



MODUL KULIAH
BIOTEKNOLOGI BAHAN ALAM
(IBT 452)



Disusun Oleh
Adri Nora S.Si, M.Si
Seprianto, S.Pi, M.Si

PROGRAM STUDI BIOTEKNOLOGI
UNIVERSITAS ESA UNGGUL
2017

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmatNya sehingga penyusunan Modul Matakuliah Bioteknologi Bahan Alam ini dapat terselesaikan dengan baik. Modul matakuliah ini disusun bagi mahasiswa program studi Bioteknologi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul yang mengikuti mata kuliah Bioteknologi Bahan Alam agar dapat melaksanakan kegiatan perkuliahan dengan sebaik-baiknya.

Modul mata kuliah ini dapat disusun dengan bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih kami sampaikan ke berbagai pihak yang telah memberikan kontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan Modul Mata Kuliah ini

Penulis berharap semoga Modul Mata Kuliah ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan dapat membantu khususnya bagi para mahasiswa yang menempuh matakuliah Bioteknologi Bahan Alam ini. Penulis menyadari bahwa Modul Mata Kuliah ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca yang sifatnya membangun demi terus meningkatkan kualitas dan kesempurnaan Modul ini.

Jakarta, 1 September 2017
Tim Penulis

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Bab 1. Pengenalan Bioteknologi Bahan Alam.....	1
Bab 2. Senyawa Alkaloid	9
Bab 3. Terpenoid.....	28
Bab 4. Flavonoid.....	37
Bab 5. Tanin.....	45
Bab 6. Peptida.....	52
Bab 7. Wax.....	60
Bab 8. Kumarin.....	66
Bab 9. Poliketida.....	74
Bab 10. Bahaya dan Manfaat Metabolit Sekunder.....	86

BAB 1

Pengenalan Bioteknologi Bahan Alam

A. Pendahuluan

Pada awal bab ini akan diperkenalkan terlebih dahulu tentang bioteknologi bahan alam. Bioteknologi bahan alam akan mempelajari tentang metabolit sekunder yang banyak terdapat di tumbuhan, bakteri, dan jamur baik yang terdapat di laut maupun di daratan. Metabolit sekunder sendiri telah banyak dipelajari oleh para ilmuwan dan terbagi menjadi kelompok-kelompok tertentu dimana setiap senyawa memiliki fungsi yang berbeda-beda.

Saat ini metabolit sekunder yang berhasil diisolasi telah banyak dan telah banyak diujicobakan sebagai antibakteri, antikanker, antijamur, antioksidan, dll. Beberapa senyawa metabolit sekunder tersebut ternyata berpotensi untuk dijadikan obat-obat tersebut, namun kendalanya adalah senyawa-senyawa yang dihasilkan kadang hanya sedikit oleh karena itu diperlukan modifikasi secara genetik terhadap penghasil metabolit sekunder tersebut agar dapat menghasilkan lebih banyak senyawa metabolit sekunder. Modifikasi secara genetik tersebut merupakan pekerjaan para ilmuwan yang berkecimpung dalam bidang bioteknologi, oleh karena itu mempelajari tentang senyawa-senyawa metabolit sekunder sangat penting dalam bidang bioteknologi.

B. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami ruang lingkup dari bioteknologi bahan alam

C. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

1. Mahasiswa mampu memahami ruang lingkup dari bioteknologi bahan alam
2. Mahasiswa mampu menjelaskan tentang metabolit sekunder

II. Materi Ajar

A. Pengertian Bahan Alam

Senyawa-senyawa metabolit sekunder merupakan produk khas yang hanya dimiliki oleh tumbuhan tertentu untuk mempertahankan eksistensi dirinya terhadap gangguan ekosistem yang dapat mengancam kelangsungan hidupnya. Senyawa-senyawa tersebut

mempunyai fungsi sebagai alat pemikat (*attractant*), alat penolak (*reppellant*) dan alat pelindung (*protectant*). Dari berbagai senyawa yang dihasilkan dari tumbuh-tumbuhan, maka hutan tropis dipandang sebagai sumber, gudang penghasil senyawa kimia, sehingga perlu mendapatkan perhatian khusus dan dapat dimanfaatkan untuk kesejahteraan manusia

Senyawa hasil alam yang dihasilkan oleh makhluk hidup berasal dari proses biosintesis di dalam sel. Proses biosintesis secara enzimatik disebut metabolisme. Dari proses metabolisme tersebut kemudian menghasilkan senyawa metabolit. Metabolit dibagi menjadi metabolit primer dan metabolit sekunder:

1. Metabolit primer adalah molekul dengan berat molekul yang tinggi, dimana strukturnya dalam setiap organisme sama, dan digunakan sebagai penghasil energy atau kelangsungan hidup organisme. Contohnya adalah karbohidrat, lemak, protein, dan asam nukleat
2. Metabolit sekunder adalah molekul dengan berat molekul yang relative kecil, strukturnya bervariasi dan tidak sama dalam setiap organisme, ditemukan dalam jumlah minor, dan berfungsi untuk pertahanan diri organisme, melawan penyakit, pertumbuhan, atau hormon.

Metabolit sekunder adalah senyawa-senyawa organik yang berasal dari sumber alami tumbuhan, yang dapat memberikan efek fisiologis terhadap makhluk hidup, pada umumnya merupakan senyawa bioaktif. Senyawa metabolik sekunder tidaklah sepenting metabolik primer dalam kelangsungan hidup organisme, senyawa ini sangat berperan dalam mempertahankan kehidupan organisme. Sebagai contoh detoksifikasi merupakan salah satu bahan kimia untuk pertahanan dan foremon yang memungkinkan hewan berkomunikasi dengan yang lainnya. Senyawa metabolik sekunder dapat berupa alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid dan tanin.

Senyawa-senyawa metabolit sekunder tersebut memiliki fungsi:

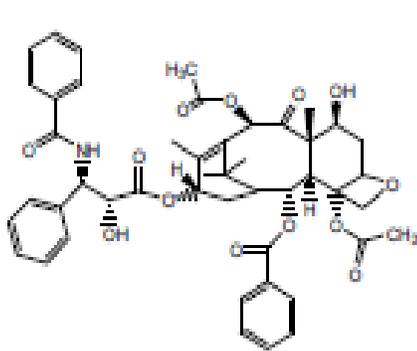
1. Melindungi tumbuhan dari serangan herbivora dan infeksi mikroba
2. Penarik serangan atau hewan penyerbuk dan penyebar biji
3. Agen alelopati yang berperan dalam kompetisi antar spesies tumbuhan

Metabolit sekunder ini yang akan dipelajari dalam mata kuliah ini adalah:

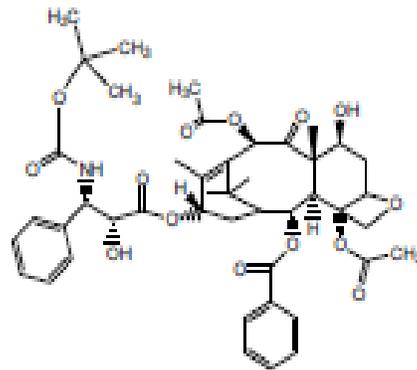
1. Biosintesis Alkaloid
2. Tanin

3. Flavonoid
4. Terpenoid
5. Kumarin
6. Peptida
7. Saponin
8. Wax
9. Poliketida
10. Glukosinolat

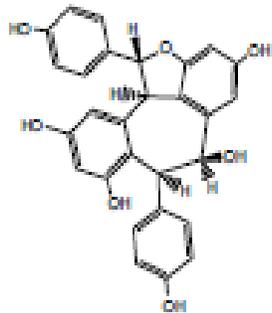
Berikut adalah contoh beberapa senyawa metabolit sekunder yang memiliki kemampuan tertentu:



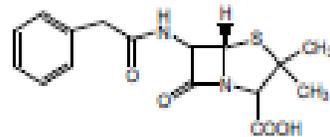
Taxol (*Taxus brevifolia*) Obat kanker



Taxotere (derivat taxol) obat kanker



Balanokarpol (*Hopen*) anti-HIV



Penicillin G (*Penicillium notatum*) sbg antibiotik ditemukan th 1928 oleh Alexander Fleming

Gambar 1 Senyawa Metabolit Sekunder

Tumbuh-tumbuhan merupakan salah satu sumber senyawa alam hayati yang memegang peranan penting yang digunakan sebagai obat untuk penyakit tertentu dan merupakan warisan turun temurun dari nenek moyang kita. Bertitik tolak dari sumber bahan alam hayati yang memiliki peranan penting dalam penyediaan senyawa-senyawa kimia khususnya bidang obat-obatan maka pemerintah menghimbau para ahli untuk meningkatkan penelitiannya dalam bidang tersebut, hal ini merupakan suatu tantangan

bagi para ahli untuk melibatkan diri melakukan penelitian untuk menemukan senyawa-senyawa baru dari tumbuh-tumbuhan tersebut (Malau 2011).

Ada tiga jalur utama untuk pembentukan metabolit sekunder, yaitu 1) jalur Asam Malonat asetat, 2) Asam mevalonat asetat dan 3) Asam shikimat. *a. Jalur Asam Malonat* Senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur asam malonat diantaranya: asam lemak (laurat, miristat, palmitat, stearat, oleat, linoleat, linolenic), gliserida, poliasetilen, fosfolipida, dan glikolipida. Tanaman yang menghasilkan senyawa ini antara lain: Jarak pagar, kelapa sawit, kelapa, jagung, kacang tanah, zaitun, bunga matahari, kedelai, wijen, kapas, coklat, dan alpukat. *b. Jalur Asam Mevalonat* Senyawa metabolit sekunder dari jalur ini diantaranya adalah *Essential oil*, *Squalent*, Monoterpenoid, Menthol, Korosinoid, Streoid, Terpenoid, Sapogenin, Geraniol, ABA, dan GA3. *c. Jalur Asam Sikhimat* Metabolit sekunder yang disintesis melalui jalur asam shikimat diantaranya adalah Asam Sinamat, Fenol, Asam benzoic, Lignin, Koumarin, Tanin, Asam amino benzoic

B. Faktor yang mempengaruhi produksi metabolit sekunder

- Formulasi/komposisi media kultur.
- Faktor fisik (suhu, cahaya, kelembaban dll).
- Faktor genetik (genotipa sel).
- Faktor Stress lingkungan (logam berat, elicitor, sinar UV).

Cara meningkatkan produksi metabolit sekunder Produksi senyawa metabolit sekunder melalui kultur sel/jaringan tidak selalu lebih tinggi hasilnya. Padas siitem produksi metabolit sekunder menggunakan kultur sel/akar dengan bioreactor dapat ditingkatkan hasilnya dengan cara menambahkan senyawa pemacu atau precursor. Cara ini banyak diterapkan pada proses produksi skala industry, karena lebih murah, cepat dan mudah membentuk senyawa akhir

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Metabolit sekunder merupakan senyawa yang dihasilkan atau disintesa pada sel dan group taksonomi tertentu pada tingkat pertumbuhan atau stress tertentu. Senyawa ini diproduksi hanya dalam jumlah sedikit tidak terus-menerus untuk mempertahankan diri dari habitatnya dan tidak berperan penting dalam

proses metabolisme utama (primer). Pada tanaman, senyawa metabolit sekunder memiliki beberapa fungsi, diantaranya sebagai atraktan (menarik serangga penyerbuk), melindungi dari stress lingkungan, pelindung dari serangan hama/penyakit (phytoaleksin), pelindung terhadap sinar ultra violet, sebagai zat pengatur tumbuh dan untuk bersaing dengan tanaman lain (alelopati). Senyawa metabolit sekunder memiliki struktur yang lebih kompleks dan sulit disintesa, jarang dijumpai di pasaran karena masih sedikit (15%) yang telah berhasil diisolasi sehingga memiliki nilai ekonomi tinggi. Jalur Pembentukan Metabolit Sekunder Senyawa metabolit sekunder diproduksi melalui jalur di luar biosintesa karbohidrat dan protein

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian bioteknologi bahan alam ?
2. Jelaskan pembagian senyawa metabolit bahan alam ?
3. Jelaskan Faktor yang mempengaruhi produksi bahan alam ?

C. Daftar Pustaka

Makkar H.P.S., Siddhuraju P., Becker K. 2007. Plant Secondary Metabolites. New Jersey. Humana Press Inc., a division of Springer Science

Riswiyanto, Kimia Organik, Edisi 12, Erlangga, Jakarta, 2009

Solomons, T.W. Graham, *Organic Chemistry*, 10th edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

BAB II ALKALOID

I. PENDAHULUAN

Dalam bab ini akan dipelajari tentang salah satu metabolit sekunder yang ada di alam yaitu alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang mengandung atom nitrogen. Pada bab ini akan dipelajari tentang sumber dari senyawa alkaloid, struktur senyawa alkaloid, sifat fisik dan kimia dari alkaloid, Alkaloid adalah kelompok senyawa dengan bobot molekul rendah yang mengandung nitrogen yang berfungsi melindungi tumbuhan dari hama. Selain unsur nitrogen, carbon dan hidrogen, Alkaloid juga mengandung oksigen dan sulfur. Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuh – tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan dalam sebagian besar atom nitrogen ini merupakan bagian dari cincin heterosiklik

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami tentang senyawa biosintesis alkaloid serta senyawa turunannya

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

1. Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa alkaloid
2. Mahasiswa mampu mengenal struktur senyawa alkaloid
3. Mahasiswa mampu menjelaskan manfaat dari senyawa alkaloid

II. Materi

A. Sejarah Penemuan Alkaloid

Sejarah alkaloid hampir setua peradaban manusia. Manusia telah menggunakan obat-obatan yang mengandung alkaloid dalam minuman, kedokteran, teh, dan racun selama 4000 tahun. Saat ini, ada sekitar 10.000 alkaloid telah diketahui Jumlah yang sulit untuk memperkirakan, karena banyak alkaloid yang tercantum dalam kompendium tidak terjadi secara alami. Berdasarkan Database NAPRALERT, hampir 16.000 alkaloid telah dilaporkan dari tanaman, hewan, dan sumber kelautan. Sekitar 20-30% dari tumbuhan

tingkat tinggi menumpuk alkaloid. Mungkin 60-70% dari spesies dari Solanaceae dan Apocynaceae mengandung alkaloid

Pada tahun 1826, Pelletier dan Caventon juga memperoleh Koniin suatu alkaloid yang memiliki sejarah cukup terkenal. Alkaloid tersebut tidak hanya yang bertanggung jawab atas kematian Socrates akibat dari hisapan udara yang beracun, tetapi karena struktur molekulnya yang sederhana. Koniin merupakan alkaloid pertama yang ditentukan sifat-sifatnya (1870) dan yang pertama disintesis (1886). Selama tahun 1884 telah ditemukan paling sedikit 25 alkaloid hanya dari Chinchona. Kompleksitas alkaloid merupakan penghalang elusidasi struktur molekul selama abad ke sembilan belas bahkan pada awal abad ke dua puluh. Sebagai contoh adalah Stikhnin yang ditemukan pertama kali oleh Pelletier dan Caventon pada tahun 1819 dan struktur akhirnya dapat ditentukan oleh Robinson dan kawan-kawan pada tahun 1946 setelah melakukan pekerjaan kimia yang ekstra sukar selama hampir 140 tahun.(www.nadjeeb.wordpress.com)

B. Defenisi Alkaloid

Alkaloid adalah kelompok senyawa dengan bobot molekul rendah yang mengandung nitrogen yang berfungsi melindungi tumbuhan dari hama. Selain unsur nitrogen, carbon dan hidrogen, Alkaloid juga mengandung oksigen dan sulfur. Jarang sekali mengandung chlorin, bromin dan fosfor. Namun beberapa peneliti mendefenisikan alkaloid berdasarkan biosintesisnya (Hegnauer, 1988). Penemuan senyawa alkaloid sekitar 12000 struktur senyawa alkaloid dari 20% spesies tumbuhan di alam. golongan senyawa organik yang banyak ditemukan dialam. Hampir seluruh alkaloid berasal dari tumbuh – tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tumbuhan. Semua alkaloid mengandung paling sedikit satu atom nitrogen yang biasanya bersifat basa dan dalam sebagian besar atom nitrogen ini merupakan bagian dari cincin heterosiklik. Selain itu ada beberapa pengecualian, dimana termasuk golongan alkaloid tapi atom N (nitrogen)nya terdapat di dalam rantai lurus atau alifatis.

Alkaloid yang berasal dari berbagai jalur biosintesis, termasuk dari asam amino, poliketida, asam shikimat, asetat, dan metabolisme terpenoid. Dalam perspektif alkaloid yang dibahas berasal dari amina sederhana, basa nitrogen dari terpenoid, senyawa netral seperti colchicine dan purin semua dianggap sebagai alkaloid. Banyak alkaloid yang beracun bagi mamalia dan ada juga sebagian besar digunakan sebagai obat

Sebagian besar alkaloid 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 ($-NR_2$) atau gugus amida ($-\text{CO}-NR_2$) dan tidak pernah dalam gugus nitro (NO_2) atau gugus diazo. Sedangkan substituen oksigen biasanya ditemukan sebagai gugus fenol ($-\text{OH}$), metoksil (OCH_3) atau gugus metilendioksi ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$). Substituen – substituen oksigen ini dan gugus N-metil merupakan ciri sebagian besar alkaloid. Pada alkaloid aromatik terdapat suatu pola oksigenasi tertentu yang gugus fungsinya ditemukan dalam posisi para atau meta dari cincin aromatik

C. Klasifikasi Alkaloid

Alkaloid diklasifikasikan berdasarkan tipe dasar kimia pada nitrogen yang terkandung dalam bentuk heterosiklik. Alkaloid tidak mempunyai tatanam sistematis, oleh karena itu, alkaloid dinyatakan dengan trivial, misalnya kuinin, morfin dan skiknin. Hampir semua nama trivial ini berakhiran –in yang mencirikan alkaloida. Klasifikasi alkaloid tersebut meliputi pirrolizidin alkaloid, steroid alkaloid, peperidin alkaloid, pirimidin alkaloid, indol alkaloid, indolizidin alkaloid, triptamin alkaloid, tropan alkaloid, fescue alkaloid dan miscellaneous alkaloid

Sistem klasifikasi yang diterima, menurut Hegnauer (1988), alkaloid dikelompokkan sebagai (a) Alkaloid sesungguhnya, (b) Protoalkaloid, dan (c) Pseudoalkaloid. Meskipun terdapat beberapa pengecualian

1. Alkaloid Sesungguhnya

Alkaloid sesungguhnya adalah racun, senyawa tersebut menunjukkan aktivitas fisiologi yang luas, hampir tanpa terkecuali bersifat basa, lazimnya mengandung nitrogen dalam cincin heterosiklik yang diturunkan dari asam amino kolkhisin dan asam aristolokhat yang bersifat bukan basa dan tidak memiliki cincin heterosiklik dan alkaloid quartener, yang bersifat agak asam daripada bersifat basa.

2. Protoalkaloid

Protoalkaloid merupakan amina yang relatif sederhana dimana nitrogen dan asam amino tidak terdapat dalam cincin heterosiklik. Protoalkaloid diperoleh berdasarkan biosintesis dari asam amino yang bersifat basa. Pengertian "amin biologis" sering

digunakan untuk kelompok ini. Contoh adalah meskalin, ephedin dan N,N-dimetiltriptamin

3. Pseudoalkaloid

Pseudoalkaloid tidak diturunkan dari prekursor asam amino. Senyawa biasanya bersifat basa. Ada dua seri alkaloid yang penting dalam khas ini, yaitu alkaloid steroidal (contoh: konessin dan purin (kaffein)).

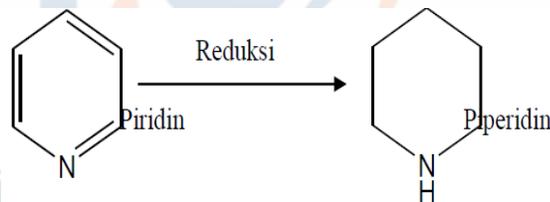
Berdasarkan atom nitrogennya, alkaloid dibedakan atas

a. Alkaloid dengan atom nitrogen heterosiklik

Dimana atom nitrogen terletak pada cincin karbonnya. Yang termasuk pada golongan ini adalah :

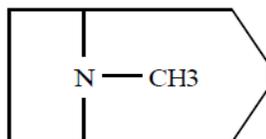
1. Alkaloid Piridin-Piperidin

Mempunyai satu cincin karbon mengandung 1 atom nitrogen. Yang termasuk dalam kelas ini adalah : *Conium maculatum* dari famili Apiaceae dan *Nicotiana tabacum* dari famili Solanaceae. Berikut rumus struktur Piridin-Piperidin



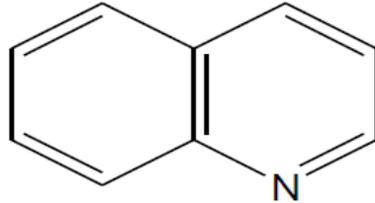
2. Alkaloid Tropan

Mengandung satu atom nitrogen dengan gugus metilnya (N-CH₃). Alkaloid ini dapat mempengaruhi sistem saraf pusat termasuk yang ada pada otak maupun sun-sum tulang belakang. Yang termasuk dalam kelas ini adalah *Atropa belladonna* yang digunakan sebagai tetes mata untuk melebarkan pupil mata, berasal dari famili Solanaceae, *Hyoscyamus niger*, *Dubuisia hopwoodii*, *Datura* dan *Brugmansia spp*, *Mandragora officinarum*, Alkaloid Kokain dari *Erythroxylum coca* (Famili Erythroxylaceae), struktur intinya adalah



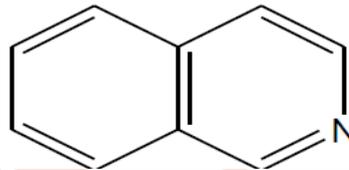
3. Alkaloid Quinolin

Mempunyai 2 cincin karbon dengan 1 atom nitrogen. Yang termasuk disini adalah ; *Cinchona ledgeriana* dari famili Rubiaceae, alkaloid quinin yang toxic terhadap *Plasmodium vivax*



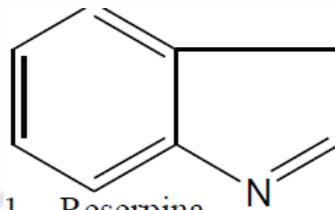
4. Alkaloid Isoquinolin

Mempunyai 2 cincin karbon mengandung 1 atom nitrogen. Banyak ditemukan pada famili Fabaceae termasuk *Lupines (Lupinus spp)*, *Opium poppy (Papaver)*, *Spartium junceum*, *Cytisus scoparius* dan *Sophora secundiflora*



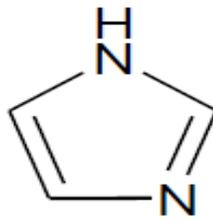
5. Alkaloid Indol

Mempunyai 2 cincin karbon dengan 1 cincin indol . Ditemukan pada alkaloid ergine dan psilocybin, alkaloid reserpin dari *Rauvolfia serpentine*, alkaloid vinblastin dan vinkristin dari *Catharanthus roseus* famili Apocynaceae yang sangat efektif pada pengobatan kemoterapy untuk penyakit Leukimia dan Hodgkin"s.



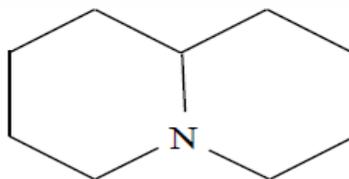
6. Alkaloid Imidazol

Berupa cincin karbon mengandung 2 atom nitrogen. Alkaloid ini ditemukan pada famili Rutaceae. Contohnya; *Jaborandi paragua*.



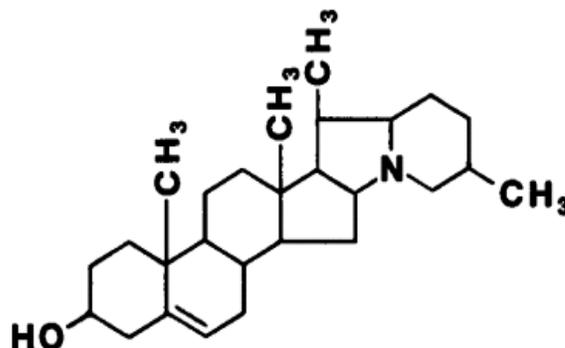
7. Alkaloid Lupinan

Mempunyai 2 cincin karbon dengan 1 atom N, alkaloid ini ditemukan pada *Lupinus luteus* (fam : Leguminosae).



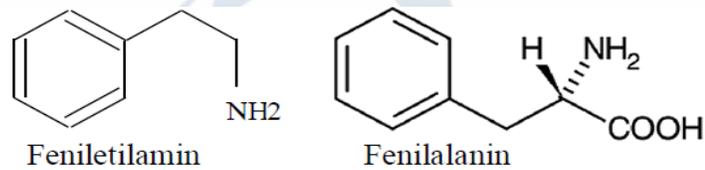
8. Alkaloid Steroid

Mengandung 2 cincin karbon dengan 1 atom nitrogen dan 1 rangka steroid yang mengandung 4 cincin karbon dengan 17 atom karbon. Banyak ditemukan pada famili Solanaceae, *Zigadenus venenosus*. *Veratrum (False hellebore)*



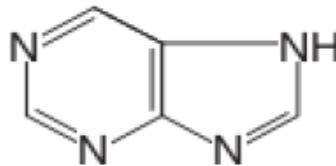
9. Alkaloid Amina

Golongan ini tidak mengandung N heterosiklik. Banyak yang merupakan turunan sederhana dari feniletilamin dan senyawa-senyawa turunan dari asam amino fenilalanin atau tirosin, alkaloid ini ditemukan pada tumbuhan *Ephedra sinica* (fam Gnetaceae)



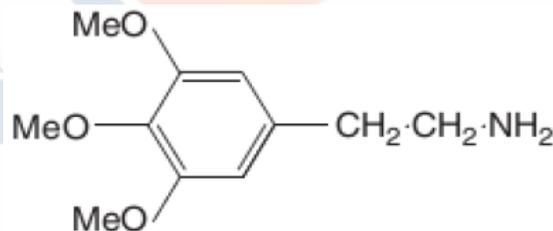
10. Alkaloid Purin

Mempunyai 2 cincin karbon dengan 4 atom nitrogen. Banyak ditemukan pada kopi (*Coffea arabica*) famili Rubiaceae, dan Teh (*Camellia sinensis*) dari famili Theaceae, *Ilex paraguayensis* dari famili Aquifoliaceae, *Paullonia cupana* dari famili Sapindaceae, *Cola nitida* dari famili Sterculiaceae dan *Theobroma cacao*.



b. Alkaloid tanpa atom nitrogen yang heterosilik

Alkaloid atipikal, kadang disebut juga proto-alkaloid atau amina biologikal. Dimana atom nitrogen tidak terletak pada cincin karbon tetapi pada salah satu atom karbon pada rantai samping.



1. Alkaloid Efedrin (alkaloid amine)

Mengandung 1 atau lebih cincin karbon dengan atom nitrogen pada salah satu atom karbon pada rantai samping. Termasuk Mescaline dari *Lophophora williamsii*, *Trichocereus pachanoi*, *Sophora secundiflora*, *Agave americana*, *Agave atrovirens*, *Ephedra sinica*, *Cholchicum autumnale*.

2. Alkaloid Capsaicin

Dari *Chile peppers*, genus *Capsicum*. Yaitu ; *Capsicum pubescens*, *Capsicum baccatum*, *Capsicum annuum*, *Capsicum frutescens*, *Capsicum chinense*.

BIOSINTESIS ALKALOID

Kebanyakan alkaloid yang berasal dari biosintesis ornithine, lisin, asam nikotinat, asam antranilat, fenilalanin, tirosin, dan triptofan. dalam beberapa kelompok, namun sumber nitrogen tidak berasal dari asam amino

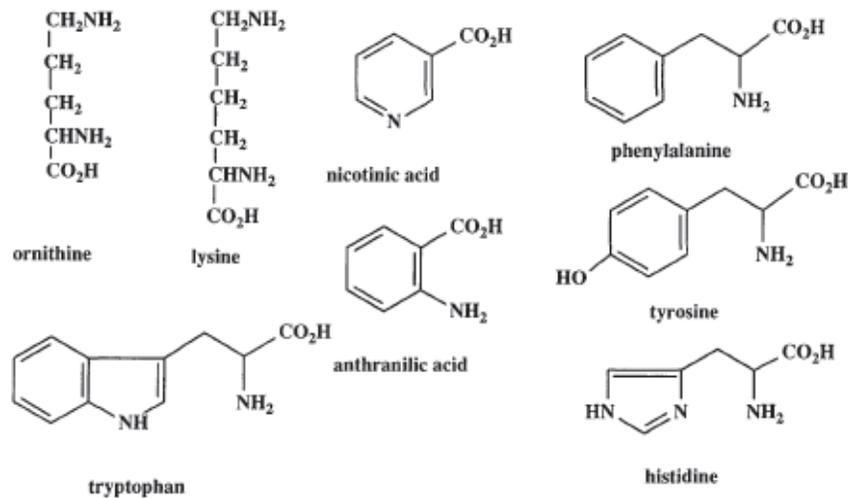
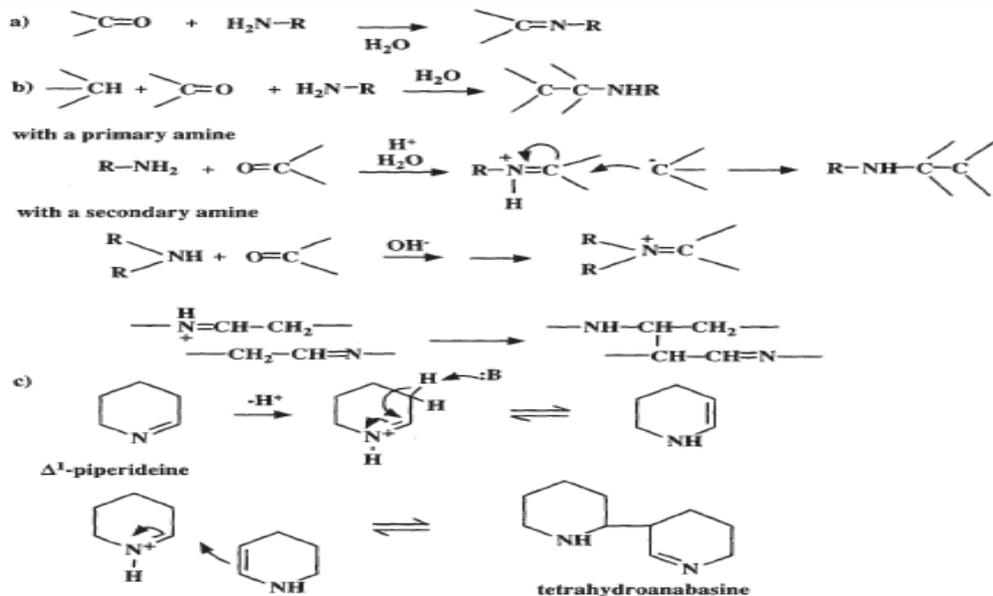


Fig. 27.1. Amino acids commonly involved in the formation of alkaloids (Geissman and Crout, 1969).

Reaksi kimia tertentu yang umum untuk formasi berbagai jenis alkaloid. Di antaranya adalah dekarboksilasi, formasi Schiff-base, kondensasi Mannich, dan kondensasi imino-aldol. Pembentukan Schiff-base dapat terjadi antara amina dan senyawa karbonil untuk menghasilkan sistem imina. Dalam kondensasi Mannich, sistem C-C-N dihasilkan dengan penambahan Karbanion ke basis Schiff sehingga terbentuk

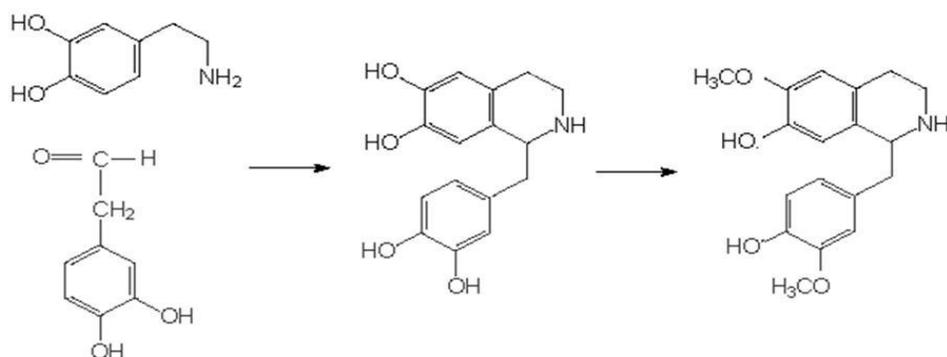


kondensasi keton atau aldehida dengan amina. Dua-duanya merupakan berpartisipasi amina primer dan sekunder. Kondensasi aldol dan aldol antara senyawa yang mengandung gugus imino juga sering terjadi.

Beberapa reaksi umum dalam pembentukan formasi alkaloid Asam α -amino dikonversi membentuk α -keto asam dengan salah satu reaksi yang membentuk vitamin B₆, pyridoxal-5'-phosphate, koenzim yang paling mendasar dalam metabolisme asam amino. Senyawa ini ada dalam dua bentuk biologis aktif, piridoksal-5'-fosfat dan pyridoxamine-5-fosfat. Reaktivasi dari koenzim dipengaruhi oleh pembalikan sederhana urutan asam amino disebut transaminasi. Dalam kasus lain, asam α -keto yang diubah menjadi-asam amino. Reaksi asam amino untuk menghasilkan asam keto dengan flavin adenin dinukleotida (FAD), yang terjadi pada hewan dan mikroorganisme, biasanya penting dalam pembentukan alkaloid

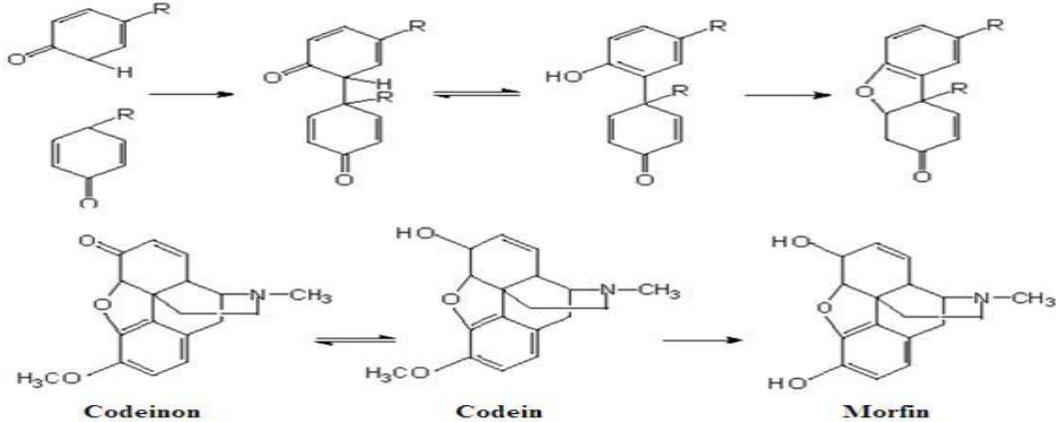
Reaksi – reaksi sekunder lain seperti metilasi dari atom oksigen menghasilkan gugus metoksil dan metilasi nitrogen menghasilkan gugus N-metil ataupun gugus amina. Keragaman struktur alkaloid disebabkan oleh keterlibatan fragmen – fragmen kecil yang berasal dari jalur mevalonat, fenipropanoid dan poliasetat. Dalam biosintesis higrin, pertama terjadi oksidasi pada gugus amina yang diikuti oleh reaksi Mannich yang menghasilkan tropinon, selanjutnya terjadi reaksi reduksi dan esterifikasi menghasilkan hiosiamin

A. Sintesis Benzylisoquinolin, dimulai dengan dua molekul tirosin



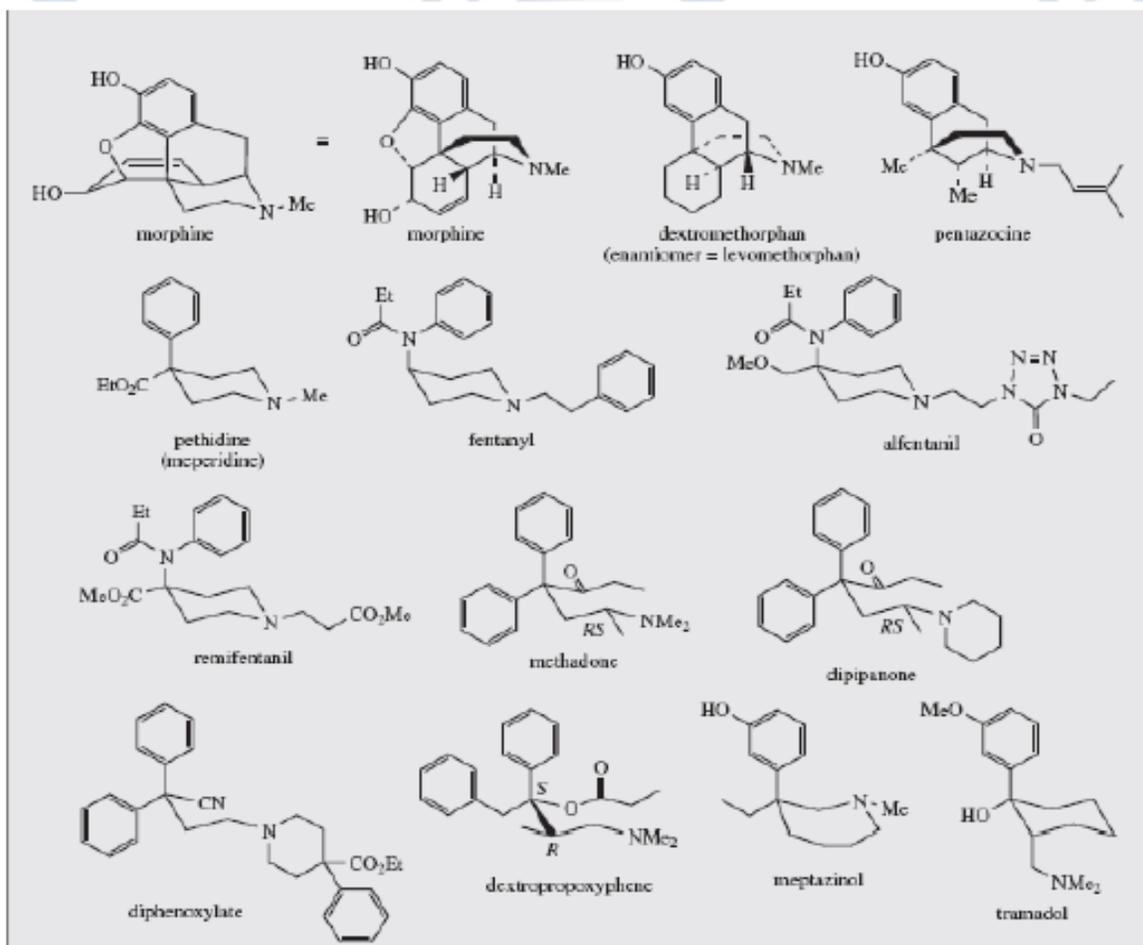
B. Dua cincin tirosin mengalami kondensasi dan membentuk struktur dasar dari morfin

Skema lanjutan pembentukan alkaloid dengan prekursor tirosin.



Ringkasan jalur biosintesis dari L-tirosin ke morfin menunjukkan alkaloid isoquinolin, (S)-norlaudanosolin, perubahan konfigurasi dari (S)- ke (R) reticulin dan terbagi atas dua jalur dari tebain dan morfin.

Beberapa senyawa alkaloid turunan tirosin



gambar di atas. Pemindahan jembatan eter dan gugus fungsi pada cincin sikloheksana dan pemanjangan pada levomethorphan and dextromethorphan. Levomethorphan adalah analgesik dengan proses enantiomer akan membentuk senyawa kodein yang memiliki aktifitas sebagai antitusif. Pada kenyataannya isomer yang 'unnatural' ini dapat dijadikan sebagai bahan obat yang bersifat tidak adiktif dan tidak memiliki aktifitas analgesik. Pentazocine adalah salah satu contoh senyawa yang memiliki struktur seperti morfin dimana jembatan eternya juga telah dihilangkan dan cincin sikloheksan diganti dengan gugus metil yang sederhana. Pentazocine memiliki dua fungsi yaitu sebagai agonis dan antagonis dari morfin dan juga memiliki fungsi sebagai analgesik yang baik, senyawa ini dapat menginduksi gejala syndrome awal. Kendatipun demikian hal yang paling drastis dapat dilihat dari proses pembentukan petidin (meperidin) dimana struktur morfin berubah menjadi lebih sederhana, petidin merupakan golongan opiat sintetis yang digunakan secara luas. Hanya ada cincin aromatis dan piperidin yang menjadi kerangka utamanya. Petidin memiliki potensi yang lebih rendah dari morfin akan tetapi masih diizinkan untuk diproduksi, ia memiliki aktifitas analgesik yang singkat dan efek konstipasi yang rendah dibandingkan dengan morfin serta tetap memiliki efek adiksi. Fentanil memiliki 4-anilin dan lebih baik dibandingkan dengan struktur 4-fenil-piperidin dan 50-100 kali lebih aktif dari morfin, hal ini disebabkan karena memiliki lipopolisitas dan sifat transport yang sangat baik, hal ini menyebabkan ia dapat diberikan melalui kulit dalam bentuk sediaan plester.

DISTRIBUSI DAN SUMBER ALKALOID

Di dalam tanaman yang mengandung alkaloid, alkaloid mungkin terlokasi (terkonsentrasi) pada jumlah yang tinggi pada bagian tanaman tertentu. Sebagai contoh reserpin terkonsentrasi pada akar (hingga dapat diisolasi) *Rauvolfia sp* ; Quinin terdapat dalam kulit, tidak pada daun *Cinchona ledgeriana* dan morfin terdapat pada getah atau latex *Papaver samniferum*. Pada bagian tertentu tanaman tidak mengandung alkaloid tetapi bagian tanaman yang lain sangat kaya alkaloid. Namun ini tidak berarti bahwa alkaloid yang dibentuk di bagian tanaman tersebut. Sebagai contoh dalam species *Datura* dan *Nicotiana* dihasilkan dalam akar tetapi ditranslokasi cepat ke daun, selain itu alkaloid juga dalam biji (*Nux vomica*, *Areca catechu*), buah (*Piperis nigri*), daun (*Atropa belladonna*), akar & rhizoma (*Atrpa belladonna* & *Euphorbia ipecacisuanhae*) dan pada kulit batang (*Cinchona succirubra*).

Alkaloid banyak dijumpai pada tanaman seperti kentang, tomat, dan jamur serta pada hewan seperti kerang – kerangan. Beberapa diproduksi dalam tubuh manusia seperti histamin. Tanaman yang kaya akan alkaloid adalah *apocynaceae*, *barberidaceae*, *liliaceae*, *menispermaceae*, *papaveraceae*, *ranunculaceae*, *rubiaceae*, *rutuceae* dan *salonaceae*. Sedangkan golongan yang mempunyai alkaloid sedang adalah *caricaceae*, *crassulaceae*, *erythroylanceae* dan *rhamnaceae*. Sedangkan yang tidak mengandung alkaloid adalah *labiatae* dan *salicaceae*.

Contoh Alkaloid yang sering kita jumpai sehari-hari, misalnya: kopi (mengandung caffeine), rokok (mengandung nicotine), pil kina (mengandung quinine). Obat yang sering dijual bebas untuk asma (ephedrin), obat yang sering dipakai di rumah sakit (lokal anestetik, atropine, quinidine, vincristine), obat yang terlarang dan diawasi pemakaiannya (cocain, morphine) dan banyak lagi yang lain. Rumput grinting setidaknya mengandung 8 jenis alkaloid, empat alkaloid masuk dalam kategori turunan triptamin, gramin (indol alkaloid), herdonin, dan dua turunan b – carbolin. Rumput grinting agak kurang palatable dan menyebabkan penampilan hewan optimal dibandingkan mengkonsumsi gizi yang seharusnya dianjurkan.

FISIOLOGI DAN FARMASETIK ALKALOID

Hampir semua alkaloid yang ditemukan di alam mempunyai keaktifan biologis tertentu, ada yang sangat beracun tetapi ada pula yang sangat berguna dalam pengobatan. Misalnya kuinin, morfin dan stiknin adalah alkaloid yang terkenal dan mempunyai efek fisiologis dan psikologis. Alkaloid dapat ditemukan dalam berbagai bagian tumbuhan seperti biji, daun, ranting dan kulit batang. Alkaloid umumnya ditemukan dalam kadar yang kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa rumit yang berasal dari jaringan tumbuhan.

Golongan piperidin dibagi menjadi 4 sub golongan yaitu:

- Turunan Piperidin, meliputi piperinin yang diperoleh dari *Piperis nigri* Fructus; yang berasal dari tumbuhan *Piperis nigri* (fam : Piperaceae) berguna sebagai bumbu dapur.
- Turunan Propil-Piperidin, meliputi koniin yang diperoleh dari *Conii* Fructus; yang berasal dari tumbuhan *Conium maculatum* (Fam: Umbelliferae) berguna sebagai antispasmodik dan sedatif.

- Turunan Asam Nikotinan, meliputi arekolin yang diperoleh dari Areca Semen; yang berasal dari tumbuhan *Areca catechu* (fam: Palmae) berguna sebagai anthelmentikum pada hewan.
- Turunan Pirinin & Piroolidin, meliputi nikotin yang diperoleh dari *Nicotiana glauca*; yang berasal dari tumbuhan *Nicotiana glauca* (fam: Solanaceae) berguna sebagai antiparasit, insektisida dan antitetanus.

Dari kelompok tropan ada hiosiamin dan skopolamin berasal dari tumbuhan *Datura stramonium*, tumbuh pada daerah yang memiliki suhu yang panas daun dan bijinya mengandung alkaloid *Skopolamin*; berfungsi sebagai antispasmodik dan sedative. Selanjutnya Kokain adalah senyawa yang berfungsi sebagai analgetik narkotik yang menstimulasi pusat syaraf, selain itu juga berfungsi sebagai antiemetik dan midriatik. Zat ini bersal dari daun tumbuhan *Erythroxylum coca*, *E.rusby* dan *E. novogranatense*. Kokain lebih banyak disalahgunakan (*drug abuse*) oleh sebagian orang dengan nama-nama yang lazim dikalangan mereka seperti snow, shabu-shabu, crak dan sebagainya. Akar dan daun tumbuhan *Atropa belladonna* merupakan sumber dari senyawa *atropin*, digunakan sebagai antispamolitik, antikolinergik, anti asma dan midriatik.

Dari kelompok Isoquinolin ada senyawa morfin yang penggunaannya khusus pada nyeri hebat akut dan kronis , seperti pasca bedah dan setelah infark jantung, juga pada fase terminal dari kanker. Morfin sering diperlukan untuk nyeri yang menyertai : 1). Infark miokard; 2). Mioplasma; 3). Kolik renal atau kolik empedu ; 4). Oklusio akut pembuluh darah perifer , pulmonal atau koroner; 5) perikarditis akut, pleuritis dan pneumotoraks spontan dan 6). Nyeri akibat trauma misalnya luka bakar, fraktur dan nyeri pasca-bedah. Berikut adalah beberapa contoh senyawa alkaloid yang telah umum dikenal dalam bidang farmakologi :

Senyawa Alkaloid (Nama Trivial)	Aktivitas Biologi
Nikotin	Stimulan pada syaraf otonom
Morfin	Analgesik
Kodein	Analgesik, obat batuk
Atropin	Obat tetes mata
Skopolamin	Sedatif menjelang operasi
Kokain	Analgesik
Piperin	Antifeedant (bioinsektisida)
Quinin	Obat malaria

Vinkristin	Obat kanker
Ergotamin	Analgesik pada migrain
Reserpin	Pengobatan simptomatis disfungsi ereksi
Mitraginin	Analgesik dan antitusif
Vinblastin	Anti neoplastik, obat kanker
Saponin	Antibakteri

Sumber: <http://www.chem-is-try.org>

TOKSISITAS ALKALOID.

Beberapa jenis tanaman yang mengandung senyawa alkaloid juga bersifat racun. Berikut adalah rincian beberapa kelompok senyawa alkaloid yang bersifat racun menurut Widodo (2005).

1. Piperidin Alkaloid

Piperidin alkaloid diidentifikasi dari lingkaran heterosiklik jenuh pada inti piperidin yang mengandung coniin yang dijumpai pada tanaman *Conium maculatum* atau yang dikenal dengan *hemlock* beracun. Racunnya mudah menyebar dan menguap sehingga mengganggu pernafasan. Komposisi kimia dari lima senyawa dari conium alkaloid yaitu coniin, d-conicein, conhydrin, N-metilconiin dan pseudoconhydrin. Tanaman tersebut mempunyai ciri khas yaitu bau yang tidak menyenangkan ketika daun dan batangnya dihancurkan. Alkaloid yang mudah menguap tersebut bersifat racun dan dapat menyebabkan dua pengaruh utama, yaitu kerusakan angkut pada sistem syaraf dan sebagai agen teratogenik. Ekstrak hemlock beracun ini pernah digunakan untuk membunuh Socrates seorang filosof Yunani pada tahun 399 SM.

Gejala keracunan hemlock pada ternak adalah gelisah, getaran tanpa sebab, perbesaran pupil, detak jantung menjadi lemah yang semua ini diakibatkan karena racun tersebut menyerang sistem syaraf sentral. Hemlock beracun ini dapat menyebabkan kecanduan pada ternak apabila diberikan secara oral dalam tempo 30 -40 menit pada kuda betina dan sekitar 1.5 – 2 jam setelah pemberian pada sapi dan domba betina , maka ternak mulai terlihat nervous, diikuti dengan gemeteran dan atasia.

2. Indol Alkaloid

Indol alkaloid adalah turunan dari asam amino triptofan yang mudah diamati oleh perbandingan kandungan inti nitrogen pada struktur zat kimia triptofan. Kelas tanaman yang penting dari indol alkaloid adalah ergot alkaloid (ergotamin, ergokristin) fescue

alkaloid (ergovalin, ergosin, ergonin, amida asam lisergat), 3-metilIndol diproduksi oleh fermentasi triptofan dalam rumen) dan b- karbolin.

Indol alkaloid beracun pada ternak karena ergot alkaloid yang diproduksi oleh jamur parasit pada biji jenis rumput – rumputan dan biji padi – padian. Istilah ergot umumnya digunakan untuk jenis jamur *Claviceps*. Tiga jenis *Claviceps* yang utama adalah *C. purpurea*, *C. Paspali* dan *C. Cinerea*. ketiga jenis jamur *Claviceps* terdapat pada tanaman gandum dan rumput liar. *C. Paspali* tumbuh pada rumput species paspalum (seperti dallis dan bahia) *C. Cinerea* merupakan parasit pada beberapa rumput lainnya (*Tobasa grass*). *Ergot* secara khusus menunjukan pada sclerotium yang dibentuk oleh *C. Purpurea* terdapat pada gandum. Sedangkan Ergot sendiri dalam medis bertujuan sebagai pengontrol pendarahan pada saat melahirkan.

3. Indolizidin Alkaloid

Senyawa ini bersifat racun dan dapat membahayakan bagi ternak, terutama dikonsumsi secara berlebihan. Salah satu jenis keracunan dari indolizidin alkaloid yang terjadi adalah locoisme. Kelompok indolizidin yang terpenting adalah *swainsonin*, sedangkan lainnya adalah *slaframin* dan *castanospermin*. Jenis – jenis tanaman yang mengandung indolizidin alkaloid swainsonin adalah *Astragalus* dan *Oxytropis*. Tanaman ini ditemukan di Australia Barat sebagai pakan sapi dan domba sesekali diberikan pada unggas. Tanaman ini juga mempunyai kesamaan fisiologi dengan *Swainsona spp.* Terdapat 50 spesies *Swainsona* dengan problem keracunan pada ternak sapi di Australia.

Pengeluaran air liur yang berlebih pada ternak dikarenakan memakan jamur patogen clover merah yaitu *Rhizoctania leguminicola* yang mengandung *slaframin*. Efek biologis pada sindrom *slaframin* dengan tanda – tanda klinis pada hewan ternak adalah mengeluarkan air liur yang berlebih, lakrimasi (mata kosong), kembung, terjadinya kencing yang berkali – kali, dan feses yang cair (diare). Efek keracunan lainnya adalah peningkatan aliran produk pankreas, aliran cairan empedu, asam lambung, dan pendarahan rahim serta aborsi fetus. Penyembuhan akan berlangsung dengan sendirinya dalam jangka waktu 2 – 3 hari. Atropin dan antihistamin tertentu cukup efektif dalam meredakan beberapa tanda klinis tersebut.

4. Pirrolizidin Alkaloid

Pirrolizidin alkaloid mempunyai inti yang terletak pada bagian heterosiklik. beberapa inti nutrisi yang berasal dari senyawa pirrolizidin adalah monocrotalin, heliotrin, lasiocarpin dan senecionin. Banyak Alkaloid golongan Pyrrolizidine bersifat racun terutama

terhadap hepar (hepatotoxic), juga dapat merangsang pembentukan kanker (carcinogenic), dapat menyebabkan mutasi sel (mutagenic), dan dapat menyebabkan kelainan janin (teratogenic). Karena itu orang yang sedang hamil muda tidak boleh mengkonsumsi jamu tradisional yang mengandung Pyrrolizidine Alkaloid (akar *Comfrey symphytum officinale*, sangat beracun) terhadap hepar atau liver atau hati. Alkaloid golongan Pyrrolizidine dapat menyebabkan pembesaran hepar (hepatomegali), dalam kasus yang serius dapat menyebabkan kerusakan hepar bahkan kematian. Banyaknya kasus kanker hepar di Sentral Afrika diantaranya mungkin disebabkan pemakaian obat tradisional yang mengandung Alkaloid golongan Pyrrolizidine ini.

5. Triptamin Alkaloid

Triptamin adalah sejenis alkohol yang dihasilkan sebagai metabolit sekunder yang berfungsi melindungi keberadaan hidup tanaman selama mungkin dari berbagai macam kemungkinan serta memiliki berat molekul kurang dari 100. Triptamin terdapat dalam rumput – rumputan bergenus phalaris seperti *Phalaris tuberosa* dan *Phalaris arundinacea* (rumput griting). Fungsi alkaloid triptamin yang terpenting adalah dalam oksidasi monoamin yang sangat penting dalam metabolisme sel –sel otak. Racun ini menghasilkan serotonin dan katekolamin dalam jaringan otak.

6. Piridin Alkaloid

Struktur piridin alkaloid sama dengan piperidin kecuali lingkaran heterosiklik dimana terdapat inti yang mengandung nitrogen tidak jenuh. Contohnya nikotin dan anabasin. Nikotin berimplikasi menyebabkan teratogen. Nikotin adalah racun yang banyak diproduksi oleh *Nicotiana spp* baik dari jenis tembakau liar maupun yang sudah dibudidayakan. Racun ini menyerang susunan saraf sehingga metabolisme terganggu. Keracunan ini ditandai dengan badan sempoyongan, kejang pada otot tubuh, pernafasan lebih cepat dan melemah hingga menjadi kelumpuhan.

Penelitian yang sudah ada menemukan nikotin tidak bersifat teratogenik dan senyawa aktif yang menyebabkan sifat teratogenik tersebut kemungkinan adalah anabasin dari senyawa piridin lainnya. Sekitar 99% total alkaloid pada *Nicotiana glauca* adalah anabasin dan alkaloid ini juga ditemukan ditembakau

7. Tropan Alkaloid

Salah satu tanaman yang mengandung tropan alkaloid adalah *Jimsonweed* atau apel berduri dengan nama latin *Datura stramonium* yang banyak ditemukan pada daerah gersang. Buah ini dapat mengganggu fungsi saraf. Gejala keracunan terlihat akan

mengalami dehidrasi, penglihatan terganggu, mata gelap dan rabun serta tingkah laku menjadi liar. Dosis keracunan pada ternak sapi adalah 2.49 mg atropin dan 0,5 mg scopolamin perkilogram bobot badan atau sekitar 107 g biji – bijian per kilo bobot badan.

8. Quinolizidin Alkaloid

Quinolizidin Alkaloid dijumpai tanaman lupi (*Lupinus spp*) Cyterus (*Scotch broom*) dan Laburnum. Inti quinolizidin mengandung dua lingkaran segi enam. Tanaman lupin merupakan tanaman yang menarik sebagai tanaman panenan. Lupin umumnya tumbuh diareal dimana kacang kedelai tidak tumbuh seperti *L. luteus* dan *L. Albus* yang merupakan tanaman asli eropa. Dua macam quinolizidin yang dijumpai adalah lupanin dan spartein dan keduanya sangat beracun dibanding semua alkaloid. Spesies lain yang mengandung racun adalah *L.leucophyllus*. *L.leucopsis*. konsentrasi tertinggi terdapat pada biji. Keracunan lupin menyebabkan kematian domba yang lebih besar dibandingkan tanaman beracun lainnya di Montana, Idaho dan Utah di Amerika Serikat.

9. Polisiklik Diterpen Alkaloid

Senyawa ini mempunyai diterpen kompleks yang terdapat pada tanaman Larkspur (*Delphinium spp*), *Aconitium spp*. Gangguan utama yang disebabkan oleh senyawa ini adalah gangguan pada sistem pencernaan, gangguan pada pertumbuhan yang menyebabkan bobot tubuh menurun dan kerdil, gangguan pada sistem saraf. Senyawa ini pada daun yang baru tumbuh ketika di musim semi dan menghilang sewaktu pergantian musim.

10. Steroid Alkaloid

Steroid alkaloid mempunyai inti kandungan nitrogen kompleks. solanin sebuah senyawa glikoalkaloid pada kentang pertama ditemukan pada tahun 1826. Ada 2 jenis kelompok senyawa steroid yaitu

- Tipe solanum (solanidin). Senyawa ini inti untuk dua glikoalkaloid penting solanin dan caconin yang dijumpai pada kentang.
- Tipe veratrum yang terdapat lebih dari 50 veratrum alkaloid meliputi veratramin, siklopamin, sikloposin, *Zigademus spp*, death camas juga menghasilkan beberapa tipe veratrum steroid alkaloid termasuk zigasin.

Solanin dan caconin menyebabkan racun dalam kentang. Mereka mempunyai aglikon yang sama tapi struktur pada rantai karbohidrat berbeda. Tomatin dapat dijumpai pada buah tomat dengan aglikon tomatidin. Glikoalkaloid lebih beracun dibanding aglikon steroid alkaloid. manusia dan ternak rentan terhadap keracunan tipe solanum alkaloid.

Lima alkaloid dijumpai dalam konsentrasi besar pada *Veratrum californicum* yaitu veratramin, siklopamin, sikloposin, jervin dan muldamin. Senyawa yang aktif menghasilkan teratogenisitas adalah siklopamin, sikloposin dan jervin. Veratrum alkaloid lainnya tidak bersifat teratogenik. Senyawa ini mempunyai efek farmakologikal yang ditandai sifat hipotensif. Tekanan darah yang rendah disebabkan oleh dilatasi arteriol dengan kontriksi dalam vena vaskular dan kerja jantung yang melemah

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Berdasarkan literatur, diketahui bahwa hampir semua alkaloid di alam mempunyai keaktifan biologis dan memberikan efek fisiologis tertentu pada mahluk hidup. Sehingga tidaklah mengherankan jika manusia dari dulu sampai sekarang selalu mencari obat-obatan dari berbagai ekstrak tumbuhan. Disamping itu beberapa senyawa alkaloid juga bersifat racun jika dikonsumsi dalam kadar berlebih baik untuk ternak maupun manusia. Fungsi alkaloid sendiri dalam tumbuhan sejauh ini belum diketahui secara pasti, beberapa ahli pernah mengungkapkan bahwa alkaloid diperkirakan sebagai pelindung tumbuhan dari serangan hama dan penyakit, pengatur tumbuh, atau sebagai basa mineral untuk mempertahankan keseimbangan ion. Alkaloid secara umum mengandung paling sedikit satu buah atom nitrogen yang bersifat basa dan merupakan bagian dari cincin heterosiklik. Kebanyakan alkaloid berbentuk padatan kristal dengan titik lebur tertentu atau mempunyai kisaran dekomposisi. Alkaloid dapat juga berbentuk amorf atau cairan. Dewasa ini, telah ribuan senyawa alkaloid yang ditemukan dan dengan berbagai variasi struktur yang unik, mulai dari yang paling sederhana sampai yang paling sulit

B. Latihan

1. Jelaskan Pengertian Alkaloid serta Pengelompokannya berdsarkan strukturnya ?
2. Jelaskan pembagian alkaloid berdasarkan Jumlah atom pada strukturnya
3. Jelaskan Biosintesis senyawa alkaloid
4. Jelaskan Pengelompokan alkaloid yang dapat menimbulkan toxic ?
5. Sebutkan jenis – jenis alkaloid yang dapat dijadikan sebagai obat ?

C. Daftar Pustaka

Herbert. R.B, 1995, *Biosintesis Metabolit Sekunder*, Edisi ke-2, cetakan ke-1, terjemahan Bambang Srigandono, IKIP Press. Semarang

Leigner, D.S.1998. *Plant Secondary Metabolism*. Copyright © 1998 by Springer Science Business Media New Yor. ISBN 978-1-4615-4913-0 eBook. 506 -512.

Makkar H.P.S., Siddhuraju P., Becker K. 2007. *Plant Secondary Metabolites*. New Jersey. Humana Press Inc., a division of Springer Science

Salisbury. B. Frank dan Ross.W.Cleon. (1995). *Fisiologi Tumbuhan*. Jilid 3. Edisi 4. ITB. Bandung.

Sastrohamidjojo. H.(1996). *Sintesis Bahan Alam*. Gajah Mada University Press, Jogjakarta.

Simbala, Hery E.I.2009. Analisis Senyawa Alkaloid beberapa Jenis Tumbuhan Obat sebagai Bahan Aktif Fitofarmaka. <http://moko31.files.wordpress.com>

BAB III TERPENOIDA

I. Pendahuluan

Dalam bab ini akan dipelajari tentang salah satu metabolit sekunder yang juga banyak terdapat pada tumbuhan yaitu Terpenoid. Terpen terdapat pada kelompok terbesar senyawa metabolit sekunder yang paling beragam ditemukan pada tanaman. Terpen merupakan golongan hidrokarbon yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan dan terutama terkandung pada getah dan vakuola selnya. Beberapa contoh tanaman yang mengandung senyawa terpen seperti Kayu konifer, pohon balsam, buah jeruk, ketumbar, kayu putih, lavender, lemon, bunga lili, spesies anyelir, jintan, peppermint, mawar, rosemary, sage, violet dan senyawa terpen menyebar pada bagian tubuh tanaman (akar, rimpang, batang, daun, bunga, buah-buahan, biji) yang mengeluarkan bau yang enak, rasa pedas, atau menunjukkan aktivitas farmakologi yang spesifik.

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami tentang pengelompokan senyawa terpenoid serta biosintesis senyawa tersebut.

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

1. Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa terpenoid
2. Mahasiswa mampu mengenal struktur senyawa terpenoid
3. Mahasiswa mampu menjelaskan manfaat dari senyawa terpenoid

II. Materi

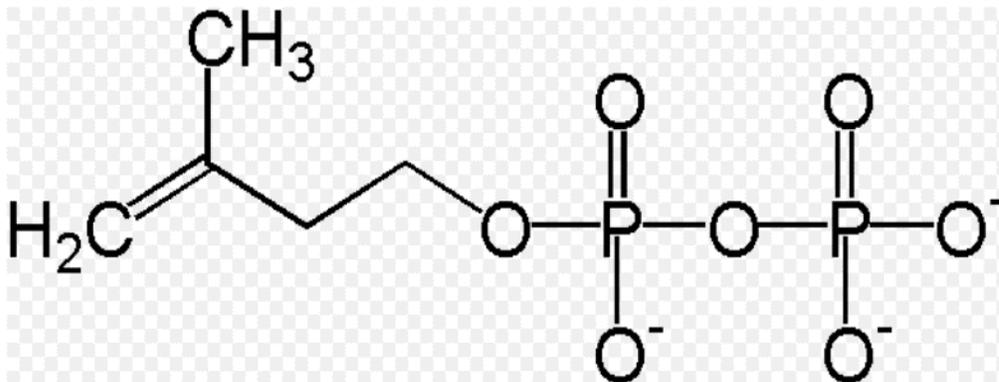
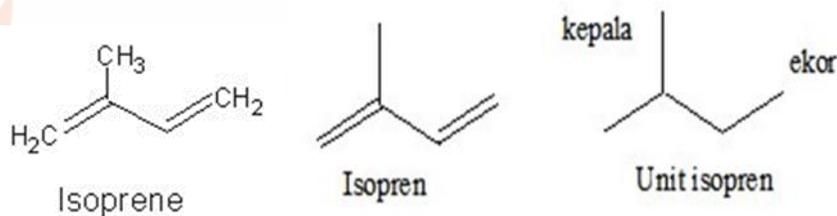
A. Pengertian Senyawa Terpenoid

Terpenoida adalah merupakan komponen-komponen tumbuhan yang mempunyai bau dan dapat diisolasi dari bahan nabati dengan penyulingan disebut sebagai minyak atsiri. Minyak atsiri yang berasal dari bunga pada awalnya dikenal dari penentuan struktur secara sederhana, yaitu dengan perbandingan atom hidrogen dan atom karbon dari suatu senyawa terpenoid yaitu 8 : 5 dan dengan perbandingan tersebut dapat dikatakan bahwa senyawa tersebut adalah golongan terpenoid.

Minyak atsiri bukanlah senyawa murni akan tetapi merupakan campuran senyawa organik yang kadangkala terdiri dari lebih dari 25 senyawa atau komponen yang berlainan. Sebagian besar komponen minyak atsiri adalah senyawa yang hanya mengandung karbon dan hidrogen atau karbon, hidrogen dan oksigen yang tidak bersifat aromatik yang secara umum disebut terpenoid. Minyak atsiri adalah bahan yang mudah menguap sehingga mudah dipisahkan dari bahan-bahan lain yang terdapat dalam tumbuhan. Salah satu cara yang paling populer untuk memisahkan minyak atsiri dari jaringan tumbuhan adalah destilasi. Dimana, uap air dialirkan kedalam tumpukan jaringan tumbuhan sehingga minyak atsiri tersuling bersama-sama dengan uap air. setelah pengembunan, minyak atsiri akan membentuk lapisan yang terpisah dari air yang selanjutnya dapat dikumpulkan.

Struktur Senyawa Terpen

Terpen memiliki rumus kimia dasar $(C_5H_8)_n$, dengan n merupakan penentu kelompok klasifikasi terpen.



Gambar 1. Struktur terpen

Struktur dasar terpen mengikuti prinsip umum residu 2-metilbutana, tetapi biasanya juga disebut sebagai unit isoprena, $(C_5)_n$, membangun kerangka karbon dari terpen, oleh karena itu, terpen juga dilambangkan sebagai isoprenoid. Di alam, terpen terjadi terutama

hidrokarbon, alkohol dan glikosida, eter, aldehida, keton, asam karboksilat dan ester. Yang membedakan subunit antara hemi- (C_5), mono (C_{10}), sesqui (C_{15}), di- (C_{20}), sester- (C_{25}), tri (C_{30}), tetraterpenes (C_{40}) dan politerpena (C_5)ⁿ dengan $n > 8$ tergantung jumlah 2-metilbutana (isoprena). Dalam mono, sesqui, di- dan sesterterpenes unit isoprena yang dihubungkan satu sama lain dari kepala-ekor tri dan tetraterpenes berisi satu ekor-kepala koneksi di tengah.

Fraksi yang paling mudah menguap biasanya terdiri dari golongan terpenoid yang mengandung 10 atom karbon. Fraksi yang mempunyai titik didih lebih tinggi biasanya terdiri dari terpenoid yang mengandung 15 atom karbon. Sebagian besar terpenoid mempunyai kerangka karbon yang dibangun oleh dua atau lebih unit C-5 yang disebut unit isopren. Unit C-5 ini dinamakan demikian karena kerangka karbonnya sama seperti senyawa isopren.



Klasifikasi terpenoid ditentukan dari unit isopren atau unit C-5 penyusun senyawa tersebut. Secara umum biosintesa dari terpenoid dengan terjadinya 3 reaksi dasar yaitu :

1. Pembentukan isopren aktif berasal dari asam asetat melalui asam mevalonat
2. Penggabungan kepala dan ekor dua unit isopren akan membentuk mono-, sesqui-, di-, sester- dan poli-terpenoid
3. Penggabungan ekor dan ekor dari unit C-15 atau C-20 menghasilkan triterpenoid dan steroid

Mekanisme dari tahap-tahap reaksi biosintesa terpenoid adalah asam asetat setelah diaktifkan oleh koenzim A melakukan kondensasi jenis Claisen menghasilkan asam asetoasetat. Senyawa yang dihasilkan ini dengan asetil koenzim A melakukan kondensasi jenis aldol menghasilkan rantai karbon bercabang sebagaimana ditemukan pada asam mevalinat. reaksi-reaksi berikutnya adalah fosforilasi, eliminasi asam fosfat dan dekarboksilasi menghasilkan Isopentenil pirofosfat (IPP) yang selanjutnya berisomerisasi menjadi Dimetil alil pirofosfat (DMAPP) oleh enzim isomerase. IPP

sebagai unit isopren aktif bergabung secara kepala ke ekor dengan DMAPP dan penggabungan ini merupakan langkah pertama dari polimerisasi isopren untuk menghasilkan terpenoid. Penggabungan ini terjadi karena serangan elektron dari ikatan rangkap IPP terhadap atom karbon dari DMAPP yang kekurangan elektron diikuti oleh penyingkiran ion pirofosfat yang menghasilkan Geranil Pirofosfat (GPP) yaitu senyawa antara bagisemuasenyawa monoterpenoid.

Penggabungan selanjutnya antara satu unit IPP dan GPP dengan mekanisme yang sama menghasilkan Farnesil pirofosfat (FPP) yang merupakan senyawa antara bagi semua senyawa seskuiterpenoid. senyawa diterpenoid diturunkan dari Geranil-Geranil Pirofosfat (GGPP) yang berasal dari kondensasi antara satu unit IPP dan GPP dengan mekanisme yang sama.

Berdasarkan mekanisme tersebut maka senyawa terpenoid dapat dikelompokkan sebagai berikut :

No	Jenis senyawa	Jumlah atom karbon	Sumber
1.	Monoterpenoid	10	Minyak atsiri
2.	Seskuiterpenoid	15	Minyak atsiri
3.	Diterpenoid	20	Resin pinus
4.	Triterpenoid	30	Damar
5.	Tetraterpenoid	40	Zat warna karoten
6.	Politerpenoid	≥ 40	Karet alam

A. Monoterpenoid

Monoterpenoid merupakan senyawa “essence” dan memiliki bau yang spesifik yang dibangun oleh 2 unit isopren atau dengan jumlah atom karbon 10. Lebih dari 1000 jenis senyawa monoterpenoid telah diisolasi dari tumbuhan tingkat tinggi, binatang laut, serangga dan binatang jenis vertebrata dan struktur senyawanya telah diketahui.

Struktur dari senyawa mono terpenoid yang telah dikenal merupakan perbedaan dari 38 jenis kerangka yang berbeda, sedangkan prinsip dasar penyusunannya tetap sebagai penggabungan kepala dan ekor dari 2 unit isopren. struktur monoterpenoid dapat berupa

rantai terbuka dan tertutup atau siklik. senyawa monoterpenoid banyak dimanfaatkan sebagai antiseptik, ekspektoran, spasmolitik dan sedatif. Disamping itu monoterpenoid yang sudah dikenal banyak dimanfaatkan sebagai bahan pemberi aroma makan dan parfum dan ini merupakan senyawa komersial yang banyak diperdagangkan.

Dari segi biogenetik, perubahan geraniol nerol dan linalol dari yang satu menjadi yang lain berlangsung sebagai akibat reaksi isomerisasi. Ketiga alkohol ini, yang berasal dari hidrolisa geraniol pirofosfat (GPP) dapat menjadi reaksi-reaksi sekunder, misalnya dehidrasi menghasilkan mirsen, oksidasi menjadi sitral dan oksidasi-reduksi menghasilkan sitronelal.

Perubahan GPP in vivo menjadi senyawa-senyawa monoterpen siklik dari segi biogenetik disebabkan oleh reaksi siklisasi yang diikuti oleh reaksi-reaksi sekunder.

Seperti senyawa organik bahan alam lainnya, mono terpenoida mempunyai kerangka karbon yang banyak variasinya. Oleh karena itu penetapan struktur merupakan salah satu bagian yang penting. Penetapan struktur monoterpenoida mengikuti suatu sistematika tertentu yang dimulai dengan penetapan jenis kerangka karbon. Jenis kerangka karbon Suatu monoterpen monosiklik antara lain dapat ditetapkan oleh reaksi dehidrogenasi menjadi suatu senyawa aromatik (aromatisasi). Penetapan struktur selanjutnya ialah menentukan letak atau posisi gugus fungsi dari senyawa yang bersangkutan didalam kerangka karbon tersebut. Posisi gugus fungsi dapat diketahui berdasarkan penguraian oksidatif. Cara lain ialah mengubah senyawa yang bersangkutan oleh reaksi-reaksi tertentu menjadi senyawa lain yang telah diketahui strukturnya. Dengan kata lain, saling mengaitkan gugus fungsi senyawa yang bersangkutan dengan gugus fungsi senyawa lain yang mempunyai kerangka karbon yang sama. Pembuktian struktur suatu senyawa akhirnya didukung oleh sintesa senyawa yang bersangkutan dari suatu senyawa yang diketahui strukturnya.

B. Seskuiterpenoid

Seskuiterpenoid merupakan senyawa terpenoid yang dibangun oleh 3 unit isopren yang terdiri dari kerangka asiklik dan bisiklik dengan kerangka dasar naftalen. Senyawa seskuiterpenoid ini mempunyai bioaktivitas yang cukup besar, diantaranya adalah sebagai antifeedant, hormon, antimikroba, antibiotik dan toksin serta regulator pertumbuhan tanaman dan pemanis. Senyawa-senyawa seskuiterpen diturunkan dari cis farnesil pirofosfat dan trans farnesil pirofosfat melalui reaksi siklisasi dan reaksi sekunder

lainnya. Kedua isomer farnesil pirofosfat ini dihasilkan in vivo melalui mekanisme yang sama seperti isomerisasi abtara geranil dan nerol.

C. Diterpenoid

Senyawa diterpenoid merupakan senyawa yang mempunyai 20 atom karbon dan dibangun oleh 4 unit isopren. Senyawa ini mempunyai bioaktivitas yang cukup luas yaitu sebagai hormon pertumbuhan tanaman, podolakton inhibitor pertumbuhan tanaman, antifeedant serangga, inhibitor tumor, senyawa pemanis, anti fouling dan anti karsinogen. Senyawa diterpenoid dapat berbentuk asiklik, bisiklik, trisiklik dan tetrasiklik dan tatanama yang digunakan lebih banyak adalah nama trivial.

D. Triterpenoid

Lebih dari 4000 jenis triterpenoid telah diisolasi dengan lebih dari 40 jenis kerangka dasar yang sudah dikenal dan pada prinsipnya merupakan proses siklisasi dari skualen. Triterpenoid terdiri dari kerangka dengan 3 siklik 6 yang bergabung dengan siklik 5 atau berupaka 4 siklik 6 yang mempunyai gugus fungsi pada siklik tertentu. Sedangkan penamaan lebih disederhanakan dengan memberikan penomoran pada tiap atom karbon, sehingga memudahkan dalam penentuan substituen pada masing-masing atom karbon. Struktur terpenoida yang bermacam ragam itu timbul sebagai akibat dari reaksi-reaksi sekunder berikutnya seperti hidrolisa, isomerisasi, oksidasi, reduksi dan siklisasi atas geranil-, farnesil- dan geranil-geranil pirofosfat.

B. Sifat umum Terpenoid

• Sifat fisika dari terpenoid adalah :

- 1) Dalam keadaan segar merupakan cairan tidak berwarna, tetapi jika teroksidasi warna akan berubah menjadi gelap
- 2) Mempunyai bau yang khas
- 3) Indeks bias tinggi
- 4) Kebanyakan optik aktif
- 5) Kerapatan lebih kecil dari air
- 6) Larut dalam pelarut organik: eter dan alkohol

• Sifat Kimia

- 1) Senyawa tidak jenuh (rantai terbuka ataupun siklik)
- 2) Isoprenoid kebanyakan bentuknya khiral dan terjadi dalam dua bentuk enantiomer.

C. Biosintesis Senyawa Terpen

Terpen merupakan senyawa dengan struktur besar dalam produk alami yang diturunkan dari unit isopren (C_5) yang bergandengan dengan mode kepala dan ekor, unit isopren ini diturunkan dalam metabolisme asam asetat dalam jalur asam mevalonat. C_5 merupakan prekursor untuk pembentukan senyawa terpen

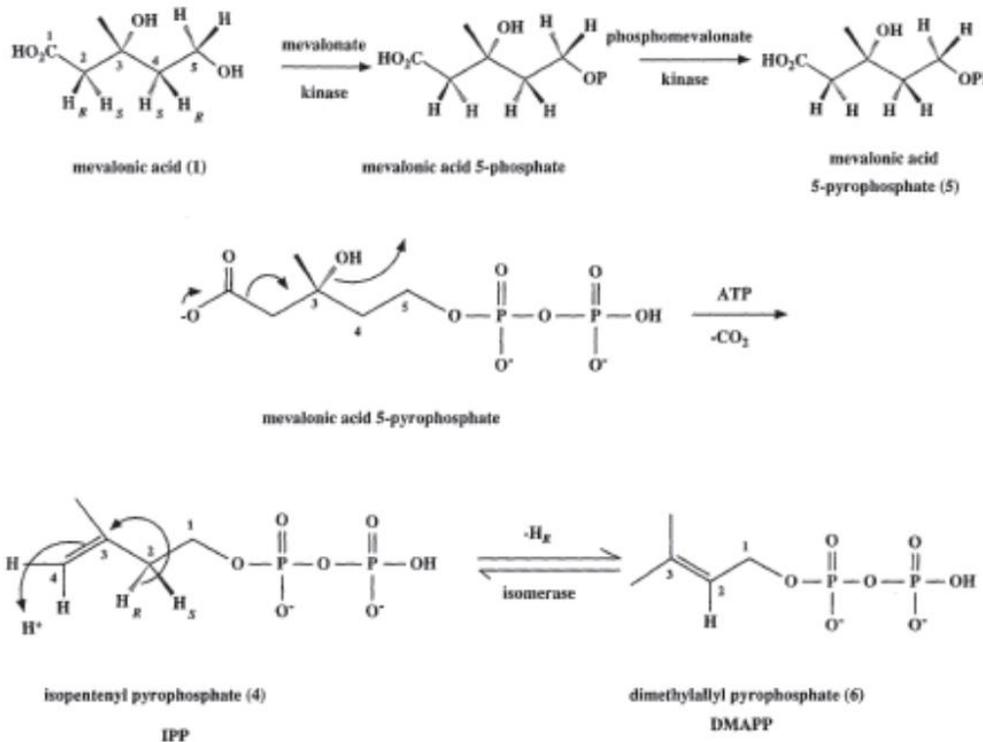
Secara umum sintesis terpen terjadi dalam 3 reaksi dasar :

1. Pembentukan isopren aktif berasal dari asam asetat melalui asam mevalonat.
2. Penggabungan kepala dan ekor dua unit isopren akan membentuk monoterpen, seskuiterpen, diterpen, sesterpen dan politerpen.
3. Penggabungan ekor dan ekor dari unit C_{15} atau C_{20} menghasilkan tripenoid dan steroid.

Biosintesis Isoprena (C_5)

Langkah pertama dalam pembentukan asam mevalonat melibatkan pembentukan asetoasetil-CoA dari asetil-CoA. Enzim yang bertanggung jawab untuk konversi ini, acetoacetyl-CoA thiolase (AACT, EC2.3.1.9) baru-baru ini telah diamati keberadaannya pada plastida dari tanaman *Parthenium argentatum* dan *Phaseolus radiatus* (Bachet al., 1990). Konversi dari asetoasetil-CoA ke (3R)-3-hidroksi-3-methylglutaryl koenzim A (β -hidroksi- β -metilglutaril koenzim A, HMG-CoA) dikatalisis oleh HMG-CoA sintase (3-hidroksi-3-methylglutaryl-CoA sintetase β -hidroksi- β methylglutaryl-CoA sintetase, (E.C.4.1.3.5). Enzim ini telah diisolasi dari sejumlah sumber tanaman, seperti dari kulit jeruk dan jaringan akar ubi jalar. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA sintetase pertama asetat oleh acetylCoA untuk memberikan sebuah kompleks asetil-enzim. Kompleks ini kemudian berkondensasi dengan asetoasetil-CoA untuk menghasilkan turunan kovalen antara HMG-CoA dan enzim yang dihidrolisis untuk menghasilkan HMG-CoA dan enzim bebas.

Selanjutnya, hidroksi methylglutaryl-CoA reductase (HMOCOA reduktase, β -hidroksi- β -metilglutaril koenzim A reduktase; EC 1. 1. 1,34) mengurangi 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA ke (R) Asam -mevalonic dalam langkah dua



Gambar 2. Biosintesis Senyawa Terpen

Gambar 2 menunjukkan Molekul asam mevalonat memiliki pusat kiral di C3 (hidroksil dan metil), Hanya (3R) –enantiomer digunakan dalam sintesis isoprena, kondisi masing-masing mungkin (3R) spesies monoteritiated. Mevalonat telah ditentukan dalam reaksi berikutnya yang menjadi prekursor penting. Reaksi ini sangat stereospesifik.

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Terpen merupakan golongan hidrokarbon yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan dan terutama terkandung pada getah dan vakuola selnya. Terpen biasanya terdiri dari unit lima karbon, C_5 , C_{10} , C_{15} , C_{20} , C_{25} , C_{30} , C_{40} . Terpen pada umumnya juga terdapat pada jamur dan jarang ditemukan pada bakteri. Terpen menyusun banyak minyak atsiri yang dihasilkan oleh tumbuhan. Kandungan minyak atsiri memengaruhi penggunaan produk rempah-rempah, baik sebagai bumbu, sebagai wewangian, serta sebagai bahan pengobatan, kesehatan. Terpenoid disebut juga isoprenoid. Hal ini dapat dimengerti karena kerangka penyusun terpena dan terpenoid adalah isoprena (C_5H_8). Secara struktur kimia terpenoid merupakan penggabungan dari unit isoprena, dapat berupa rantai terbuka atau siklik, dapat mengandung ikatan rangkap, gugus hidroksil, karbonil atau gugus fungsi lainnya

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian Senyawa Terpen dan senyawa turunannya ?
2. Jelaskan pengelompokan senyawa terpen ?
3. Gambarkan Rumus struktur dari senyawa terpen ?
4. Jelaskan Biosintesis dari senyawa terpenoida ?

C. Daftar Pustaka

- Herbert. R.B, 1995, Biosintesis Metabolit Sekunder, Edisi ke-2, cetakan ke-1, terjemahan Bambang Srigandono, IKIP Press semarang
- Duke.J, 2005, Phytochemical and Etnobotanical Databases, Maryland, Beltsuille Agricultural Research Center
- Robinson.T. 1991, Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi, ITB Bandung

BAB IV FLAVONOID

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa flavonoid. Senyawa ini merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik dengan struktur kimia $C_6-C_3-C_6$. Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Flavonoid dapat dibagi ke dalam 14 kelas menurut tingkat oksidasi dari cincin pusat (cincin C). Biasanya sebagian besar adalah antosianin seperti flavonon dan flavonol. Beberapa flavonoid adalah memiliki pigmen, sebagian lagi tidak berpigmen. 3 dari senyawa flavonoid, pelargonidin, cyanidin, dan delphinidin adalah anthocyanidins. Warna pigmen ini ditemukan pada bunga dan buah dan sering juga di dalam interaksi polinator dan pada buah dan biji, tetapi hal itu juga menjadi bagian vegetatif dari tumbuhan.

1. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa Flavonoid serta turunannya, serta mengerti tentang biosintesis senyawa tersebut

2. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

1. Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa flavonoid
2. Mahasiswa mampu mengenal senyawa flavonoid
3. Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa flavonoid

II. Materi

a. Pengertian dan Kerangka Dasar Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom

karbon yang tersusun dalam konfigurasi $C_6-C_3-C_6$, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh 3 atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan. Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan senyawa $C_6-C_3-C_6$, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C_6 (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon.

Tumbuhan yang mengandung flavonoid banyak dipakai dalam pengobatan tradisional. Hal tersebut disebabkan flavonoid mempunyai berbagai macam aktivitas terhadap macam-macam organisme (Robinson, 1995). Penelitian farmakologi terhadap senyawa flavonoid menunjukkan bahwa beberapa senyawa golongan flavonoid memperlihatkan aktivitas seperti antifungi, diuretik, antihistamin, antihipertensi, insektisida, bakterisida, antivirus dan menghambat kerja enzim. Flavonoid merupakan kandungan khas tumbuhan hijau dan salah satu senyawa aktif yang menjadi penelitian peneliti dalam mengembangkan obat tradisional Indonesia. Hal penting dari penyebaran flavonoid dalam tumbuhan adalah adanya kecenderungan kuat bahwa tumbuhan yang secara taksonomi berkaitan akan menghasilkan flavonoid yang jenisnya serupa. Jadi informasi tumbuhan yang diteliti seringkali didapatkan dengan melihat pustaka mengenai flavonoid terdahulu dalam

Kelas-kelas yang berlainan dalam golongan ini dibedakan berdasarkan cincin hetero siklik-oksigen tambahan dan gugus hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan. Flavonoid sering terdapat sebagai glikosida. Golongan terbesar flavonoid berciri mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga karbon dengan salah satu dari cincin benzena

b. Penyebaran flavonoid

Flavonoid merupakan kandungan khas tumbuhan hijau dengan mengecualikan alga. Flavonoid sebenarnya terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nectar, bunga, buah, dan biji. Penyebaran jenis flavonoid pada golongan tumbuhan yang terbesar, yaitu angiospermae. Segi penting dari penyebaran flavonoid dalam tumbuhan ialah adanya kecenderungan kuat bahwa tetumbuhan yang secara taksonomi berkaitan akan menghasilkan flavonoid yang jenisnya serupa. Jadi, informasi yang berguna tentang jenis flavonoid yang mungkin ditemukan pada tumbuhan yang sedang ditelaah sering kali dapat diperoleh dengan

melihat pustaka mengenai telaah flavonoid terdahulu dalam tumbuhan yang berkaitan, misalnya dari marga atau suku yang sama

Pada tumbuhan tinggi, flavonoid terdapat baik dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga. Sebagai pigmen bunga flavonoid berperan jelas dalam menarik burung dan serangga penyerbuk bunga. Beberapa flavonoid tak berwarna, tetapi flavonoid yang menyerap sinar UV barangkali penting juga dalam mengarahkan serangga. Beberapa kemungkinan fungsi flavonoid untuk tumbuhan yang mengandungnya adalah pengaturan tumbuh, pengaturan fotosintesis, kerja antimikroba dan antivirus, dan kerja terhadap serangga. Sifat berbagai golongan flavonoid dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Sifat berbagai golongan flavonoid

Golongan	Penyebaran	Ciri khas
Antosianin	Pigmen bunga merah marak, merah senduduk, dan biru,	Larut dalam air, O maks 515-545 nm, bergerak dengan BAA pada kertas
Proantosianidin	Terutama tak berwarna, dalam galih dan daun tumbuhan	Menghasilkan antosianidin (warna dapat diekstraksi dengan amil alkohol) bila
Flavonol	Terutama ko-pigmen takwarna dalam bunga sianik dan asianik,	Setelah hidrolisis, berupa bercak kuning murup pada kromatogram forestall bila
Flavon	Seperti flavonol	Setelah dihidrolisis, berupa bercak coklat redup pada kromatogram forestall
Glikoflavon	Seperti flavonol	Mengandung gula yang terikat melalui ikatan C-C bergerak dengan pengembang air tidak
Biflavonil	Tanwarna, hampir seluruhnya terbatas	Pada kromatogram BAA berupa bercak redup dengan RF tinggi
Khalkon dan auron	Pigmen bunga kuning, kadang terdapat juga dalam jaringan lain	Dengan amonia berwarna merah (perubahan warna dapat diamati <i>in situ</i>), maksimal
Flavanon	Tanwarna; dalam daun dan buah (terutama dalam citrus)	Berwarna merah kuat dengan Mg/HCl; kadang-kadang sangat pahit
Isoflavon	Tanwarna; seringkali dalam akar; hanya terdapat dalam satu	Bergerak pada kertas dengan pengembang air; tak ada uji warna yang khas.

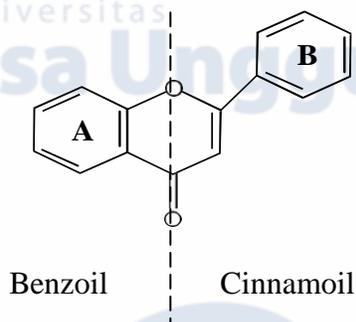
c. Penggolongan flavonoid

Penggolongan jenis flavonoid dalam jaringan tumbuhan mula-mula didasarkan kepada telaah sifat kelarutan dan reaksi warna. Kemudian diikuti dengan pemeriksaan ekstrak tumbuhan yang telah dihidrolisis, secara kromatografi satu arah, dan pemeriksaan ekstrak etanol secara dua arah. Akhirnya, flavonoid dapat dipisahkan dengan cara kromatografi. Komponen masing-masing diidentifikasi dengan membandingkan kromatografi dan spektrum, dengan memakai senyawa pembanding yang sudah dikenal.

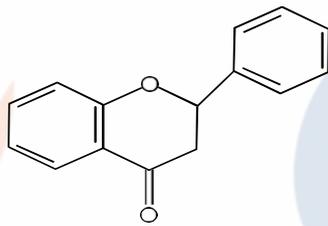
Struktur berbagai tipe atau golongan flavonoid bervariasi sesuai dengan kerangka dasar heterosiklik beroksigen yang dapat berupa gama piron, piron atau pirilium. Kecuali pada auron dan khalkon, siklisasi terjadi antara atom karbon didekat cincin benzen (B) dan satu gugus hidroksil cincin A. Kelas-kelas yang berlainan di flavonoid dibedakan berdasarkan cincin heterosiklik oksigen dan juga hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan.

Perbedaan di bagian rantai karbon nomor 3 menentukan klasifikasi dari senyawa flavonoid yaitu flavon, flavonol, flavanon, flavanonol, isoflavon, auron dan khalkon. Kerangka flavonoid cincin benzoil dan cinnamoil dapat dilihat pada gambar

2. Kerangka dari tipe-tipe flavonoid dapat dilihat pada gambar 3.



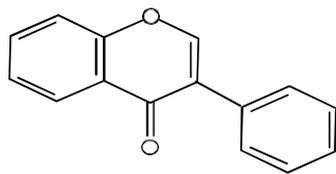
Gambar 1. Kerangka flavonoid cincin benzoil dan cinnamoil



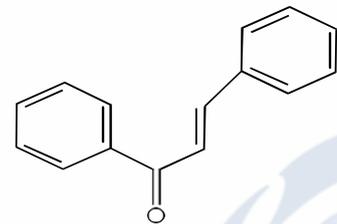
Flavonon



Flavanonol



Isoflavon



Chalkon

Gambar 2. Kerangka dari tipe-tipe flavonoid

d. Karakteristik dan identifikasi senyawa flavonoid

Karakteristik flavonoid dapat didasarkan atas reaksi warna dan kelarutannya. Jika tidak ada pigmen yang mengganggu, flavonoid dapat dideteksi dengan uap amonia dan memberikan warna spesifik untuk masing-masing golongan. Reaksi warna flavonoid dapat dilihat pada tabel II. Penafsiran bercak dari segi struktur flavonoid dapat dilihat pada tabel III

Tabel II. Reaksi warna flavonoid

Golongan Flavonoid	Warna			
	Larutan NaOH	HCl pekat	Magnesium/ asam klorida	Natrium amalgam
Khalkon	Jingga sampai	Jingga sampai merah	Tak warna	Kuning pucat
Dihidrokhalkon	Tak berwarna	Tak berwarna/ kuning	Tak berwarna	Tak berwarna
Auron	Merah/ violet	Merah/ violet	Tak berwarna	Kuning pucat

Flavanon	Kuning/jingga dipanaskan merah	Jingga	Merah atau violet atau biru	Merah
Flavon	Kuning	Kuning atau jingga berpendar	Kuning atau jingga berpendar	Merah
Flavanol	Kuning/ jingga	Kuning atau jingga berpendar	Merah/ violet	Kuning/ merah
Flavanonol	Kuning berubah coklat	Kuning/ merah	Merah/ violet	Kuning/ coklat
Leukoantosianin	Kuning	Merah/ violet	Violet	Violet
Antosianin/ Antosianidin	Biru/ violet	Kuning/ jingga	Merah lalu memucat	Kuning/ jingga
Isoflavon	Kuning	Kuning	Kuning	Merah muda atau violet
Isoflavanon	Kuning	Kuning	Tak berwarna	Merah

Biosintesis Senyawa Flavonoid

Kebanyakan flavonoid diturunkan dari fenilalanin melalui asam sinamat dan p-kumarin dengan penambahan 3 unit malonat dan pensiklisan lanjut. Fenilalanin amonia liase (PAL) yang mengkatalis langkah awal dari proses biosintesis, ditemukan pada sel-sel parenkim pada banyak tumbuhan. Aktivitas PAL in vivo dapat diregulasi oleh penghambatan produk akhir oleh flavonoid.

Enzim umum yang pertama pada biosintesis semua flavonoid, sintase chalcone (naringenin-chalcone sintase), mengkatalisi siklisasi dari sebuah prekursor yang dibentuk dari p-kumarin CoA dan tiga unit malonil CoA. Enzim tersebut, biasanya ditemukan pada sel-sel epidermis tumbuhan, memiliki berat molekul sekitar 42.000, tidak membutuhkan kofaktor, dan telah diisolasi dari beberapa kultur sel tumbuhan seperti kacang Prancis (*Phaseolus vulgaris*), daun sup (*Petroselinum crispum*), dan bunga anyelir (*Dianthus caryophyllus*, Caryophyllaceae). Asam p-kumarin dan malonil CoA adalah prekursor yang utamakan, malonil ACP tidak akan berjalan.

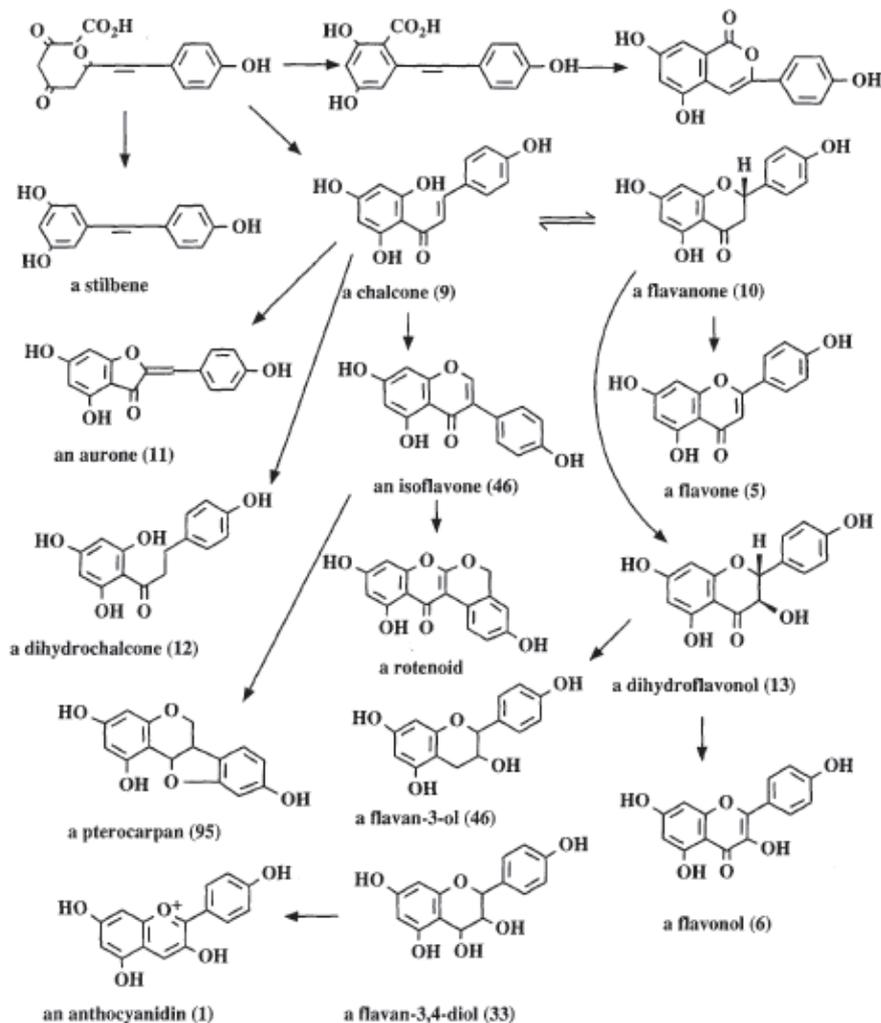


Fig. 11.2. Major classes of flavonoids (modified from Weiss and Edwards, 1980; used with permission of the copyright owner, Copyright© 1980, John Wiley & Sons, Inc., New York).

Gambar 3. Biosintesis Senyawa Flavonoid

Flavanon

Flavanon yang berperan sebagai senyawa antara biosintetik, yang terjadi pada sebagian besar tumbuhan, tetapi senyawa tersebut juga terakumulasi secara luas. Sebagian besar dari sekitar 320 flavanon yang diketahui memiliki konfigurasi (-)-(2S). Flavanon umumnya dijumpai pada asteraceae dan Fabaceae, dan pada genus sitrus dari Rutaceae, tetapi flavanon telah ditemukan pula sedikitnya pada 60 famili lainnya. Sekitar 650 yang sudah diketahui berasal dari flavanon melalui proses oksidatif. Sebagian besar senyawa ini adalah glikosida dari 200 flavon aglikon. Dengan menyiapkan enzim terlarut dari kultur suspensi sel daun sup yang tidak teradiasi, perubahan naringenin atau eriodiktiol menjadi dihidroflavonon, flavonol, dan flavon telah diamati: semua reaksi membutuhkan 2-oksoglutarat, Fe²⁺, dan asam askorbat sebagai kofaktor (Flavon sintase 1). Sebuah enzim dari daun sup yang mengkatalis oksidasi naringenin menjadi flavon, apigenin, dengan tersedianya Fe²⁺ dengan sebuah

kofaktor nonprotein telah dilakukan. Pada daun sup, 2 oksoglutarat (α -ketoglutarat), Fe^{2+} , dan asam askorbat dibutuhkan sebagai kofaktor untuk perubahan menjadi flavon dan flavonon

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Flavonoid adalah suatu golongan metabolit sekunder yang tersebar merata dalam dunia tumbuh-tumbuhan, termasuk salah satu golongan fenol alam terbesar. Dalam tumbuhan terdapat sebagai campuran dan jarang ditemukan sebagai flavonoid tunggal. Terikat pada gula sebagai suatu senyawa glikosida dan aglikon flavonoid dalam bentuk aglikosida. Flavonoid ditemukan pada hampir semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nectar, bunga, buah dan biji. Dengan adanya sejumlah gugus hidroksil maka flavonoid termasuk senyawa polar sehingga flavonoid dapat larut dalam senyawa polar seperti etanol, methanol. Flavonoid dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa golongan, seperti antosianin, proantosianidin, flavonol, flavon, glikoflavon, flavonil, khalkon, auron, flavonon dan isoflavon.

B. Latihan

1. Jelaskan Pengertian Flavonoid dan Senyawa Turunannya ?
2. Sebutkan Bagian Tumbuhan yang banyak terdapat senyawa flavonoid ?
3. Jelaskan Pengelompokan dari senyawa flavonoid beserta fungsinya?
4. Jelaskan biosintesis dari senyawa flavonoid ?
5. Gambarkan struktur dari senyawa Flavonoid?

C. Daftar Pustaka

Herbert. R.B, 1995, Biosintesis Metabolit Sekunder, Edisi ke-2, cetakan ke-1, terjemahan Bambang Srigandono, IKIP Press Semarang

Duke.J, 2005, Phytochemical and Ethnobotanical Databases, Maryland, Beltsuille Agricultural Research Center

Leigner, D.S.1998. *Plant Secondary Metabolism*. Copyright © 1998 by Springer Science Business Media New Yor. ISBN 978-1-4615-4913-0 eBook. 506 -512.

Makkar H.P.S., Siddhuraju P., Becker K. 2007. *Plant Secondary Metabolites*. New Jersey. Humana Press Inc., a division of Springer Science

Robinson.T. 1991, Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi, ITB Bandung

BAB V TANIN

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa Tanin. Tanin merupakan salahsatu senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman. Tanin tergolong senyawapolifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya. Sifat fisik tanin menunjukkan bahwa pada umumnya tanin mempunyai berat molekul yang tinggi dan cenderung mudah dioksidasi menjadi suatu polimer sebagian besar tanin bentuknya amorf dan tidak mempunyai titik leleh. Tanin berwarna berbentuk serbuk atau berlapis-lapis seperti kulit kerang, berwarna putih sampai coklat terang tergantung sumber tanin tersebut, berbau khas dan mempunyai rasa sepat (astringent). Warna tanin akan menjadi gelap apabila terkena cahaya langsung atau dibiarkan di udara terbuka. Tanin mempunyai sifat atau daya bakteristatik, fungistatik dan merupakan racun

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa tanin serta turunannya, serta mengerti tentang biosintesis senyawa tersebut

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- a) Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa tanin
- b) Mahasiswa mampu mengenal senyawa tanin dan pengelompokannya
- c) Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa tanin
- d) Mahasiswa mampu menjelaskan biosintesis senyawa tanin

II. Materi

Defenisi Senyawa Tanin

Tanin merupakan salahsatu senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman. Tanin tergolong senyawa polifenol dengan karakteristiknya yang dapat membentuk senyawa kompleks dengan makromolekul lainnya.. Tanin mempunyai kemampuan yang tinggi dalam berikatan dengan protein dan membentuk kompleks tanin-protein. Mengonsumsi tanaman yang mengandung tannin terkondensasi menurunkan penggunaan nutrisi, mempengaruhi sebagian besar protein dan

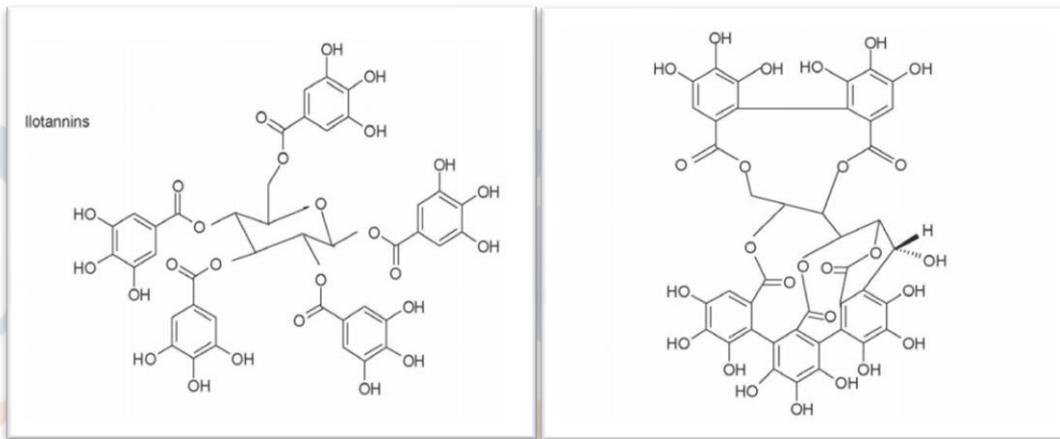
menurunkan kebutuhan pakan. Sebaliknya, tannin terhidrolisis bersifat toksik pada hewan. Konsumsi simakanan yang mengandung tanin terlarut dalam kadar tinggi menyebabkan keracunan hati dan ginjal dan akan menyebabkan kematian hewan.

Struktur Tanin

Tanin adalah senyawa organik yang terdiri dari campuran senyawa polifenol kompleks yang tersusun dari unsur C, H, O serta sering membentuk molekul besar dengan berat molekul lebih besar dari 2000. Senyawa polifenol contohnya fenil propanoid, tanin, flavonoid, dan beberapa terpenoid.

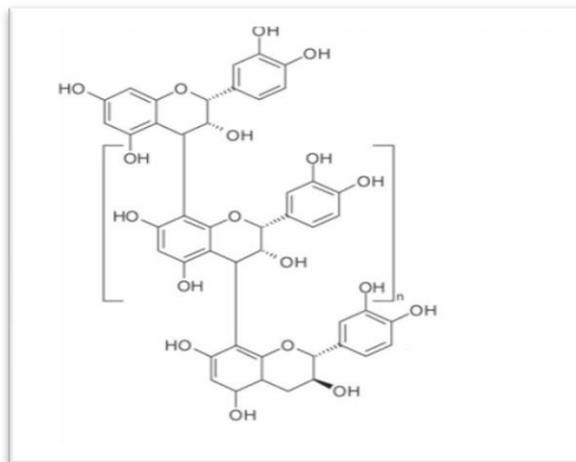
Tanin secara garis besar dibagi menjadi dua kelompok besar, yakni:

1. Tanin terlarut/terhidrolisis yaitu yang mengandung inti pusat berupa karbohidrat yang berikat dengan asam fenol karboksil melalui ikatan ester.



Gambar 1. Struktur tanin terhidrolisis a). Gallotanin dan b). Ellagitanin

2. Tanin terkondensasi (Proantosianidin), mengandung dua atau lebih oligomer flavan-3-ols, seperti katekin, epikatekin atau gallokatekin.



Gambar 2. Struktur tanin terkondensasi (Sorghum procyanidin)

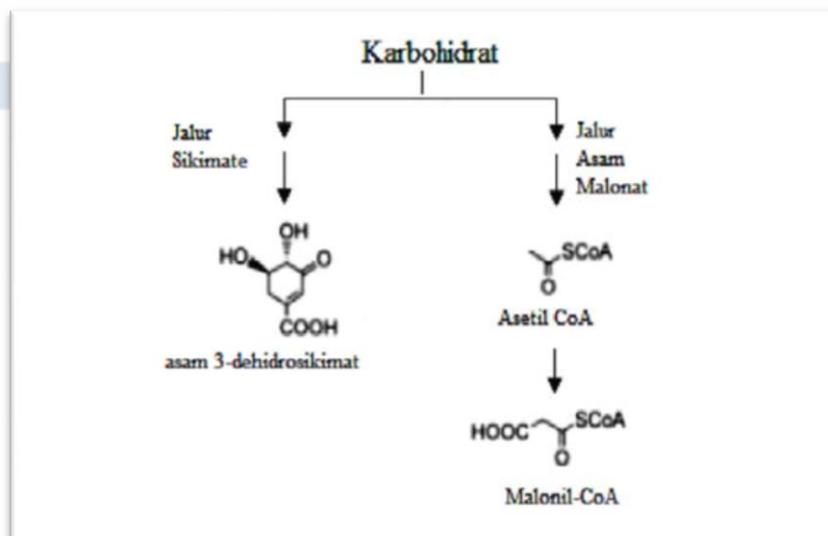
Fungsi Tanin pada Tanaman

Menurut Najib (2009), berbagai kegunaan senyawa tanin untuk tanaman, sebagai berikut:

- Sebagai pelindung pada saat masa pertumbuhan bagian tertentu pada tanaman, misalnya buah yang belum matang, pada saat matang taninnya hilang.
- Sebagai antihama sehingga mencegah serangga dan fungi
- Digunakan dalam proses metabolisme pada bagian tertentu tanaman
- Memberikan efek terapi astringensia dan antiseptik pada jaringan luka dengan mengendapkan protein.

Biosintesis Tanin

Biosintesis senyawa fenolik sebagian besar terjadi di sitoplasma dan diawali dari jalur shikimate (Wink 2010). Asam 3-dehidrosikimat merupakan produk antara jalur shikimate dari substrat karbohidrat yang penting dalam biosintesis senyawa fenolik. Asam galat sebagai contoh, disintesis dari asam 3-dehidrosikimat. Asam galat kemudian dapat diubah menjadi β -glukogallin. Senyawa antara ini kemudian mengalami galloilasi sehingga terbentuk penta-O-galloil-glukosa. Galloilasi lebih lanjut terhadap penta-O-galloil-glukosa akan menghasilkan senyawa-senyawa dari golongan tanin yang dapat terhidrolisis yaitu kelompok gallotanin dan ellagitanin.



Gambar 3. Produk jalur shikimate dan asam malonat

Pada tanaman, asam 3-dehidrosikimat selain diubah menjadi asam galat juga digunakan untuk menyintesis L-fenilalanin dan mulai memasuki jalur fenilpropanoid. Melalui bantuan enzim fenilalanin amonia liase, L-fenilalanin dikonversi menjadi asam

sinamat. Pada kondisi tanaman mengalami penyerangan oleh jamur, bakteri atau virus, tanaman akan memproduksi asam salisilat sebagai senjata pertahanan. Untuk menyintesis asam salisilat, asam sinamat dikonversi terlebih dahulu menjadi asam benzoat. Enzim asam benzoat 2-hidroksilase kemudian mengatalisis perubahan asam benzoat menjadi asam salisilat. Pada kondisi normal, asam sinamat diubah menjadi asam p-koumarat atau p-koumaroil-CoA dengan bantuan enzim sinamat 4-hidroksilase atau p-koumarat-CoA ligase. Asam p-koumarat kemudian dikonversi menjadi asam kafeat. Pada awalnya, diketahui bahwa asam kafeat merupakan prekursor langsung untuk sintesis asam 5-O-kafeoilkuinat yang banyak terdapat di buah dan syuran. Namun hasil penelitian di bidang biologi molekuler terbaru menyebutkan bahwa rute utama dalam sintesis senyawa tersebut adalah melalui p-koumaroil-CoA.

Asam kafeat yang didapat dari hasil konversi asam p-koumarat kemudian diubah menjadi asam ferulat dengan bantuan enzim asam kafeat/5-hidroksiferulat O-metiltransferase. Asam ferulat yang terbentuk dapat diubah menjadi asam sinapat melalui produk antara 5-hidroksiferulat. Kedua asam tersebut, ferulat dan sinapat merupakan prekursor untuk sintesis lignin.

Flavonoid dan stilben memiliki jalur yang sedikit berbeda dari senyawa fenolik lainnya. Jika senyawa fenolik lain hanya diawali dari jalur shikimate, maka pada biosintesis flavonoid dan stilben melibatkan juga produk dari jalur asam malonat. Flavonoid memiliki jalur yang sedikit berbeda dari senyawa fenolik lainnya. Jika senyawa fenolik lain hanya diawali dari jalur shikimate, maka pada biosintesis flavonoid dan stilben melibatkan juga produk dari jalur asam malonat. Flavonoid memiliki dua cincin benzen yang dihubungkan oleh tiga buah atom karbon. Cincin benzen B dan jembatan C3 pada flavonoid berasal dari p-koumaril-CoA yang merupakan produk turunan dari asam 3-dehidrosikimat dari jalur shikimate. Produk dari jalur malonat yaitu malonil Co-A, digunakan sebagai cincin A pada flavonoid. Seperti halnya flavonoid, stilben juga merupakan produk hasil kondensasi p-koumaril-CoA dan malonil-CoA.

Gambar 3 memperlihatkan tahapan-tahapan biosintesis flavonoid. Kalkon sintase merupakan enzim yang mengatalisis reaksi antara 1 molekul p-koumaril-CoA dengan 3 molekul malonil-CoA membentuk narigenin-kalkon. Pada beberapa tanaman, meskipun sangat jarang, malonil-CoA yang digunakan untuk menyintesis kalkon ini dapat digantikan oleh kafeoil-CoA atau feruloil-CoA (Davies dan Schwinn, 2006). Jika enzim kalkon sintase berinteraksi dengan enzim kalkon reduktase, maka produk yang dihasilkan adalah 2'-isoliquiritigenin. Perbedaan antara kedua senyawa tersebut

(naringenin-kalkon dan 2'-isoliquiritigenin) yaitu tidak terdapatnya gugus 2'-hidroksi pada 2'-isoliquiritigenin.

Naringenin-kalkon dikonversi menjadi naringenin oleh enzim kalkon isomerase (CHI) tipe 1. Terdapat dua jenis enzim kalkon isomerase (CHI) pada tanaman, yaitu CHI tipe 1 dan CHI tipe 2. CHI tipe 1 adalah enzim yang terdapat di semua jenis tanaman, baik kacang-kacangan maupun non kacang-kacangan. Enzim ini hanya dapat mengonversi naringenin-kalkon menjadi naringenin (flavanon). Sebaliknya, enzim CHI tipe 2 yang hanya terdapat di tanaman kacang-kacangan tidak hanya dapat mengonversi naringenin-kalkon menjadi naringenin, namun juga dapat mengonversi 2'-isoliquiritigenin menjadi liquiritigenin (flavon).

Flavanon naringenin dan flavanonliquiritigenin merupakan bahan baku untuk memproduksi flavonoid dari golongan isoflavon. Naringenin dan liquiritigenin berturut-turut dikonversi menjadi isoflavon genistenin dan daidzein oleh enzim flavon sintase. Metilase pada atom karbon nomor 7 dan atom oksigen yang terikat di karbon nomor 4 pada daidzein menghasilkan senyawa isoflavon lainnya, secara berturut-turut yaitu isoformonetin dan formononetin. Reaksi metilasi tersebut dikatalisis oleh enzim isoflavon-Ometiltransferase.

Reaksi oksidatif terhadap naringenin dapat menghasilkan senyawa flavonoid dari golongan flavon. Reaksi ini dibantu dengan enzim flavon sintase dan membutuhkan hadirnya NADPH serta oksigen. Senyawa flavon yang dihasilkan yaitu apigenin. Selain menjadi substrat untuk senyawa dari golongan isoflavon dan flavon, naringenin juga digunakan sebagai substrat untuk membentuk senyawa dari golongan dihidroflavonol/flavonol. Enzim flavanon 3-hidroksilase membantu terjadinya reaksi hidroksilasi naringenin pada atom karbon nomor 3 membentuk senyawa dihidrokaemferol (flavanol). Hidroksilasi lebih lanjut terhadap dihidrokaemferol pada atom C nomor 3' yang dikatalisis oleh enzim flavanol 3'-hidroksilase menghasilkan senyawa dihidroquersetin (Flavanonol). Selain dihidroksilasi, dihidrokaemferol juga dapat dikonversi menjadi kaemferol yang merupakan senyawa dari golongan flavanol melalui pembentukan ikatan rangkap dengan katalisis enzim flavanol sintase

Kegunaan Tanin

Tanin dapat dijumpai pada hampir semua jenis tumbuhan hijau di seluruh dunia baik tumbuhan tingkat tinggi maupun tingkat rendah dengan kadar dan kualitas yang berbeda-beda. Tanin selama ini banyak digunakan sebagai perekat tipe eksterior yang terutama terdapat pada kulit kayu. Tanin memiliki sifat antara lain dapat larut dalam air

atau alkohol karena tanin banyak mengandung fenol yang memiliki gugus OH, dapat mengikat logam, serta adanya zat yang bersifat anti rayap dan jamur

Beberapa persyaratan untuk bahan pengawet yang dimiliki oleh tanin sehingga dapat digunakan sebagai bahan penyamak atau pengawet, yakni:

- a. Beracun terhadap organisme perusak kayu
- b. Mudah menyerap ke dalam kayu
- c. Bersifat permanen, tidak mudah luntur atau menguap
- d. Tidak berbahaya bagi manusia
- e. Bersifat netral terhadap bahan lain seperti logam, cat, dan sebagainya.
- f. Tidak merusak kayu secara fisik, mekanik, maupun kimia dari kayu
- g. Tidak meningkatkan potensi kebakaran
- h. Nilai ekonomis rendah

Sumber Tanin

Tanin dapat dijumpai pada hampir semua jenis tumbuhan hijau di seluruh dunia baik tumbuhan tingkat tinggi maupun tingkat rendah dengan kadar dan kualitas yang berbeda-beda. Menurut Markham (1988), sebagian besar flavonoid yang berasal dari hasil biosintesis (kira-kira 2% dari seluruh karbon yang difotosintesis oleh tumbuhan) diubah menjadi tanin, sehingga flavonoid tersebut merupakan salah satu fenol alam yang terbesar.

Pada tumbuhan tanin terdapat pada berbagai jaringan, yakni:

- a. Jaringan pucuk: pada umumnya terdapat pada bagian pucuk yang berfungsi sebagai proteksi dari cekaman iklim dingin.
- b. Jaringan daun: pada umumnya terdapat pada bagian epidermis atas. Pada tanaman atau pohon yang hidup sepanjang tahun tanin didistribusikan ke semua jaringan daun untuk proteksi terhadap predator.
- c. Jaringan akar: pada umumnya terdapat pada lapisan hypodermis. Pada akar tanin berfungsi sebagai barrier terhadap pertumbuhan bakteri atau jamur patogen.
- d. Jaringan biji: terdapat diantara lapisan integumen dan lapisan aleuron. Tanin secara tidak langsung berperan dalam mengendalikan masa dormansi karena bersifat allelopatik dan bakteriosidal.
- e. Jaringan meristem: sering ditemukan pada area tanaman yang aktif membelah seperti jaringan xylem dan floem sekunder dan terdapat pada lapisan antara epidermis dan korteks yang berfungsi sebagai antimikrobia.

Di Indonesia sumber tanin yang paling banyak adalah bakau-bakauan yang tumbuh di hutan mangrove, yang tersebar luas dari Aceh sampai Irian Jaya. Selain

jenis bakau, tanin dapat juga ditemukan pada jenis-jenis dari hutan tanaman industri seperti akasia, pinus, eukaliptus, jambu biji, bakau, teratai dan sebagainya.

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder fenolik yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringent, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendap protein hingga pengkhelet logam dan sebagai antioksidan biologis. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian tentang senyawa tanin ?
2. Jelaskan Fungsi dari senyawa tanin bagi tanaman itu sendiri?
3. Jelaskan Biosintesis dari senyawa tanin ?
4. Jelaskan Sumber senyawa tanin ?
5. Jelaskan Kegunaan senyawa tanin ?

C. Daftar Pustaka

- Browning BL. 1986. *Methods of Wood Chemistry*. Vol I and II. Interscience Publishers. New York.
- Carter FL. A. M. Carlo and J. B. Stanley. 1978. Termiticidal Components of Wood Extracts : 7-Methyljuglone from *Diospyros virginia*. *Journal Agriculture Food Chemistry*. 26(4): 869-873.
- Hathway DE. 1992. *The Condensed Tannins*. In *Wood Extractives* (Hillis W. E). Academic Press. New York.
- Hunt GM dan GA Garrat. 1986. *Pengawetan Kayu*. Akademica Pressindo. Jakarta.
- Makkar HPS, P Siddhuraju dan Klaus Becker. 2007. *Plant Secondary Metabolites*. Human Press: New Jersey

BAB VI PEPTIDA

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa Peptida. Peptida merupakan molekul yang tersusun atas dua atau lebih unit asam amino yang digabungkan melalui ikatan peptida, tersebar luas dalam keadaan bebas atau sebagai bagian dari protein yang terdapat pada bakteri, fungi, hewan dan tumbuhan. Beberapa jenis peptida berasal dari proses degradasi protein, sedangkan peptida yang lain berasal dari asam amino yang diaktifkan. Banyak sifat peptida dan protein langsung berasal dari sifat-sifat struktural ikatan peptida. Pengamatan yang lebih cermat tentang kimia dan stereokimia protein sangat penting dilakukan untuk lebih memahami struktur protein

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa peptida serta turunannya, dan memahami tentang biosintesis senyawa tersebut

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- a) Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa peptida
- b) Mahasiswa mampu mengenal senyawa peptida dan senyawa turunannya
- c) Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa peptida
- d) Mahasiswa mampu menjelaskan biosintesis senyawa peptida
- e) Menjelaskan kegunaan senyawa peptida

II. Materi

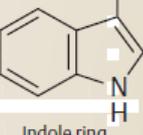
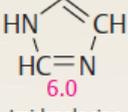
Defenisi Senyawa Peptida

Peptida merupakan molekul yang tersusun atas dua atau lebih unit asam amino yang digabungkan melalui ikatan peptida, tersebar luas dalam keadaan bebas atau sebagai bagian dari protein yang terdapat pada bakteri, fungi, hewan dan tumbuhan. Beberapa jenis peptida berasal dari proses degradasi protein, sedangkan peptida yang lain berasal dari asam amino yang diaktifkan. Deretan asam amino bergabung melalui ikatan peptida menjadi rantai panjang membentuk suatu polipeptida atau protein (minimal terdiri atas 100 asam amino). Banyak sifat peptida dan protein langsung

berasal dari sifat-sifat struktural ikatan peptida. Pengamatan yang lebih cermat tentang kimia dan stereokimia protein sangat penting dilakukan untuk lebih memahami struktur protein (Clark 2007).

Asam amino yang terdapat di alam bermacam-macam, hanya 20 asam amino (asam amino proteinogen) yang biasa dijumpai pada protein karena 20 asam amino tersebut mempunyai sandi genetik. Banyak asam amino lain yang terbentuk melalui perubahan enzimatik dari bentuk proteinogen atau melalui modifikasi pasca translasi pada polipeptida. Asam amino proteinogen adalah 20 asam amino yang dipakai untuk membentuk protein melalui proses translasi. Pembagiannya dapat berdasarkan struktur kimia dari rantai sampingnya, dan dapat pula berdasarkan polaritasnya yang mempengaruhi perilaku rantai asam amino pada protein.

Asam amino alifatik (kelas I) adalah glisin, alanine, valin, leusin dan isoleusin. Rantai samping asam amino tersebut tidak mengandung hetero-atom (N-O atau S) dan tidak mempunyai struktur cincin. Asam amino kelompok ini menunjukkan sifat non polar yang begitu jelas. Kelompok asam amino lain yang bersifat non polar adalah asam amino yang mengandung sulfur yaitu sistein dan metionin (kelas II). Asam amino aromatik (kelas III) mengandung struktur cincin yang distabilkan secara mesomerik pada rantai samping. Pada kelompok ini hanya fenilalanin yang jelas memiliki sifat non polar. Tirosin dan triptofan cukup polar dan histidin memiliki sifat sangat polar. Asam amino netral (kelas IV) mengandung gugus hidroksil (serin, treonin) atau gugus asam karbonat amida (asparagin dan glutamin). Gugus karboksil dari rantai samping asam amino yang bersifat asam seperti asam aspartat dan asam glutamat (kelas V) pada nilai pH fisiologik hampir seluruhnya terionisasi. Rantai samping asam amino yang bersifat basa seperti lisin dan arginin (kelas VI) pada pH netral seluruhnya terprotonisasi. Asam amino yang sifat basanya sangat kuat sehingga menjadi sangat polar yaitu arginin dengan gugus guanidinylnya. Suatu pengecualian terdapat pada asam amino prolin (kelas VII). Rantai samping asam amino tersebut bersama-sama dengan atom C- α dan gugus α -amino membentuk cincin segi lima. Oleh karena itu prolin sebenarnya bukan suatu asam amino melainkan suatu asam imino. Berdasarkan atas struktur cincinnya, rantai prolin pada peptida dan protein menyebabkan menekuknya rantai peptida (Koolman dan Rohm 2000).

Aliphatic					Sulfur-containing	
Glycine (Gly, G)	Alanine (Ala, A)	Valine (Val, V) ☆	Leucine (Leu, L) ☆	Isoleucine (Ile, I) ☆	Cysteine (Cys, C)	Methionine (Met, M) ☆
H	CH ₃	H ₃ C-CH CH ₃	CH ₂ H ₃ C-CH CH ₃	H ₃ C-C-H CH ₂ CH ₃	CH ₂ SH 8.3 pK _a value	CH ₂ CH ₂ S CH ₃
-2.4	-1.9	-2.0	-2.3	-2.2	-1.2	-1.5
Aromatic			Cyclic	Neutral		
Phenylalanine (Phe, F) ☆	Tyrosine (Tyr, Y)	Tryptophan (Trp, W) ☆	Proline (Pro, P)	Serine (Ser, S)	Threonine (Thr, T) ☆	
CH ₂ 	CH ₂  OH 10.1	CH ₂  Indole ring	COO ⁻ CH HN H ₂ C-CH ₂ Pyrrolidine ring	CH ₂ OH	H ₃ C-C-H OH	
+0.8	+6.1	+5.9	+6.0	+5.1	+4.9	
☆ Essential amino acids					□ Chiral center	
Neutral		Acidic		Basic		
Asparagine (Asn, N)	Glutamine (Gln, Q)	Aspartic acid (Asp, D)	Glutamic acid (Glu, E)	Histidine (His, H)	Lysine (Lys, K) ☆	Arginine (Arg, R)
CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ COO ⁻ 4.0	CH ₂ CH ₂ COO ⁻ 4.3	CH ₂  Imidazole ring 6.0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺ 10.8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH C H ₂ N-NH ₂ ⁺ 12.5
+9.7	+9.4	+11.0	+10.2	+10.3	+15.0	+20.0

Gambar 1 Asam-asam amino proteinogenik (Koolman dan Rohm 2002).

Biosintesis Peptida

Biosintesis peptida erat kaitannya dengan proses biosintesis asam amino. Sebagaimana diketahui bahwa asam amino merupakan komponen penyusun suatu peptida dan peptida panjang membentuk suatu polipeptida hingga akhirnya terbentuk suatu protein. Ada 20 macam asam amino dasar, tumbuhan mampu mensintesis 20 asam amino tersebut. Terdapat 6 asam amino yang disintesis dari senyawa oksaloasetat dan α -ketoglutarat (merupakan dua senyawa intermediet dari siklus TCA). Sebagai tambahan, suksinil-CoA memberikan grup suksinil dalam pembentukan senyawa intermediet pada proses biosintesis lisin, metionin dan asam diaminopimelat. Hal ini semakin menekankan bahwa siklus TCA sangat penting, tidak hanya untuk menghasilkan energi, tetapi juga untuk proses biosintesis asam amino (White 2007).

Tiga senyawa intermediet dari jalur glikolisis (piruvat, fosfogliseraldehid dan fosfoenolpiruvat (PEP)) adalah prekursor dari sembilan asam amino. Jalur pentosa fosfat menyediakan senyawa eritrosa-4-fosfat yang merupakan prekursor dari asam amino aromatik (biasanya bersama dengan PEP digunakan untuk sintesis senyawa aromatik). Pada akhirnya 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP) memberikan gugus gula untuk proses sintesis nukleotida. Oleh karena itu tiga jalur sentral yaitu glikolisis, jalur pentosa fosfat dan jalur TCA telah menyediakan semua prekursor dalam biosintesis asam amino (Koolman dan Roehm 2005).

Reaksi biosintesis asam amino sangat berkaitan dengan jalur utama metabolisme, yaitu pada jalur glikolisis, jalur pentosa fosfat dan siklus TCA. Sebagaimana yang telah disampaikan sebelumnya, bahwa beberapa senyawa intermediet pada jalur glikolisis, jalur pentosa fosfat dan siklus TCA merupakan prekursor dalam biosintesis asam amino. Pembahasan mengenai biosintesis asam amino paling tepat jika diawali dengan identifikasi famili asal dari suatu asam amino yang biasanya merupakan prekursor dalam biosintesis asam amino (White 2007). Berdasarkan kesamaan sifat kimia dan komponen senyawanya, asam amino dapat dibedakan menjadi 5 anggota famili. Masing-masing famili asam amino memiliki karakteristik jalur biosintesis. Penjelasan mengenai jalur biosintesis masing-masing famili asam amino akan dibahas pada bagian berikutnya

1. Asam Amino Keluarga Glutamat

Asam amino glutamat, glutamin, prolin, dan arginin merupakan anggota dari asam amino keluarga glutamat. Kemampuan mikroorganisme untuk mensintesis glutamat dan glutamin adalah sangat penting karena melalui jalur ini terjadi proses penggabungan nitrogen anorganik menjadi material sel. Glutamat disintesis melalui

dua jalur alternatif. Jalur pertama membutuhkan enzim glutamat dehidrogenase dan jalur kedua membutuhkan enzim glutamat sintetase (GS) dan glutamat sintase atau juga bisa disebut enzim glutamin oksoglutarat aminotransferase (enzim GOGAT). Glutamat dehidrogenase mengkatalis reaksi reduktif aminasi dari α -ketoglutarat.

2. Asam Amino Keluarga Aspartat.

Asam amino aspartat, asparagin, treonin, lisin, isoleusin, dan metionin termasuk dalam kelompok asam amino keluarga aspartat. Aspartat dihasilkan oleh reaksi transaminase, reaksinya sebagai berikut:



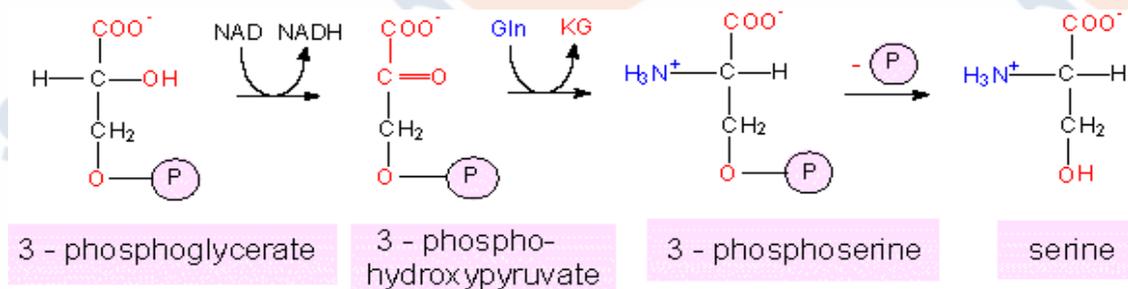
Pada bakteri dan fungi, enzim aspartokinase dan aspartat semialdehid dehidrogenase menginisiasi jalur biosintesis aspartat. Pada *E. coli* terdapat tiga aspartokinase, masing-masing spesifik terhadap produk akhir dan termasuk juga sintesisnya. Aspartokinase I (ThrA) spesifik untuk cabang treonin. Aspartokinase II (MetL) spesifik untuk cabang metionin. Aspartokinase III (LysC) spesifik untuk cabang lisin. Aspartat semialdehid dehidrogenase (Asd) membantu membentuk aspartat- β -semialdehid dengan menghilangkan fosfat dari aspartil fosfat dan proses reduksi menggunakan NADPH. Aspartat- β -semialdehid berada pada titik percabangan pertama pada beberapa titik percabangan jalur biosintesis asam amino keluarga aspartat. Reduksi aspartat- β -semialdehid menjadi homoserin dikatalis oleh homoserin dehidrogenase I yang spesifik untuk jalur percabangan treonin atau homoserin dehidrogenase II yang spesifik untuk jalur percabangan metionin. O-fosfohomoserin diubah menjadi treonin dengan bantuan treonin sintetase

3. Keluarga Alanin-Valin-Leusin (Piruvat)

Piruvat merupakan senyawa awal pada biosintesis asam amino alanin, valin dan leusin. Valin dan leusin disintesis secara bebas satu sama lain melalui proses pemanjangan rantai piruvat, perubahan senyawa dan transaminasi pada reaksi berikutnya. Alanin terbentuk dengan penambahan amoniak pada gugus piruvat. Rangka karbon isoleusin berasal dari bagian aspartat melalui proses deaminasi dari treonin. Pada jalur biosintesis isoleusin, terdapat enzim yang sama mengkatalis empat tahap dalam biosintesis isoleusin dan valin. Prekursor valin yaitu α -ketoisovalerat berada pada titik percabangan yang lain. Kondensasi asetil-CoA menginisiasi reaksi biosintesis leusin. Jalur reaksi yang lain menunjukkan bahwa α -ketoisovalerat dikonversi menjadi asam patoik yang merupakan prekursor dari asam pantotenat

4. Keluarga Serin-Glisin (3 Fosfogliserat)

Serin merupakan prekursor biosintesis asam amino sistein dan glisin. Serin dihasilkan dalam reaksi dua langkah dari senyawa 3-fosfogliserat (White 2007). Langkah pertama adalah reaksi oksidasi dan langkah kedua adalah reaksi transaminasi (Gambar 7).



Gambar 7. Jalur pembentukan serin (White 2007)

Kemungkinan lain, 3-fosfogliserat juga dapat difosforilasi untuk menghasilkan hidrosiprolin yang kemudian secara berlanjut diubah menjadi serin oleh reaksi transaminasi. Serin dapat diturunkan dari glisin dengan membentuk gliksilat melalui proses transaminasi. Deaminasi dari treonin menjadi α -ketobutirat melalui proses pemecahan menjadi asetil-CoA dan glisin. Proses ini juga dapat meningkatkan pembentukan serin. Glisin memberikan karbon dan nitrogen pada jalur biosintesis purin, porpirin dan metabolit lainnya. Serin hidrosilmetiltransferase (SHMT) mengubah serin menjadi glisin (White 2007).

5. Keluarga Asam Amino Aromatik

Asam amino aromatik fenilalanin, tirosin, triptofan dan beberapa senyawa aromatik lainnya diproduksi melalui jalur umum yang dimulai dengan kondensasi eritrosa-4-fosfat (E-4-P) dan fosfoenolpiruvat (PEP) membentuk 3-dioksi-D-arabino-heptulosonat-7-fosfat (DAHP). DHAP kemudian diubah menjadi *shikimate* dan *chorismate*. *Shikimate* maupun *chorismate* merupakan senyawa perantara penting untuk pembentukan tiga jalur yang berbeda yang mengarah pada produk akhir fenilalanin, tirosin dan triptofan

Distribusi dan Peranan Peptida

Terdapat beberapa jenis peptida yang dihasilkan oleh bakteri, jamur dan tumbuhan tingkat tinggi yang memiliki fungsi dan peran tertentu, diantaranya sebagai berikut:

1. Peptida Antibiotik

Sejumlah peptida khususnya yang berasal dari mikroorganisme memiliki peran sebagai antibiotik. Komponen ini biasanya memiliki berat molekul antara 300-2000 Dalton, mengandung komponen non protein dan D-asam amino, siklik dan cenderung berasal dari famili asam amino yang diganti satu dengan lainnya

2. Peptida Antimetabolit dan Antitumor

Sejumlah peptida yang berasal dari hewan menunjukkan perannya dalam terapi kanker seperti senyawa antimetabolit. Beberapa peptida antimetabolit memiliki bagian-bagian yang sama. Salah satu contoh diantaranya adalah *cyclosporine A* (Gambar 12) yang diproduksi oleh jamur tingkat rendah, yang telah menunjukkan pencegahan terhadap serangan pada jaringan inang melalui proses transplantasi sel. Peptida jenis lain dari *Streptomyces verticillus* yaitu *Bleomycin A₂*

3. Peptida dari Jamur

Sejumlah anggota dari genus *Amanita* merupakan jamur beracun dan beberapa diantaranya merupakan spesies jamur beracun di dunia yang memproduksi peptida siklik (Bresinsky dan Besl 1990). Spesies *Amanita* merupakan jamur yang keberadaannya banyak terdapat di benua Eropa dan Amerika. Spesies yang paling penting diantaranya adalah *Phalloides amanita*, *A. verna*, *A. virosa*, dan *A. pantherina*

4. Fitotoksin yang Diproduksi oleh Bakteri atau Jamur

Sebagaimana diketahui bahwa bakteri dan fungi patogen mensintesis sejumlah senyawa yang dapat membantu untuk merusak jaringan inang dan melemahkan inang tanaman. Bentuk mirip dari *Phytotoxins*, khususnya yang diproduksi bakteri merupakan peptida yang memiliki berat molekul kurang dari 600 Dalton

5. Peptida dari *Blue-Green Algae*

Sekelompok *blue-green algae* telah diketahui dapat memproduksi senyawa toksik dalam jumlah yang tinggi. Ketika individu suatu organisme tumbuh dalam jumlah yang banyak, seperti peristiwa *algal blooms*, organisme-organisme tersebut dapat memproduksi beberapa senyawa beracun bagi hewan

6. Peptida dari Tumbuhan Tingkat Tinggi

Peptida pada tumbuhan tingkat tinggi dapat dibagi menjadi dua kategori. Beberapa diantaranya memiliki struktur dan fungsi yang unik sedangkan yang lain merupakan hasil sintesis atau degradasi dari suatu protein

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Beberapa contoh peptida merupakan senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman yang memiliki beberapa manfaat untuk keperluan manusia dan pada juga peptida yang merugikan. Peptida mempunyai bioaktivitas yang bervariasi diantaranya sebagai antibiotik dan antimikroba, anti fungal, anti serangga atau anti hama, antimetabolit, pengikat logam, fitohemoglobin, antigenik, sebagai agglutinin. Dalam bidang farmasi mengobati penyakit kulit seperti kanker, diabetes, anemia dan osteoporosis, antihepatitis serta bermanfaat juga dalam bidang industri sebagai pemanis, anti protease. Beberapa peptida lain yang dihasilkan oleh tumbuhan bersifat toksik bagi hewan dan manusia.

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian Peptida dan senyawa turunannya ?
2. Jelaskan Jalur biosintesis Jalur asam amino pada peptida
3. Jelaskan Fungsi dan peranan peptida ?

C. Daftar Pustaka

Clark D. 2005. *Molecular Biology*. New York: Elsevier Academic Press

Koolman J dan Roehm KH. 2005. *Color of Atlas Biochemistry, Second Edition*. New York: Thieme Stuttgart.

Moat AG, Foster JW dan Spector MP. 2002. *Microbial Physiology, Fourth Edition*. New York: Wiley-Liss Inc.

White D. 2007. *The Physiology and Biochemistry of Prokaryotes, Third Edition*. New York: Oxford University Press.

BAB VII WAX

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa Wax yang ada pada tanaman. Wax tanaman terdiri dari kompleks hidrokarbon, alkohol, aldehide, keton, ester, asam, dan kombinasi dari senyawa-senyawa tersebut yang disimpan pada lapisan luar sel epidermal. Campuran kompleks lipid ini kemungkinan disintesis di sel epidermal dan dikeluarkan ke permukaan tanaman. Tanaman memiliki kutin, lapisan asam lemak hydroxy yang juga disimpan pada permukaan sel epidermal, yang mengandung wax. Lapisan kombinasi lipid ini tidak hanya melindungi tanaman dari serangan organisme asing tetapi juga membantu regulasi transpirasi. Wax biasanya diisolasi dengan pendidihan, pengikisan, atau pencucian permukaan dengan pelarut nonpolar. Lipid permukaan berbeda dengan lipid biji dan lipid daun

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa wax serta turunannya, dan memahami tentang biosintesis senyawa tersebut

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- a) Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa wax
- b) Mahasiswa mampu mengenal senyawa wax dan senyawa turunannya
- c) Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa wax
- d) Mahasiswa mampu menjelaskan biosintesis senyawa wax
- e) Menjelaskan kegunaan senyawa wax

II. Materi

Defenisi Senyawa Wax

Permukaan daun tanaman dilapisi dengan lapis tipis material wax yang memiliki banyak fungsi. Lapisan ini merupakan mikrokristalin dalam struktur dan bentuk batas luar membran kutikula yang menghubungkan antara tanaman dengan atmosfer. Wax ini memiliki banyak fungsi, yaitu batas difusi air dan zat terlarut, mengatur zat volatil yang mampu menghalangi hama atau menarik serangga penyerbuk. Wax memberi pertahanan terhadap penyakit dan serangga, dan membantu tanaman menghadapi

kekeringan. Tipe lipid dalam wax tanaman sangat beragam, secara alami maupun secara komposisi. Tabel 1 menggambarkan komponen utama dalam wax daun tanaman.

Table 1. The major constituents of plant leaf waxes.

Compound	Structure	
n-Alkanes	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$	21 to 35C – odd numbered
Alkyl esters	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	34 to 62C – even numbered
Fatty acids	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$	16 to 32C – even numbered
Fatty alcohols (primary)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_y\text{CH}_2\text{OH}$	22 to 32C – even numbered
Fatty aldehydes	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_y\text{CHO}$	22 to 32C – even numbered
Ketones	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	23 to 33C – odd numbered
Fatty alcohols (secondary)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CHOH}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	23 to 33C – odd numbered
β-Diketones	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	27 to 33C – odd numbered
Triterpenols	Sterols, <i>alpha</i> -amyirin, <i>beta</i> -amyirin, uvaol, lupeol, erythrodiol	
Triterpenoid acids	Ursolic acid, oleanolic acid, etc	

Jumlah kelompok lipid dan molekulnya pada setiap spesies tanaman beragam. Wax terdapat di daun, bunga, buah, dan lainnya. Tabel 2 menunjukkan data keberadaan wax di beberapa bagian tanaman pada spesies yang berbeda (Beittenmiller 1996).

Table 2. Relative proportions (wt %) of the common wax constituents in some plant species.

	Arabidopsis leaf	Rape leaf	Apple fruit	Rose flower	Pea leaf	Sugar cane stem
Hydrocarbons	73	33	20	58	40-50	2-8
Wax esters	-	16	18	11	5-10	6
Aldehydes	14	3	2	-	5	50
Ketones	4	20	3	-	-	-
Secondary alcohols	1	8	20	9	7	-
Primary alcohols	8	12	6	4	20	5-25
Acids	1	8	20	5	6	3-8

Other components present include various diol types and triterpenoid acids

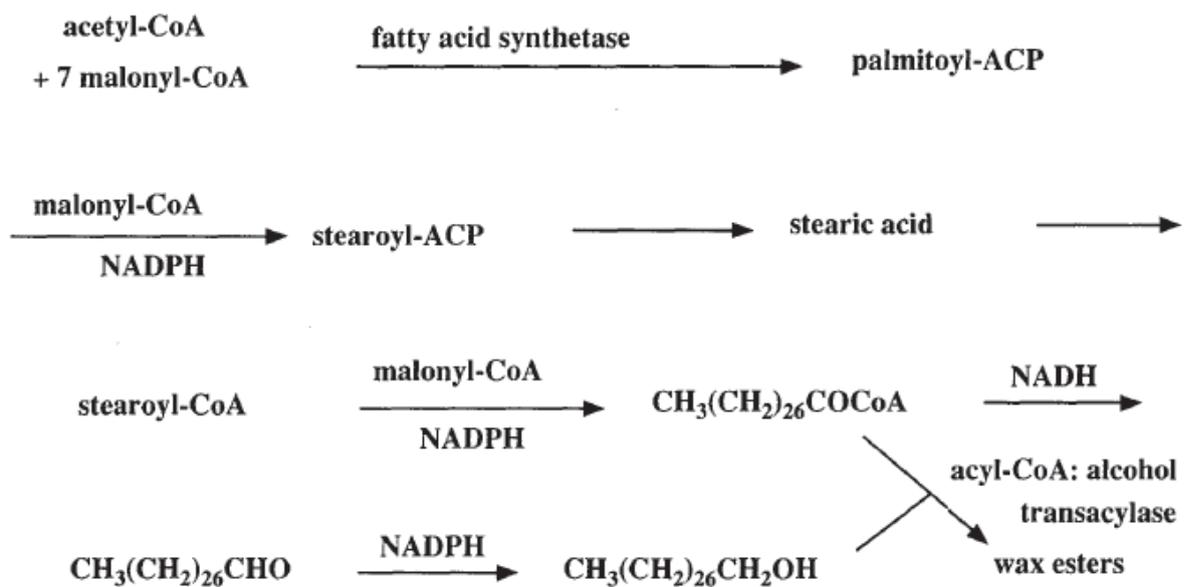
Biosintesis

Sebagian besar komponen wax diturunkan dari asam lemak rantai panjang (C_{28} - C_{34}) yang dibentuk dengan pemanjangan asam lemak berantai pendek. Asam lemak rantai pendek sebagai prekursor. Elongasi membutuhkan malonil-CoA dan NADPH sebagai agen elongasi dan reduktan; asam stearic exogenous dapat disatukan. Stearyl-CoA (bukan stearyl-ACP) dielongasi oleh retikulum endoplasma dari epidermis bawang (*Allium porrum* (Liliaceae)). Pemanjangan asam yang dihasilkan tergantung spesies tanaman, tetapi biasanya asam C_{28} , C_{30} , dan C_{32} .

Alkohol rantai panjang dibentuk melalui reduksi rantai panjang asam lemak. Asil lemak-CoA reduktase diuji pada kubis (*Brassica oleracea* (Brassicaceae)). Isolasi fraksi protein menunjukkan bahwa satu fraksi protein mengkatalis reduksi asil-CoA menjadi aldehyde dengan NADH sebagai reduktan dan katalis lainnya mereduksi aldehyde menjadi alkohol dengan NADPH sebagai reduktan. Aldehyde hadir sebagai intermediat dalam sintesis alkohol lemak.

Ester wax pada tanaman dibentuk melalui kombinasi rantai panjang alkohol dan rantai panjang asam. Walaupun dapat terjadi melalui beberapa cara, percobaan secara *in vivo* oleh Kolattukudy (1980) dilakukan melalui asil-CoA alkohol transasilase. Alkohol, keton, dan ketol sekunder juga disintesis dari asam lemak rantai panjang. Keton umumnya disintesis dari alkohol sekunder melalui oksidasi, namun mekanismenya masih belum diketahui.

Pada kasus *Pinus jeffreyi* minyak essentialnya mengandung 98% *n*-heptan. Asetat sebagai prekursor pada tanaman ini.



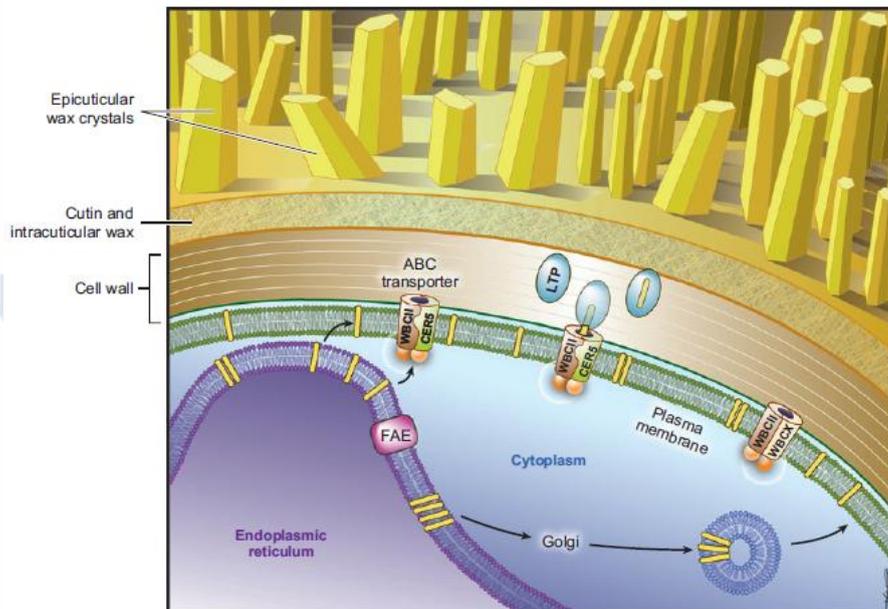
Gambar 1. Biosintesis asam lemak, aldehyde, alkohol, dan ester wax. (Kolattukudy 1980 dimodifikasi dan digunakan persetujuan Academic Press, Orlando, FL).

Distribusi Wax

- a. Distribusi konstituen wax ke membran plasma

Mekanisme transport molekul wax dalam sel epidermal belum diketahui karena sulit untuk memvisualisasikan struktur intraseluler yang terlibat dalam transpor wax. Melalui bukti yang tidak langsung, dan analogi dengan proses transpor intraseluler lipid lainnya, dibuatlah dua hipotesis untuk transport wax dari retikulum endoplasma ke

membran plasma, yaitu 1) Menempel dengan golgi dalam proses sekretori, 2) transfer molekul langsung melalui situs pengenalan RE-membran plasma



Gambar 2. Model ekspor wax dari sel epidermal ke kutikula.

b. Ekspor wax dari membran plasma

Molekul wax yang telah berada di membran plasma akan dilepas ke lingkungan apoplastik. Dua transporter (CER5 dan WBC11) dibutuhkan dalam pembentukan kutikula pada tangkai *Arabidopsis*. Mutan *cer5* dan *wbr11* mereduksi muatan wax dalam intraseluler. Transporter ini berada di membran plasma pada sel epidermal melalui fusi transporter protein floresen dan mikroskop konfokal.

c. Transpor wax melalui dinding sel ke kutikula

Molekul wax yang diekspor dari membran plasma harus melalui dinding sel untuk menuju kutikula dengan lipid transfer protein (LTPs). LTPs banyak diekspresikan di epidermis, disekresi melalui apoplas, cukup kecil untuk melalui pori dinding sel, dan bagian hidrofobiknya berikatan dengan asam lemak.

Hampir seluruh tanaman mengandung hidrokarbon C_{29} , C_{31} , dan C_{33} yang secara esensial ada dimana-mana. Ester wax dan lipid rantai panjang lainnya adalah unsur pokok tanaman. Walaupun tanaman yang diuji hanya beberapa, hasil yang diperoleh menunjukkan sedikit variasi pada kelompok tanaman yang berbeda

Fungsi Wax

Fungsi utama wax untuk melindungi tanaman, mencegah masuknya organisme asing dan mengawetkan tanaman. Akan tetapi, wax memiliki peran lainnya, yaitu pada

Nepenthes yang memakan serangga, partikel wax di dalam perangkap dilepaskan dan menempel pada kaki serangga.

Nilai Komersial Wax

Wax memiliki nilai komersial yang penting, harga material sintetik dapat bersaing dengan material alami. Banyak wax alami yang penting merupakan carnauba dari palm genus *Copernicia*, candelilla dari *Euphorbia antisyphilitica*, dan wax gula tebu – produk industri gula. Wax carnauba terdiri dari wax ester digunakan untuk kosmetik, candelilla mengandung fraksi hidrokarbon yang penting, dan wax gula tebu mengandung campuran material kompleks. Wax carnauba dihasilkan dari kutikula daun pakis. Daun dipanen dari hutan, dikeringkan di bawah sinar matahari dan dikikis dengan mesin pengerik. Wax kasar disuling menjadi Kahlwax 2442 dengan variasi yang berbeda-beda (Gambar 3). Carnauba memiliki titik meltig sekitar 84°C, dapat menjadi bubuk dengan ukuran partikel 5 mikron, dapat mengkristal dengan konsentrasi tinggi, keras, dan rapuh. Carnauba mengandung 75-85% aliphatic dan aromatik mono- dan di-ester, 3-6% asam wax bebas, 10-15% alkohol wax bebas, 2-3% lactides, 1-2% hydrocarbon, dan 4-6% resin.



Gambar 3. Carnauba wax kasar, tipe Kahlwax 2442, 2442K, dan 24421 untuk kosmetik.

Wax permukaan tanaman penting dalam kontak kimia dengan serangga. Serangga atraktif ke tanaman dengan visual dan isyarat olfactory, keutuhan permukaan tanaman menjadi point pertama dalam kontak. Fisik alami permukaan juga penting dalam menentukan serangga dalam memilih tanaman. Asam lemak rantai panjang terlibat dalam perilaku *Locusta migratoria*. Banyak senyawa volatil yang dihancurkan di wax permukaan, tetapi wax ini juga penting untuk rekognisipermukaan. Beberapa parasit pada serangga dilindungi karena kutikular kimianya sangat mirip dengan inangnya. Kompleks campuran hydrocarbon kutikula pada parasit dan inang hampir identik dan inang tidak dapat dibedakan dengan parasit dari conspesifik.

Parasit dalam genus *Trichopsenius* biosintesis hydrocarbonnya campuran; pola yang sesuai pada campuran spesies-spesies dalam inang rayap. Sebaliknya, kumbang *Myrmecaphodius excavatacollis*, yang berasosiasi dengan semut, memperoleh hydrocarbon melalui asosiasi dengan inang dan menyerang beberapa patogendari spesies semut yang berbeda dengan campuran hydrocarbon yang berbeda

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Wax merupakan senyawa yang banyak dijumpai pada tanaman, senyawa wax pelindung dari tanaman itu sendiri. Wax tanaman terdiri dari kompleks hidrokarbon, alkohol, aldehyde, keton, ester, asam, dan kombinasi dari senyawa-senyawa tersebut yang disimpan pada lapisan luar sel epidermal. Campuran kompleks lipid ini kemungkinan disintesis di sel epidermal dan dikeluarkan ke permukaan tanaman. Tanaman memiliki kutin, lapisan asam lemak hydroxy yang juga disimpan pada permukaan sel epidermal, yang mengandung wax. Lapisan kombinasi lipid ini tidak hanya melindungi tanaman dari serangan organisme asing tetapi juga membantu regulasi transpirasi.

B. Latihan

1. Jelaskan apa yang di maksud dengan senyawa wax dan sebut kan sumber – sumber ari senyawa tersebut
2. Jelaskan fungsi dari senyawa wax ?
3. Jelaskan distribusi Wax dalam tanaman ?
4. Jelaskan alur biosintesis dari senyawa wax ?

C. Daftar Pustaka

- Beittenmiller DP. 1996. Biochemistry and molecular biology of wax production in plant. *Plant Mol. Biol.* 47: 405-429.
- Samuels L, Kunst L, Jetter R. 2008. Sealing plant surface: cuticular wax formation by epidermal cells. *Plant Biol.* 59: 683-707.
- Seigler DS. 1998. *Plant Secondary Metabolism*. New York (US): Kluwer Academic Publisher.

BAB VIII KUMARIN

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa kumarin. Kumarin dapat dianggap suatu lakton dari suatu senyawa fenolik yaitu ortokumarik (asam orto hidroksi sinamat), apabila gugus fenoliknya terikat dengan molekul glukosa maka terbentuk glikosida yang merupakan kumarin terikat 6. Kumarin sederhana merupakan fenilpropanoid yang mengandung cincin benzen C6 dengan rantai samping rantai alifatik C3.

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa kumarin serta turunannya, sumber – sumber dari senyawa kumarin dan memahami tentang biosintesis senyawa tersebut

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- a) Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa kumarin
- b) Mahasiswa mampu mengenal senyawa kumarin dan senyawa turunannya
- c) Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa kumarin
- d) Mahasiswa mampu menjelaskan biosintesis senyawa kumarin
- e) Menjelaskan kegunaan senyawa Kumarin

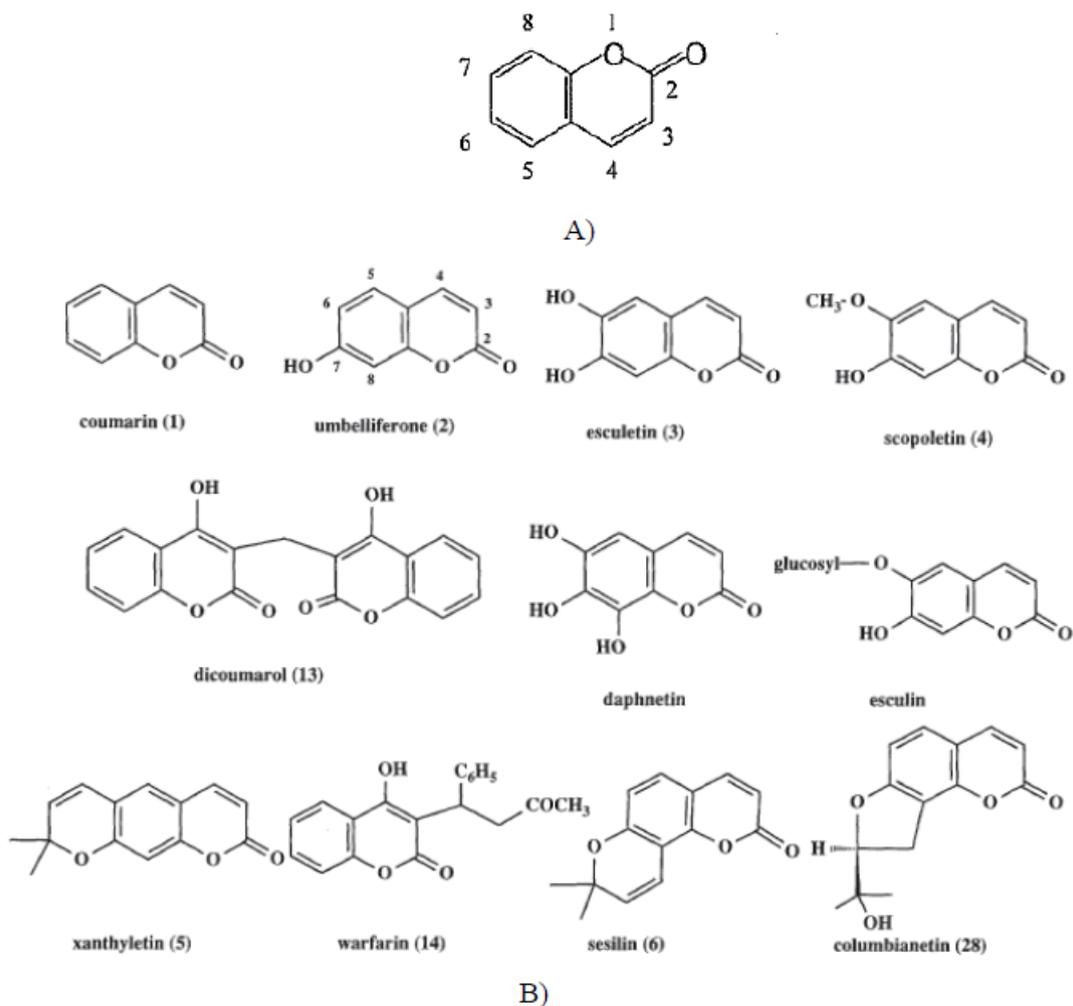
II. Materi

Defenisi Senyawa Kumarin

Kumarin dapat dianggap suatu lakton dari suatu senyawa fenolik yaitu ortokumarik (asam orto hidroksi sinamat), apabila gugus fenoliknya terikat dengan molekul glukosa maka terbentuk glikosida yang merupakan kumarin terikat 6. Kumarin sederhana merupakan fenilpropanoid yang mengandung cincin benzen C6 dengan rantai samping rantai alifatik C3. Karakteristik kumarin berbentuk kristal keping (plat) runcing, berbau harum, dapat mencair pada suhu 68-70 °C dan mendidih pada 297 °C sampai 299 °C. Kelarutan kumarin dalam 1 gram larut dalam 50 cc air mendidih, dapat juga larut dalam alkohol, kloroform, eter, larutan alkali hidroksida

Kumarin sederhana (asam fenilpropanoat lakton dengan 2H-1-benzopyran-2-

one inti) berada tersebar luas di tanaman. 4 kumarin yang paling banyak tersebar adalah Kumarin (1), Umbelliferon (2), Eskuletin (aesculetin) (3), dan Skopoletin (4) (Gambar 1.) Pada alga dan lumut telah dilaporkan tidak mempunyai kumarin, walaupun umbelliferon dilaporkan terdapat pada lumut hati. Kumarin memiliki 2 nama yaitu senyawa spesifik dan kelompok senyawa yang berkaitan dengan strukturnya. Berbagai macam struktur dasar kumarin ditemui (khususnya apiaceae) dan 300 kumarin sederhana dan diketahui sebanyak total 1000 kumarin secara alami. Kumarin seperti Xanthyletin (dan Seselin terprenilasi. Kumarin diisolasi pertama kali dari *Dipteryx odorata* (coumarouna) (tonka bean, Fabaceae) pada tahun 1820 dan sejumlah komponen rempah dan tanaman obat herbal ditemukan dalam minyak esensial dari banyak tanaman. Kumarin yang berasal dari tanaman tetap digunakan bumbu secara luas. tetapi banyak kumarin diperoleh dari sumber sintetis. Penggunaan kumarin sintesis sebagai bumbu makanan dilarang di USA



Gambar 1. A) Struktur inti dasar kumarin dan penomoran cincinnya B) beberapa struktur Kumarin penting.

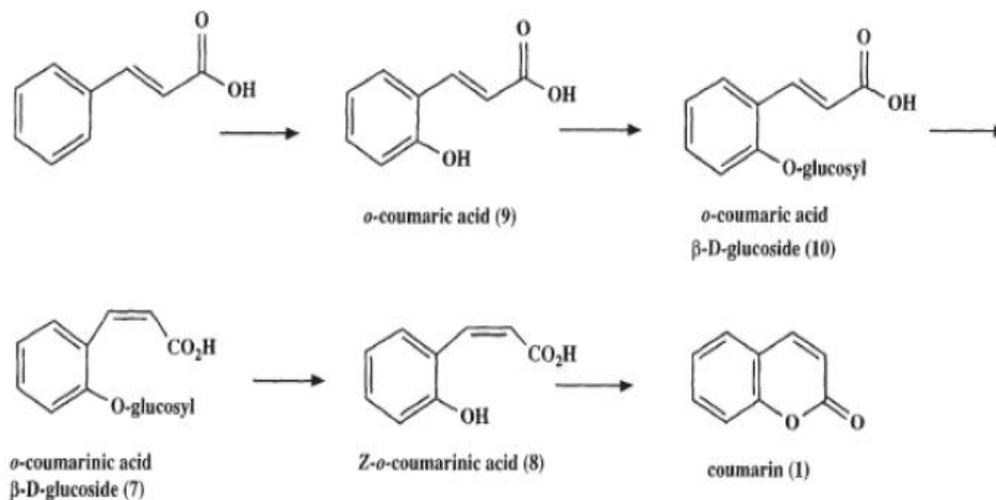
Kebanyakan kumarin sederhana pada tanaman diketahui sebagai glukosida. β -D-glukosida dari Asam o-kumarinic (Gambar 2.) ditemukan pada tanaman seperti sweet clover (*Melilotus alba*) dan lavender (*Lavandula officinalis*). Biasanya, Kumarin bebas (1) terbentuk oleh hidrolisis dari glukosida kemudian laktosiasi Z-o-asam kumarinat (8). Situasi yang sama mungkin benar untuk umbelliferon dan skopoletin

Distribusi dan Sumber-sumbernya

Kumarin telah ditemukan pada seluruh bagian tanaman, banyak yang melaporkan paling banyak terdapat di buah atau biji serta akar. Kumarin telah diteliti konsentrasinya 9% dari beratnya. Secara umum, kumarin terletak di saluran sekretori (struktur terpesialisasi) yang disebut Vittae. Kumarin ditemukan pada kingdom tumbuhan dengan jumlah yang besar. Senyawa tersebut pada tingkat yang tinggi ditemukan minyak esensial khususnya minyak kayu manis cinnamon (7000 ppm), minyak daun cassia (cinnamon 87300 ppm), dan minyak lavender. Kumarin juga ditemukan di buah-buahan dan teh hijau. Kebanyakan senyawa ini ada pada tumbuhan tingkat tinggi yang paling banyak dari Rutaceae dan Umbellifereae. Walaupun keseluruhan terdistribusi pada semua bagian tanaman, kumarin paling banyak ada di buah diikuti akar, batang dan daun. Kondisi lingkungan dan perubahan musim dapat mempengaruhi keberadaannya pada bagian tanaman (Jain & Joshi 2012)

Biosintesis Kumarin

L-fenilalanin adalah prekursor **Kumarin** yang pertama dikonversi menjadi E-asam cinnamat yang dikatalisis oleh enzim Fenilalanin Amonia Liase (PAL) lalu menjadi **Ortho-Asam Kumarik** oleh enzim asam cinnamat o-hidroksilase (Gambar 2.). Walaupun jalur dari tahap ini awalnya dilaporkan terdapat dalam kloroplas, sekarang tidak ada ahapan reaksi yang muncul disana. **Asam kumarik (9)** dikonversi ke **β -glukosida** oleh UDP-glukose dan O-glukosiltransferase. **Glukosida** ini mengalami pengaturan kembali dengan mediasi sinar UV E-Z (*trans-cis*) untuk menghasilkan isomer β -glukosida (7) yang diakumulasi dalam tanaman. Percobaan sel *Melilotus* mengindikasikan bahwa campuran memiliki 2 isomer. Dibawah berbagai kondisi, khususnya pelukaan, β -glukosidase memecah glukosida (10) menjadi glukosa dan asam kumarinik (8), yang secara langsung disiklisasi menjadi kumarin (1). Pada tanaman ini, glukosida ditunjukkan terdapat di vakuola. β -glukosidase terdapat didalam sel yang sama, tapi diluar vakuola, mungkin di ruang interselular atau menempel di dinding sel



Gambar 2. Biosintesis kumarin pada tanaman (Luckner 1972).

Biosintesis Kumarin dari Asam Kumarik

Walaupun asam cinnamat prekursor langsung untuk kumarin, kebanyakan kumarin adalah turunan dari *p*-asam kumarik dan **umbelliferon**. fungsi penambahan hidroksil ditambahkan setelah inti kumarin terbentuk. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pada tanaman tembakau terdapat konversi asam ferulic menjadi skopoletin, tapi ini kasus pengecualian

Keterlibatan oksigenasi fenilalanin dalam biosintesis kumarin dari *p*-kumarin pada posisi *ortho* adalah kunci dari reaksi berantai ini. Sejumlah studi menunjukkan bahwa **umbelliferon** adalah prekursor yang efisien untuk banyak jenis kumarin. Aktivitas 2'-hidroksilase berbeda dari biosintesis kumarin dan kofaktor tetrahidropteridin (Berenbaum 1991). Glikosilasi diikuti dengan isomerisasi *E-Z* yang dimediasi cahaya. Penghilangan glukosa menjadi **asam** oleh β-glukosidase yang secara langsung mengalami siklikasi. **Umbelliferon** kemudian dibentuk oleh penghilangan gula dari **umbelliferon glukosida**. Pada kultur sel tembakau, UDP-glucose *o*-dihidroksikumarin 7-*O*-glucosyltransferase memediasi glukosilasi **eskuletin** dengan spesifisitas posisi yang tetap. Kumarin mungkin dibentuk pada berbagai bagian tanaman. Pada *Melilotus alba* sweet clover, daun muda yang sedang tumbuh terlihat menjadi tempat sintesis utama

Aktivitas Biologi

Sejumlah besar eksperimen yang melibatkan kumarin sederhana dan pertumbuhan tanaman telah dilakukan (Brown 1981). Pengaruh yang diamati meliputi

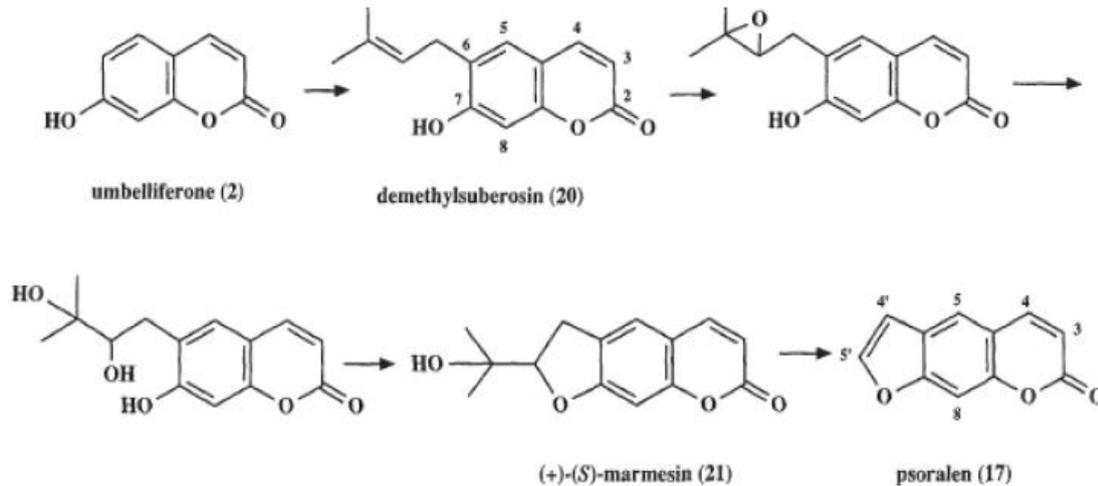
inhibisi pertumbuhan atau stimulasi, inhibisi pembentukan tabung pollen, modifikasi stomatal action, pembentukan akar, inhibisi perkecambahan biji, dan gugurnya tangkai daun. **Skopoletin** adalah stimulan untuk perkecambahan (aktif pada konsentrasi 2-20 ppm). Pertumbuhan bibit kubis china sangat kuat dihambat oleh **Umbeliferon** dan **Skopoletin**. Kebanyakan pengaruh pada enzim spesifik juga telah diamati. Misalnya, skopoletin dan eskuletin memiliki efek penghambatan pada kultur tembakau. Glikosida aktif dihambat oleh 6-fosfoglukonat dehidrogenase, sebuah enzim dari jalur pentosa fosfat.

Kebanyakan kumarin juga memiliki efek fisiologi yang jelas pada mamalia dan insekta serangga. Kumarin (0.1%), asam ferulik (0.1%), dan *p*-asam kumarik (5%) menunjukkan sifat racun pada larva kumbang, *Callosbruchus maculatus*. Pada fermentasi jerami, **o-asam kumarik** dikonversi menjadi **Dikumarol** [3,3'-metilenbis(4-hidroksikumarin)] merupakan senyawa antikoagulan; yang kadang-kadang telah bertanggung jawab untuk kematian ternak. Sintesis **Warfarin**, manjur untuk hewan pengerat (rodentisida), berdasarkan pada properti ini, senyawa ini efektif dalam mengendalikan populasi tikus. Baru-baru ini, dosis warfarin yang rendah dapat mencegah strok pada manusia.

Furanokumarin

Selain kumarin sederhana, kelompok kedua dari kumarin yang lebih kompleks diketahui dimana struktur kumarin terprenilasi (yaitu disambung turunan lima karbon dari metabolisme asam mevalonat). Senyawa lima karbon mevalonat biasanya direduksi menjadi dua karbon dimana merupakan bagian dari cincin furan. Sebanyak 200 struktur furokumarin atau furanokumarin terdapat pada tanaman. Dua jenis utama furanokumarin, linier dan angular, dibangun dengan prenilasi pada posisi C-6 atau C-8, diikuti oleh siklisasi dan modifikasi cincin (Gambar 4.). Berbeda dengan kumarin sederhana, furanokumarin distribusi terbatas. Sebagian besar dari furanokumarin dari banyak tanaman ditemukan pada permukaan daun

Furanokumarin memiliki karakteristik retensi pada HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dengan dua kolom fase terbalik dan fase konvensional. Penetapan pola substitusi cincin furanokumarin bisa dilakukan dengan spektrometri massa ion negative



Gambar 3 Jalur Biosintesis Furanokumarin linear

Biosintesis Furanokumarin

Asam sinamat adalah prekursor dari *p*-asam kumarik dan kebanyakan furanokumarin Umbeliferon (7-hidroksikumarin) juga tergolong dalam ke dalam kebanyakan furanokumarin. Kumarin dan Skopoletin (6- metoksi-7-hidroksikumarin) (4) memiliki prekursor lebih sedikit daripada umbeliferon untuk furanokumarin angular seperti Sphondin dan Pimpinellin dan furankumarin linear diduga bahwa ada proses oksigenasi setelah pembentukan inti kumarin

Sistematis dan Filogenetis Furanokumarin

Walaupun kumarin sederhana ditemukan di banyak famili tanaman, penyebaran furanokumarin terbatas. Furanokumarin telah dilaporkan berasal dari Apiaceae (Umbelliferae), Asteraceae (Compositae), Moraceae (*Brosimum*, *Dorstenia*, *Fatoua*, dan *Ficus*), Pittosporaceae, Rosaceae, Rutaceae, Solanaceae, dan Thymelaeceae Walaupun furanokumarin linear ada pada 19 famili tanaman, umumnya hanya ada 2 famili yaitu Rutaceae dan Apiaceae. dalam famili Apiaceae, kumarin hanya ditemukan pada subfamili Apoideae (tidak pada Hydrocotyloideae atau Saniciloideae). Lebih lanjut senyawa-senyawa ini tidak ditemukan pada famili araliaceae. Berbeda dari furanokumarin linear, furanokumarin angular terbatas pada dua famili utama Apiaceae dan Fabaceae. Pada Apiaceae, furanokumarin angular ditemukan pada bangsa Apieae dan Peucedaneae. Walaupun banyak tanaman mensintesis furanokumarin linear dan tidak ada furanokumarin angular, atau sedikit jika ada, sebaliknya tanaman menghasilkan furanokumarin angular dan tidak ada furanokumarin linear diduga bahwa biosintesis furanokumarin angular lebih berkembang baru-bary ini. Furanokumarin angular kurang toksik terhadap banyak organisme daripada furanokumarin linear.

Fisiologi dan Farmasetiknya

Infeksi Kronis

Selain efek menstimulasi makrofag, kumarin telah menunjukkan untuk mengaktifkan sel-sel dalam sistem kekebalan. Pada brucellosis kronis, *Brucella abortus* menginfeksi makrofag, sehingga berhasil menghindari respon imun (Thornes *et al.* 1982). Ketika obat-obatan imunostimulan seperti kumarin diberikan, gejala brucellosis kronis menghilang. Hasil ini telah mendorong penggunaan kumarin pada infeksi kronis lainnya seperti mononukleosis, mycoplasmosis, toksoplasmosis dan Q fever. Kumarin antiplasmodial baru telah diisolasi dari akar *Toddalia asiatica*. Temuan ini mendukung penggunaan tanaman tradisional ini untuk pengobatan malaria (Dexeus *et al.* 1990).

Treatment Kanker

Saat ini, kemoterapi, radioterapi dan operasi gabungan menawarkan hasil terbaik bagi pasien kanker dan kombinasi pengobatan telah berhasil diterapkan untuk jenis kanker tertentu, misalnya, limfoma Hodgkin, kanker prostat dan berbagai leukemia. Kumarin tidak hanya bisa digunakan untuk mengobati kanker, tetapi mengobati efek samping yang disebabkan oleh radioterapi. Sebuah penelitian terbaru meneliti khasiat terapi kombinasi kumarin/**troxerutin** untuk melindungi kelenjar ludah dan mukosa pada pasien menjalani radioterapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kumarin/troxerutin memiliki efek yang menguntungkan dalam pengobatan sialadentis radiogenik dan mucositis. Ketertarikan pada kumarin dan 7-hidroksikumarin sebagai agen anti-kanker muncul dari laporan bahwa agen ini telah sukses merespon secara objektif pada beberapa pasien dengan kanker ganas (Myers *et al.* 1994).

Psoralen adalah senyawa metabolit sekunder yang dibiosintesis tanaman, pada zaman kuno digunakan untuk photochemotherapy untuk mengobati sejumlah gangguan kulit termasuk mikosis fungoides, psoriasis dan vitiligo. Aplikasi Psoralen baru-baru ini ditemukan dalam pengaturan proliferasi sel karsinoma serviks manusia dengan teknologi anti-sense

Pembekuan Darah dan Antikoagulan

Sistem fisiologi yang mengendalikan fluiditas darah adalah sistem homeostasis yang kompleks. Darah harus tetap cair dalam pembuluh darah dan tidak menggumpal dengan cepat bila tidak terpapar permukaan endotel pada saat pembuluh darah rusak. Ketika terbentuk trombus intravaskular, sistem fibrinolisis diaktifkan untuk mengembalikan fluiditas. Sebuah keseimbangan mencegah trombosis dan perdarahan dan fibrinolisis tanpa kelebihan fibrinogenolysis patologis

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Kumarin adalah senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman yang memiliki beberapa manfaat untuk keperluan manusia. Kumarin mempunyai bioaktivitas yang bervariasi diantaranya sebagai antikoagulan, antimikroba, anticacing, antimalaria, dan antihepatitis. Dalam bidang farmasi mengobati penyakit kulit seperti psoriasis, vitiligo dan kanker serta bermanfaat juga dalam bidang industri sebagai parfum, zat aditif, rokok, cat, karet dan logam

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian dari senyawa kumarin ?
2. Jelaskan sumber sumber terdapatnya senyawa kumarin dalam tanaman
3. Jelaskan aktivitas biologi dari senyawa kumarin ?
4. Jelaskan jalur biosintesis dari senyawa kumarin
5. secara farmasetika, jelaskan fungsi senyawa kumarin ?

C. Daftar Pustaka

- Murray RDH, Mendez J, Brown SA. 1982. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry, and Biochemistry*. New York: Wiley
- Samuels L, Kunst L, Jetter R. 2008. Sealing plant surface: cuticular wax formation by epidermal cells. *Plant Biol*. 59: 683-707.
- Seigler DS. 1998. *Plant Secondary Metabolism*. New York (US): Kluwer Academic Publisher.

BAB IX POLIKETIDA

I. Pendahuluan

Pada bab ini akan membahas tentang senyawa poliketida. Poliketida dapat diperoleh pada organisme tertentu, namun umumnya terdapat pada ganggang, bakteri, jamur, dan lumut. Secara umum, poliketida dari organisme ini larut dalam air dan dihasilkan sangat tinggi pada siklus pertumbuhan. Poliketida juga ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, misalnya pada kelompok senyawa flavonoid, naftokinon, dan antrakuinon. Banyak poliketida telah ditemukan efek fisiologis dan beberapa sebagai antibiotik

A. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan tentang senyawa poliketida serta turunannya, dan memahami tentang biosintesis senyawa tersebut

B. Kemampuan Akhir yang Diharapkan

- a) Mahasiswa mampu mengetahui sumber senyawa poliketida
- b) Mahasiswa mampu mengenal senyawa poliketida dan senyawa turunannya
- c) Mahasiswa mampu mengklasifikasikan senyawa poliketida
- d) Mahasiswa mampu menjelaskan biosintesis senyawa poliketida
- e) Menjelaskan kegunaan senyawa poliketida

II. Materi

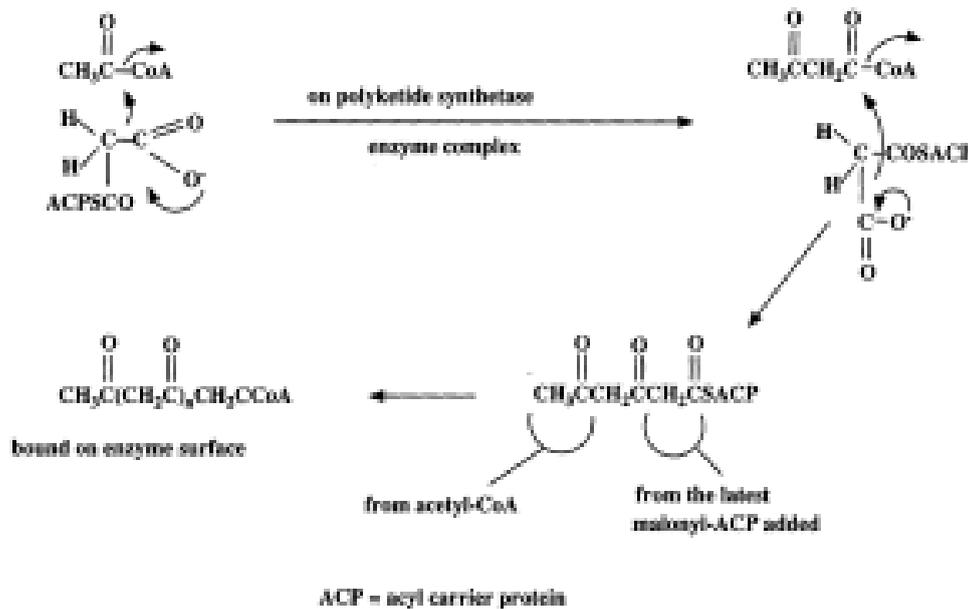
Defenisi Senyawa Poliketida

Poliketida merupakan metabolit sekunder dari bakteri, jamur, tanaman, dan hewan. Poliketida dibiosintesis dengan polimerisasi subunit asetil dan propionil dalam proses yang mirip dengan sintesis asam lemak (kondensasi Claisen). Senyawa poliketida atau poliasetat melalui reaksi asetat dan malonat, reaksi yang terjadi berkaitan dengan asam lemak. Poliketida merupakan hasil yang diperoleh dari proses kondensasi asetat dan malonat. Namun, terdapat perbedaan pada biosintesis asam lemak, gugus karbonil tidak berkurang dan senyawa antara menghasilkan cincin aromatik serta biasanya melalui proses substitusi fenolik

Poliketida dapat diperoleh pada organisme tertentu, namun umumnya terdapat pada ganggang, bakteri, jamur, dan lumut. Secara umum, poliketida dari organisme ini larut dalam air dan dihasilkan sangat tinggi pada siklus pertumbuhan. Poliketida juga ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi, misalnya pada kelompok senyawa flavonoid, naftokinon, dan antrakuinon. Banyak poliketida telah ditemukan efek fisiologis dan beberapa sebagai antibiotik.

BIOSINTESIS POLIKETIDA PADA TANAMAN DAN FUNGI

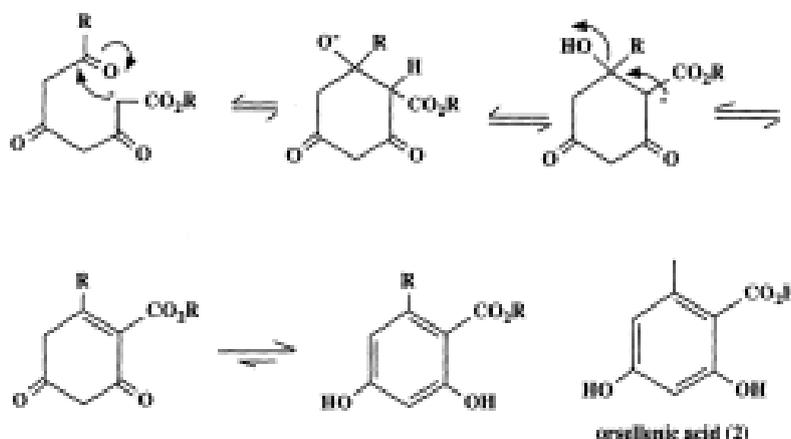
Beberapa produk alami dalam bidang kimia telah banyak kemajuan besar dalam mempelajari jalur biosintesis yang terjadi pada senyawa poliketida. Birch dan Donovan menunjukkan bahwa berbagai jenis struktur berasal dari asetat (terbukti berasal dari asetat dan malonat). Dalam percobaannya dengan prekursor deuterium, asetat berfungsi sebagai unit untuk pembentukan asam 6-methylsalisiklik di *Penicillium griseofulvum*. Dengan demikian, poliketida berasal dari prekursor yang sama seperti asam lemak dan langkah awal tampaknya serupa pada proses biosintesis asam lemak.



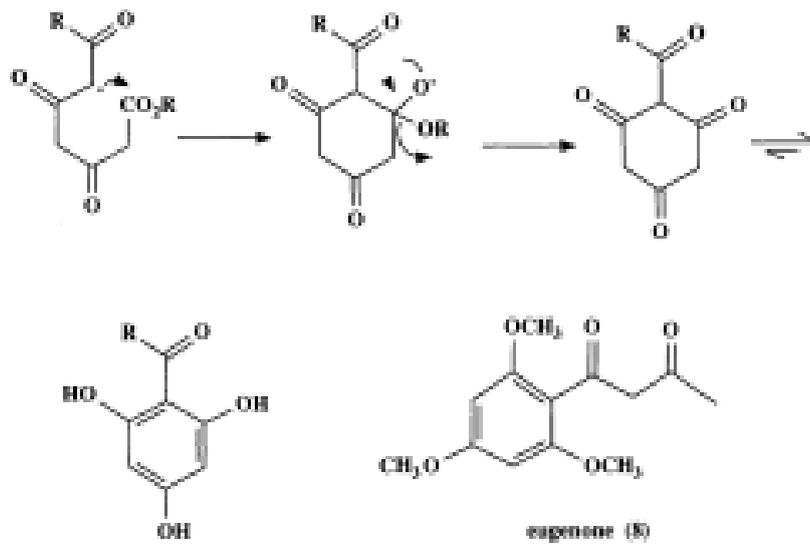
Gambar 1. Reaksi antara poliketida

Pemurnian 6-methylsalisilat sintetase dari *Penicillium patulum*. Sistem enzim ini dilakukan. berbeda dan dipisahkan dari sintesis asam lemak dan memiliki berat molekul sekitar setengah dari enzim sebelumnya. NADPH diperlukan sebagai koenzim untuk metilsalisilat sintetase dari sumber ini.

Berbeda dengan rangkaian reaksi diamati dengan sintesis asam lemak, penurunan sekuensial, penghapusan, dan pengurangan biosintesis asam lemak tidak terjadi. Intermediet yang dihasilkan biasanya disiklisasi ke dalam sistem fenolik; meskipun dalam prakteknya senyawa ini menunjukkan berbagai derajat pengurangan andlor oksigenasi. Setiap unit malonat yang ditambahkan, dengan cara ini "prekursor poliketida" menunjukkan berbagai tingkat pengurangan dan deoksigenasi, dapat disintesis secara bertahap sebelum dibebaskan dari enzim oleh cincin yang menstabilkan dalam proses kondensasi. Sementara intermediate (reaksi antara) adalah masih terikat, alkilasi dari beberapa kelompok metilen yang diaktifkan mungkin akan terjadi. Asil-CoA yang terlibat enzim yang terikat masih harus mengimplikasikan. Meskipun ada dikenal sebagai "efek awal" dalam *volving* asetil CoA, unit awal lain seperti yang terjadi pada metilmalonat dan etilmalonat Panjang rantai dari reaksi intermediet poliketida oleh unit dua atom karbon untuk berbagai rantai. Siklisasi intermediate terjadi oleh salah satu dari dua jalur. Sebuah kondensasi intramolekuler aldol menghasilkan cincin aromatik dengan satu pola substitusi (Gambar. 2) dan kondensasi claisen intramolekular menghasilkan lain yaitu struktur phloroglusinol (Gambar. 3).



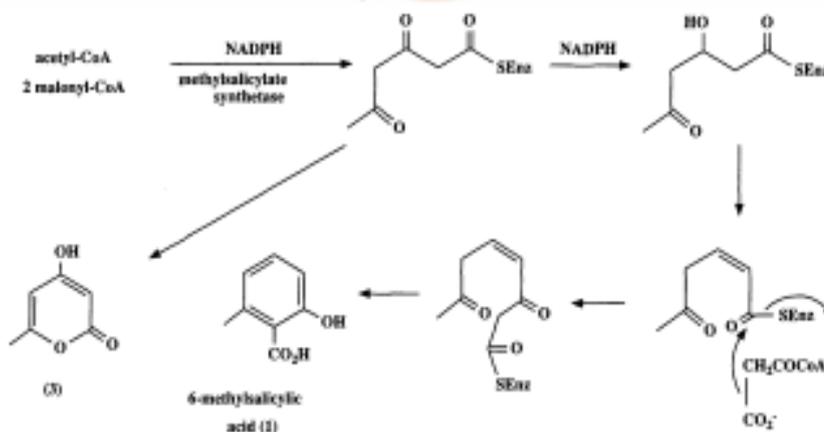
Gambar 2. Poliketida dengan cincin aromatik dengan satu pola substitusi



Gambar 3 struktur phloroglucinol

TETRAKETIDA

Beberapa contoh yang dikenal di mana empat unit C₂ dan disiklisasi untuk menghasilkan molekul fenolik; 6-metilsalisiklik (1) dan asam orsellinik (2) yang terbentuk. Di dalam malonil-CoA dan NADPH, asam 6-metilsalisiklik, asam triasetik, lakton (3), dan Asam lemak diproduksi oleh enzim yang dari *Penicilium*. Dengan tidak adanya NADPH, hanya lakton yang (3) dibentuk (Gambar. 4).



Gambar 4 struktur tetraketida

Pembentukan asam 6-metilsalisiklik melibatkan kondensasi dari unit asetil-CoA dengan tiga unit malonil-CoA. Seluruh urutan yang enzim terikat dan intermediet adalah tidak dirilis. Selanjutnya, upaya untuk memperkenalkan eksogen intermediet dalam studi belum berhasil ditunjukkan. Seperti disebutkan di atas, pemurnian gugus 6-

metilsalisilat sintetase dari *Penicillium patuum* menghasilkan enzim kompleks yang berbeda dan dipisahkan dari asam lemak sintetase dan dari sekitar setengah berat molekulnya

PENTAKETIDA

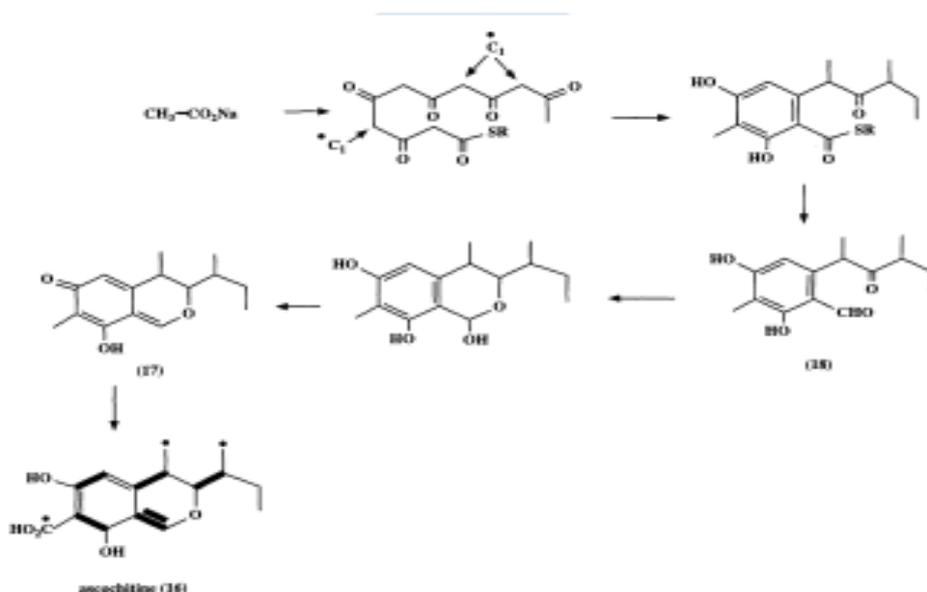
Serangkaian pentaketida berasal dari lima unit C_2 . Eugenone (8) (Gambar. 5) terjadi pada minyak esensial cengkeh, *Syzygium aromaticum* (Myrtaceae). Citrinin (9), metabolit antimikroba karsinogenik yang dihasilkan oleh beberapa spesies oleh *Aspergillus* dan *Penicillium citrinum*. Pentaketida ini setidaknya terlibat atas kematian yang disebabkan oleh "Penyakit *Yellow Rice*" di Jepang selama bagian awal abad ini dan tingkat yang lebih rendah setelah Perang Dunia II

Beberapa langkah-langkah yang diusulkan dari jalur biosintesis untuk senyawa ini. telah dikaji ulang. Jamur yang menghasilkan citrinin telah tumbuh di media yang dibuat dengan D_2O . Dengan menambahkan protium (1H) yang mengandung prekursor, adalah mungkin untuk mengukur penggabungan isotop itu. Dengan studi lebih jauh dan protium (1H) dengan gabungan ^{13}C , 2H dan 1H teknik NMR, asal berbagai atom hidrogen dalam molekul sitrinin dapat ditentukan. Sebagai contoh, hidrogen pada C-4 dari sitrinin (9) adalah berasal dari asetat. Ditandai perbedaan jumlah protium di C₁ dan C-3 menunjukkan bahwa pengurangan di dua lokasi tersebut terjadi sangat berbeda pada tahapan dalam biosintesis

HEKSAKETIDA

Biosintesis askositin (16), seorang fitotoksik dari jamur *Ascochyta*, telah diteliti dengan cara penandaan ^{13}C asetat dan metionin ^{14}C (Gambar 5.). Askositin berasal dari prekursor heksaketida tunggal dengan memperkenalkan tiga gugus metil dari metionin melalui struktur kuinon-metida (17) sama dengan yang terlibat dalam biosintesis sitrinin. Aldehida (18) dan kuinon-metida (17) secara khusus dimasukkan. Para naftokinon Plumbagin (19) dari *Plumbago* spp. (*Plumbaginaceae*) dan 7-metiljuglone ($R=CH_3$) (20) dari *Drosera* spp. (*Droseraceae*) berasal dari enam unit C_2

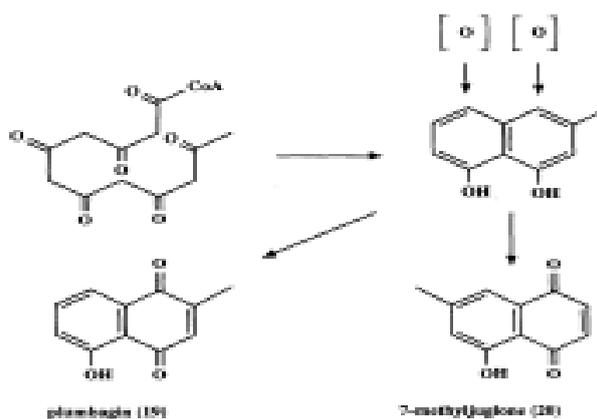
Dalam hal ini, asetat berasal dari L-tirosin. Kebanyakan naftokinon, bagaimanapun, adalah turunan dari jalur shikimate dan akan dibahas dalam Bab berikutnya.



Gambar 5 Struktur Heksaketida

HEPTAKETIDA

Griseofulvin (21), merupakan antibiotik dan antijamur seri heptaketida, yang diperoleh dari *Penicillium griseofulvum* dan mungkin disintesis seperti yang ditunjukkan dalam (Gambar 6). Pembentukan molekul ini melibatkan kedua kondensasi Claisen dan aldol. Senyawa antaragriseophenone B (22) kemudian disiklisis melalui radikal bebas untuk metildidehidrogriseofulvin, seperti yang dibahas dalam bab sebelumnya.

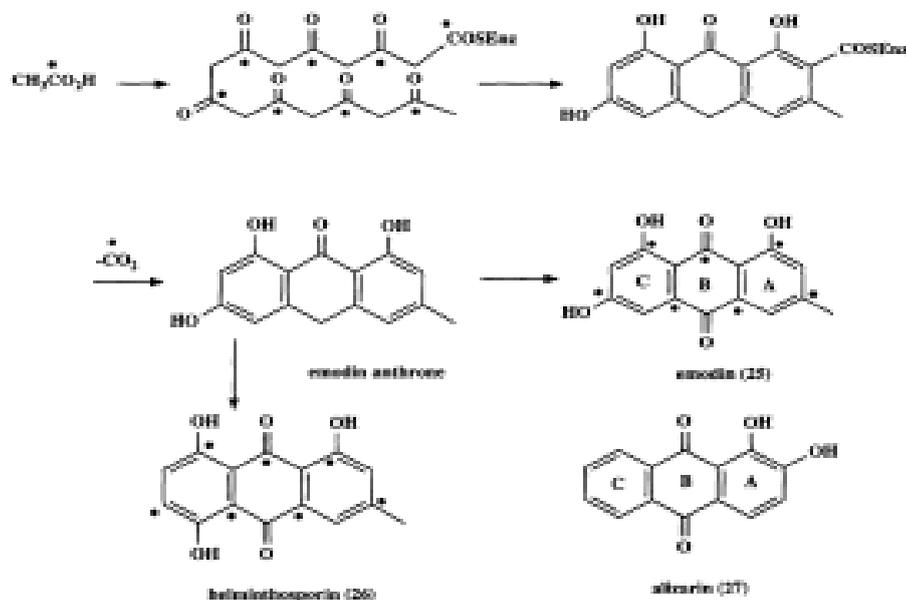


Gambar 6 Struktur Heptaketida

OKTAKETIDA

Meskipun banyak antrakuinon pada tanaman yang berasal dari jalur asam shikimat (lihat bab sebelumnya), seperti tanaman jamur dan antrakuinon, emodin (25), yang disintesis dari unit oktaketida. Senyawa ini banyak didistribusikan di jamur, terutama dalam spesies *Penicillium* dan *Aspergillus*, dan merupakan perantara penting dalam biosintesis metabolit jamur lainnya

Biosintesis helminthosporin (26) dari *Helminthosporium gramineum* adalah mirip dengan emodin (Gambar 7). Karena reaksi sekunder (seperti kehilangan dan/atau penambahan sub-sequen hidroksil dan gugus metil), beberapa kali sulit untuk memprediksi asal biosintesis ini. Umumnya, antrakuinon dengan substituen pada kedua cincin A dan C seperti emodin (25) berasal melalui jalur asetat-malonat, sedangkan mereka dengan substituen hanya satu cincin berasal dari shikimate dan malonat. Senyawa struktural sama alizarin (27) disintesis dari asam isokorismik, α -keto-glutarat, dan mevalonat. Antrakuinon berasal dari jalur shikimate akan dibahas dalam bab sebelumnya.

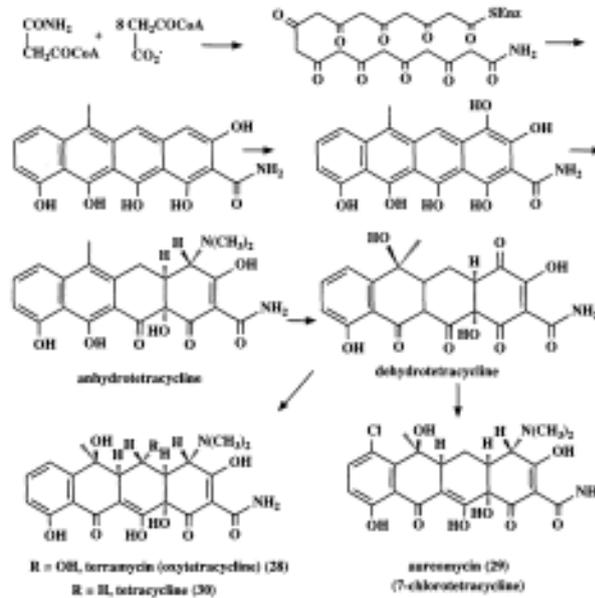


Gambar 7 Struktur Oktaketida

TETRASIKLIN

Tetrasiklin terbentuk dari kondensasi delapan C_2 unit dan malonamida, diproduksi oleh *Streptomyces*, aktinomisetes (Gambar 8). Banyak tetrasiklin,

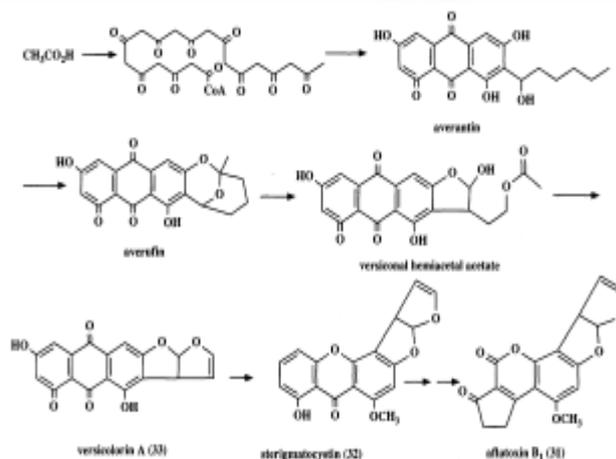
seperti Terramisin (28), aureomisin (29), dan tetrasiklin (30), antibiotik dengan spektrum luas



Gambar 8 Struktur Tetrasiklin

DEKAKETIDA

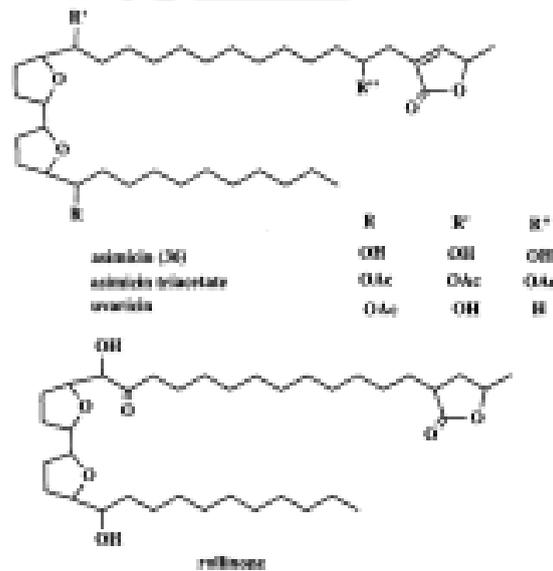
Metabolit jamur aflatoxin B₁ (31) berasal dari sterigmatosistin xanton (32), diproduksi oleh pembelahan oksidatif dari antrakuinon versi-colorin A (28) (Gambar. 9). Aflatoxin adalah produk alami yang paling beracun dan karsinogenik. Aspergillus (dan jamur lain) menghasilkan ini ampukarsinogen, yang menyebabkan lesi di hati mamalia. Aflatoxin ditemukan dalam banyak produk makanan, tapi yang paling sering ditemui dalam jagung (*Zea mays*) dan kacang (*Arachis hypogaea*).



Gambar 9 Struktur Dekaketida

ANTIOTBIOTIK MAKROLIDA

contoh, asimicin (36), dari kulit *Asimina triloba*, sangat sitotoksik ($ED_{50} < 10^{-7}$ M dengan beberapa kultur sel); fraksinasi dari bahan tanaman dipantau oleh bioassay udang air garam (Alkofahi et al., 1989). Senyawa ini juga merupakan racun bagi mentimun bergaris kumbang, Meksiko kacang kumbang, larva nyamuk, *Blowfly larvae*, melon kutu, dua melihat tungau laba-laba, dan nematoda yang hidup bebas, *elegans Caenorabditis*.



Gambar 12 Asetogenin

SENYAWA POLIKETIDA DARI SELAIN DARI MALONAT

Banyak polifenol yang berasal dari unit malonat dan terdapat pula selain asetat. Unit awal untuk tetrasiklin (dibahas sebelumnya) adalah malonamido-CoA (Gambar 13). Anggota Anacardiaceae khas menghasilkan serangkaian senyawa berdasarkan prekursor asam lemak jenuh. Permukaan sejumlah tanaman dari keluarga ini ditutupi dengan campuran fenol. *Toxicodendron*, biasanya terlibat dalam keracunan manusia di kawasan timur Amerika Utara. Keluarga fenol dikenal sebagai urushiol adalah konstituen utama iritan, tetapi ester CoA asam palmitoleik biasanya berfungsi sebagai prekursor kelompok senyawa ini. Sebagai contoh, asam geranikardik (37) dan sejenis senyawa dari geranium dibudidayakan (*Pelargonium hortorum*) sebagian besar terlibat dalam tanaman untuk tungau laba-laba dua bintik, *Tetranychus urticae*.

embrio yang, seperti salah satu contoh, terlibat dalam pembentukan pola spasial selama pengembangan. 1- (3,5-Dikloro-2,6-dihidroksi-4-metoksifenil)-1-heksanon ternyata berasal dari jalur poliketida, diperlukan untuk memproduksi pola dalam agregat yang dibentuk oleh sel-sel dari *Dictyostelium* lendir cetakan dalam menanggapi kelaparan. Beberapa homolognya dan analog memiliki sejak terisolasi. Banyak poliketida dihasilkan oleh jamur berfilamen yang larut dalam air, yang dibentuk pada hasil yang tinggi, dan dihapus dari kolom intraseluler oleh ekskresi ke dalam medium kultur. Meskipun senyawa ini sering memiliki aktivitas antibiotik dan memiliki kepentingan komersial, mereka sel-sel jarang menguraikan fungsi jelas dalam fisiologi organisme. Namun, di alam, interaksi jamur dan organisme lain yang kompleks dan mungkin melibatkan tumbuhan, hewan, dan jamur lain.

III. Evaluasi Belajar

A. Rangkuman

Poliketida merupakan metabolit sekunder dari bakteri, jamur, tanaman, dan hewan. Poliketida dibiosintesis dengan polimerisasi subunit asetil dan propionil dalam proses yang mirip dengan sintesis asam lemak (kondensasi Claisen). Poliketida merupakan hasil yang diperoleh dari proses kondensasi asetat dan malonat. Namun, terdapat perbedaan pada biosintesis asam lemak, gugus karbonil tidak berkurang dan senyawa antara menghasilkan cincin aromatik serta biasanya melalui proses substitusi fenolik.

B. Latihan

1. Jelaskan pengertian senyawa poliketida ?
2. Jelaskan Turunan dari senyawa poliketida ?
3. Jelaskan Alur biosintesis senyawa poliketida berikut dengan gambar strukturnya?
4. Jelaskan Fungsi dari senyawa poliketida

C. Daftar Pustaka

- Seigler, David S. 1998. Plant secondary metabolism. Department of Plant Biology University of Illinois, Springer Science+ Business Media New York
- Harinder P.S. Makkar. Klaus Becker. 2007. Plant Secondary Metabolites. Springer Science+Business Media, LLC .Totowa, New Jersey 07512
- Polya, Gideon Maxwell. 2003. Biochemical targets of plant bioactive compounds. CRC Press, 2000 N.W. Corporate Blvd., Boca Raton, Florida 3343 1.