

**PROFIL METABOLOMIK BERBASIS LC–HRMS DAN
ANALISIS IN SILICO DAUN BACOPA MONNIERI DALAM
MENGIDENTIFIKASI SENYAWA KUNCI DENGAN POTENSI
EFEK NOOTROPIK**



Oleh :

Juliabilowo Setyo Nugroho

2320223008

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
2026**

**PROFIL METABOLOMIK BERBASIS LC–HRMS DAN
ANALISIS IN SILICO DAUN BACOPA MONNIERI DALAM
MENGIDENTIFIKASI SENYAWA KUNCI DENGAN POTENSI
EFEK NOOTROPIK**



Oleh :

Juliabilowo Setyo Nugroho

2320223008

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
2026**

HALAMAN JUDUL

**PROFIL METABOLOMIK BERBASIS LC–HRMS DAN
ANALISIS IN SILICO DAUN BACOPA MONNIERI DALAM
MENGIDENTIFIKASI SENYAWA KUNCI DENGAN POTENSI
EFEK NOOTROPIK**

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister
Pada Program Studi Sains Biomedis Program Magister

Disusun dan Diajukan Oleh :

Juliabilowo Setyo Nugroho

2320223008

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL “VETERAN” JAKARTA
2026**

PERSETUJUAN PEMBIMBING

PROFIL METABOLOMIK BERBASIS LC-HRMS DAN ANALISIS IN SILICO DAUN BACOPA MONNIERI DALAM MENGIDENTIFIKASI SENYAWA KUNCI DENGAN POTENSI EFEK NOOTROPIK

Disusun dan Diajukan Oleh :

Juliabilowo Setyo Nugroho

2320223008

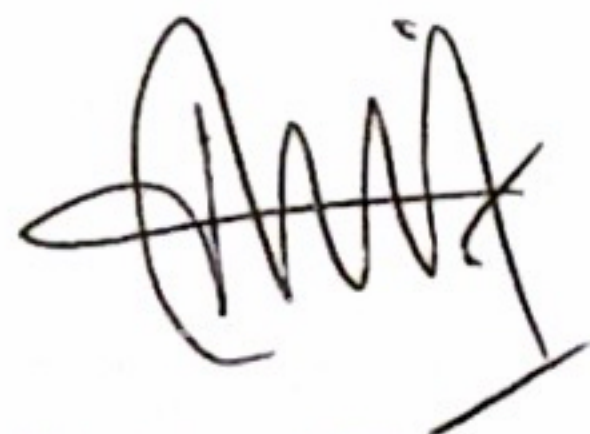
Disetujui untuk melakukan SEMINAR TESIS PENELITIAN

Pada Tanggal 22 Juli 2026

Mennyetujui :

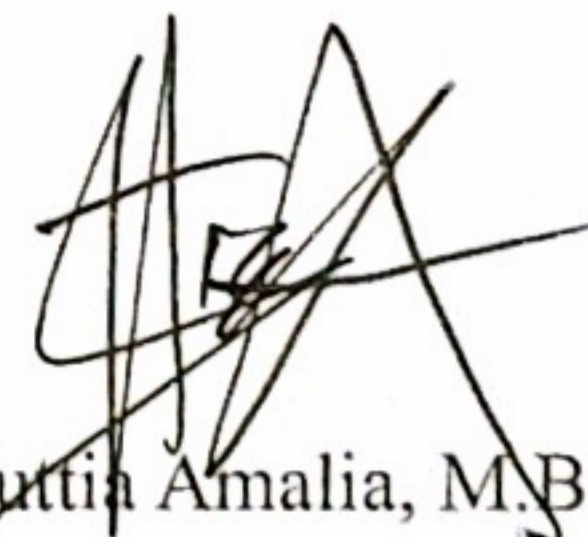
Pembimbing 1

Pembimbing 2



Dr. dr. Ria Maria Theresa, SpKJ, M.H

NIP: 466050607941



Dr. dr. Mutia Amalia, M.Biomed

NIP: 0301056304

TESIS

PROFIL METABOLOMIK BERBASIS LC-HRMS DAN ANALISIS IN SILICO DAUN BACOPA MONNIERI DALAM MENGIDENTIFIKASI SENYAWA KUNCI DENGAN POTENSI EFEK NOOTROPIK

Disusun dan Diajukan Oleh :
JULIABILOWO SETYO NUGROHO
NIM. 2320223008

Telah dipertahankan dihadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi
Program Magister Sains Biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan
Nasional "Veteran" Jakarta
Pada Hari Rabu, 22 Juli 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat Kelulusan

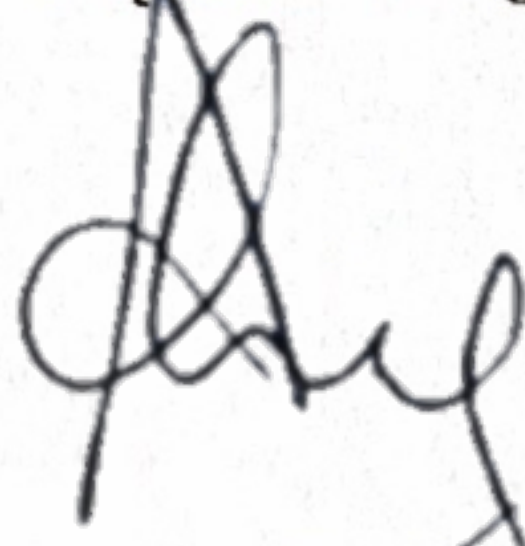
Menyetujui :

Pembimbing 1



Dr. dr. Ria Maria Theresa, SpKJ, MH
196605042025212001

**Kepala Program Studi Sains Biomedis
Program Magister**



Dr. dr. Sofia Wardhani, M. K.K
1945754655230122

Pembimbing 2



Dr. dr. Mutia Amalia, M.Biomed
198006082021212008

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Taufiq Fredrik Pasiak, M. Kes., M. Pd.
197001292000031001

PERNYATAAN ORISINALITAS

Nama : Juliabilowo Setyo Nugroho
NIM : 2320223008
Program Studi : Sains Biomedis Program Magister

Menyatakan bahwa penulisan Usulan Penelitian Tesis yang berjudul *Profil Metabolomik Berbasis LC-HRMS dan Analisis In Silico Daun Bacopa monnieri dalam Mengidentifikasi Senyawa Kunci Dengan Potensi Efek Nootropik* adalah benar-benar karya saya sendiri. Adapun yang bukan merupakan karya saya dalam penulisan Usulan Penelitian Tesis ini diberi tanda sitasi dan ditampilkan dalam daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai Peraturan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia Nomor 39 Tahun 2021 tentang Integritas Akademik dalam Menghasilkan Karya Ilmiah dan Peraturan Perundang-undangan yang berlaku.

Jakarta, 2026

Yang Membuat Pernyataan,



Juliabilowo Setyo Nugroho

KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat dan karunia-Nya peneliti dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “*Profil Metabolomik Berbasis LC–HRMS dan Analisis In Silico Daun Bacopa monnieri dalam Mengidentifikasi Senyawa Kunci Dengan Potensi Efek Nootropik*”. Penulisan tesis ini dilakukan dalam tujuan memenuhi syarat kelulusan untuk memperoleh gelar Magister Biomedis di Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta.

LC–HRMS-Based Metabolomic Profiling and In Silico Analysis of *Bacopa monnieri* Leaves for the Identification of Potential Nootropic Compounds

ABSTRAK

Pendahuluan: Penurunan fungsi kognitif berkaitan dengan gangguan neurotransmisi kolinergik sehingga asetilkolinesterase (AChE) menjadi target yang relevan. *Bacopa monnieri* secara tradisional digunakan untuk mendukung fungsi kognitif, tetapi metabolit yang berkontribusi terhadap potensinya belum sepenuhnya dikarakterisasi.

Metode: Penelitian ini mengintegrasikan profil metabolit tidak tertarget menggunakan *liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry* (LC–HRMS), *molecular docking*, simulasi dinamika molekuler 10 ns, evaluasi *drug-likeness* berdasarkan aturan Lipinski, dan prediksi toksisitas oral akut. Data LC–HRMS diproses menggunakan Compound Discoverer 3.2. Delapan metabolit dievaluasi terhadap AChE menggunakan DockThor-VS, sedangkan baicalin, luteolin-7-*O*-glucuronide, maslinic acid, dan kaempferol dilanjutkan ke simulasi dinamika molekuler dengan donepezil sebagai pembanding.

Hasil: LC–HRMS menghasilkan 100 fitur metabolit; 64 memperoleh anotasi putatif dan 47 metabolit unik dipertahankan setelah kurasi. Sebanyak 20 metabolit diprioritaskan. Baicalin memperoleh DockTScore paling negatif sebesar $-10,456$. Pada simulasi dinamika molekuler, kompleks AChE–kaempferol menunjukkan RMSD backbone sebesar $0,1147 \pm 0,0108$ nm, relatif mendekati AChE–donepezil sebesar $0,1099 \pm 0,0101$ nm, serta menunjukkan RMSD ligan yang lebih rendah dibandingkan donepezil. Luteolin-7-*O*-glucuronide menunjukkan RMSD backbone dan ligan terendah di antara kandidat yang disimulasikan. Kaempferol tidak menunjukkan pelanggaran aturan Lipinski dan diprediksi berada pada kelas toksisitas oral akut V.

Kesimpulan: Integrasi hasil *molecular docking*, simulasi dinamika molekuler, *drug-likeness*, dan prediksi toksisitas menunjukkan bahwa kaempferol memiliki profil komputasional yang paling seimbang dan diprioritaskan sebagai kandidat utama untuk validasi eksperimental lebih lanjut. Hasil penelitian ini masih bersifat prediktif dan belum membuktikan aktivitas penghambatan AChE maupun efek nootropik kaempferol secara eksperimental.

Kata kunci: *Bacopa monnieri*; kaempferol; asetilkolinesterase; LC–HRMS; *molecular docking*; dinamika molekuler; *drug-likeness*.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive decline is associated with impaired cholinergic neurotransmission, making acetylcholinesterase (AChE) a relevant molecular target. *Bacopa monnieri* has traditionally been used to support cognitive function; however, the metabolites contributing to its potential effects have not been fully characterized.

Methods: This study integrated untargeted metabolite profiling using liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry (LC–HRMS), molecular docking, 10-ns molecular dynamics simulations, Lipinski-based drug-likeness evaluation, and acute oral toxicity prediction. LC–HRMS data were processed using Compound Discoverer 3.2. Eight metabolites were evaluated against AChE using DockThor-VS, while baicalin, luteolin-7-O-glucuronide, maslinic acid, and kaempferol were further subjected to molecular dynamics simulations, with donepezil used as the reference compound.

Results: LC–HRMS analysis generated 100 metabolite features; 64 received putative annotations, and 47 unique metabolites were retained after curation. Twenty metabolites were prioritized. Baicalin showed the most negative DockTScore at -10.456 . In molecular dynamics simulations, the AChE–kaempferol complex showed a backbone RMSD of 0.1147 ± 0.0108 nm, relatively close to that of AChE–donepezil at 0.1099 ± 0.0101 nm, while its ligand RMSD was lower than that of donepezil. Luteolin-7-O-glucuronide showed the lowest backbone and ligand RMSD values among the simulated candidates. Kaempferol showed no Lipinski rule violations and was predicted to belong to acute oral toxicity class V.

Conclusion: Integration of molecular docking, molecular dynamics simulation, drug-likeness, and toxicity prediction indicated that kaempferol exhibited the most balanced computational profile and was prioritized as the main candidate for further experimental validation. These findings remain predictive and do not establish experimental AChE inhibition or nootropic activity of kaempferol.

Keywords: *Bacopa monnieri*; kaempferol; acetylcholinesterase; LC–HRMS; molecular docking; molecular dynamics; drug-likeness.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	iii
PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Manfaat Penelitian	4
I.3.1 Manfaat Teoritis.....	4
I.3.2 Manfaat Praktis	4
I.4 Tujuan Penelitian	4
I.5 Hipotesis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1 Bacopa Monnieri	6
II.2 Efek Farmakologis Bacopa monnieri	7
II.3 Mekanisme Aksi Bacopa monnieri dalam Efek Nootropik.....	10
II.4 Pendekatan In Silico untuk Penemuan Obat	11
II.5 Molecular Docking.....	13
II.6 Molecular Dynamics	15
II.8 Mekanisme Penghambatan AChE oleh Donepezil dan Kaempferol.....	18
BAB III.....	23
METODE PENELITIAN.....	23
III.1 Desain Studi	23
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
III.3 Alat dan Bahan.....	23
III.3.1 Alat.....	23

III.3.2 Bahan Penelitian.....	24
III.4 Variabel Penelitian	24
III.5 Definisi Operasional.....	26
III.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
III.6.1 Kriteria Inklusi	28
III.6.2 Kriteria Eksklusi.....	28
III.7 Populasi dan Sampel Penelitian	28
III.7.1 Populasi	28
III.7.2 Sampel.....	29
III.8 Prosedur Penelitian.....	29
III.8.1 Bahan dan Pemilihan Sampel Daun Bacopa monnieri	29
III.8.2 Preparasi Sampel dan Ekstraksi Daun Bacopa monnieri	30
III.8.3 Analisis Profil Metabolit Menggunakan LC–HRMS.....	30
III.8.4 Pemrosesan, Anotasi, Kurasi, dan Seleksi Metabolit.....	31
III.8.5 Molecular Docking Metabolit Kandidat terhadap AChE.....	31
III.8.6 Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks AChE–Ligan.....	32
III.8.7 Evaluasi Drug-Likeness dan Prediksi Toksisitas Oral Akut.....	32
III.9 Metode Pengolahan dan Analisis Data	33
III.9.1 Molecular Docking.....	33
III.9.2 Analisis Stabilitas Kompleks	33
III.9.3 Evaluasi Drug-Likeness Berdasarkan Aturan Lipinski.....	35
III.9.4 Prediksi Toksisitas Oral Akut Menggunakan ProTox-II	36
III.10 Etika Penelitian	38
III.10 Alur Penelitian	38
BAB IV	39
HASIL PENELITIAN.....	39
IV.1 Bacopa monnieri	39
IV.2 Preparasi Sampel dan Ekstraksi Daun Bacopa monnieri.....	40
IV.3 Profil Metabolit Berdasarkan LC–HRMS	42
IV.4 Identifikasi Senyawa Bioaktif Hasil LC-MS	45
IV.5 Hasil Molecular Docking Metabolit Kandidat terhadap AChE.....	54
IV.6 Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks AChE–Ligan	56

IV.7 Evaluasi Drug-Likeness dan Prediksi Toksisitas Oral Akut.....	60
BAB V PEMBAHASAN	62
V.1 Keragaman dan Relevansi Biologis Metabolit Daun <i>Bacopa monnieri</i>	62
V.2 Relevansi Biologis Kaempferol sebagai Kandidat Utama	63
V.3 Perbandingan Pose dan Interaksi Kaempferol-Donepezil dengan AChE ..	64
V.4 Stabilitas Kompleks Berdasarkan Simulasi Dinamika Molekuler	65
V.4.1 Analisis Root Mean Square Deviation (RMSD)	66
V.4.2 Analisis Root Mean Square Fluctuation (RMSF)	67
V.4.3 Analisis Radius of Gyration (Rg).....	67
V.4.4 Integrasi Hasil Simulasi Dinamika Molekuler	68
V.5 Evaluasi Drug-Likeness dan Prediksi Toksisitas Oral Akut	69
V.5.1 Evaluasi Drug-Likeness Berdasarkan Parameter Lipinski.....	69
V.5.2 Prediksi Toksisitas Oral Akut	70
V.5.3 Integrasi Drug-Likeness, Toksisitas, dan Analisis Komputasional.....	71
V.6 Keterbatasan Penelitian	71
BAB VI	73
KESIMPULAN	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	77
Lampiran 1. Data Mentah Hasil Anotasi LC-HRMS.....	77
Lampiran 2. Parameter Instrumen dan Kondisi Analisis LC-HRMS	78
Lampiran 3. Contoh Output Anotasi Senyawa LC-HRMS.....	79
Lampiran 4. Proses Molekular Docking melalui DockThor-VS	80
Lampiran 5. Output Molecular Docking DockThor-VS	81
Lampiran 6. Simulasi Molekular Menggunakan Pymol	82
Lampiran 7. Hasil Dinamika Molekular GROMACS 2022.2 (Kaempferol)....	83
Lampiran 8. Hasil Dinamika Molekular GROMACS 2022.2 (Maslinic Acid) 84	
Lampiran 9. Hasil Dinamika Molekular GROMACS 2022.2 (Baicalin).....	85
Lampiran 10. Hasil Dinamika Molekular GROMACS 2022.2 (Luteolin)	86
Lampiran 11. Hasil Dinamika Molekular GROMACS 2022.2 (Donepezil)	87
Lampiran 12. Output Prediksi Toksisitas ProTox-II.....	88

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Fitur Metabolit yang Teranotasi Secara Putatif	46
Tabel 4.2 Metabolit yang Teranotasi Secara Putatif setelah Kurasi	49
Tabel 4.3 Metabolit Utama yang Diprioritaskan	52
Tabel 4.4 Hasil <i>Molecular Docking</i> Metabolit Kandidat terhadap AChE	54
Tabel 4.5 Hasil Simulasi Dinamika Molekuler Kompleks AChE–Ligan	56
Tabel 4.6 Hasil Evaluasi <i>Drug-Likeness</i> dan Prediksi Toksisitas Oral Akut	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi <i>Bacopa monnieri</i>	6
Gambar 2.2 Skema daerah fungsional pada <i>active-site</i> ACHE.....	18
Gambar 2.3 Posisi pengikatan donepezil di dalam <i>active-site</i> AChE.....	19
Gambar 2.4 Prediksi interaksi donepezil pada daerah aktif AChE.....	20
Gambar 2.5 Prediksi posisi pengikatan kaempferol pada AChE	21
Gambar 2.6 Prediksi interaksi dua dimensi kaempferol dengan AChE.....	21
Gambar 2.7 Kerangka Konsep	22
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	38
Gambar 4.1 Karakteristik Sampel Daun <i>Bacopa monnieri</i>	39
Gambar 4.2 Simplisia kering daun <i>Bacopa monnieri</i>	40
Gambar 4.3 Proses Ekstraksi – Penyaringan (Maserasi)	41
Gambar 4.4 Ekstrak kental daun <i>Bacopa monnieri</i>	41
Gambar 4.5 Ekstrak Akhir kental daun <i>Bacopa monnieri</i>	42
Gambar 4.6 Kromatogram LC–HRMS ekstrak daun <i>Bacopa monnieri</i>	44
Gambar 4.7 Orientasi pengikatan prediktif metabolit terpilih	55
Gambar 4.8 Profil RMSD ligan protein AChE	57
Gambar 4.9 Profil RMSF atom Ca protein AChE	58
Gambar 4.10 Profil radius girasi protein AChE	58
Gambar 5.1 Perbandingan pose pengikatan donepezil dan kaempferol	65