mayang kurma muncul tangkai-tangkai yang dekat sehingga dapat diraih oleh orang yang berdiri maupun orang yang duduk. Kami pun mengeluarkan kebun-kebun anggur. Dan Kami juga mengeluarkan pohon zaitun dan pohon delima yang memiliki kemiripan dalam bentuk daunnya tetapi buahnya berbeda. Perhatikanlah -wahai manusia- bagaimana kondisi buahnya pada awal kemunculannya dan bagaimana kondisinya ketika buahnya telah matang. Sesungguhnya di situ terdapat petunjuk yang nyata mengenai kekuasaan Allah bagi orang-orang yang percaya kepada-Nya. Karena merekalah yang bisa mendapatkan manfaat dari petunjuk-petunjuk dan bukti-bukti semacam itu.

Fitokimia/ Phytochemistry



Phyto:
tanaman

Chemistry:
Kimia

Phytochemistry?

Chemicals derived
from plants

Mengapa Tumbuhan Mensintesis Fitokimia?

- Banyak tujuannya, termasuk untuk pertahanan diri dari serangan serangga dan penyakit tanaman
- Fitokimia yang terdapat dalam tanaman yg dikonsumsi, biasanya aktif pada sistem biologi manusia dan memiliki manfaat dalam kesehatan
- Banyak senyawa yang ditemukan di tanaman → major biochemical classes :
 - Alkaloids
 - Glycosides
 - Polyphenols
 - Terpenes

Fitokimia

- Setiap tumbuhan atau tanaman mengandung sejenis zat yang disebut fitokimia, merupakan zat kimia alami yang terdapat didalam tumbuhan dan dapat memberikan rasa, aroma atau warna pada tumbuhan itu.
- sekitar 30.000 jenis fitokimia sudah ditemukan dan sekitar 10.000 terkandung dalam makanan

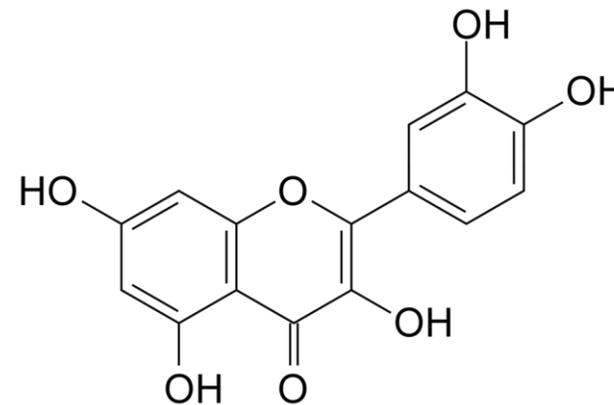
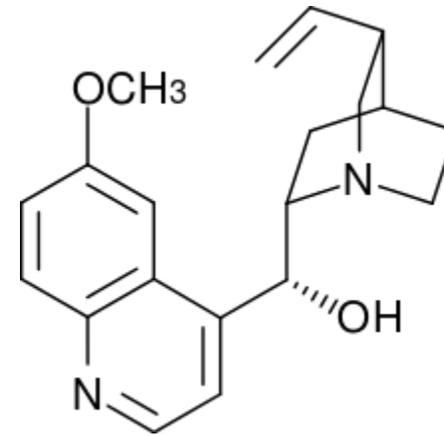


Why we should understand the Phytochemistry?

- Phytochemistry takes into account the structural compositions of these metabolites, the biosynthetic pathways, functions, mechanisms of actions in the living systems and its medicinal, industrial, and commercial applications.
- The proper understanding of phytochemical is essential for drug discovery and for the development of novel therapeutic agents against major diseases.

Darimana asal senyawa-senyawa dalam tanaman ?

- Senyawa-senyawa dalam tanaman berasal dari hasil **fotosintesis**, **timbunan senyawa-senyawa hasil fotosintesis (seperti karbohidrat)** kemudian dipecah menjadi **senyawa-senyawa metabolit sekunder**.
- Bedakan antara senyawa dan golongan senyawa, contohnya alkaloid dan flavonoid (golongan senyawa). Quinin, quersetine (senyawa)



Sejarah Isolasi Senyawa dari Tumbuhan

- 1742 – 1786 : senyawa sederhana. Gliserol, asam oksalat, asam tartrat, asam sitrat (senyawa-senyawa organik)
- 1782 – 1841 : morfin, strichnin, kinin, kafein → termasuk golongan alkaloid (metabolit –metabolit sekunder)
- alkaloid memiliki efek farmakologi yang kuat dan biasanya digunakan untuk pertahanan tumbuhan, sehingga dia adalah senyawa pertama kali yang di teliti.



METABOLISME



- Metabolisme merupakan modifikasi senyawa kimia secara biokimia di dalam organisme dan sel.
- Metabolisme mencakup sintesis (anabolisme) dan penguraian (katabolisme) molekul organik kompleks.
- Produk metabolisme disebut **METABOLIT**

METABOLIT

- Metabolit Primer : Suatu zat / senyawa essensial yang terdapat dalam organisme dan tumbuhan, yang berperan dalam proses semua kehidupan organisme tersebut atau merupakan kebutuhan dasar untuk kelangsungan hidup bagi organisme / tumbuhan tersebut
 - Fungsi metabolit primer bagi tumbuhan :
 - 1. Diperlukan untuk memenuhi kebutuhan dasar hidup bagi tumbuhan.
 - 2. Untuk pertumbuhan atau perkembangan bagi tumbuhan tersebut.
 - 3. Sebagai cadangan makanan.
- 

METABOLIT

- Metabolit sekunder
- Metabolit sekunder merupakan suatu senyawa sangat penting bagi kehidupan tumbuhan penghasilnya untuk mempertahankan diri dari serangan oleh makhluk lain.
- Jalur pembentukan metabolit sekunder
- Jalur yang biasa dilalui dalam pembentukan metabolit sekunder ada 3 jalur:

Jalur asam asetat, Jalur asam sikimat, Jalur asam mevalonat

Melibatkan proses metabolisme → metabolit primer? Metabolit sekunder?



Jenis – Jenis Senyawa Metabolit

Senyawa Metabolit Primer

- Polisakarida, Protein, Lemak, dan Asam Nukleat
- Diperlukan dalam proses esensial tumbuhan --untuk bertahan hidup
- Sebagai bahan pembangun dalam tumbuhan
- diperoleh dari proses metabolisme primer

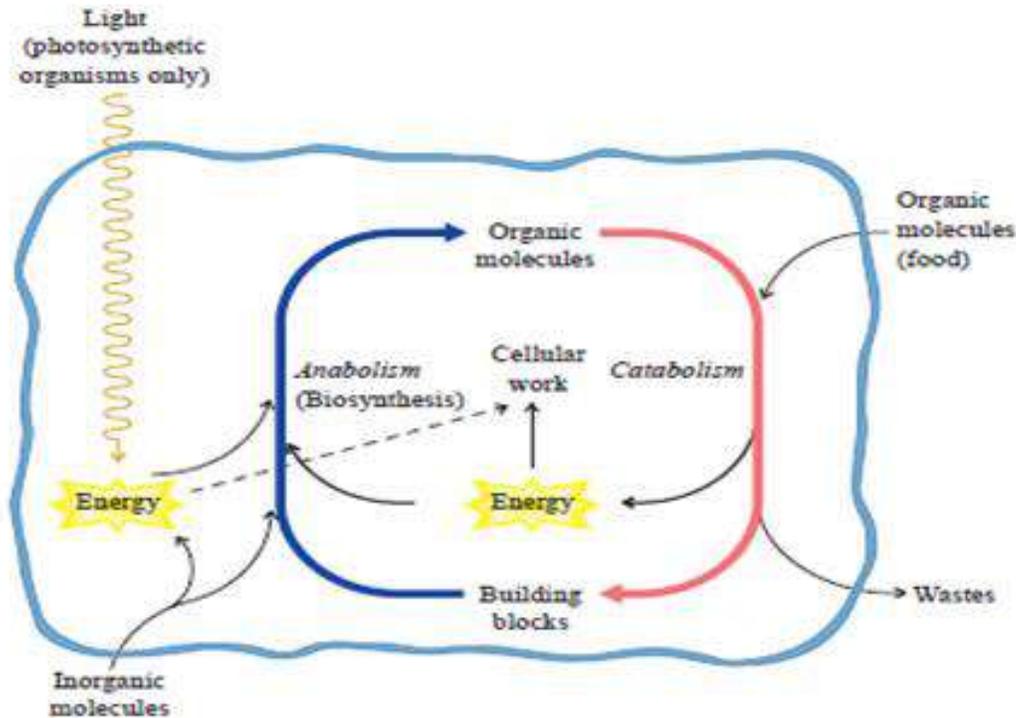
Senyawa Metabolit Sekunder

- Terpenoid, Alkaloid, Flavanoid, Saponin, Fenolik, Pigment, dll.
- Bukan bahan utama dalam pertumbuhan tumbuhan, namun diperlukan dalam mengatasi tantangan / ancaman lingkungan
- proses metabolisme sekunder, disintesis dari metabolit primer
- Biasanya digunakan sebagai senyawa identitas dari tumbuhan tertentu

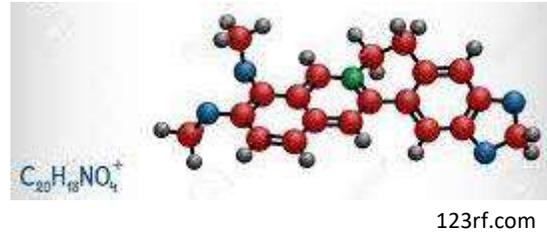
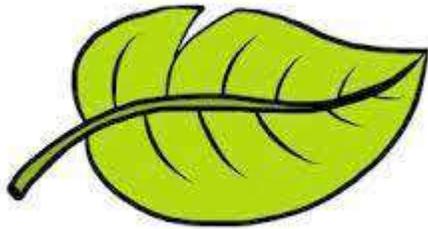
Pembentukan senyawa-senyawa di atas merupakan proses jalur **BIOSINTESIS**.

Biosintesis

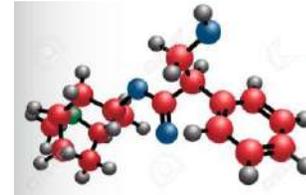
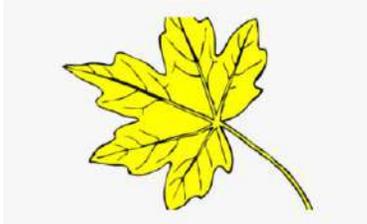
- Biosintesis merupakan pembentukan metabolit sederhana seperti asam amino, karbohidrat, koenzim, nukleotida dan asam lemak



Bagaimana keberagaman metabolit bisa terjadi ?



shutterstock.com • 243210454



- Keberagaman metabolit bisa terjadi karena **adanya jalur metabolit yang berbeda-beda**, salah satu faktor yang menyebabkan hal tersebut adalah ekspresi gen dari tiap tumbuhan yang berbeda pula

Biogenetic Path

- Tahap-tahap reaksi dimana organisme mensintesis senyawa X mulai dari senyawa A, jalur biogenetik ini memiliki banyak sekali kemungkinan.
- $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \dots X \rightarrow Y$
- Jenis senyawa yang merupakan produk antara disebut natural intermediates

Elusidasi Jalur Metabolit

elusidasi itu meruntut atau menemukan

elusidasi → untuk mengetahui senyawa mana yang lebih dulu di sintesis

Teknik Isotop (label dengan isotop)

- radioactive ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{13}C
- Dengan memberi **label. Untuk mengetahui senyawa-senyawa sebelumnya.**
- Misal nya metabolik sekunder :
- $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \dots X \rightarrow Y$
- Tahu senyawa-senyawa nya, tidak tahu urutannya
- Contoh pada morfin. Bagaiman urutan nya?

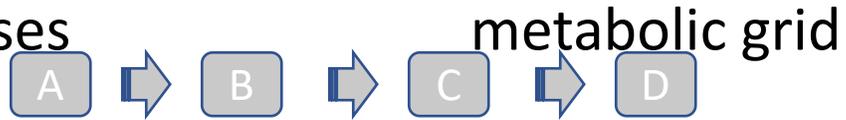
metilasi atau demetilasi (tebain ke kodein mengalami metilasi, kodein ke tebain mengalami demetilasi, kodein ke morfin mengalami demetilasi, morfin ke kodein mengalami metilasi. Jalur yang benar dalam pembentukan morfin adalah tebain → kodein → morfin)

Teknik Mutasi

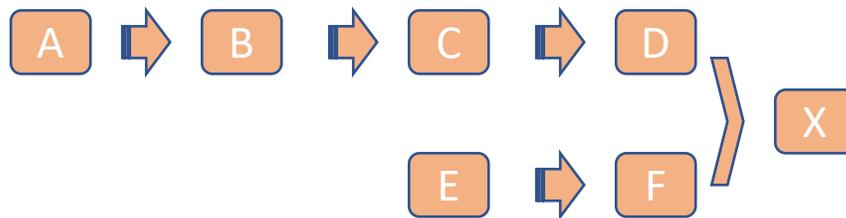
- dengan bahan kimia atau radiasi, dengan cara menonaktifkan enzim
- Menggunakan radiasi seperti Xray dan UV
- Tidak memerlukan pelabelan, namun memutasikan enzim nya.
- Menentukan urutan proses metabolisme dan jenis jalur metabolisme
- Contohnya : Ada senyawa A,B,C,D dan E, bagaimana urutan biosintesis nya ?
- $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E$
- Jika benar E terbentuk dari D maka bila enzim perantara nya di mutasi (di non aktifkan) maka E tidak akan terbentuk dan jumlah senyawa D akan meningkat dan menumpuk.

Jalur biogenetik

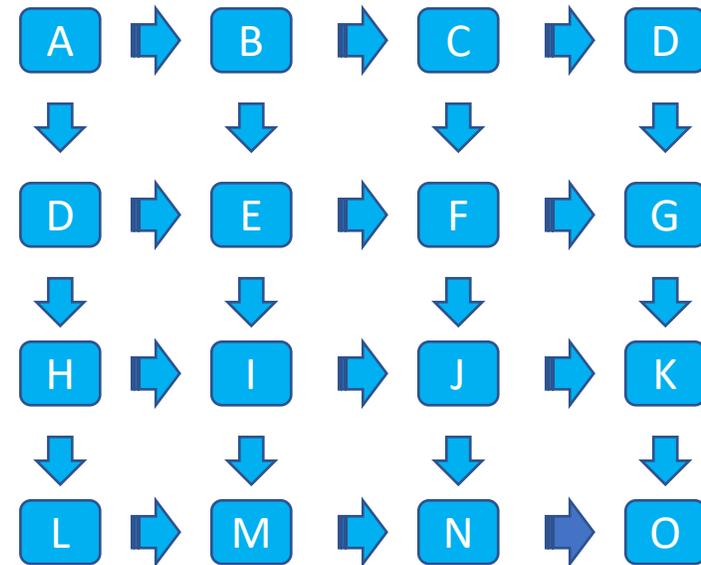
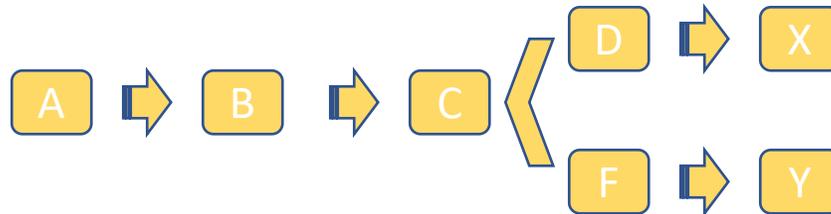
- Linier proses



- Convergent proses



- Ramified proses



Anabolisme

FOTOSINTESIS

Reduksi CO₂ menjadi karbohidrat melalui oksidasi carrier energi (ATP, NADPH)

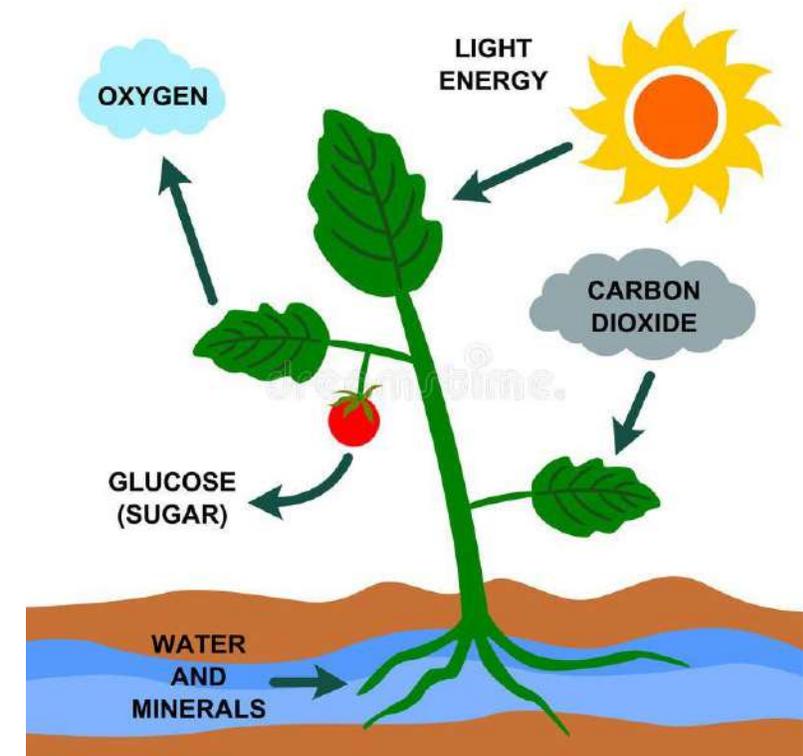
Dimulai dg: energi cahaya diserap oleh protein berklorofil (tumbuhan: kloroplast, (bakteri) membrane plasma

Reaksi terang memberi energi pada carrier

Reaksi gelap (siklus Calvin) menghasilkan PGAL (phosphoglyceraldehyde)

Fotosintesis terdiri dari dua proses yaitu

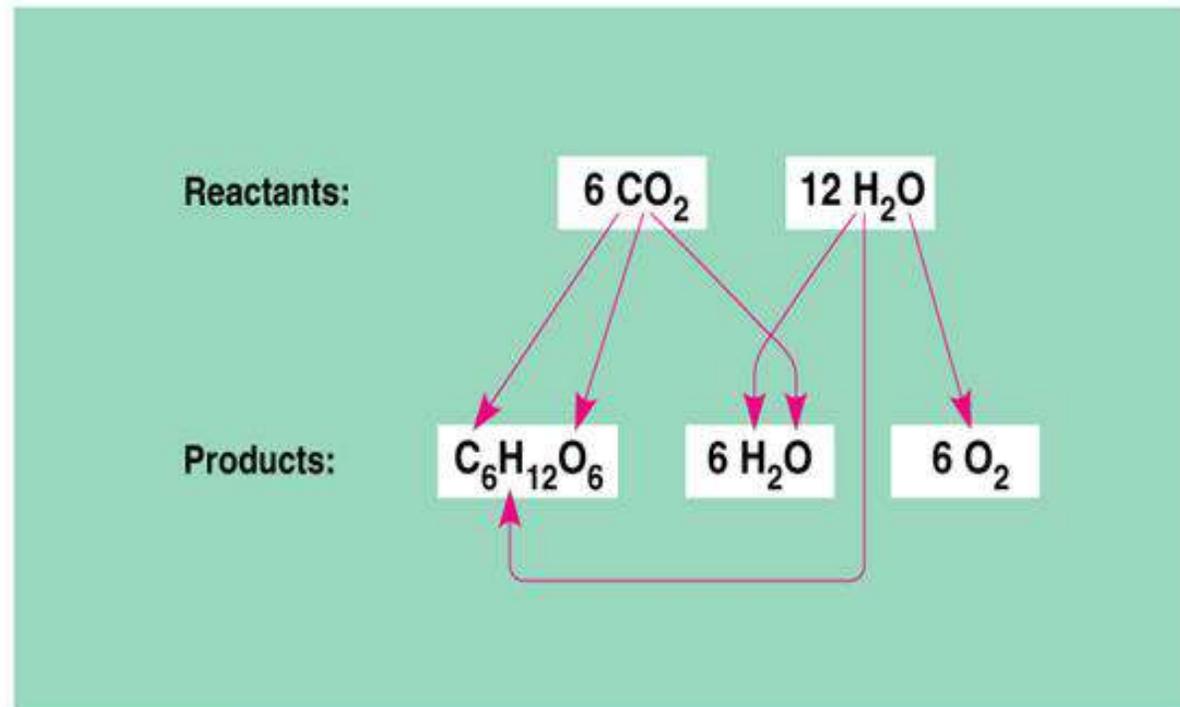
- Reaksi terang
- Siklus Calvin (tumbuhan, alga, dan cyanobacteria)



pinterest.com

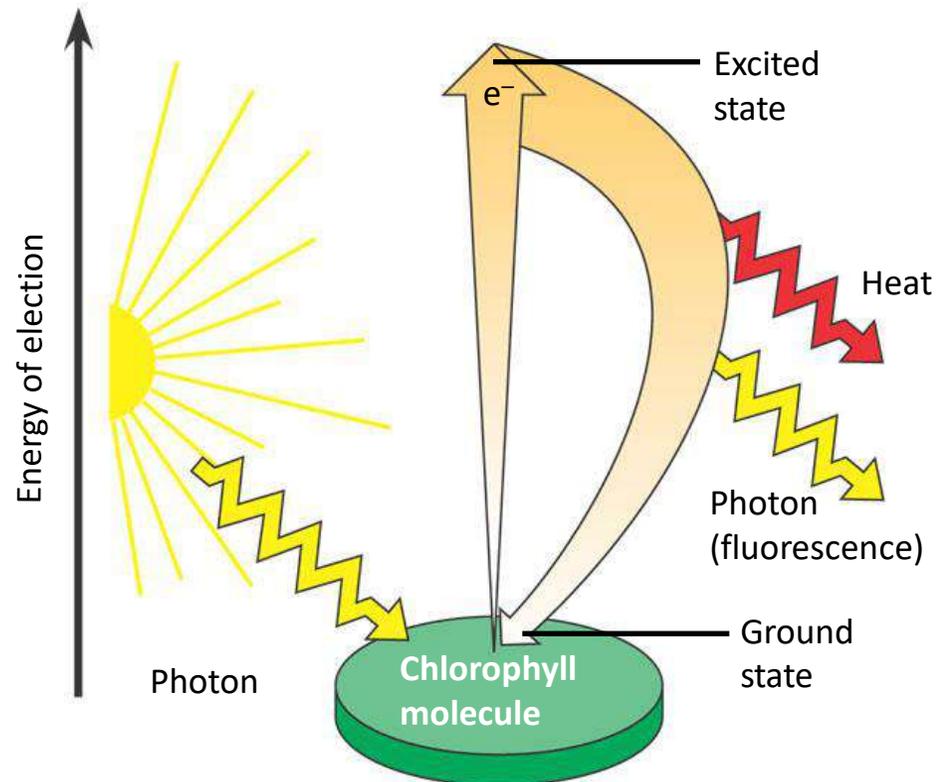
Persamaan Fotosintesis

- Fotosintesis

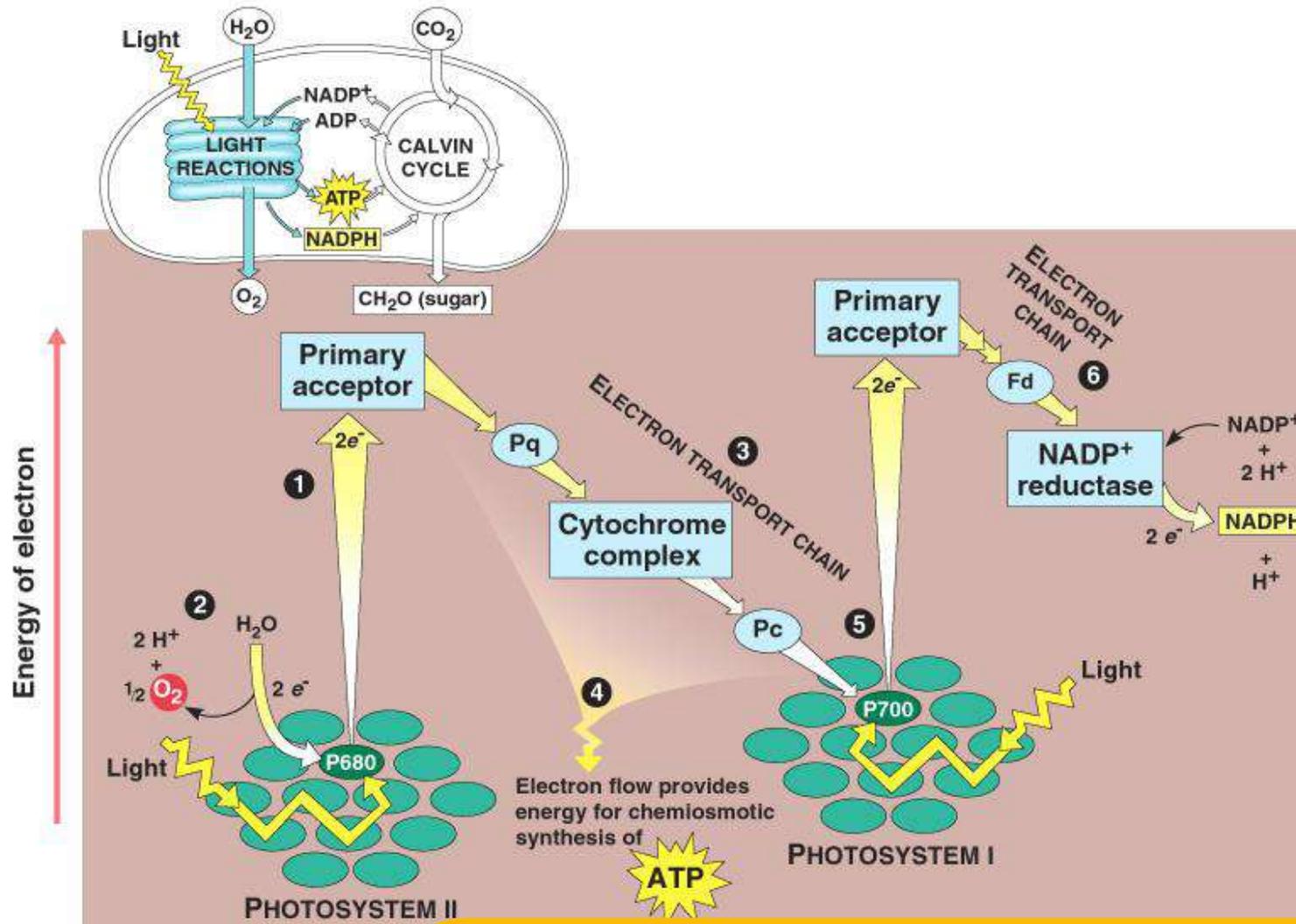


©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

- Klorofil tereksitasi oleh cahaya
- Saat pigmen menyerap cahaya
 - Klorofil tereksitasi dan menjadi tidak stabil

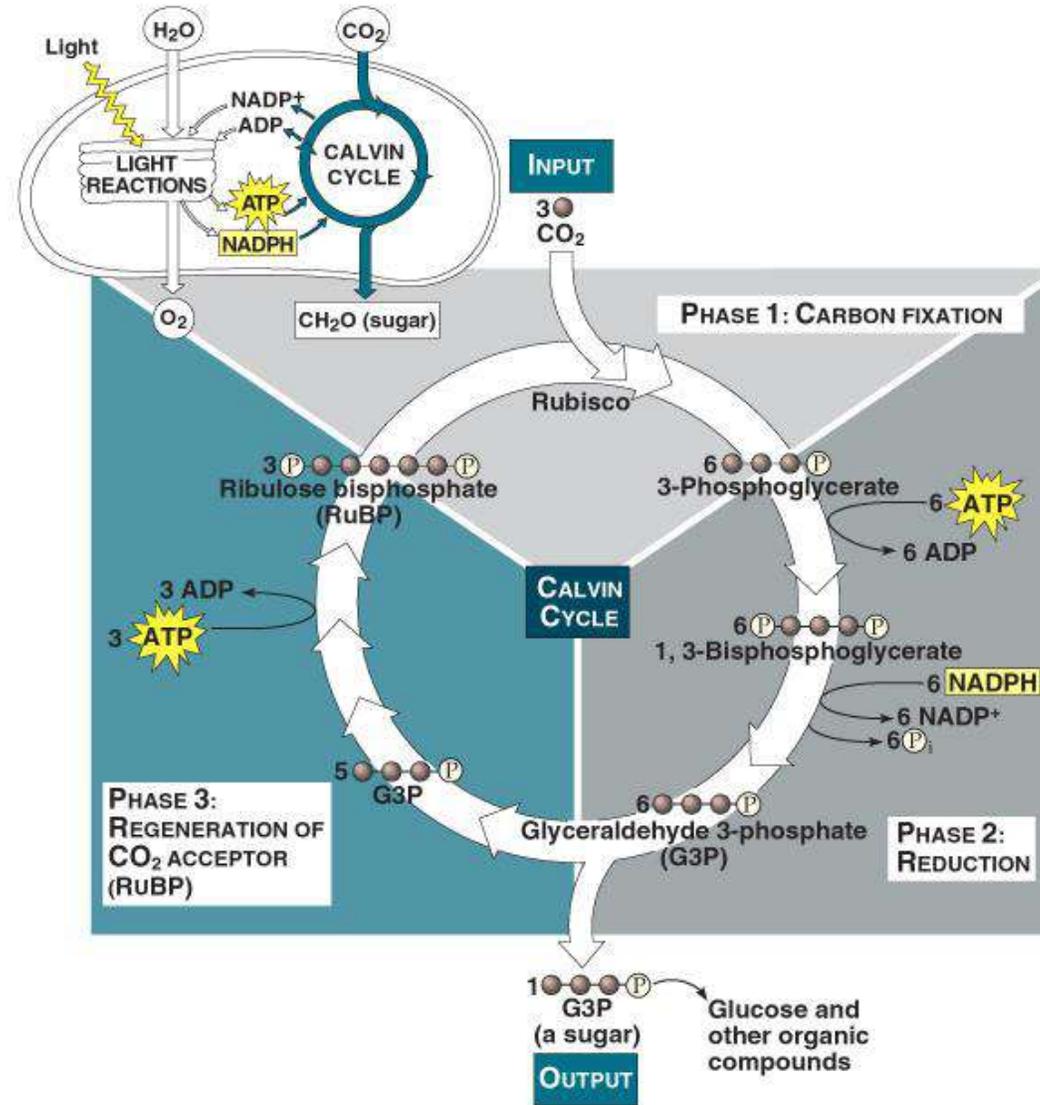


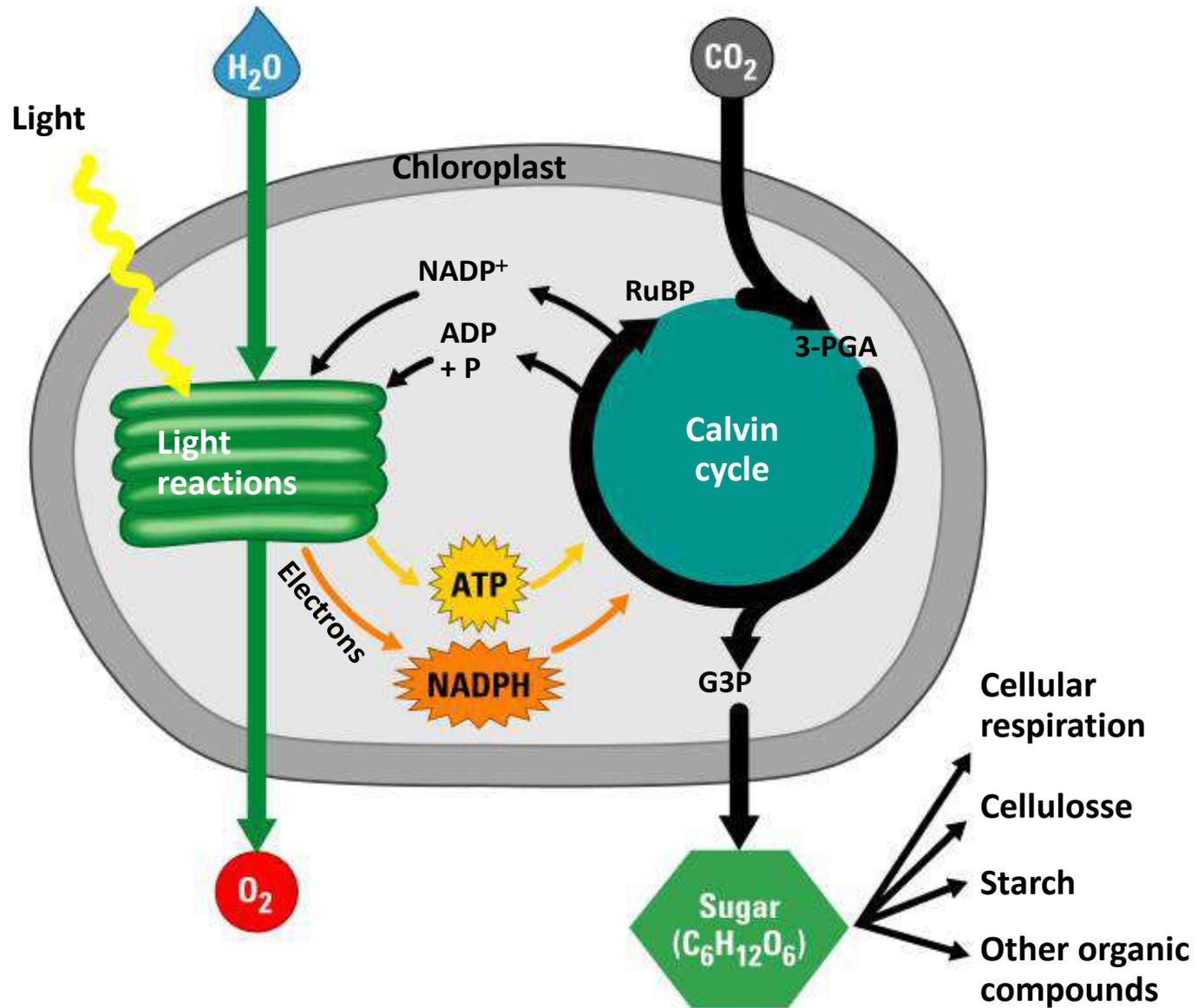
Menghasilkan NADPH, ATP, dan oksigen



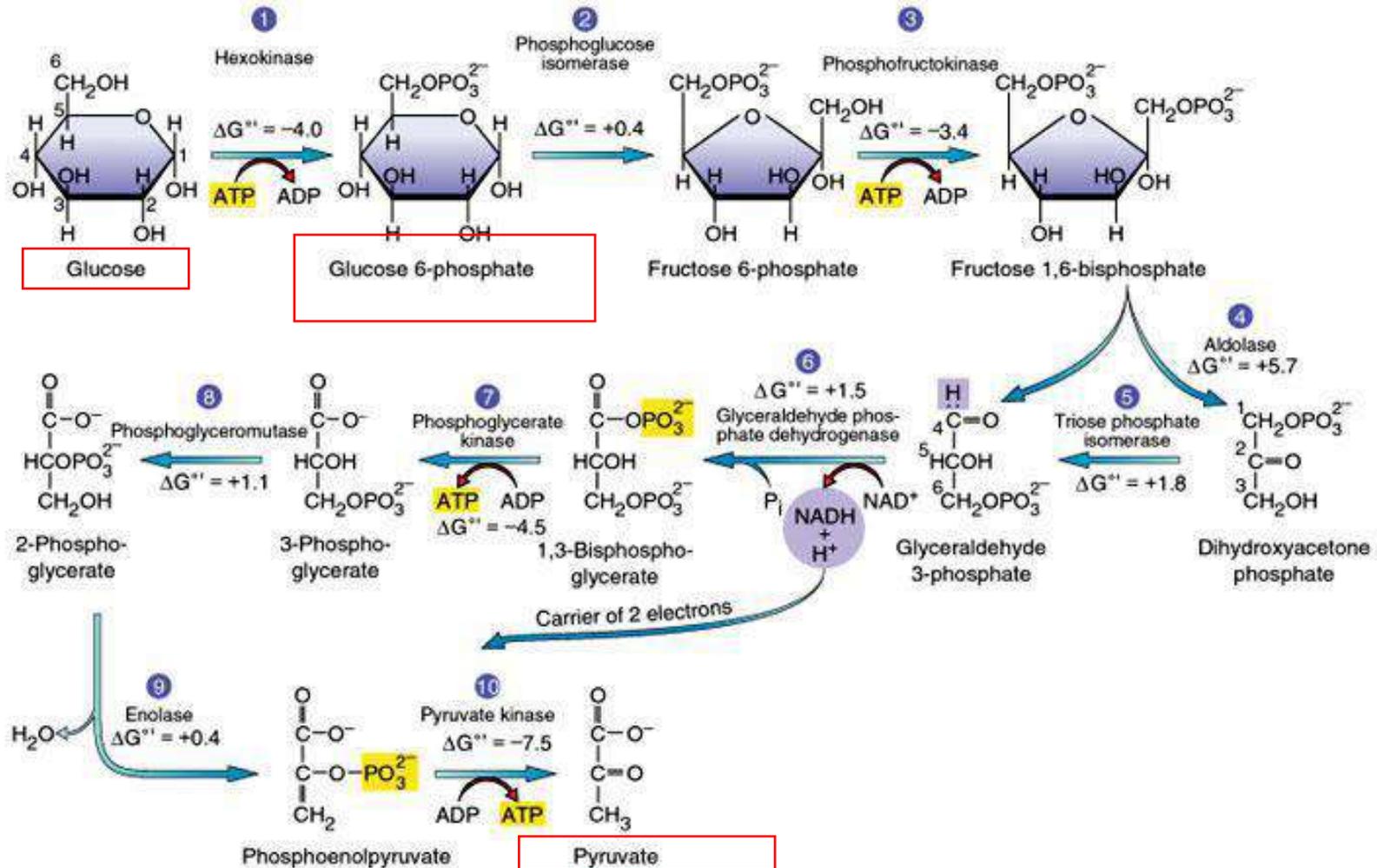
Siklus Calvin

- Dimulai dari CO_2 dan menghasilkan Glyceraldehyde 3-phosphate
- Tiga bagian siklus Calvin menghasilkan 1 produk molekul
- Tiga tahap
 - Fiksasi karbon
 - Reduksi CO_2
 - Regenerasi RuBP





Metabolisme karbohidrat

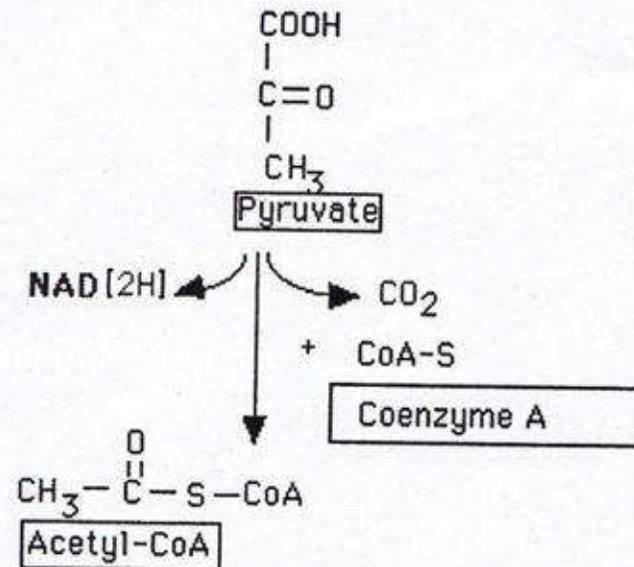


Glikolisis di sitoplasma

Dekarboksilasi oksidatif

Pyruvate → Acetyl-CoA

- Dekarboksilasi Oksidatif

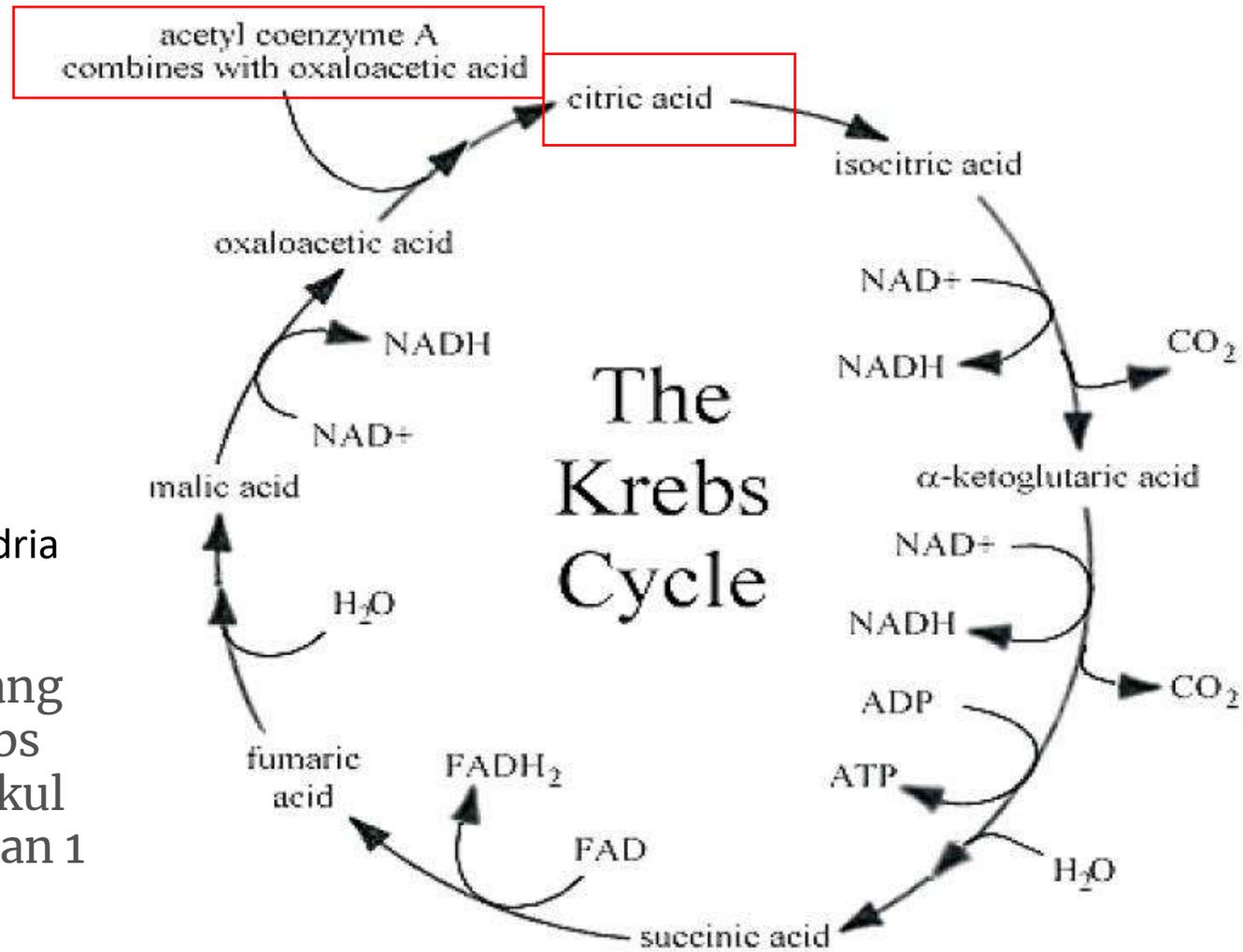


- Merupakan reaksi antara antara (Junction) dari glikolisis menuju Siklus Krebs.
- Menghasilkan molekul NADH yang akan digunakan untuk memproduksi ATP.
- Reduksi NAD⁺ menjadi NADH adalah dihasilkannya Asetil-KoA serta mengeluarkan CO₂.

Siklus krebs (reaksi asam sitrat)

Berlangsung di matriks mitokondria

Satu molekul asetil-KoA yang masuk ke dalam siklus Krebs akan menghasilkan 3 molekul NADH, 1 molekul FADH₂, dan 1 ATP



Glukosa Sebagai Sumber Energi

Transpor Elektron atau Fosforilasi Oksidatif adalah tahap dimana terjadi pengubahan NADH dan $FADH_2$ menjadi energi yang berbentuk ATP agar bisa digunakan oleh tubuh.

Respirasi Aerob :

Glikolisis-Dekarboksilasi Oksidatif-Siklus Krebs-Transpor electron

Respirasi Anaerob:

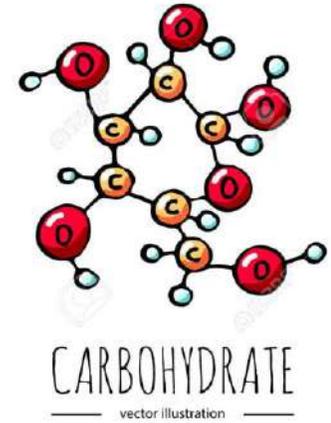
Glikolisis dan Fermentasi



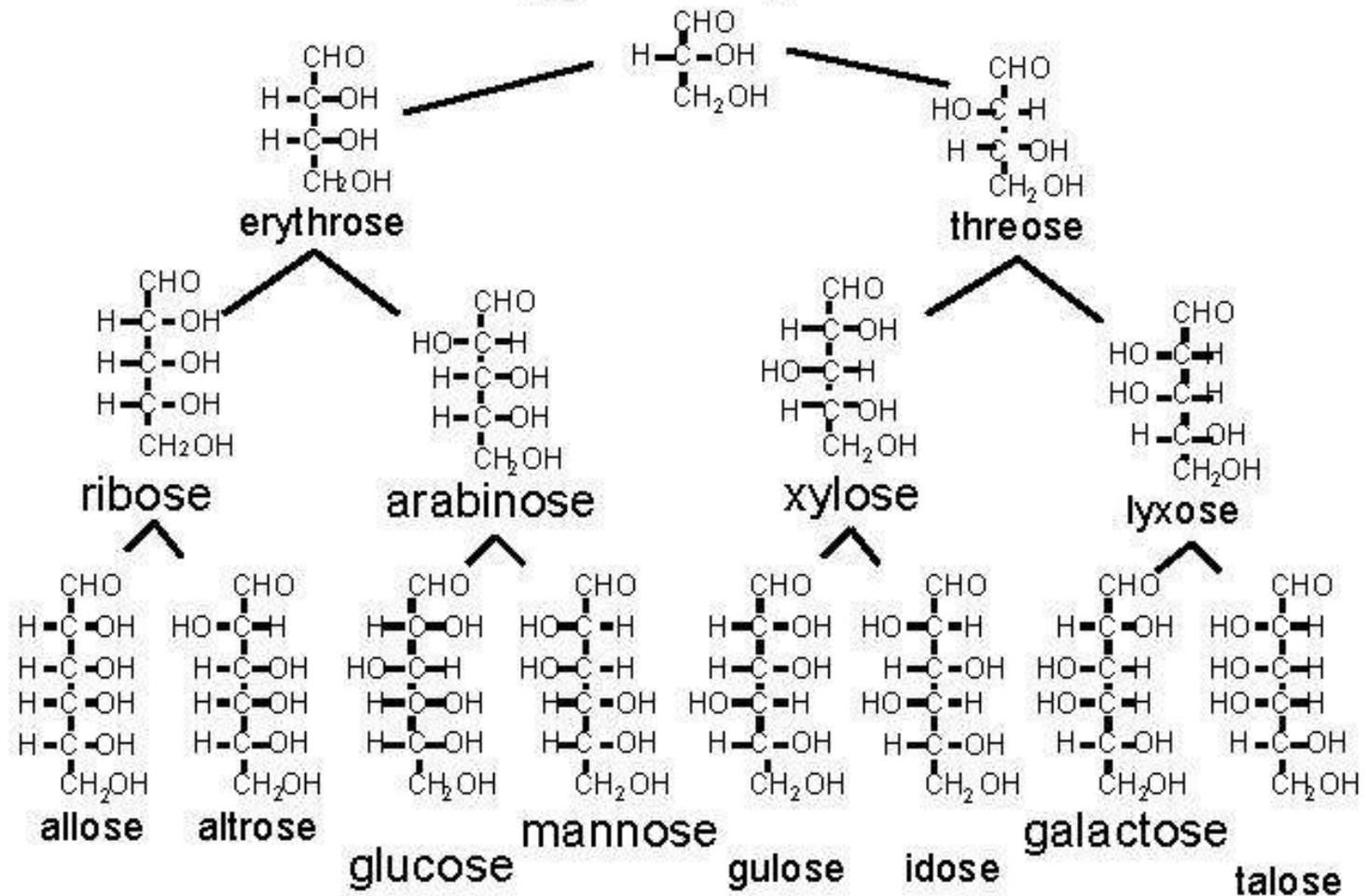
Metabolit Primer

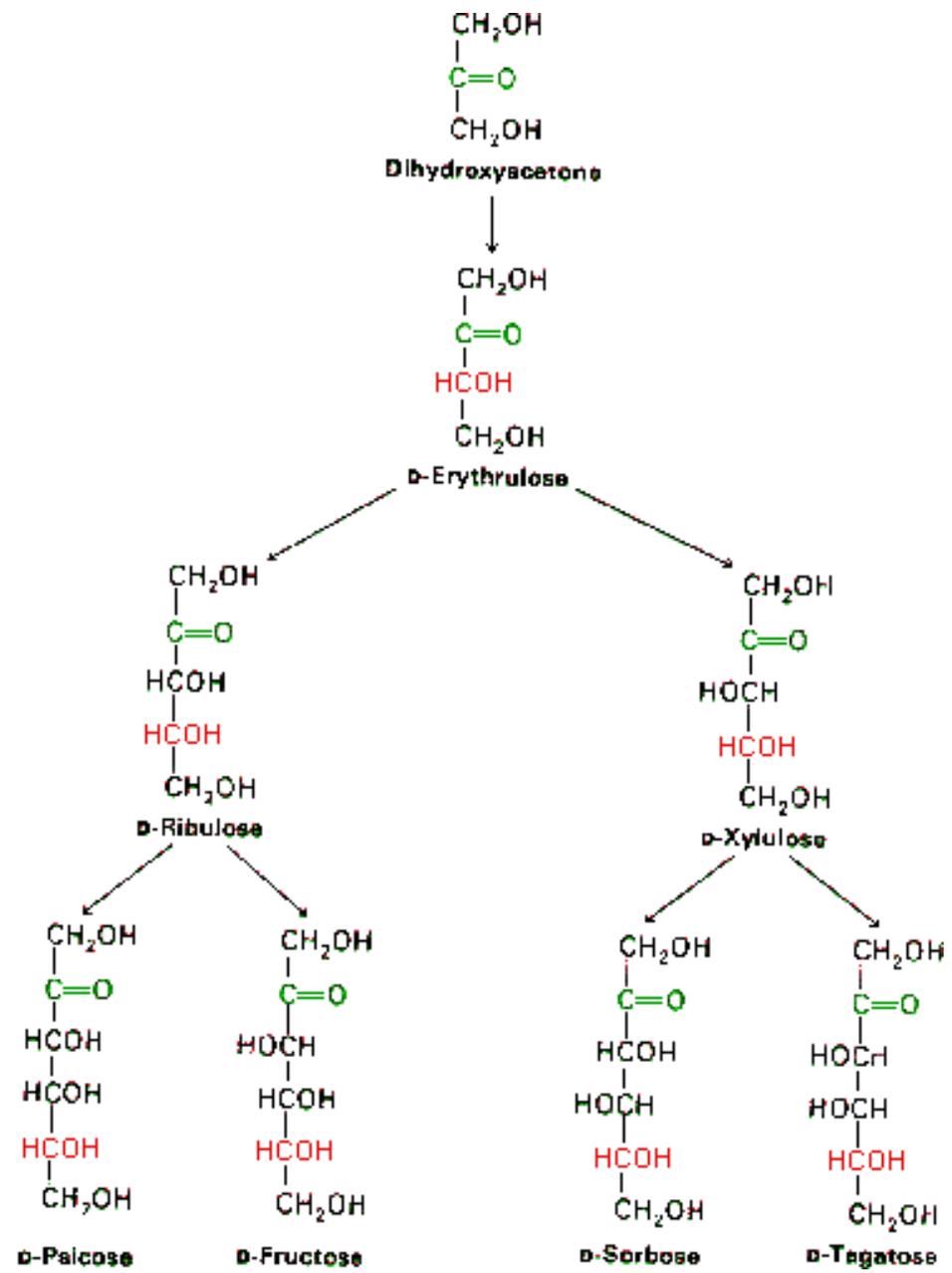
Karbohidrat

- Terdiri dari C, H, O
- Polihidroksi, biasanya dengan gugus karbonil
- Berdasarkan unit molekul terdiri dari : mono-, di-, polisakarida
- Berdasarkan jumlah atom C terdiri dari : heptosa, hexosa (bentuk yang paling umum), pentosa, dll.
- Berdasarkan gugus fungsi terdiri dari : aldose, ketose



D-Aldose Tree





GLUKOSA

- glukosa merupakan metabolit primer
- **Glukosa merupakan prekursor heksosa yang lain, disakarida, polisakarida dan glikosida**
- Sebagai prekursor :
- Diperlukan nukleosida triphospat (UTP)
- Sedangkan bentuk aktif nya adalah UDP-glucose (uridin diphospat glukosa), terbentuk dari reaksi antara UTP + glukosa
- Akan mengalami reaksi epimerisasi, oksidasi, reduksi, reaksi dengan alkohol atau gula lain
- Glukosa : reservoir energy dan starting material bagi biosintesis senyawa lain
- Glukosa dipecah lewat glukolisis menjadi piruvat yang mengalami dekarboksilasi oksidatif menjadi asetil koA yang kemudian masuk siklus krebs
- Natural intermediate (zat antara) nya asetil koenzim A (acetyl coA)

Disakarida



- Terdiri dari 2 monosakarida

Contoh :

- Non-reducing : sukrosa (glukosa+fruktosa)
- Reducing : laktosa (glukosa+galaktosa), maltosa (2 glukosa)
- Biosintesis dari glukosa
- Sukrosa \rightarrow UDP glukosa + fruktosa 6 phosphat
- Laktosa \rightarrow glukose + UDP galaktosa (51)

Polisakarida



- Banyak Monosakarida dengan ikatan α -1,4 (Amilum)
- Kadang dengan rantai cabang α -1,6 (Amilopektin)
- Fungsi :
 - Storage (simpanan) amilum, glikogen, dextran
 - Structural (pembangun/ penyusun) selulosa, khitin, pektin

Amilum

- Bentuk polisakarida yang paling berlimpah
- Terdiri dari **α -amilosa (polimer lurus α -1,4 D-glukosa dengan MW 100.000-500.000) dan amilopektin (polimer bercabang dengan backbond α -1,4 D-glukosa dan cabang α -1,6 MW 10-100juta)**
- Amilosa dan amilopektin oleh β -amilase masing-masing dipecah menjadi maltose dan dekstrin

GLIKOSIDA

- Ikatan gula dengan senyawa lain
- Glikosida fenol (ex : flavanoid, antosian) atau senyawa lain
- Glikosida sianogenik : contohnya amigdalinalin pada bitter almonds (*Prunus amygdalus*)
- Glikosida jantung : contohnya senyawa digitoksin dari tumbuhan *Digitalis purpurea*

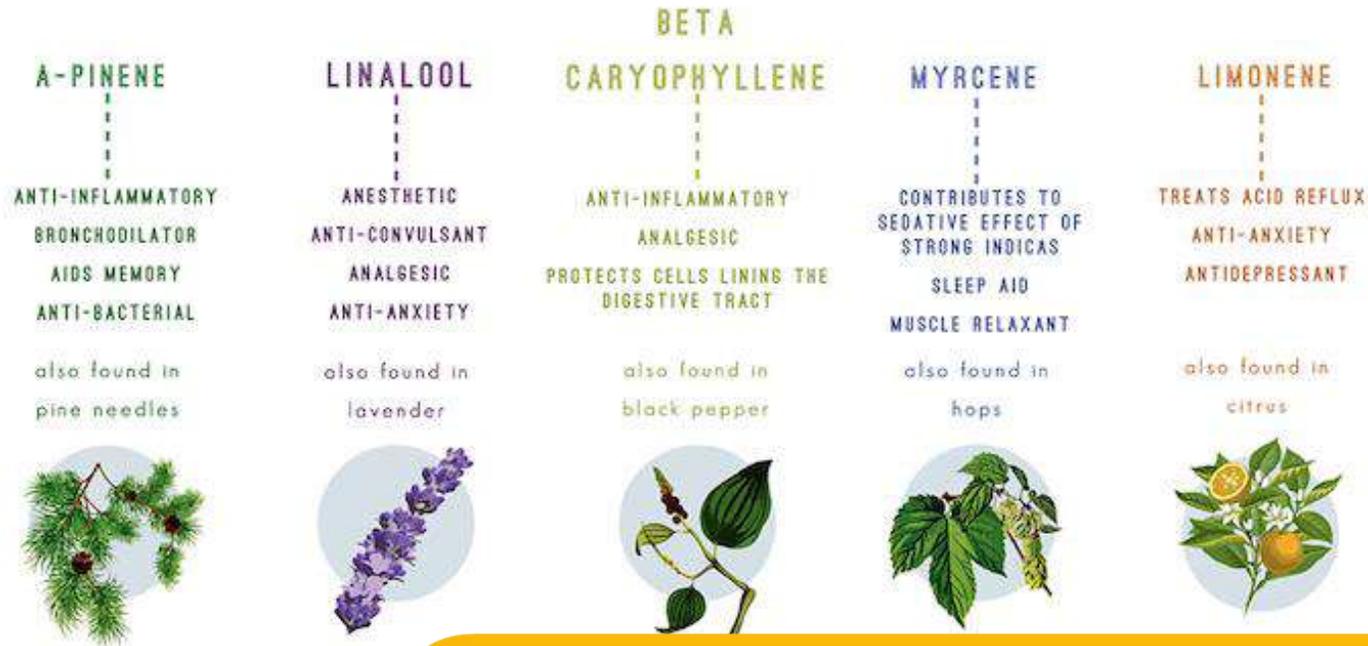


Metabolit Sekunder

- Metabolit sekunder kadang mengikat gula (biasanya gula : glukosa, galaktosa rhamnosa)
- Beberapa punya pigmen yang kuat (anthosianin) yang digunakan untuk memikat pollinators (seperti lebah) dan penyebaran buah dan biji .
- Bentuk metabolit seperti nikotin dan senyawa toksik yang lain mampu melindungi tanaman dari herbivora dan mikroba
- Senyawa-senyawa metabolit sekunder lebih banyak ditemukan pada tumbuhan dibanding hewan, karena tumbuhan lebih membutuhkannya sebagai bentuk pertahanan diri

Senyawa Terpen

- Memiliki C5 (C5 = isopren), sehingga C nya harus berjumlah kelipatan 5
- Jalur biosintesis nya : Mevalonat & Methylethritol phosphate
- gabungan 2 isopren disebut monoterpen
- Terpenoid umumnya larut dalam lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan.
- Kebanyakan terpenoid alam mempunyai struktur siklik dan mempunyai satu gugus fungsi atau lebih

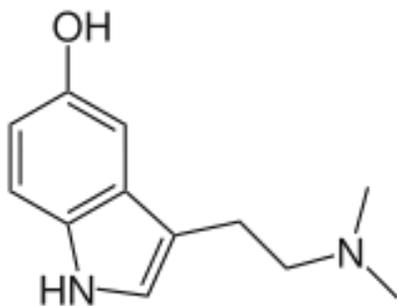


Alkaloid

- Jalur biosintesis : turunan asam amino dan non asam amino
- Alkaloid strukturnya ada 1 gugus N

Turunan asam amino :

- Turunan ornithin (N dengan 4 atom C) dan lysin (N dengan 5 atom C)

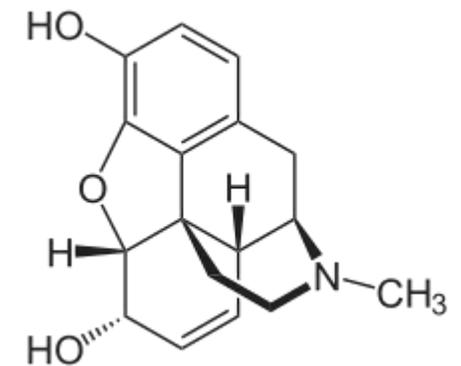


Bufotenin (contains an indole core), is produced in living organisms from the amino acid tryptophan.



Alkaloid

- Senyawa alkaloid umumnya mempunyai kerangka dasar polisiklik, termasuk cincin heterosiklik nitrogen serta mengandung substituen yang tidak terlalu bervariasi.
- Atom nitrogen alkaloid hampir selalu berada dalam bentuk gugus amin (-NR₂) atau gugus amida (-CO-NR₂), sedangkan substituen oksigen biasanya ditemukan sebagai gugus fenol (-OH), metoksi (-OCH₃) atau metilendioksi (-O-CHO-).
- Substituen-substituen oksigen ini dan gugus N-metil merupakan ciri sebagian besar alkaloid



en.wikipedia.org

Biosintesis alkaloid

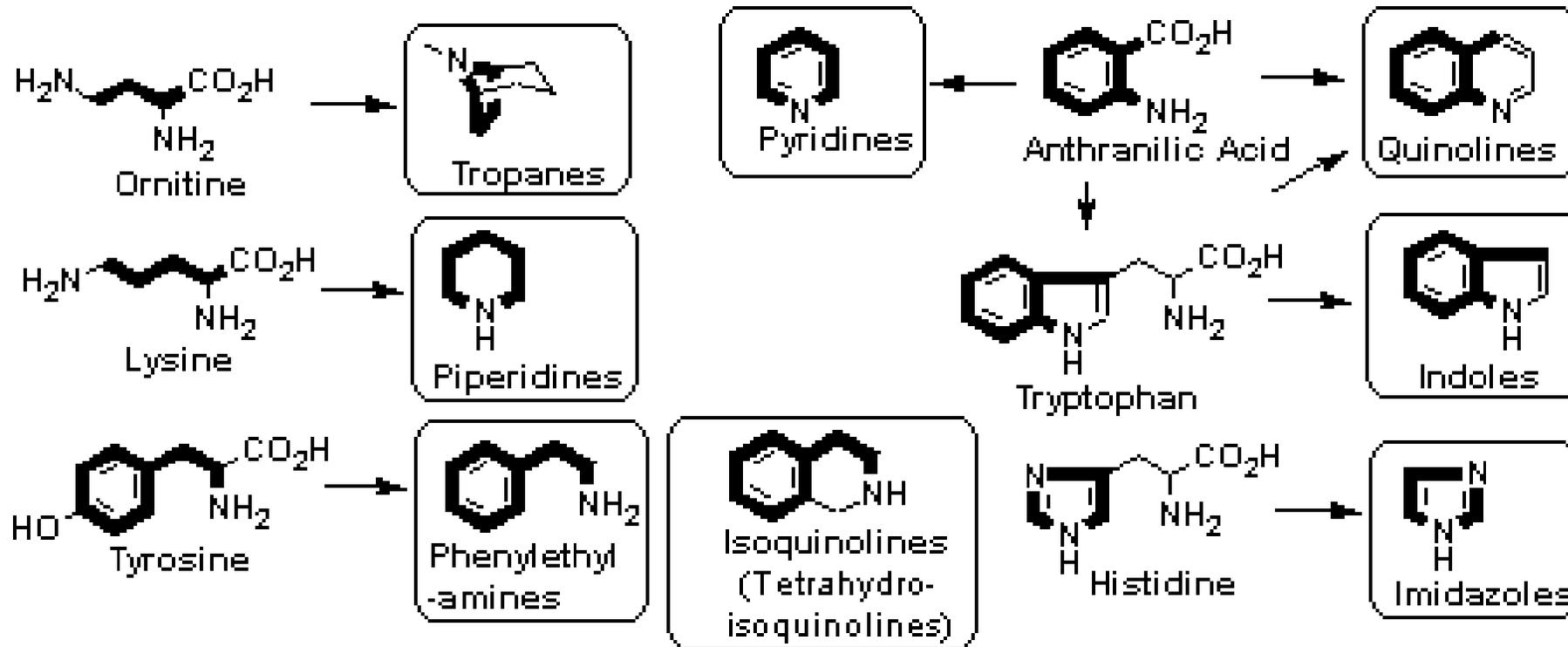
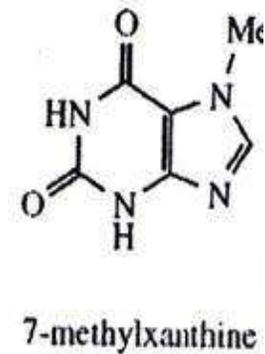
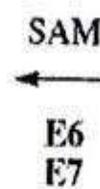
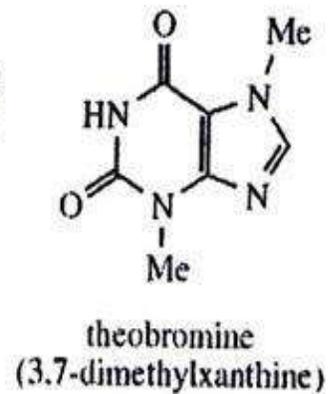
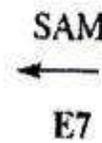
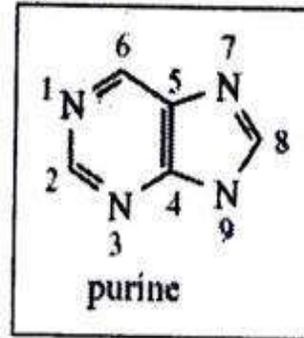


Fig.1 Alkaloid Biosynthesis and Basic Structures

Turunan non asam amino

- Turunan purin

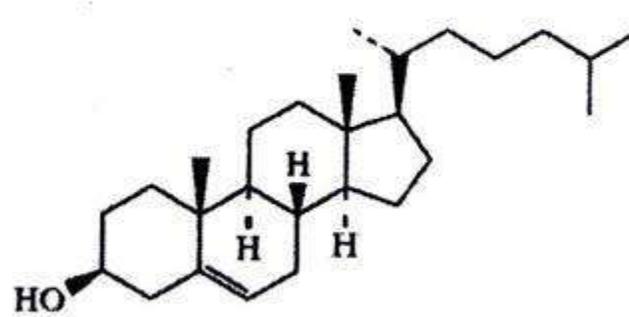


Steroid

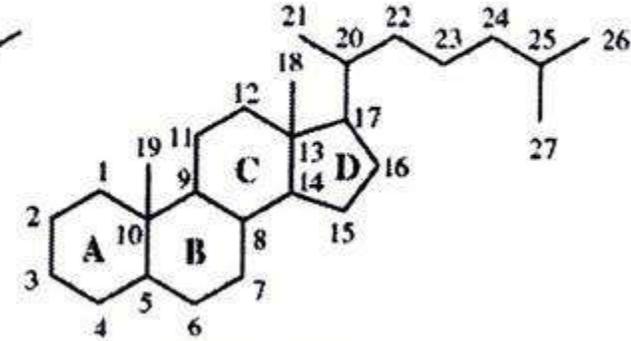
17 atom carbon: 3 cincin sikloheksan dan 1 cincin siklopentana

Senyawa organik lemak sterol tidak terhidrolisis

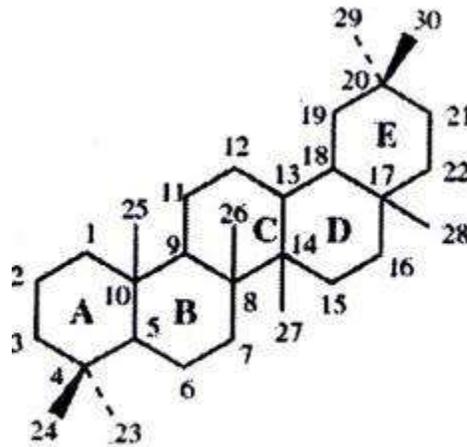
Hasil reaksi penurunan dari terpene atau skualena



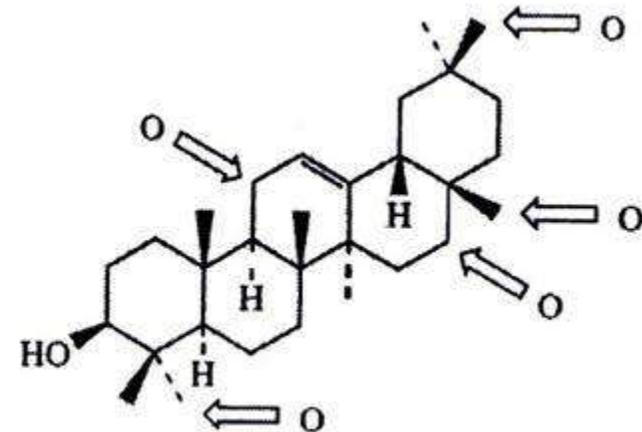
cholesterol



steroid numbering



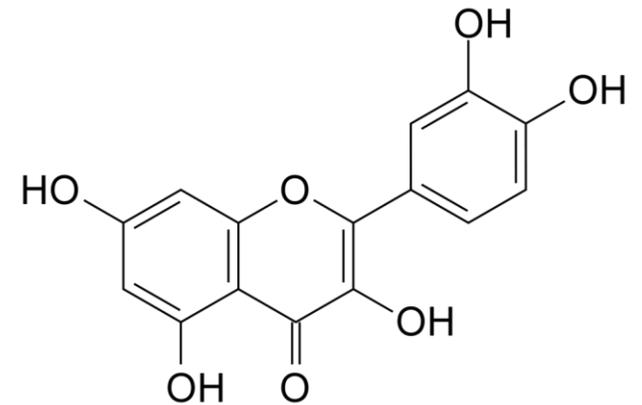
entacyclic triterpenoid skeleton



potential sites for oxidation (β -amyrin type)

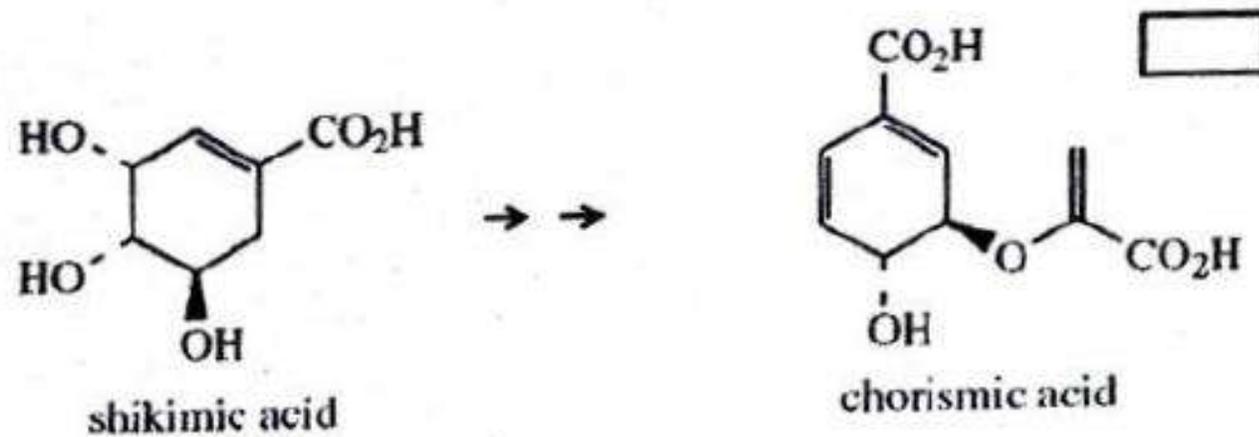
Flavonoid, Kumarin, Fenolik, Lignan

- Jalur shikimat – khorismat : senyawa turunan amino aromatik dan fenilpropanoid
- Fenil propanoid bertindak sebagai unit pembangun dalam pembentukan polimer dengan berat molekul besar dalam tumbuhan.
- Dua jenis utama fenil propanoid adalah lignin dan tannin.
- Flavonoid: C6 + C3 + C6: dibentuk dari jalur shikimate dan fenilpropanoid : 1 cincin teroksigenasi dan 2 cincin aromatis
- Kumarin : jenis senyawa dlm fenil propanoid
- Lignan → phenolic dimers possessing a 2,3-dibenzylbutane structure → kompleks

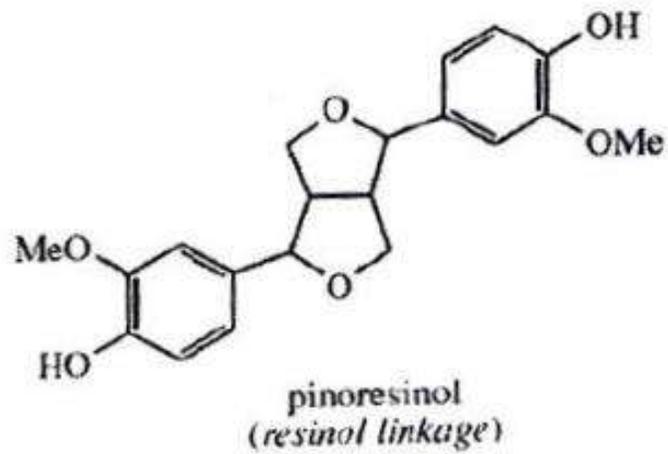
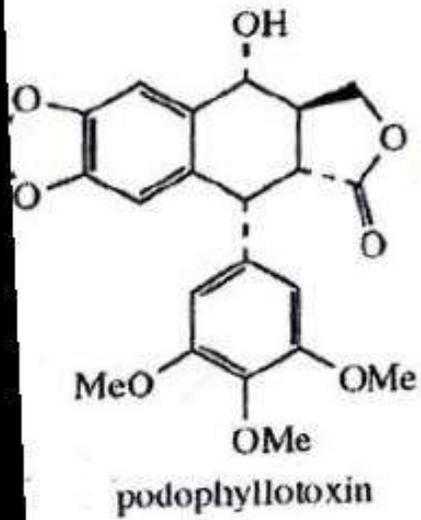


Flavanoid, Kumarin, Fenolik, Lignan

- Jalur shikimat-khorismat: senyawa turunan amino aromatik dan fenilpropanoid.



- Dimerisasi fenil propan: lignin/lignan



Metabolit sekunder diteliti lebih jauh

- Contoh penelitian

Kajian secara In Vitro Ekstrak Etanolik Buah *Morinda citrifolia* L. sebagai Agen Khemopreventif Kanker Payudara yang Potensial

FEBRIANSAH, Rifki et al. Kajian secara In Vitro Ekstrak Etanolik Buah *Morinda citrifolia* L. sebagai Agen Khemopreventif Kanker Payudara yang Potensial. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, [S.l.], v. 12, n. 3, p. 155-162, Feb. 2016.



ekstrak etanolik buah mengkudu berpotensi sebagai agen kemopreventif melalui mekanisme induksi apoptosis pada sel MCF-7.



- Kandungan senyawa metabolit sekunder dalam berbagai tanaman berbeda-beda
- Contoh: terdapat alkaloid dalam ekstrak etil asetat di biji kelor sedangkan tidak ditemukan pada ekstrak etil asetat di biji kecipir (secara kualitatif) (Krisridwany, *et al*, 2022, Jurnal Farmasi Indonesia, Vol 19 No 1)

- Contoh: pada ekstrak buah naga putih

Hasil skrining fitokimia menunjukkan positif mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin dan steroid → Hasil penelitian Annisa K, 2022



Anti cancer dari bahan/Biota Laut

- The crude ethyl acetate extracts of *Moorea* sp. in Udar Island waters were found to contain cytotoxic compounds, with the IC50 value of 0.072 $\mu\text{g}/\text{mL}$ against the MCF-7 breast cancer cell lines, that were more potent compared to the butanol crude extract, whose IC50 was 2.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Further isolation and cytotoxic tests are necessary to confirm which compounds are responsible as cytotoxic agents. This finding provides an opportunity for the discovery of anticancer compounds from marine cyanobacteria (Krisridwany and Okino, 2020)
- the isolated bioactive fraction of Indonesian tidal sponge, *Calthropella* sp., possesses potential anticancer properties with a promising significant cytotoxicity on MCF-7 cell lines (IC50 1.925 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (Susilowati *et al*, 2019)

Cara mendapatkan metabolit sekunder?

- Screening Fitokimia? – Identifikasi

- Contoh

Identifikasi alkaloid → reagen Dragendorff → Positif: Terbentuk endapan orange

- Cara mendapatkan metabolit sekunder

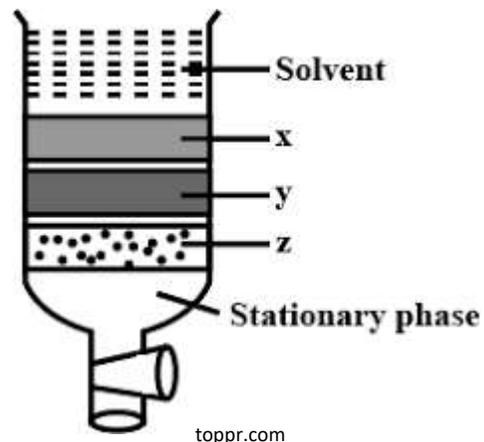
- Ekstraksi

- Fraksinasi

- Isolasi senyawa

- Analisis kualitatif?

- Kuantitatif?



<https://apotekeranda.com/metode-ekstraksi-tanaman/>

Sources

- Heinrich et al, 2012, Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy
- Phytochemistry, Volume 1 Fundamentals, Modern Techniques, and Applications (pp.1-29) Edition: 1st Chapter: 1
- Harborne, J.B., 1987, Metode Fitokimia, Terjemahan Padmawinata, Penerbit ITB, Bandung
- Ir. I Wayan Wiraatmaja, Mp, 2017, Bahan Ajar Metabolisme Pada Tumbuhan, Fakultas Pertanian, UNUD