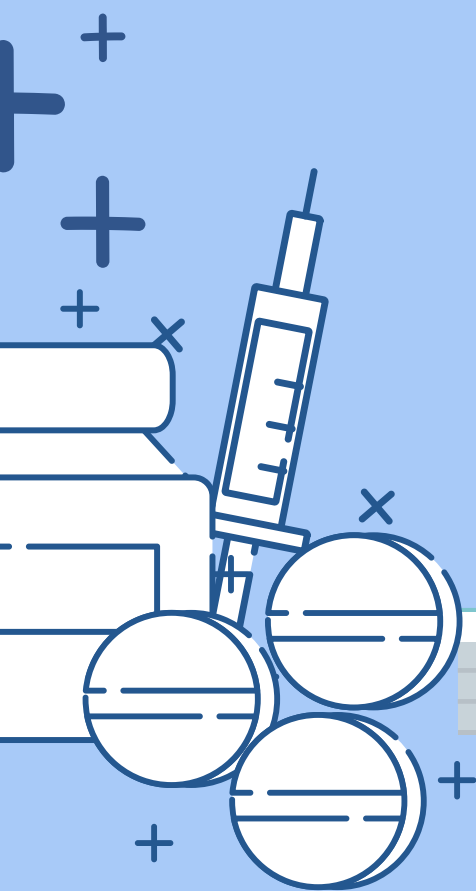


BIOTEKNOLOGI FARMASI

Penulis :

**Wilda Fhitriany Usman, Hanina Liddini Hanifa,
Ana Indrayati, Iksen, Nita Triadisti**



BIOTEKNOLOGI FARMASI

**Wilda Fhitriany Usman
Hanina Liddini Hanifa
Ana Indrayati
Iksen
Nita Triadisti**



GET PRESS INDONESIA

BIOTEKNOLOGI FARMASI

Penulis :

Wilda Fhitriany Usman
Hanina Liddini Hanifa
Ana Indrayati
Iksen
Nita Triadisti

ISBN : 978-623-125-834-2

Editor : Dr. Neila Sulung, S.Pd, M.Kes

Penyunting : Tri Putri Wahyuni., S.Pd

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat

Website : www.getpress.co.id

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juni 2025

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Bioteknologi Farmasi ini.

Buku Ini Membahas Pengenalan Bioteknologi Farmasi, Prinsip Dasar Bioteknologi dalam Farmasi, Produksi Obat Berbasis Bioteknologi, Antibodi Monoklonal dan Vaksin Bioteknologi, Bioteknologi dalam Pengembangan Obat Herbal dan Biosintesis.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juni 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
BAB 1 PENGENALAN BIOTEKNOLOGI FARMASI	1
1.1 Pengertian Bioteknologi Farmasi.....	1
1.2 Sejarah dan Perkembangan Bioteknologi Farmasi.....	2
1.3 Dasar-dasar Bioteknologi Molekuler	4
1.3.1 DNA Rekombinan.....	4
1.3.2 Kloning Gen.....	4
1.3.3 Transformasi Genetik.....	5
1.3.4 Ekspresi Gen.....	5
1.4 Aplikasi Bioteknologi dalam Farmasi	6
1.4.1 Produksi Obat Biologis	6
1.4.2 Terapi Gen dan Sel	7
1.4.3 Vaksinasi Modern.....	7
1.4.4 Produksi Obat Biologis	8
1.4.5 Pengembangan Biosimilar	8
1.5 Mikroorganisme dan Sistem Ekspresi dalam Bioteknologi.....	9
1.5 Tantangan dan Etika dalam Bioteknologi Farmasi.....	11
1.5.1 Keamanan dan Efek Samping Produk Biologis	11
1.5.2 Etika Terapi Gen dan Rekayasa Genetika Manusia	12
1.5.3 Isu Regulasi dan Persetujuan BPOM/FDA/EMA...	13
1.5.4 Hak Paten dan Aksesibilitas Obat.....	14
1.6 Prospek dan Perkembangan Masa Depan	15
DAFTAR PUSTAKA	18
BAB 2 PRINSIP DASAR BIOTEKNOLOGI FARMASI	21
2.1 Pendahuluan.....	21
2.2 Makromolekul Esensial dalam Bioteknologi (DNA, RNA, Protein).....	22
2.2.1 <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (DNA).....	22
2.2.2 <i>Ribonucleic Acid</i> (RNA).....	26
2.2.3 Protein.....	28

2.3 Dogma Sentral.....	32
2.3.1 Replikasi	32
2.3.2 Transkripsi.....	36
2.3.3 Pasca-Transkripsi	38
2.3.4 Translasi	39
2.3.5 Modifikasi Pasca-Translasi (MPT).....	42
2.3.6 Sistem Regulasi Ekspresi Gen	44
DAFTAR PUSTAKA.....	49
BAB 3 PRODUKSI OBAT BERBASIS BIOTEKNOLOGI	51
3.1 Definisi Obat Biologi	51
3.2 Karakteristik Obat Biologi.....	52
3.3 Contoh-Contoh Obat Biologi	53
3.3.1 Antibiotik.....	54
3.3.2 Faktor Pembekuan Darah	55
3.3.3 Sitokin	55
3.3.4 Hormon	56
3.3.5 Faktor Pertumbuhan.....	59
3.3.6 Enzim.....	60
3.4 Produksi Obat Biologi Berbasis Bioteknologi.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	68
BAB 4 ANTIBODI MONOKLONAL DAN VAKSIN	
BIOTEKNOLOGI	69
4.1 Pendahuluan	69
4.2 Antibodi Monoklonal	70
4.2.1 Konsep Dasar.....	70
4.2.2 Produksi Antibodi Monoklonal	72
4.3 Vaksin Bioteknologi	76
4.3.1 Konsep Dasar.....	76
4.3.2 Jenis dan Produksi Vaksin Berbasis Bioteknologi	77
4.4 Tantangan dan Arah Masa Depan untuk Antibodi Monoklonal dan Vaksin Berbasis Bioteknologi	80
DAFTAR PUSTAKA.....	83
BAB 5 BIOTEKNOLOGI DALAM PENGEMBANGAN	
OBAT HERBAL DAN BIOSINTESIS	87
5.1 Pendahuluan	87

5.2 Pemanfaatan Kultur Jaringan dalam Pengembangan Tanaman Obat sebagai Bahan Baku Obat Herbal.....	88
5.3 Teknik Rekayasa Genetika untuk Meningkatkan Bioaktivitas Obat Herbal.....	91
5.4 Rekayasa Metabolisme pada Tanaman sebagai Bahan Baku Obat Herbal	93
5.5 Biologi Sintetis dalam Produksi Obat Herbal	94
5.6 Aplikasi Biotransformasi untuk Pengembangan Obat Herbal	95
5.7 <i>DNA Barcoding</i> untuk Kontrol Kualitas dan Autentikasi Obat Herbal.....	98
5.8 Pengujian <i>In Vitro</i> pada Pengembangan Obat Herbal.	99
5.9 Integrasi Teknologi Omik dalam pengembangan Obat Herbal	101
5.10 Peran Bioteknologi dalam Meningkatkan Stabilitas Obat Herbal.....	102
DAFTAR PUSTAKA	104

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Perbedaan obat biologi dan obat kimia (disarikan dari beberapa sumber)	53
Tabel 3.2. Antibiotik dan mikroorganisme penghasilnya	54
Tabel 3.3. Perbedaan susunan asam amino insulin organisme	58
Tabel 3.4. Obat biologi dan fungsinya	61
Tabel 4.1. Ringkasan Metode Produksi Antibodi Monoklonal	75
Tabel 4.2. Aplikasi, Keunggulan, dan Keterbatasan Vaksin Bioteknologi	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Nukleotida sebagai monomer dari DNA	23
Gambar 2.2. Struktur DNA.....	23
Gambar 2.3. Materi genetik dianalogikan sebagai sebuah buku kehidupan.....	24
Gambar 2.4. Percobaan Griffith untuk membuktikan DNA sebagai pewarisan sifat.....	26
Gambar 2.5. Monomer dari RNA	27
Gambar 2.6. Asam amino sebagai monomer protein	29
Gambar 2.7. Jenis-jenis asam amino dan sifatnya.....	29
Gambar 2.8. Struktur protein	30
Gambar 2.9. Dogma Sentral	32
Gambar 2.10. Replikasi pada proses pembelahan sel.....	33
Gambar 2.11. Proses replikasi	34
Gambar 2.12. Proses transkripsi pada prokariot.....	37
Gambar 2.13. Proses translasi.....	40
Gambar 2.14. Terminasi proses translasi pada prokariot	41
Gambar 2.15. Jenis asam amino berdasarkan urutan kodonnya pada Mrna.....	42
Gambar 2.16. Komponen Lac Operon	46
Gambar 3.1. Struktur insulin manusia	57
Gambar 3.2. Ilustrasi hasil transformasi seleksi koloni biru-putih	63
Gambar 3.3. Ilustrasi hasil analisis migrasi p-GEMT dan p-GEMT rekombinan.....	64
Gambar 3.4. Ilustrasi hasil PCR gen x	64
Gambar 3.5. Alur produksi obat berbasis bioteknologi.....	67
Gambar 4.1. Struktur antibodi kelas IgG	71
Gambar 5.1. Propagasi secara <i>in vitro</i> pada <i>Prunus</i> <i>Africana</i>	91
Gambar 5.2. Biotransformasi senyawa oleh spesies mikroba	97
Gambar 5.3. Metode berbasis DNA untuk pengendalian kualitas dan pemantauan sediaan herbal	99
Gambar 5.4. Teknologi <i>Omics</i>	101

Gambar 5.5. Nanoformulasi kitosan pada sediaan
Herbal..... 103

BAB 1

Pengenalan Bioteknologi Farmasi

1.1 Pengertian Bioteknologi Farmasi

Bioteknologi farmasi adalah cabang ilmu bioteknologi yang diterapkan dalam bidang farmasi untuk menghasilkan produk atau layanan yang bermanfaat dalam pengobatan, pencegahan penyakit, dan diagnosis. Bioteknologi ini menggabungkan berbagai disiplin ilmu, seperti biologi molekuler, mikrobiologi, kimia organik, imunologi, dan teknologi proses untuk menciptakan obat-obatan berbasis biologis yang lebih spesifik, aman, dan efektif. Peran bioteknologi dalam bidang farmasi menjadi sangat penting seiring dengan meningkatnya kebutuhan terhadap terapi yang dipersonalisasi, pengobatan untuk penyakit genetik, dan upaya untuk mengurangi efek samping yang biasa ditemukan pada obat sintesis konvensional (Padhyet al *et al.*, 2020).

Bioteknologi farmasi telah merevolusi cara pengembangan dan produksi obat-obatan. Dengan menggunakan teknologi DNA rekombinan, para ilmuwan dapat memodifikasi gen tertentu dalam mikroorganisme atau sel mamalia agar mampu memproduksi protein terapeutik dalam jumlah besar. Selain itu, teknik seperti fusi sel (hybridoma) telah memungkinkan produksi antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen tertentu, yang sangat berguna dalam terapi kanker dan penyakit autoimun (Kumari, 2019).

Contoh produk bioteknologi farmasi yang sudah digunakan secara luas dalam praktik klinis meliputi:

1. **Vaksin rekombinan:** Vaksin yang diproduksi menggunakan rekayasa genetika, seperti vaksin hepatitis B dan vaksin HPV.
2. **Antibodi monoklonal:** Digunakan dalam terapi kanker, rheumatoid arthritis, dan COVID-19, seperti tocilizumab dan trastuzumab.

3. **Protein terapeutik:** Termasuk insulin rekombinan untuk diabetes mellitus, erythropoietin untuk anemia, dan interferon untuk infeksi virus atau kanker.
4. **Terapi gen:** Pendekatan terapi dengan menyisipkan gen fungsional ke dalam sel pasien untuk menggantikan gen yang rusak atau tidak berfungsi, seperti yang dilakukan pada beberapa kasus distrofi otot dan hemofilia

Dengan semakin majunya teknologi, bioteknologi farmasi juga memungkinkan pengembangan obat-obatan berbasis RNA seperti vaksin mRNA yang digunakan dalam penanganan pandemi COVID-19. Inovasi ini menunjukkan bahwa bioteknologi tidak hanya mempercepat penemuan obat baru, tetapi juga meningkatkan efektivitas dan efisiensi dalam proses produksi serta memperluas akses terhadap terapi yang lebih baik (Roque-Borda, C.A., Pavan, F.R. & Meneguín, A.B., 2022).

1.2 Sejarah dan Perkembangan Bioteknologi Farmasi

Bioteknologi farmasi adalah cabang ilmu yang memanfaatkan prinsip-prinsip bioteknologi untuk mengembangkan produk dan teknologi yang digunakan dalam diagnosis, pencegahan, dan pengobatan penyakit. Perjalanan bioteknologi farmasi dapat ditelusuri sejak zaman kuno dengan proses-proses alami seperti fermentasi, hingga ke era modern yang ditandai oleh teknologi DNA rekombinan dan terapi berbasis sel.

Perkembangan awal bioteknologi diawali dengan penggunaan mikroorganisme dalam fermentasi tradisional. Masyarakat Mesopotamia dan Mesir kuno telah menggunakan mikroba secara tidak langsung untuk membuat roti, bir, dan yoghurt. Meskipun tidak memahami prinsip ilmiahnya, mereka telah menerapkan bentuk dasar dari bioteknologi. (Fadat, Y., 2024).

Selanjutnya pada abad ke-17, penemuan mikroskop oleh *Antonie van Leeuwenhoek* memungkinkan pengamatan mikroorganisme untuk pertama kalinya. Penemuan ini menjadi fondasi bagi pemahaman lebih lanjut tentang mikroba sebagai agen

biologis yang bisa dimanfaatkan atau dikendalikan dalam konteks kesehatan dan mikrobiologi.(Kutschera, 2023)

Salah satu tonggak sejarah penting dalam bioteknologi farmasi berikutnya adalah penemuan penisilin oleh *Alexander Fleming* pada tahun 1928. Penisilin menjadi antibiotik pertama yang disintesis dari mikroorganisme (jamur *Penicillium notatum*), yang kemudian merevolusi pengobatan infeksi bakteri dan membuka era baru dalam farmasi modern. (Bhatia, 2018).

Perkembangan teknik rekayasa genetika pada tahun 1970-an menandai dimulainya era bioteknologi modern. Salah satu pencapaian besar yaitu pengembangan Insulin Rekombinan pada tahun 1982, perusahaan bioteknologi Genentech berhasil memproduksi insulin manusia rekombinan menggunakan bakteri *Escherichia coli* yang telah dimodifikasi secara genetik. Produk ini menjadi obat rekombinan pertama yang disetujui oleh FDA, menggantikan insulin hewani dan meningkatkan keamanan serta efikasi pengobatan diabetes.(Riggs, 2021)

Perkembangan selanjutnya yaitu pada tahun 1975, Georges Köhler dan César Milstein mengembangkan teknik hibridoma untuk menghasilkan antibodi monoklonal, yang kemudian dikembangkan sebagai alat diagnostik dan terapeutik. Antibodi monoklonal saat ini digunakan dalam berbagai terapi, termasuk untuk kanker, penyakit autoimun, dan penyakit infeksi kronis.(Alejandra *et al.*, 2023)

Kemudian pada 1990, terapi gen pertama kali dilakukan pada pasien dengan kelainan imunodefisiensi SCID (Severe Combined Immunodeficiency). Terapi gen adalah pendekatan revolusioner yang bertujuan memperbaiki atau mengganti gen yang rusak dalam tubuh pasien. (Slatter and Gennery, 2022). Setelah itu pada tahun 2017, FDA menyetujui terapi CAR-T pertama untuk leukemia limfoblastik akut. Terapi ini merupakan pendekatan terbaru yang melibatkan rekayasa sel T pasien agar mampu mengenali dan menghancurkan sel kanker secara spesifik. Terapi ini menjadi simbol kemajuan personalisasi pengobatan berbasis bioteknologi.(Mitra *et al.*, 2023)

Bioteknologi farmasi kini berkembang pesat seiring kemajuan teknologi seperti CRISPR/Cas9 untuk penyuntingan gen, terapi RNA (seperti mRNA vaccine untuk COVID-19), dan penggunaan

kecerdasan buatan dalam desain obat. Kolaborasi lintas disiplin antara biologi molekuler, farmasi, bioinformatika, dan rekayasa protein terus membuka kemungkinan baru untuk terapi yang lebih efektif dan presisi.(Aljabali, El-Tanani and Tambuwala, 2024)

1.3 Dasar-dasar Bioteknologi Molekuler

Bioteknologi molekuler adalah cabang dari bioteknologi yang berfokus pada manipulasi dan pemahaman materi genetik pada tingkat molekul untuk tujuan riset, diagnostik, maupun terapi. Fondasi dari teknologi ini melibatkan pemahaman terhadap struktur DNA, teknik manipulasi gen, serta ekspresi protein dalam sistem biologis. Berikut ini adalah konsep-konsep fundamental yang menjadi landasan utama dalam bioteknologi molekuler:

1.3.1 DNA Rekombinan

DNA rekombinan adalah teknik yang memungkinkan penggabungan dua atau lebih segmen DNA dari organisme yang berbeda ke dalam satu molekul baru. Teknologi ini menjadi landasan dari berbagai aplikasi modern dalam bioteknologi farmasi, seperti produksi insulin manusia rekombinan, vaksin, dan protein terapeutik lainnya.

Langkah umum dalam teknologi DNA rekombinan:

1. Isolasi gen target dari organisme donor
2. Pemotongan DNA menggunakan enzim restriksi endonuklease
3. Penyisipan fragmen DNA ke dalam vektor (misalnya plasmid)
4. Ligasi DNA menggunakan enzim DNA ligase
5. Introduksi DNA rekombinan ke dalam sel inang

Aplikasi DNA rekombinan tidak hanya terbatas pada produksi protein, tetapi juga digunakan dalam pengembangan tanaman transgenik, terapi gen, dan studi fungsi genetik.

1.3.2 Kloning Gen

Kloning gen merupakan proses untuk menghasilkan salinan identik dari satu gen atau fragmen DNA. Proses ini dilakukan dengan menyisipkan gen target ke dalam vektor plasmid dan memperbanyaknya di dalam sel inang, seperti *E. coli*.

Tujuan dari kloning gen antara lain:

1. Produksi massal protein rekombinan (misalnya hormon, enzim, antibodi)
2. Analisis fungsi gen dan regulasi ekspresinya
3. Pembuatan pustaka gen dan genom
4. Terapi gen dan vaksin DNA

Teknik ini sangat penting dalam riset biomedis karena memungkinkan para ilmuwan untuk mempelajari ekspresi gen secara detail dan melakukan rekayasa genetik.

1.3.3 Transformasi Genetik

Transformasi genetik adalah proses memasukkan DNA asing ke dalam sel target agar DNA tersebut dapat berintegrasi dan terekspresi. Teknik ini digunakan untuk membuat organisme transgenik (misalnya tanaman tahan hama atau mikroba penghasil insulin).

Metode transformasi genetik secara umum yaitu:

1. **Elektroporasi:** menggunakan medan listrik untuk membuka pori-pori membran sel
2. **Mikroinjeksi:** memasukkan DNA langsung ke dalam inti sel
3. **Vektor virus:** memanfaatkan virus yang telah dimodifikasi untuk mengantarkan gen
4. **Biobalistik:** “menembakkan” partikel DNA ke dalam sel menggunakan peluru emas/mikropartikel.

Transformasi genetik merupakan dasar dari banyak teknologi terapi modern seperti terapi gen dan rekayasa imun.

1.3.4 Ekspresi Gen

Ekspresi gen adalah proses biologis di mana informasi genetik dalam DNA digunakan untuk mensintesis produk fungsional, biasanya protein. Dalam konteks bioteknologi, mengontrol dan meningkatkan ekspresi gen sangat penting untuk produksi protein terapeutik atau enzim industri.

Tahapan ekspresi gen:

1. **Transkripsi:** DNA disalin menjadi mRNA
2. **Translasi:** mRNA diterjemahkan oleh ribosom menjadi protein

Faktor-faktor yang mempengaruhi ekspresi gen rekombinan:

1. Promoter: menentukan tingkat dan lokasi ekspresi
2. Sistem inang: seperti *E. coli*, ragi (*Saccharomyces cerevisiae*), sel mamalia
3. Stabilitas mRNA dan efisiensi translasi

Dalam industri farmasi, sistem ekspresi gen yang efisien memungkinkan produksi protein dalam skala besar secara aman dan ekonomis.

Keempat konsep ini merupakan fondasi dari bioteknologi molekuler. Penerapan prinsip-prinsip ini telah membawa revolusi dalam bidang farmasi, kedokteran, pertanian, dan industri biologis lainnya. Kemajuan teknologi ini memungkinkan pengembangan terapi yang lebih personal, diagnostik yang lebih presisi, serta produksi obat yang lebih efisien dan aman.

1.4 Aplikasi Bioteknologi dalam Farmasi

Bioteknologi telah menjadi kekuatan pendorong utama dalam transformasi dunia farmasi modern. Pendekatan bioteknologi memungkinkan pengembangan terapi yang lebih spesifik, efektif, dan disesuaikan dengan kebutuhan individu. Aplikasi bioteknologi farmasi mencakup berbagai aspek, mulai dari produksi obat berbasis protein, vaksinasi, hingga teknologi diagnostik presisi. Berikut adalah penjabaran komprehensif dari aplikasi utama tersebut:

1.4.1 Produksi Obat Biologis

Obat biologis adalah produk terapeutik yang dihasilkan oleh organisme hidup atau sistem biologis, dan umumnya berupa protein besar dan kompleks yang tidak dapat disintesis secara kimia biasa. Contoh utama:

1. **Insulin rekombinan:** Diproduksi dengan menyisipkan gen pengkode insulin manusia ke dalam *Escherichia coli* atau *Saccharomyces cerevisiae*.

2. **Erythropoietin (EPO):** Merangsang produksi sel darah merah, digunakan untuk pasien anemia, terutama pada penderita gagal ginjal kronis.
3. **Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF):** Merangsang pembentukan neutrofil, penting untuk pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

Obat-obat biologis memiliki keunggulan spesifisitas tinggi terhadap target biologis, namun membutuhkan sistem produksi dan pengendalian mutu yang sangat ketat.

1.4.2 Terapi Gen dan Sel

Terapi gen dan sel merupakan pendekatan revolusioner yang melibatkan modifikasi materi genetik atau penggunaan sel hidup untuk mengobati penyakit.

1. **Terapi gen:** DNA sehat disisipkan ke dalam sel pasien untuk menggantikan gen yang rusak. Contoh: terapi untuk SCID (Severe Combined Immunodeficiency), hemofilia, dan distrofi otot.
2. **Terapi sel CAR-T:** Sel T pasien dimodifikasi di laboratorium agar dapat mengenali dan menghancurkan sel kanker. Terapi ini telah disetujui untuk leukemia dan limfoma, dengan potensi berkembang untuk kanker padat.

Penggunaan terapi gen dan sel menandai era baru *personalized medicine*, di mana pengobatan disesuaikan dengan profil genetik pasien.

1.4.3 Vaksinasi Modern

Bioteknologi memungkinkan pengembangan vaksin generasi baru yang lebih cepat, aman, dan efektif.

1. **Vaksin mRNA:** Seperti vaksin COVID-19 (Pfizer-BioNTech dan Moderna), menggunakan mRNA sintetik yang mengkode protein virus (spike protein), merangsang sistem imun tanpa perlu menggunakan virus hidup.

2. **Vaksin DNA dan vektor virus:** Menggunakan vektor virus yang telah dilemahkan untuk membawa gen virus target ke dalam tubuh.

Keunggulan vaksin berbasis teknologi molekuler adalah kecepatan produksi, fleksibilitas desain, dan kemampuan untuk dimodifikasi dengan cepat jika terjadi mutasi patogen.

1.4.4 Produksi Obat Biologis

Diagnostik Molekuler

Diagnostik molekuler memungkinkan deteksi penyakit secara cepat dan akurat berdasarkan informasi genetik atau protein spesifik.

1. **PCR (*Polymerase Chain Reaction*):** Digunakan untuk mendeteksi DNA atau RNA patogen secara sensitif, seperti dalam diagnosis COVID-19, HIV, dan tuberkulosis.
2. **ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*):** Mendeteksi keberadaan antibodi atau antigen dalam sampel biologis. Umumnya digunakan untuk infeksi virus seperti dengue, hepatitis, dan HIV.
3. **Rapid test berbasis antibodi atau antigen:** Memberikan hasil dalam hitungan menit, digunakan secara luas dalam skrining penyakit menular.

Teknologi ini berperan penting dalam era kedokteran presisi dan pengendalian penyakit menular global.

1.4.5 Pengembangan Biosimilar

Biosimilar adalah produk biologis yang sangat mirip dengan obat biologis referensi (originator) yang telah disetujui, dan tidak menunjukkan perbedaan klinis yang signifikan dalam hal keamanan, kemurnian, atau efektivitas.

Contoh biosimilar:

1. Biosimilar insulin glargine
2. Biosimilar trastuzumab (untuk kanker payudara HER2-positif)
3. Biosimilar adalimumab (untuk penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis)

Pengembangan biosimilar memungkinkan akses yang lebih luas dan terjangkau terhadap terapi biologis, namun tetap memerlukan proses evaluasi ketat dari otoritas pengawas obat seperti BPOM atau FDA karena kompleksitas struktur protein yang terlibat.

1.5 Mikroorganisme dan Sistem Ekspresi dalam Bioteknologi

Salah satu fondasi utama dalam bioteknologi farmasi adalah penggunaan sistem ekspresi untuk memproduksi protein rekombinan dan senyawa bioaktif. Sistem ekspresi merupakan perangkat biologis berupa sel hidup atau organisme yang digunakan untuk menghasilkan produk bioteknologi, terutama protein terapeutik. Pemilihan sistem ekspresi tergantung pada kebutuhan jenis protein, kemampuan pasca-translasi, efisiensi produksi, dan biaya. Berikut ini merupakan organisme yang sering digunakan:

1. Bakteri – *Escherichia coli* (*E. coli*)

Bakteri *E.coli* memiliki kelebihan yaitu pertumbuhannya sangat cepat (waktu generasi ± 20 menit). Media kultur murah dan mudah ditangani. Teknik manipulasi genetik sederhana dan terdokumentasi dengan baik. Dapat memproduksi protein dalam jumlah besar dalam waktu singkat. Tetapi memiliki beberapa keterbatasan yaitu: tidak mampu melakukan modifikasi pasca-translasi seperti glikosilasi, yang penting untuk aktivitas dan stabilitas protein eukariotik; protein kompleks sering kali mengalami salah pelipatan (*misfolding*) atau membentuk inklusi (*inclusion bodies*), sehingga memerlukan refolding secara kimiawi.

Aplikasi utamanya yaitu pada produksi insulin rekombinan, produksi enzim terapeutik atau diagnostik, dan sistem vektor ekspresi yang luas (pET, pBAD, dsb.)

2. Ragi – *Saccharomyces cerevisiae* dan *Pichia pastoris*

Keunggulan dari pemakaian organisme ini yaitu karena ragi termasuk organisme eukariotik sederhana, sehingga mampu melakukan beberapa modifikasi pasca-translasi seperti fosforilasi dan glikosilasi (walau pola glikosilasi berbeda dari manusia). Selain itu memiliki stabilitas genetik tinggi dan

proses fermentasi relatif mudah. Sehingga dapat menggabungkan keuntungan bakteri (pertumbuhan cepat) dengan kemampuan ekspresi eukariotik.

Adapun keterbatasannya yaitu memiliki pola glikosilasi yang berbeda dengan manusia (hiperglikosilasi), yang dapat mempengaruhi imunogenisitas protein. Sehingga diperlukan optimalisasi ekspresi untuk menghindari degradasi protein asing.

Aplikasi utamanya yaitu pada produksi vaksin rekombinan (misalnya vaksin hepatitis B); ekspresi hormon pertumbuhan dan insulin; produksi enzim industri dan protein terapi.

3. Sel Mamalia – *Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells*

Keunggulan:

- a. Sistem ekspresi pilihan utama untuk produksi protein kompleks seperti antibodi monoklonal dan faktor pembekuan darah.
- b. Mampu melakukan modifikasi pasca-translasi secara sempurna (glikosilasi manusiawi, pembentukan jembatan disulfida, pelipatan protein kompleks).
- c. Aman untuk produk terapeutik karena sistem ini banyak digunakan dalam industri farmasi global.

Keterbatasan:

- a. Biaya produksi tinggi (media kultur mahal, waktu pertumbuhan lambat).
- b. Perlu kondisi kultur yang sangat terkontrol.
- c. Teknik rekayasa genetik lebih kompleks dibanding sistem lain.

Aplikasi utama:

- a. Produksi antibodi monoklonal terapeutik (rituximab, trastuzumab, adalimumab).
- b. Protein faktor pembekuan (FVIII, FIX).
- c. Hormon rekombinan seperti EPO versi manusiawi.

4. Sistem Ekspresi Lain yang Berkembang

Selain tiga sistem utama di atas, beberapa sistem ekspresi lain juga digunakan secara khusus, antara lain:

- a. **Sel serangga (Sf9, Sf21) dengan baculovirus:** Digunakan untuk protein kompleks dengan volume sedang.
- b. **Tanaman transgenik (*biopharming*):** Misalnya produksi antibodi atau vaksin dalam tanaman tembakau atau kentang.
- c. **Sistem ekspresi berbasis mikroalga atau cyanobacteria:** Potensial sebagai sistem masa depan untuk produksi protein dan senyawa bioaktif yang ramah lingkungan.

Pemilihan sistem ekspresi sangat penting dalam bioteknologi farmasi, karena berpengaruh langsung terhadap kualitas, kuantitas, dan biaya produk akhir. Dalam praktik industri, sering kali digunakan pendekatan bertahap: ekspresi awal dalam *E. coli*, diikuti dengan sistem yang lebih kompleks jika diperlukan protein dengan struktur atau fungsi khas eukariotik. Dengan kemajuan teknologi, sistem ekspresi baru yang lebih efisien, ekonomis, dan aman terus dikembangkan.

1.5 Tantangan dan Etika dalam Bioteknologi Farmasi

Bioteknologi farmasi telah menjadi salah satu pilar utama dalam pengembangan obat modern, menawarkan solusi inovatif untuk penyakit yang sebelumnya sulit ditangani. Namun, perkembangan pesat ini juga membawa tantangan signifikan dan dilema etika yang kompleks. Beberapa isu utama yang krusial dalam keberlanjutan dan penerimaan bioteknologi farmasi oleh masyarakat global yaitu:

1.5.1 Keamanan dan Efek Samping Produk Biologis

Produk biologis seperti antibodi monoklonal, protein terapeutik, vaksin, dan terapi gen merupakan hasil dari rekayasa organisme hidup. Kompleksitas struktur molekul biologis yang tinggi menjadikan aspek keamanannya sangat penting untuk

diperhatikan. Beberapa tantangan utama yang dihadapi dalam penggunaan produk biologis antara lain adalah imunogenisitas, yaitu munculnya respons imun dari tubuh pasien terhadap produk yang diberikan, yang dapat menyebabkan efek samping serius seperti reaksi anafilaksis atau bahkan menurunkan efektivitas terapi. Selain itu, produk biologis sangat rentan terhadap degradasi dan kontaminasi mikroba karena melibatkan sistem biologis dalam proses produksinya, sehingga stabilitas dan kemurniannya harus dijaga secara ketat. Variabilitas antar batch juga menjadi tantangan tersendiri, karena perbedaan kecil dalam proses produksi dapat memengaruhi kualitas dan keamanan produk akhir. Terutama pada terapi gen, dampak jangka panjang dari produk tersebut belum sepenuhnya diketahui, sehingga diperlukan sistem pemantauan pasca pemasaran (*post-market surveillance*) yang ketat untuk menjamin keamanan pasien.

Untuk mengatasi berbagai tantangan tersebut, beberapa solusi telah dikembangkan. Diterapkannya standar validasi yang ketat pada setiap tahap produksi sangat penting guna memastikan konsistensi mutu produk. Selain itu, sistem farmakovigilans yang aktif perlu diberlakukan untuk mendeteksi secara dini efek samping yang mungkin timbul setelah produk beredar di pasaran. Pengembangan sistem penghantaran (*delivery system*) yang lebih aman dan terkendali juga menjadi strategi penting dalam meningkatkan keamanan dan efektivitas penggunaan produk biologis.

1.5.2 Etika Terapi Gen dan Rekayasa Genetika Manusia

Terapi gen dan rekayasa genetika manusia menawarkan potensi besar dalam menyembuhkan penyakit genetik dari akarnya. Namun, penerapannya, terutama dalam bentuk terapi gen pada garis keturunan (*germline editing*), memunculkan perdebatan etis yang luas dan kompleks. Salah satu isu utama adalah intervensi terhadap DNA yang diwariskan kepada generasi berikutnya, yang menimbulkan kekhawatiran akan dampak jangka panjang yang belum sepenuhnya diketahui, serta implikasi moral terhadap hak individu yang belum lahir. Di samping itu, aspek *informed consent* menjadi sangat penting, di mana pasien atau wali harus diberikan

pemahaman menyeluruh mengenai risiko, manfaat, dan ketidakpastian dari prosedur terapi gen yang dijalani. Ketimpangan akses terhadap terapi gen juga menjadi perhatian, karena teknologi ini umumnya sangat mahal dan hanya dapat diakses oleh kelompok masyarakat tertentu, yang berpotensi memperlebar kesenjangan dalam layanan kesehatan. Lebih jauh lagi, potensi penyalahgunaan teknologi rekayasa genetik untuk tujuan non-terapeutik, seperti menciptakan "*designer baby*" dengan sifat-sifat tertentu yang diinginkan, menimbulkan kekhawatiran besar terhadap arah perkembangan bioteknologi ini.

Untuk menjawab tantangan etis tersebut, pendekatan yang menyeluruh dan bijaksana sangat diperlukan. Pelibatan ahli bioetika dalam proses pengambilan keputusan dan kebijakan menjadi krusial guna menjamin bahwa perkembangan teknologi tetap dalam koridor nilai-nilai kemanusiaan. Regulasi yang ketat terhadap penelitian dan praktik terapi gen harus diterapkan untuk menghindari penyimpangan dan risiko terhadap keselamatan manusia. Selain itu, diperlukan konsensus dan pelarangan secara global terhadap praktik modifikasi genetik pada garis keturunan untuk tujuan non-medis, guna menjaga integritas dan etika dalam kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi.

1.5.3 Isu Regulasi dan Persetujuan BPOM/FDA/EMA

Lembaga pengawas obat seperti BPOM di Indonesia, FDA di Amerika Serikat, dan EMA di Uni Eropa memiliki peran krusial dalam memastikan bahwa produk bioteknologi yang dipasarkan aman, efektif, dan bermutu tinggi. Namun, perkembangan pesat di bidang bioteknologi, seperti terapi CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy*) dan teknik CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), menghadirkan tantangan besar dalam aspek regulasi. Ketidakpastian ilmiah terkait mekanisme kerja dan efek jangka panjang dari terapi-terapi baru ini menuntut pendekatan evaluasi yang lebih fleksibel, namun tetap ketat dan berbasis bukti ilmiah. Selain itu, proses persetujuan produk biologis dikenal kompleks dan membutuhkan biaya serta waktu yang besar, yang secara tidak langsung memperlambat akses pasien terhadap terapi yang berpotensi menyelamatkan jiwa.

Tantangan lainnya adalah perbedaan standar dan prosedur antar negara, di mana harmonisasi regulasi global masih terbatas. Hal ini menyebabkan ketimpangan akses antar wilayah dan keterlambatan dalam persetujuan lintas negara.

Untuk mengatasi tantangan tersebut, sejumlah langkah kebijakan strategis dapat diambil. Salah satunya adalah penyederhanaan prosedur fast-track approval untuk terapi inovatif, dengan tetap menjaga standar keselamatan dan efektivitas. Di samping itu, kolaborasi internasional antar badan pengawas obat, seperti melalui forum ICH (*International Council for Harmonisation*), WHO, dan ASEAN, sangat penting untuk memperkuat kesepahaman regulasi dan mempercepat proses pengakuan bersama. Terakhir, penguatan kapasitas lembaga pengawas dalam negeri seperti BPOM, khususnya dalam memahami dan mengevaluasi teknologi bioteknologi canggih, merupakan langkah esensial agar mampu merespons dinamika global dan menjamin perlindungan kesehatan masyarakat.

1.5.4 Hak Paten dan Aksesibilitas Obat

Sistem paten dalam bioteknologi farmasi memiliki dua sisi yang saling bertentangan. Di satu sisi, paten memberikan insentif penting bagi perusahaan untuk terus melakukan inovasi dan mengembangkan terapi baru. Namun, di sisi lain, sistem ini juga dapat menciptakan hambatan serius terhadap akses pengobatan, terutama di negara berkembang. Salah satu isu utama adalah tingginya harga terapi bioteknologi yang sering kali mencapai miliaran rupiah per pasien, menjadikannya tidak terjangkau bagi sebagian besar populasi dunia. Selain itu, perusahaan yang memegang hak paten memiliki kendali penuh atas produksi dan distribusi produk, menciptakan kondisi monopoli yang membatasi ketersediaan obat. Dalam situasi darurat, seperti pandemi atau wabah penyakit mematikan, mekanisme lisensi wajib (*compulsory licensing*) dapat digunakan untuk memungkinkan produksi obat generik tanpa izin pemilik paten. Ketimpangan global pun semakin terasa karena negara-negara berkembang menghadapi tantangan besar dalam hal riset, produksi, dan distribusi produk bioteknologi.

Untuk mengatasi tantangan tersebut, beberapa kebijakan dapat diterapkan. Salah satunya adalah promosi model lisensi terbuka (*open licensing*) bagi produk kesehatan yang dianggap sebagai prioritas publik. Selain itu, kemitraan antara sektor publik dan swasta serta subsidi pemerintah dapat mendorong ketersediaan terapi inovatif secara lebih luas. Penguatan kapasitas lokal untuk memproduksi *biosimilar* versi generik dari produk bioteknologi juga menjadi strategi penting dalam menjamin kemandirian akses obat di negara berkembang.

Sebagai kesimpulan, bioteknologi farmasi membawa harapan besar sekaligus tanggung jawab yang tidak ringan. Untuk memastikan bahwa manfaat dari teknologi ini dapat dirasakan secara adil dan berkelanjutan oleh seluruh lapisan masyarakat, diperlukan pendekatan multidisiplin yang mencakup ilmu pengetahuan, kebijakan publik, etika, dan keadilan sosial. Di masa depan, keberhasilan penerapan bioteknologi akan sangat ditentukan oleh sejauh mana inovasi dapat berjalan seiring dengan tata kelola yang bijak dan berpihak pada kepentingan kesehatan global.

1.6 Prospek dan Perkembangan Masa Depan

Bioteknologi farmasi merupakan salah satu bidang ilmu yang paling dinamis dan inovatif dalam dunia kesehatan modern. Seiring dengan kemajuan teknologi molekuler dan bioinformatika, pendekatan terapeutik berbasis bioteknologi tidak hanya berfokus pada penyembuhan, tetapi juga pada pencegahan dan personalisasi terapi. Prospek masa depan bioteknologi farmasi menunjukkan arah yang sangat menjanjikan, dengan pengembangan terapi yang lebih spesifik, efektif, dan minim efek samping. Inovasi seperti pengobatan presisi (*precision medicine*), teknologi penyuntingan gen CRISPR-Cas9, terapi regeneratif, serta imunoterapi kanker telah membuka cakrawala baru dalam pengobatan berbagai penyakit kronis dan genetik yang sebelumnya sulit ditangani.

1. Precision medicine dan personalisasi terapi

Salah satu arah utama perkembangannya adalah menuju *precision medicine* atau pengobatan presisi, yang memungkinkan penyesuaian terapi berdasarkan profil genetik dan biomolekuler individu. Pendekatan ini telah menunjukkan

hasil menjanjikan dalam pengobatan kanker, penyakit genetik, dan gangguan metabolik, karena dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi efek samping. Dalam praktiknya, ini mencakup penggunaan biomarker untuk memprediksi respons pasien terhadap terapi tertentu, serta integrasi data genomik dalam perencanaan pengobatan.(Collins and Varmus, 2015)

2. CRISPR-Cas9 untuk penyuntingan gen

Teknologi *CRISPR-Cas9* membawa revolusi dalam terapi gen dengan menawarkan kemampuan penyuntingan genetik yang presisi, efisien, dan relatif murah. Penggunaan CRISPR di masa depan tidak hanya difokuskan untuk mengobati penyakit genetik monogenik, tetapi juga berpotensi memperbaiki mutasi yang kompleks, memperkuat sistem imun terhadap infeksi, dan bahkan mencegah penyakit kronis sebelum muncul.(Kick, Kirchner and Schneider, 2017)

3. Terapi regeneratif dan organ buatan

Perkembangan terapi regeneratif dan rekayasa organ buatan juga menjadi sorotan penting. Dengan menggunakan sel punca (*stem cells*) dan teknologi pencetakan 3D biologi (*3D bioprinting*), ilmuwan kini sedang mengembangkan jaringan atau organ sintetis yang dapat menggantikan fungsi organ yang rusak atau hilang. Ini memberikan harapan baru bagi pasien dengan kerusakan jaringan permanen atau kegagalan organ, sekaligus mengurangi ketergantungan terhadap donor organ.(Trounson and McDonald, 2015)

4. Vaksin kanker dan imunoterapi spesifik pasien

Tak kalah penting, vaksin kanker dan imunoterapi spesifik pasien mulai menunjukkan hasil yang menggembirakan. Pendekatan ini memanfaatkan sistem imun pasien sendiri untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker, yang dirancang berdasarkan profil molekuler tumor secara individual. Dengan semakin berkembangnya teknologi sekuensing dan pemrosesan data besar (*big data*), terapi kanker berbasis imunogenomik akan menjadi strategi utama dalam onkologi masa depan.

Di bidang imunoterapi, pendekatan baru seperti vaksin kanker dan terapi CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) telah membawa terobosan dalam pengobatan kanker yang sebelumnya sulit disembuhkan. Vaksin kanker kini dikembangkan secara personal dengan memanfaatkan data genomik tumor untuk menstimulasi sistem imun spesifik pasien. Sementara itu, terapi CAR-T telah terbukti efektif terhadap leukemia dan limfoma dengan hasil remisi jangka panjang pada pasien-pasien yang tidak responsif terhadap terapi konvensional

Dengan semua kemajuan ini, bioteknologi farmasi tidak hanya menghadirkan solusi medis yang lebih canggih, tetapi juga menuntut adaptasi kebijakan, regulasi, dan sistem layanan kesehatan. Peran kolaboratif antara ilmuwan, klinisi, regulator, dan masyarakat akan sangat menentukan bagaimana inovasi ini dapat diakses secara luas dan diterapkan secara etis serta berkelanjutan. Masa depan bioteknologi farmasi adalah masa depan pengobatan yang lebih personal, prediktif, dan preventif.

DAFTAR PUSTAKA

- Alejandra, W.P. *et al.* (2023) 'Production of monoclonal antibodies for therapeutic purposes: A review', *International Immunopharmacology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110376>.
- Aljabali, A.A.A., El-Tanani, M. and Tambuwala, M.M. (2024) 'Principles of CRISPR-Cas9 technology: Advancements in genome editing and emerging trends in drug delivery', *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105338>.
- Bhatia, S. (2018) 'History, scope and development of biotechnology', in *Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 1*. Available at: <https://doi.org/10.1088/978-0-7503-1299-8ch1>.
- Collins, F.S. and Varmus, H. (2015) 'A New Initiative on Precision Medicine', *New England Journal of Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmp1500523>.
- Fadat, Y., 2024. *The Comprehensive History of Biotechnology: Origins, Key Areas, and Innovations*. [online] Evolution Of The Progress. Available at: <https://evolutionoftheprogress.com/comprehensive-history-of-biotechnology/> [Accessed 3 May 2025].
- Kick, L., Kirchner, M. and Schneider, S. (2017) 'CRISPR-Cas9: From a bacterial immune system to genome-edited human cells in clinical trials', *Bioengineered* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1080/21655979.2017.1299834>.
- Kumari, M. (2019) 'Pharmaceutical biotechnology: Applications in medicine', *The Pharma Innovation* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.22271/tpi.2019.v8.i1o.25496>.
- Kutschera, U. (2023) 'Antonie van Leeuwenhoek (1632–1723): Master of Fleas and Father of Microbiology', *Microorganisms* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081994>.
- Mansyur, A.R. (2020) 'Dampak COVID-19 Terhadap Dinamika Pembelajaran Di Indonesia', *Education and Learning Journal*, Vol. 1, No, pp. 113–123.

- Mitra, A. *et al.* (2023) 'From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy', *Frontiers in Immunology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>.
- Padhyet al, I. *et al.* (2020) 'PHARMACEUTICAL SCIENCES ROLE OF BIOTECHNOLOGY IN PHARMACEUTICAL RESEARCH: A COMPREHENSIVE REVIEW QR code', *Indo Am. J. P. Sci* [Preprint].
- Riggs, A.D. (2021) 'Making, cloning, and the expression of human insulin genes in bacteria: The path to humulin', *Endocrine Reviews* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa029>.
- Roque-Borda, C.A., Pavan, F.R. & Meneguín, A.B., 2022. *Pharmaceutical Biotechnology. Life*, 12(8), p.1240. <https://doi.org/10.3390/life12081240>
- Slatter, M.A. and Gennery, A.R. (2022) 'Advances in the treatment of severe combined immunodeficiency', *Clinical Immunology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109084>.
- Trounson, A. and McDonald, C. (2015) 'Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges', *Cell Stem Cell* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.06.007>.

BAB 2

PRINSIP DASAR BIOTEKNOLOGI FARMASI

2.1 Pendahuluan

Perkembangan pesat di bidang bioteknologi telah merevolusi cara kita memahami, mendesain, dan memproduksi produk farmasi modern. Di balik produk-produk bioteknologi seperti insulin rekombinan, vaksin berbasis mRNA, hingga terapi berbasis antibodi monoklonal, terdapat serangkaian prinsip ilmiah yang menjadi fondasi utama. Salah satu fondasi tersebut adalah biologi molekuler, cabang ilmu biologi yang mempelajari struktur dan fungsi molekul penyusun kehidupan—terutama DNA, RNA, dan protein—serta interaksi di antaranya, seperti bagaimana sel mengatur aktivitas genetik, bagaimana gen diekspresikan menjadi protein, dan bagaimana proses-proses tersebut dapat direkayasa untuk tujuan tertentu, termasuk produksi obat dan vaksin. Bab ini membahas konsep-konsep fundamental yang menjadi dasar penerapan bioteknologi di bidang farmasi. Dimulai dari pengenalan terhadap struktur DNA, RNA, dan protein, mekanisme ekspresi gen, biosintesis protein, hingga pemahaman awal mengenai fermentasi dan analisis molekuler. Dalam konteks kefarmasian, kemampuan untuk memanipulasi materi genetik dan menghasilkan protein secara terkontrol membuka peluang luas untuk menciptakan obat yang lebih spesifik, efektif, dan minim efek samping. Fokus bab ini adalah membangun kerangka pemikiran ilmiah yang kuat sebagai bekal untuk memahami penerapan teknologi rekayasa genetika dan produksi obat di bab-bab selanjutnya.

Melalui pemahaman ini, diharapkan pembaca tidak hanya mengenal produk akhirnya saja, tetapi juga memahami logika biologis dan teknik yang mendasarinya.

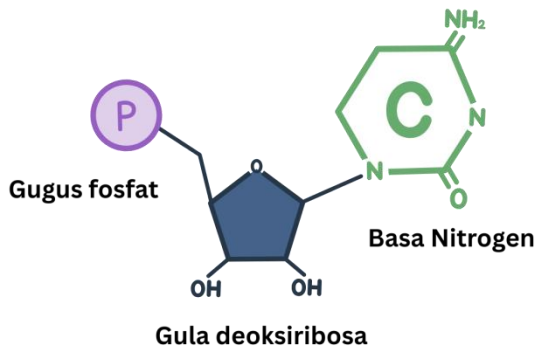
2.2 Makromolekul Esensial dalam Bioteknologi (DNA, RNA, Protein)

Bioteknologi farmasi modern sangat bergantung pada pemahaman dan manipulasi tiga makromolekul utama dalam biologi sel: DNA, RNA, dan protein. Ketiga molekul ini tidak hanya menjadi komponen dasar kehidupan, tetapi juga merupakan target dan alat utama dalam pengembangan produk farmasi berbasis bioteknologi. Oleh karena itu, sebelum masuk ke penerapan teknis bioteknologi farmasi, sangat penting untuk memahami terlebih dahulu dasar-dasar yang berkaitan dengan struktur dan fungsi dari DNA, RNA, dan protein, serta interaksi di antaranya, seperti bagaimana sel mengatur aktivitas genetiknya, bagaimana gen diekspresikan menjadi protein, serta bagaimana proses-proses tersebut dapat direkayasa untuk tujuan tertentu, termasuk untuk produksi obat dan vaksin. Dalam konteks bidang kefarmasian, kemampuan untuk memanipulasi materi genetik dan menghasilkan protein secara terkontrol membuka peluang luas untuk menciptakan obat yang lebih spesifik sehingga lebih bermutu, aman, dan efektif.

2.2.1 Deoxyribonucleic Acid (DNA)

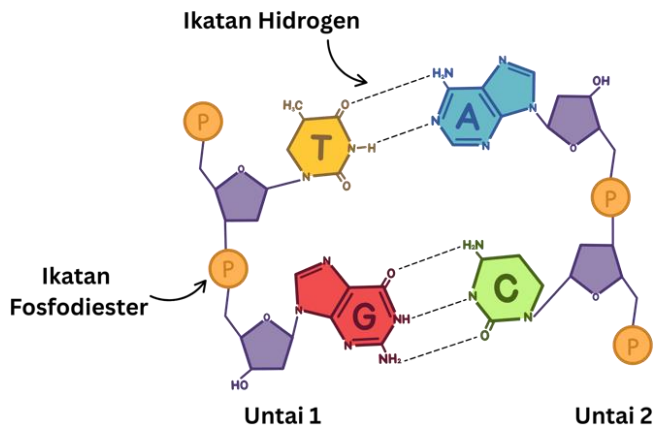
Struktur DNA

Deoxyribonucleic acid (DNA) merupakan molekul yang menyimpan informasi genetik suatu organisme. DNA terdiri dari dua untai yang saling berpilin membentuk untai ganda (*double helix*), pertama kali dijelaskan oleh James Watson dan Francis Crick pada tahun 1953. Masing-masing untai merupakan polimer yang tersusun atas monomernya yaitu nukleotida, yang masing-masing terdiri dari tiga komponen: gugus fosfat, gula deoksiribosa, dan satu dari empat basa nitrogen—adenin (A), timin (T), sitosin (C), dan guanin (G). Nukleotida berikatan dengan nukleotida lainnya dengan ikatan fosfodiester membentuk untai DNA yang bermuatan negatif. Kedua untai melilit secara antiparalel, artinya satu untai memiliki orientasi $5' \rightarrow 3'$, sedangkan pasangan untainya berorientasi $3' \rightarrow 5'$.



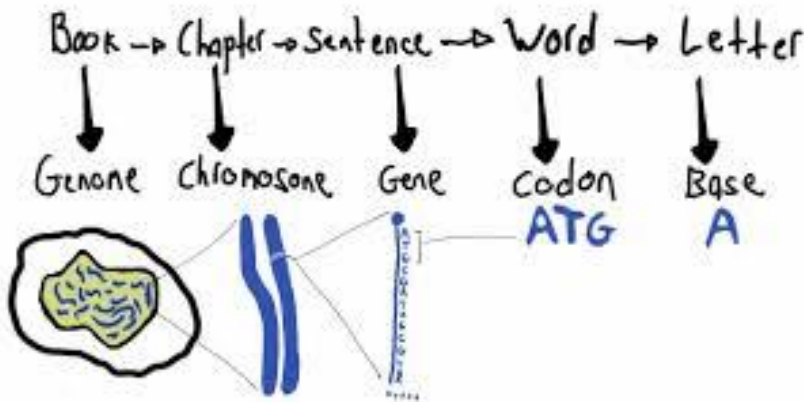
Gambar 2.1. Nukleotida sebagai monomer dari DNA

Basa nitrogen di satu untai dengan basa nitrogen di untai pasangannya berikatan dengan membentuk ikatan hydrogen. Basa nitrogen berpasangan dengan pola yang spesifik: Adenin berpasangan dengan timin (A-T), dan guanin berpasangan dengan sitosin (G-C). Urutan basa nitrogen inilah yang membentuk informasi genetik dan digunakan untuk mensintesis protein yang fungsional bagi kehidupan suatu makhluk hidup.



Gambar 2.2. Struktur DNA

Terdapat beberapa istilah yang berkaitan dengan struktur DNA, yaitu gen, kromosom, dan genom. **Gen** merupakan segmen atau bagian tertentu dari DNA yang akan ditranskripsi menjadi mRNA (disebut juga DNA yang fungsional), sedangkan bagian DNA yang tidak ditranskripsi disebut dengan **non-coding DNA/Untranslated Region (UTR)**. **Kromosom** adalah struktur yang terbentuk dari DNA yang melilit pada protein histon dan berada di dalam inti sel. Misalnya, pada manusia terdapat 46 kromosom (23 pasang). **Genom** adalah keseluruhan materi genetik suatu organisme, baik gen maupun non-coding DNA. Untuk dapat membantu memahami istilah-istilah tersebut, bayangkan sebuah buku sebagai analogi yang sederhana. Basa nukleotida dalam DNA dianalogikan sebagai huruf-huruf, yang akan menyusun kalimat pada buku tersebut. Gen merupakan kalimat bermakna dalam buku tersebut. Kromosom merupakan bab dalam buku tersebut, terdiri dari beberapa gen, sedangkan genom merupakan keseluruhan isi buku.



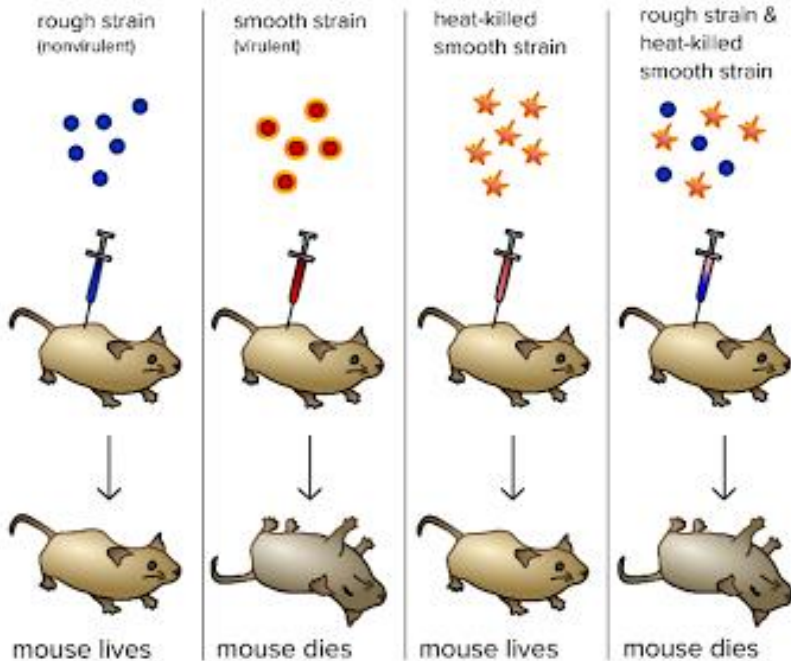
Gambar 2.3. Materi genetik dianalogikan sebagai sebuah buku kehidupan

(Sumber : <https://inacrutshell.com/2017/08/21/genetics-the-real-book-of-life/>)

Lokasi dan Fungsi DNA

Pada sel prokariot (misalnya bakteri), DNA berada di dalam sitoplasma, sedangkan untuk sel eukaryote (misalnya manusia),

DNA berada di dalam inti sel. Fungsi utama DNA adalah menyimpan informasi genetik dalam bentuk kode genetik yang diwariskan sebagai *blueprint* untuk sintesis RNA dan Protein, dimana kedua molekul ini esensial untuk menunjang kehidupan suatu makhluk hidup dan berperan dalam pewarisan sifat. Warna kulit, warna rambut, bentuk mata, merupakan contoh-contoh sifat yang diwariskan pada manusia. Salah satu penelitian yang membuktikan bahwa DNA bertanggung jawab membawa sifat tertentu dilakukan oleh Oswald T., et al. pada tahun 1944 pada bakteri *Streptococcus pneumoniae*. Penelitian ini dilakukan pada keempat kelompok tikus. Kelompok tikus 1 diinjeksikan dengan *S. pneumoniae* strain R yang tidak memiliki kemampuan menghasilkan kapsul polisakarida di sekitar selnya sehingga mudah dieliminasi oleh sistem imun tikus dan kelompok tikus 1 tetap hidup. Kelompok tikus 2 diinjeksikan dengan *S. pneumoniae* strain S yang lebih virulen karena memiliki kapsul polisakarida sehingga bisa menghindari sistem imun tikus, sehingga menyebabkan tikus sakit dan mati. Pada tikus kelompok 3, tikus diinjeksikan *S. pneumoniae* strain S yang dimatikan dengan panas (selnya lisis), dan tikus tetap hidup. Pada tikus kelompok 4, tikus diinjeksikan dengan campuran *S. pneumoniae* strain S yang dipanaskan (mati) dan *S. pneumoniae* strain R, menyebabkan tikus pada kelompok 4 ini sakit dan mati. Hal ini menunjukkan adanya transfer DNA dari sel *S. pneumoniae* strain S yang mati karena dipanaskan ke *S. pneumoniae* strain R yang hidup, menyebabkan *S. pneumoniae* strain R memiliki kemampuan virulensi yang sama, yaitu membuat kapsul polisakarida (sifat dari *S. pneumoniae* strain R berubah menjadi seperti *S. pneumoniae* strain S).



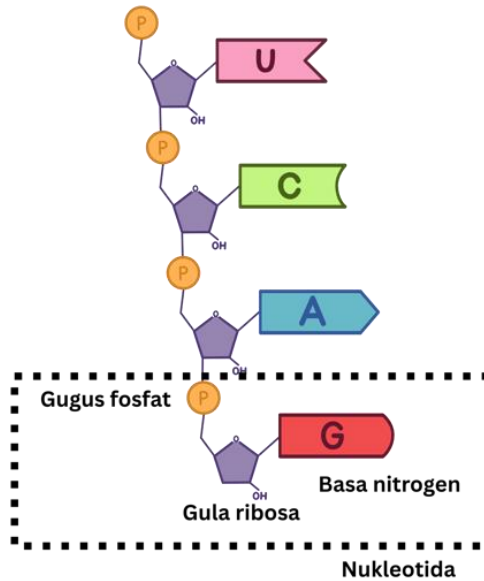
Gambar 2.4. Percobaan Griffith untuk membuktikan DNA sebagai pewarisan sifat

(Sumber :<https://www.pearson.com/channels/biology/learn/jason/dna-synthesis/the-griffith-experiment-Bio-1>)

2.2.2 Ribonucleic Acid (RNA)

Struktur RNA

RNA merupakan polimer untai tunggal yang terdiri dari monomernya yaitu nukleotida. Satu monomer dan monomer lainnya berikatan dengan ikatan fosfodiester. Berbeda dengan DNA, nukleotida pada RNA terdiri dari gugus fosfat, gula ribosa, dan satu dari basa nitrogen: Adenin (A), Guanin (G), Sitosin (C), dan Urasil (U) yang menggantikan timin (T). Biasanya lebih pendek dan reaktif dibandingkan DNA sehingga mudah mengalami degradasi oleh enzim ribonuclease dan bersifat sementara.



Gambar 2.5. Monomer dari RNA

Lokasi dan Fungsi RNA

RNA di dalam sel dapat berpindah secara dinamis, sehingga lokasinya dapat berada dalam inti sel maupun sitoplasma (pada eukariot). Selain itu, karena reaktif dan mudah terdegradasi, RNA tidak berada di sel dalam jangka waktu yang lama. RNA terbagi menjadi beberapa jenis dan memiliki fungsi yang berbeda-beda, yaitu:

1. mRNA (messenger RNA)

mRNA merupakan molekul RNA yang berperan sebagai molekul perantara antara DNA dan protein, menyimpan salinan informasi genetik yang ditranskripsi dari DNA. Urutan mRNA akan dikenali dan dibaca oleh ribosom untuk mensintesis suatu protein berdasarkan urutan kodon (1 kodon terdiri dari tiga urutan nukleotida yang berkaitan dengan suatu asam amino spesifik, misal AUG akan ditranslasikan dengan asam amino metionin).

2. tRNA (transfer RNA)

tRNA berfungsi membawa asam amino ke ribosom selama proses translasi (sintesis protein). Setiap tRNA memiliki urutan anticodon spesifik yang akan berpasangan dengan kodon pada mRNA. Misalnya, pada mRNA terdapat kodon “AUG”, maka tRNA yang mengenali urutan tersebut memiliki urutan “UAC” yaitu komplemennya (sehingga disebut anticodon). tRNA dengan anticodon UAC ini akan membawa asam amino metionin, sehingga urutan AUG pada mRNA akan ditranslasikan sebagai asam amino metionin (*Penjelasan proses lebih detail akan dijelaskan pada sub-bab 2.3.4 Translasi*)

3. rRNA (ribosomal RNA)

rRNA merupakan komponen structural dan katalitik dari ribosom yang memastikan proses translasi berlangsung.

4. snRNA (Small nuclear RNA) dan snoRNA (small nucleolar RNA)

RNA ini berperan dalam memprosesan mRNA pasca proses transkripsi, seperti membantu proses splicing intron pada eukaryote.

5. miRNA (microRNA) dan siRNA (small interfering RNA)

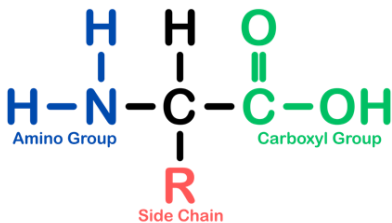
RNA jenis ini berperan dalam regulasi ekspresi gen pasca transkripsi, misal pada proses degradasi mRNA. Oleh karena aktivitasnya yang dapat menghambat transkripsi dan translasi dari suatu gen, RNA jenis ini menjadi kandidat dalam pengembangan obat berbasis RNA yang dapat menekan ekspresi gen penyebab penyakit, misalnya gen-gen penyebab kanker.

2.2.3 Protein

Struktur Protein

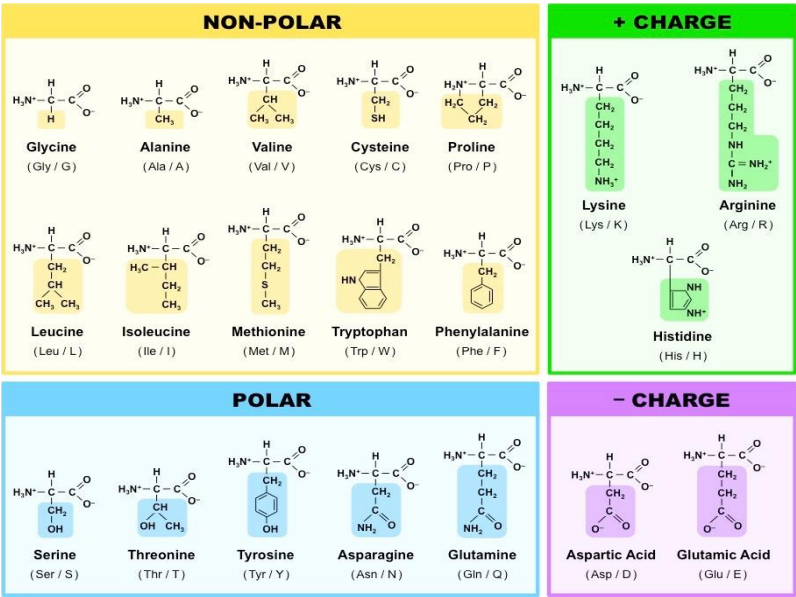
Protein merupakan polimer makromolekul yang terdiri dari rantai asam amino (monomernya) yang saling berikatan dan dihubungkan dengan ikatan peptida. Asam amino tersusun dari gugus amino ($-NH_2$), gugus karboksil ($-COOH$), atom hydrogen dan gugus R (rantai samping). Oleh karena struktur tersebut,

pembacaan orientasi/polaritas dari urutan asam amino suatu protein dimulai dari ujung N hingga ujung C.



Gambar 2.6. Asam amino sebagai monomer protein

Terdapat 20 jenis asam amino yang digunakan oleh suatu organisme untuk menyusun protein. Perbedaan antar jenis asam amino ini berdasarkan gugus R nya yang berbeda-beda pada tiap jenis asam amino. Sifat kimiawi dari rantai samping (R) ini—seperti polar, non-polar, bermuatan positif/negatif—akan memengaruhi sifat, struktur, dan fungsi protein secara keseluruhan.

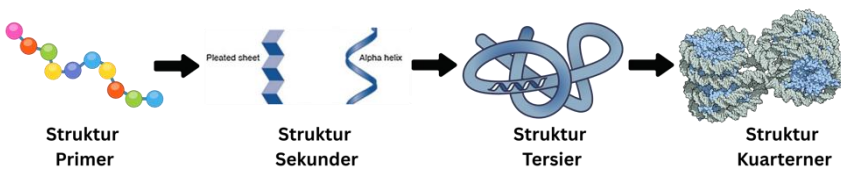


Gambar 2.7. Jenis-jenis asam amino dan sifatnya

(Sumber: <https://onlinesciencenotes.com/amino-acids-general-properties-and-classification/>)

Struktur protein terdiri dari 4 tingkatan, mulai paling sederhana hingga paling kompleks:

1. Struktur **primer**: Struktur ini merupakan urutan liner asam amino dalam rantai.
2. Struktur **sekunder**: Asam amino yang berdekatan dapat memiliki muatan dan polaritas yang berbeda sehingga memungkinkan membentuk pola lokal yaitu **α -heliks** dan **β -sheet**.
3. Struktur **tersier**: Struktur ini merupakan pelipatan tiga dimensi dari seluruh rantai polipeptida membentuk protein. Pelipatan ini ditentukan oleh interaksi rantai R dari asam-asam amino penyusun protein tersebut, termasuk ikatan hydrogen, ikatan hidrofobik, ikatan ionic, serta ada atau tidaknya ikatan disulfida (ikatan yang terjadi antar asam amino sistein). Suatu protein biasanya baru aktif (memiliki fungsi biologis spesifik) jika telah membentuk struktur tersiernya.
4. Struktur **kuartern**: Struktur ini merupakan gabungan dari beberapa subunit protein membentuk kompleks. Beberapa protein baru memberikan fungsi pada keadaan struktur ini, misalnya antibody atau hemoglobin (terdiri dari 4 subunit protein globin).



Gambar 2.8. Struktur protein

Lokasi dan Fungsi Protein

Protein memiliki peran yang penting dalam seluruh proses kehidupan suatu organisme. Berdasarkan fungsinya, protein dibagi menjadi 6 kategori, yaitu:

1. **Hormon**: Protein ini berfungsi untuk meregulasi proses biologi, misalnya **insulin** yang bertugas untuk menurunkan kadar gula dalam darah dengan menstimulasi masuknya

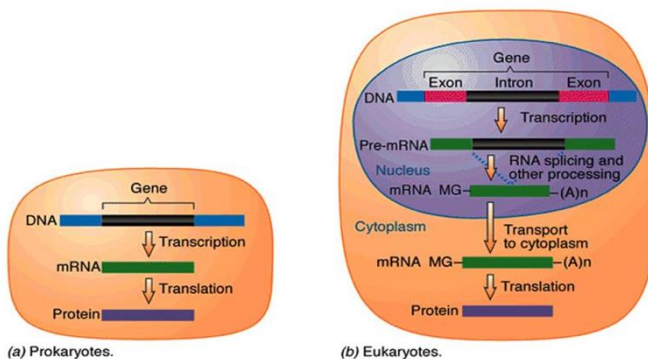
- gula ke dalam sel untuk diproses menjadi ATP (molekul energi).
2. **Protein untuk proteksi:** Protein kategori ini bertujuan untuk mempertahankan diri dari infeksi pathogen atau senyawa dari lingkungan yang berbahaya bagi tubuh. Contoh dari protein ini adalah **interleukin** yang merupakan bagian dari sistem imun.
 3. **Protein transport:** Protein ini bertugas untuk mendistribusi senyawa-senyawa yang esensial untuk kehidupan, misalnya **hemoglobin** yang bertugas untuk transport oksigen ke seluruh tubuh.
 4. **Protein untuk penyimpanan (Storage protein):** Protein ini bertugas menyimpan nutrient di dalam tubuh, contohnya protein **ferritin** yang bertugas untuk menyimpan cadangan zat besi dalam tubuh.
 5. **Enzim:** Protein ini berfungsi untuk mengkatalisis reaksi kimia di dalam tubuh, misalnya **lipase** yang bertugas untuk memecah lemak di dalam tubuh menjadi asam lemak dan gliserol.
 6. **Protein struktural:** Protein ini berfungsi untuk memberikan kekuatan dan struktur yang menopang tubuh, contohnya protein **osteocalcin** yang berperan dalam pembentukan dan mineralisasi tulang.

Dalam bioteknologi farmasi, protein biasanya adalah produk utama yang akan dikembangkan sebagai obat melalui teknik rekayasa genetika sehingga dapat diproduksi secara aman dan dalam skala yang besar. Contoh produk-produk bioteknologi farmasi protein adalah eritropoietin untuk anemia karena gagal ginjal, insulin rekombinan untuk diabetes, dan trastuzumab untuk kanker payudara. Pemahaman mendalam mengenai asam amino dan struktur protein menjadi dasar penting dalam merancang, mengekspresikan, dan memurnikan protein sebagai produk farmasi.

2.3 Dogma Sentral

Dogma sentral merupakan konsep dalam bidang biologi molekuler yang menjelaskan alur aliran informasi genetik dalam suatu sel, yaitu dari informasi genetik di DNA, ditranskripsi menjadi mRNA, kemudian informasi tersebut digunakan untuk mensintesis protein. Konsep ini pertama kali dikemukakan oleh Francis Crick pada tahun 1958 untuk memahami bagaimana suatu urutan gen dapat diekspresikan (melalui proses transkripsi dan translasi) menjadi protein yang memiliki fungsi biologis. Terdapat tiga proses utama dalam dogma sentral, yaitu **replikasi**, **transkripsi** dan **translasi**.

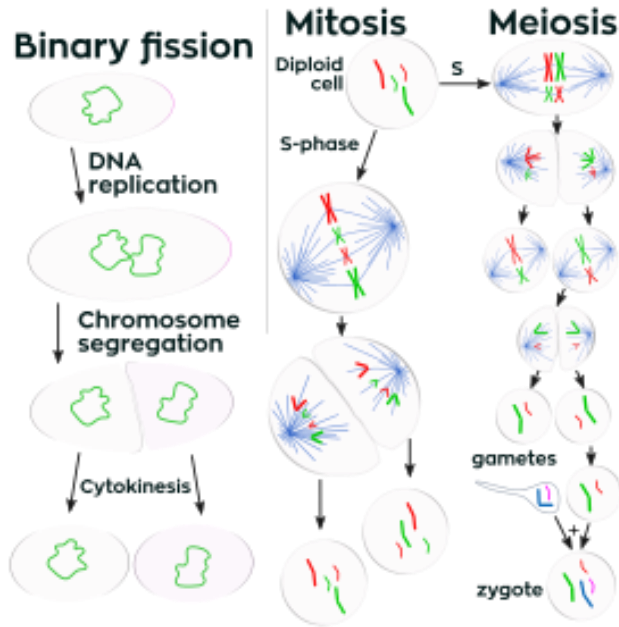
The “Central Dogma” in Prokaryotes and Eukaryotes



Gambar 2.9. Dogma Sentral

2.3.1 Replikasi

Replikasi merupakan proses penggandaan DNA (proses duplikasi DNA) yang terjadi secara *in vivo* pada periode pembelahan sel, yaitu pada proses *binary fission* (untuk prokariot) dan fase S pada mitosis maupun meiosis (untuk eukaryot). Hal ini bertujuan untuk memastikan anak sel yang dihasilkan memiliki materi genetik yang identik dengan sel induknya. Replikasi bersifat semi-konservatif, artinya DNA hasil proses replikasi ini terdiri dari satu untai DNA induk (parental strand), dan satu untai baru.

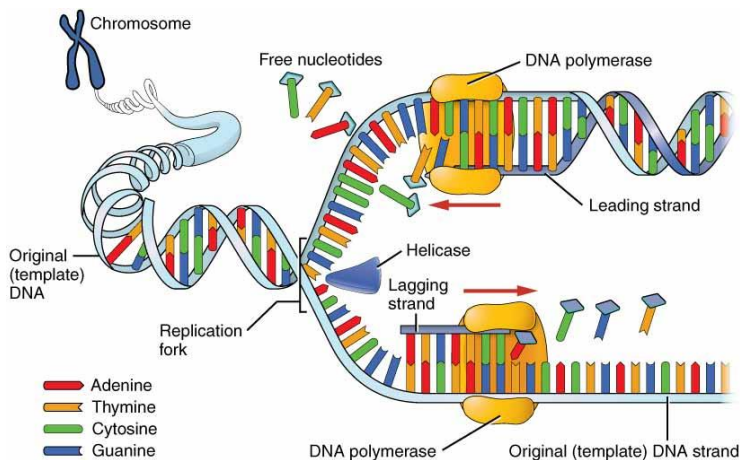


Gambar 2.10. Replikasi pada proses pembelahan sel
(Sumber : <https://biologynotesonline.com/daughter-cells/>)

Berikut adalah proses terjadinya replikasi secara umum (baik di prokariot maupun eukariot) bersamaan dengan enzim-enzim yang berperan dalam prosesnya:

1. Inisiasi

Proses replikasi diawali pada suatu urutan yang disebut *origins of replication* (ori). Enzim helikase akan menempel pada ori dan mulai membuka untai dengan cara memutus ikatan hidrogen antar basa nitrogen. Bagian untai DNA yang dibuka oleh helikase akan membentuk struktur seperti garpu yang disebut dengan replication fork. Selain helikase, protein yang berperan pada proses ini adalah *single stranded binding protein* (SSBP) yang menjaga agar untai yang terbuka tidak kembali menutup dan berpilin.



Gambar 2.11. Proses replikasi

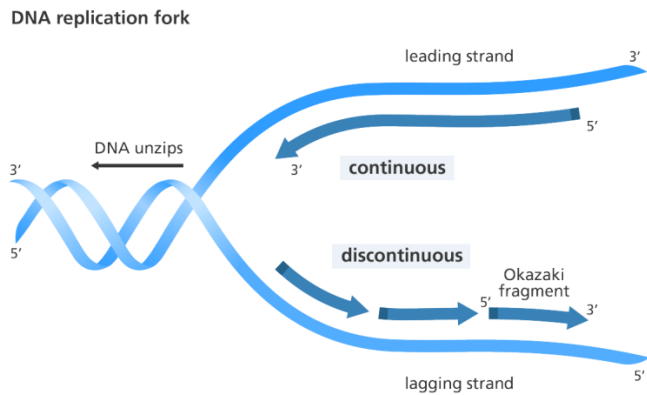
2. Priming

Pada proses ini, enzim **primase** berperan membentuk urutan RNA yang pendek sebagai **primer**, yaitu bagian awal yang akan diperpanjang oleh **DNA polimerase** untuk mensintesis untai baru. Proses ini terjadi karena pada proses sintesis untai DNA baru, DNA polimerase tidak bisa membuat untai baru dari awal/tidak ada untai awalan, dan hanya bisa menambahkan nukleotida ke ujung 3'-OH dari untai yang sudah ada (primer).

3. Elongasi

Pada proses ini, DNA polimerase mensintesis untai DNA baru dengan menambahkan nukleotida ke ujung 3' dari primer berdasarkan komplementer urutan DNA untai cetakannya. Misalnya jika urutan DNA sel parental/cetakannya adalah ATGCGTAGGTAC, maka untai baru yang dibuat adalah komplementernya yaitu TACGCATCCATG (Ingat bahwa A komplementer dengan T, dan G komplementer dengan C). Oleh karena DNA bersifat antiparalel, dan DNA polimerase hanya bekerja pada ujung 3' dari untai yang baru dalam mensintesis DNA, maka akan terdapat 2 jalur replikasi, yaitu:

- a. Jalur **leading strand**: Proses replikasi pada jalur ini searah dengan arah helikase membuka untai (pergerakan replication fork), sehingga untai DNA baru bisa disintesis secara kontinu (tidak terputus-putus)
- b. Jalur **lagging strand**: Proses replikasi pada jalur ini berkebalikan dengan arah replication fork sehingga proses tidak berlangsung kontinu menghasilkan untai DNA baru dalam bentuk fragmen-fragmen, bukan satu untai utuh seperti pada jalur **leading strand**. Fragmen-fragmen ini disebut dengan fragmen Okazaki.



4. Penggantian Primer dan Ligasi

Setelah proses elongasi selesai, RNA primer akan dipotong dan digantikan dengan DNA oleh DNA polimerase. Fragmen-fragmen DNA yang terpisah (termasuk fragmen Okazaki) kemudian disatukan oleh enzim DNA ligase sehingga membentuk untai DNA yang utuh. Proses ini disebut dengan ligasi.

5. Proofreading

Proses ini merupakan proses pemeriksaan dan pengoreksian oleh DNA polimerase jika terdapat kesalahan pemasangan nukleotida selama replikasi. Proses ini menjaga tidak terjadinya perubahan urutan DNA/mutasi di untai DNA yang baru.

Terdapat beberapa detail perbedaan antara proses replikasi di prokariot dan eukariot, yaitu:

- a. Lokasi terjadinya replikasi pada prokariot yaitu di sitoplasma karena prokaryot tidak memiliki membran inti, sedangkan pada eukariot, replikasi terjadi di inti sel.
- b. Terdapat banyak ori di satu kromosom pada eukariot, sehingga proses replikasi dapat terjadi di beberapa tempat secara bersamaan
- c. Pada eukariot, terdapat enzim **topoisomerase** yang berperan mengurangi ketegangan untai sehingga tidak terjadi supercoiling yang meningkatkan risiko putusya untai.

Pemahaman replikasi sangat penting karena menjadi dasar dari berbagai aplikasi dalam bioteknologi farmasi, seperti teknologi Polymerase Chain Reaction (metode untuk memperbanyak DNA secara in vitro), produksi vektor plasmid dalam sel inang, serta terapi gen.

2.3.2 Transkripsi

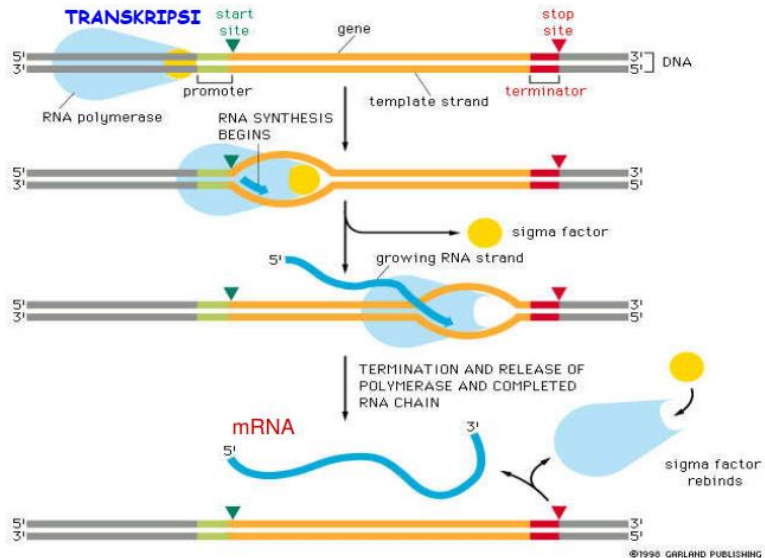
Transkripsi merupakan alih informasi dari DNA yang disalin menjadi mRNA (produk hasil transkripsi). Proses ini merupakan proses penting di dalam ekspresi gen, karena nantinya saat proses sintesis protein, ribosom akan menyusun rantai polipeptida berdasarkan urutan pada mRNA. Pada eukariot, proses ini memungkinkan DNA yang tersimpan pada inti sel, dapat diekspresikan menjadi protein yang fungsional di sitoplasma karena informasi urutan genetiknya dibawa oleh mRNA dari intisel ke sitoplasma. Berikut adalah proses terjadinya transkripsi :

1. Inisiasi

Proses inisiasi dimulai saat enzim **RNA polimerase** mengenali suatu urutan pada awal gen yang disebut promotor. RNA polimerase yang menempel akan membuka untai pada urutan promotor tersebut dan membentuk *bubble* transkripsi. RNA polimerase akan mulai membuat untai mRNA pada **situs inisiasi transkripsi**.

2. Elongasi

Pada proses ini, RNA polimerase akan membuat untai mRNA menggunakan salah satu untai DNA sebagai cetakan, disebut dengan **untai antisense**. Sintesis mRNA berlangsung dari arah 5' ke 3' dari untai mRNA yang dibuat. Hasil urutan mRNA akan sama dengan urutan dari DNA untai *sense* (komplementer dari antisense sebagai cetakan), hanya saja timin (T) pada urutan diganti dengan urasil (U). RNA polimerase dapat mensintesis untai baru tanpa awalan, sehingga tidak diperlukan primer dalam proses ini.



Gambar 2.12. Proses transkripsi pada prokariot
(Sumber : <https://www.gene-quantification.de/>)

Contoh :

5' – ATGCATAGCGATTTGACGCGGTA ACTA – 3' (Sense)

5' – AUGCAUAGCGAUUUGAC... -3' → (urutan mRNA)

3' – TACGTATCGCTAAACTGCGCCATTGAT – 5' (Antisense)

3. Terminasi

Pada proses ini, transkripsi berhenti ketika RNA polimerase mencapai terminator, suatu urutan DNA yang merupakan sinyal terminasi proses transkripsi, dan terlepas dari cetakan DNA. Pada prokariot, terminasi bergantung pada protein **rho**, sedangkan pada eukariota, mekanismenya lebih kompleks. mRNA hasil transkripsi pada prokariot tidak memerlukan proses lanjutan sehingga dapat langsung ditranslasi menghasilkan protein, sedangkan pada eukariot, terdapat proses tambahan sebelum mRNA dapat ditranslasi. Proses ini disebut dengan modifikasi pasca-transkripsi.

2.3.3 Pasca-Transkripsi

Modifikasi pasca-transkripsi merupakan proses yang terjadi pada eukariot setelah proses transkripsi selesai. RNA yang dihasilkan setelah transkripsi pada eukariot disebut dengan pre-mRNA. mRNA ini perlu dimodifikasi untuk menghilangkan bagian non-coding (intron) dan menjaga stabilitas selama proses pemindahan dari inti sel ke ribosom di sitoplasma. Berikut modifikasi yang dilakukan pada proses ini :

1. Splicing

Proses ini adalah pemotongan bagian non-coding disebut intron, dan penyambungan bagian coding region/kodon, disebut ekson. Proses ini dilakukan oleh kompleks spliceosome yang terdiri dari snRNA dan beberapa protein (U1, U2, U4, U5, dan U6).

2. Penambahan capping pada ujung 5'

Pada proses ini, gugus metilguanosin ditambahkan pada ujung 5' dari mRNA. Proses ini bertujuan untuk pengenalan oleh ribosom dan melindungi mRNA dari degradasi enzim saat berpindah dari inti sel ke sitoplasmia.

3. Polyadenilasi (penambahan poly adenin) pada ujung 3'

Pada proses ini, pada ekor 3' dari mRNA ditambahkan poly-adenin (-AAAAs) untuk meningkatkan stabilitas mRNA.

Pemahaman terhadap proses transkripsi bermanfaat dalam pengembangan obat berbasis bioteknologi farmasi, seperti pengembangan vaksin mRNA, overproduksi protein terapeutik, serta penggunaan RNA sebagai agen intervensi suatu penyakit.

2.3.4 Translasi

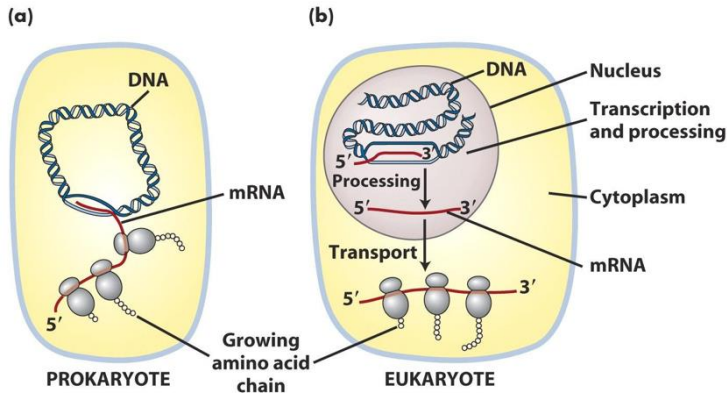
Translasi merupakan proses penyusunan rantai polipeptida untuk membuat protein berdasarkan urutan nukleotida pada mRNA, atau kata lain proses penerjemahan urutan mRNA menjadi urutan asam amino penyusun protein. Pada prokariot, proses ini terjadi pada ribosom 70S (Subunit 50S + Subunit 30S), sedangkan pada eukariot, terjadi pada ribosom 80S (Subunit 60S + Subunit 40S). Berikut adalah proses translasi :

1. Inisiasi

Pada proses ini small ribosomal unit dan faktor inisiasi mengenali dan berikatan dengan ujung 5' mRNA. tRNA inisiator (dengan urutan antikodon UAC) pun membawa asam amino metionin akan mengenali urutan mRNA dengan urutan AUG (kodon start). Setelah pengikatan komponen diatas, subunit ribosomal besar bergabung dan membentuk kompleks lengkap. Kompleks ini memiliki 3 situs, situs A (Situs Aminoacyl), situs P (Situs Peptidyl), dan situs E (Situs Exit).

2. Elongasi

Pada proses ini, kompleks ribosom bergerak sepanjang mRNA dari arah 5' ke 3', membaca kodon satu persatu. Setiap kodon dibaca, tRNA baru akan datang membawa asam amino yang sesuai dengan urutan kodon ke ribosom melalui situs A. Asam amino yang dibawa kemudian digabungkan dengan asam amino yang lain pada situs P oleh enzim peptidil transferase yang ada di ribosom, kemudian tRNA kosong (tidak lagi membawa asam amino) keluar melalui situs E. Proses terus berlangsung sehingga asam amino dirangkai menjadi rantai polipeptida lengkap sesuai urutan mRNA.

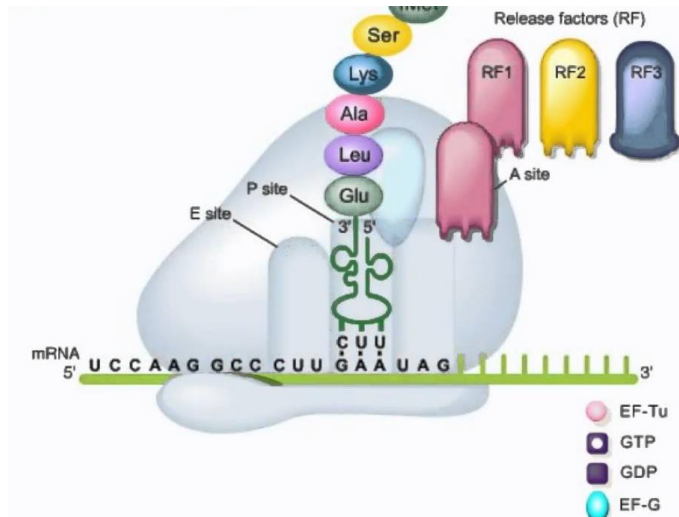


Gambar 2.13. Proses translasi

(Sumber : <https://www.mcqbiology.com/2023/11/protein-synthesis-transcription.html>)

3. Terminasi

Pada proses ini, ribosom mencapai kodon stop (dapat berupa urutan UAA, UAG, atau UGA), dan protein berupa release factor masuk ke ribosom, menguraikan kompleks ribosom sehingga mRNA dan rantai polipeptida pun terlepas. Proses translasi pun selesai. Pada tahap ini, rantai polipeptida belum menjadi protein yang fungsional karena perlu dilakukan pelipatan ataupun modifikasi agar menjadi protein fungsional dan stabil.



Gambar 2.14. Terminasi proses translasi pada prokariot
(Sumber :

<https://lmsspada.kemdikbud.go.id/course/view.php?id=3262&lang=en>)

Berikut adalah contoh bagaimana urutan kodon pada mRNA matang ditranslasikan menjadi asam amino:

Urutan mRNA (coding sequence) :

5' - AUG GAU AGC GAU UUG ACC CGG UAA CUA... -3'

AUG = kodon start

UAA = kodon stop

Menghasilkan urutan asam amino :

Met-His-Ser-Asp-Leu-Thr-Asg

Kodon ditranslasikan menjadi asam amino menggunakan informasi tabel berikut :

		Second position					
		U	C	A	G		
First position (5'-end)	U	UUU <i>phe</i> UUC	UCU UCC <i>ser</i> UCA	UAU <i>tyr</i> UAC	UGU <i>cys</i> UGC	U	C
	C	UUA UUG	UCA UCG	UAA <i>Stop</i> UAG <i>Stop</i>	UGA <i>Stop</i> UGG <i>trp</i>	A	G
	A	CUU <i>leu</i> CUC CUA CUG	CCU CCC <i>pro</i> CCA CCG	CAU <i>his</i> CAC CAA <i>gln</i> CAG	CGU CGC CGA CGG	U	C
	G	AUU AUC <i>ile</i> AUA AUG <i>met</i>	ACU ACC <i>thr</i> ACA ACG	AAU <i>asn</i> AAC AAA <i>lys</i> AAG	AGU <i>ser</i> AGC AGA AGG	U	C
		GUU GUC GUA GUG	GCU GCC <i>ala</i> GCA GCG	GAU <i>asp</i> GAC GAA <i>glu</i> GAG	GGU GGC GGA GGG	U	C
						A	G

AUG Initiation UAA Termination UGA Termination

Gambar 2.15. Jenis asam amino berdasarkan urutan kodonnya pada mRNA
(Sumber : <https://quizlet.com/>)

2.3.5 Modifikasi Pasca-Translasi (MPT)

Setelah proses translasi dan pelipatan selesai, beberapa jenis protein perlu dimodifikasi pasca-translasi agar menjadi fungsional atau memiliki aktivitas biologis, dan lebih stabil. Berikut beberapa jenis modifikasi pasca-translasi dan fungsinya :

Jenis MPT	Deskripsi	Fungsi
Glikosilasi	Penambahan rantai gula pada residu asam amino (biasanya asparagin atau serin/treonin).	Membantu stabilitas protein, penting untuk antibodi monoklonal.
Fosforilasi	Penambahan gugus fosfat pada serin, treonin, atau tirosin.	Mengatur aktivitas enzim dan sinyal seluler.

Jenis MPT	Deskripsi	Fungsi
Asetilasi	Penambahan gugus asetil, biasanya pada ujung N-terminal atau lisin.	Mengatur ekspresi gen melalui modifikasi histon.
Ubiquitinasi	Penambahan protein ubiquitin sebagai sinyal degradasi protein.	Terlibat dalam pengaturan umur protein dan apoptosis.
Pembentukan jembatan disulfida	Ikatan kovalen antara dua residu sistein yang menstabilkan struktur tiga dimensi protein.	Penting dalam struktur protein terapeutik (misalnya insulin).
Kliping proteolitik	Pemotongan sebagian rantai polipeptida untuk mengaktifkan protein.	Aktivasi insulin dari preproinsulin; aktivasi enzim protease.

Dalam bioteknologi farmasi, pemahaman dan rekayasa proses MPT menjadi kunci dalam menghasilkan **protein terapeutik yang aktif secara biologis**. Modifikasi pasca-translasi adalah penghubung krusial antara kode genetik dan protein yang fungsional. Oleh karena itu, teknik rekayasa bioteknologi tidak hanya mencakup optimalisasi ekspresi gen, tetapi juga pengendalian dan optimalisasi MPT untuk menghasilkan produk farmasi yang aman, stabil, dan efektif. Misalnya, jika kita sebagai peneliti ingin memproduksi protein rekombinan yang secara alamiahnya perlu mengalami modifikasi pasca-translasi untuk dapat aktif, maka ini akan mempengaruhi pemilihan sel inang untuk membuat protein rekombinan. Contoh, *E. coli* tidak memiliki kemampuan untuk melakukan glikosilasi, sehingga jika kandidat protein rekombinannya perlu diglikosilasi, *E. coli* tidak dapat dipilih sebagai sel inang. Contoh protein yang harus dimodifikasi untuk dapat fungsional adalah antibody monoclonal, dan vaksin rekombinan.

2.3.6 Sistem Regulasi Ekspresi Gen

Regulasi ekspresi gen merupakan mekanisme kompleks untuk mengontrol kapan, dimana, dan seberapa banyak suatu gen perlu diekspresikan menjadi protein. Berdasarkan regulasinya, gen dapat dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu *housekeeping gene* dan *regulated gene*. *Houskeeping gene*, disebut juga gen konstitutif, merupakan gen yang terus menerus diekspresikan untuk menjaga sel tetap hidup. Contoh gen ini adalah gen pengkode tubulin, dimana hasil proteinnya berperan dalam mempertahankan struktur sel. *Regulated gene* merupakan gen-gen yang diekspresikan pada kondisi tertentu saja, sehingga perlu diregulasi (ekspresi protein dapat dimulai, ditingkatkan, diturunkan, bahkan diberhentikan). Hal ini agar organisme dapat efektif dan efisien secara energi dalam merespon lingkungan, kebutuhan, ataupun siklus hidup. Contoh gen yang termasuk jenis ini adalah gen pengkode insulin. Untuk dapat diregulasi, suatu organisme memiliki mekanisme regulasi ekspresi gen yang dapat terjadi di berbagai tahapan :

Tingkat Regulasi	Penjelasan	Contoh
Transkripsi	Kontrol terhadap inisiasi transkripsi DNA menjadi mRNA	Aktivator dan represor bekerja pada promoter/operator
Pasca-transkripsi	Pemrosesan mRNA: splicing, editing, stabilitas mRNA	Intron splicing, RNA editing
Translasi	Pengaturan efisiensi translasi mRNA menjadi protein	Aktivasi atau penghambatan ribosom
Pasca-translasi	Aktivasi protein melalui modifikasi atau pemotongan	Aktivasi enzim melalui fosforilasi

Regulasi Ekspresi pada Eukariot

Pada sel eukariotik, regulasi ekspresi bersifat kompleks karena struktur DNA yang panjang dan dipadatkan dalam histon dan kebutuhan diferensiasi sel. Secara umum, mekanisme utama regulasi ekspresi pada eukariot yaitu:

1. Epigenetik
Epigenetik merupakan modifikasi DNA atau histon (misalnya dengan proses penambahan gugus metil atau metilasi) sehingga memengaruhi tingkat ekspresi gen.
2. Enhancer dan silencer
Enhancer atau silencer dapat berupa urutan DNA atau protein yang berinteraksi dengan faktor transkripsi untuk meningkatkan ekspresi gen (*enhancer*) atau untuk menurunkan ekspresi gen (*silencer*).
3. MicroRNA (miRNA)
miRNA merupakan molekul RNA yang dapat menghambat terjadi translasi dengan cara membentuk kompleks dengan protein tertentu yang dapat mendegradasi mRNA.

Regulasi Ekspresi pada Prokariot

Pada prokariot, proses regulasi gen utamanya terjadi pada tahap transkripsi. Salah satu sistem regulasi yang paling terkenal yaitu sistem Lac Operon, yang merupakan sistem regulasi gen untuk metabolisme laktosa pada *E. coli*. Pada sistem ini, terdapat tiga gen yang diregulasi yaitu gen *lacZ*, gen *lacY*, dan gen *lacA*. Gen ini diaktifkan ekspresinya jika *E. coli* memerlukan proses metabolisme laktosa sebagai sumber energi, misalnya pada kondisi jumlah glukosa, sebagai sumber energi utamanya, berkurang atau bahkan habis.

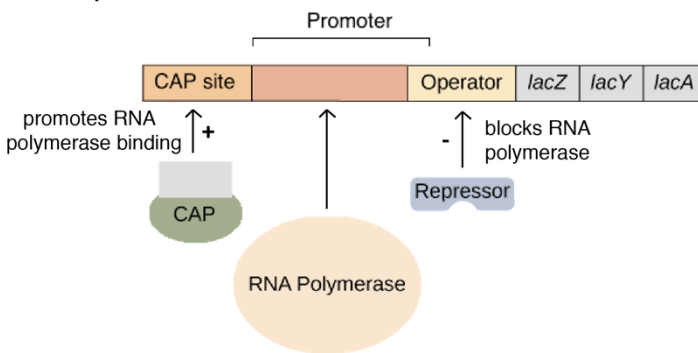
1. *lacZ* merupakan gen yang mengkode enzim **β -galactosidase**, enzim yang bertanggung jawab untuk memecah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa, sehingga hasil pemecahannya dapat digunakan sebagai sumber energi oleh *E. coli*.
2. *lacY* merupakan gen yang mengkode protein membran, disebut lactose permease. Protein ini berperan sebagai transmembran di permukaan sel sebagai pompa yang

mengimport lebih banyak laktosa dari lingkungan ke dalam sel.

3. *lacA* merupakan gen yang mengkode enzim transasetilase yang berperan membantu **β -galactosidase** memecah laktosa.

Berikut komponen-komponen yang berperan dalam sistem regulasi ekspresi Lac Operon :

The *lac* operon:



Gambar 2.16. Komponen Lac Operon

(Sumber: <https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-regulation/gene-regulation-in-bacteria/a/the-lac-operon>)

1. Operator
Operator merupakan urutan DNA yang terletak antara promotor dan urutan coding region (gen *lac*)
2. Represor
Represor merupakan protein yang dapat berikatan pada operator pada saat ketersediaan glukosa di sel *E. coli* terpenuhi sehingga memblock RNA polimerase.
3. Situs Aktivator
Situs aktivator/Cap site merupakan urutan DNA yang berada sebelum promotor.
4. Aktivator
Aktivator merupakan protein (protein Cap) yang dapat menempel pada situs Cap untuk mempermudah pengikatan

antara RNA polimerase dengan promotor, sehingga meningkatkan ekspresi gen *lac*.

5. Inducer

Inducer merupakan molekul yang berikatan dengan represor sehingga represor terlepas dari operator, mengakibatkan proses ekspresi gen dapat dimulai. Pada sistem ini, molekul inducernya adalah laktosa.

Sistem regulasi Lac Operon bekerja untuk mengaktifkan dan menon-aktifkan ekspresi gen *lac* berdasarkan kondisi yang berbeda yaitu ada atau tidaknya glukosa dan laktosa dalam sel *E. coli*.

1. Glukosa tersedia dan laktosa tidak tersedia

Pada kondisi ini, laktosa sebagai inducer tidak tersedia, sehingga represor dalam konformasi yang berikatan dengan operator. Oleh karena represor berikatan dengan operator, RNA polimerase akan terhalang dan proses ekspresi *lac* tidak terjadi sehingga protein-protein untuk metabolisme laktosa tidak disintesis.

2. Glukosa dan laktosa tersedia

Pada kondisi ini, terdapat laktosa sehingga dapat berperan sebagai inducer. Laktosa akan berikatan dengan represor sehingga represor terlepas dari operator dan tidak lagi menghalangi RNA polimerase lagi. Oleh karena ketersediaan glukosa masih ada, protein Cap tidak berikatan dengan situs Cap, menyebabkan hasil ekspresi tidak terlalu banyak (keberadaan glukosa menandakan proses metabolisme laktosa tidak urgen)

3. Glukosa dan laktosa tidak tersedia

Pada kondisi ini, glukosa tidak lagi tersedia menyebabkan protein Cap berikatan dengan Cap site untuk mempromosikan ekspresi gen, namun karena laktosa sebagai inducer juga tidak ada, maka represor tetap terikat pada operator. Hal ini menyebabkan RNA polimerase tetap terhalang dan proses ekspresi gen *lac* tidak terjadi.

4. Glukosa tidak tersedia namun laktosa tersedia

Pada kondisi ini, glukosa tidak lagi tersedia sehingga Cap berikatan dengan Cap site, secara bersamaan laktosa tersedia dalam sel sehingga dapat menjadi inducer. Laktosa berikatan dengan represor, sehingga ia terlepas dari operator dan tidak menghalangi RNA polimerase. Kondisi ini meningkatkan proses ekspresi gen *lac*, meningkatkan hasil produk proteinnya dalam jumlah yang banyak (menunjukkan kebutuhan metabolisme laktosa yang tinggi, dan tersedianya laktosa sebagai sumber energi).

Pada bidang bioteknologi farmasi, sistem ini banyak digunakan dan dimodifikasi untuk meningkatkan produksi protein rekombinan pada sel inang *E. coli*, sebagai sel inang yang paling banyak digunakan dalam memproduksi protein terapeutik rekombinan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). Garland Science.
- Brown, T. A. (2016). *Gene Cloning and DNA Analysis: An Introduction* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Brock, T. D., Madigan, M. T., Martinko, J. M., & Parker, J. (2003). *Biology of Microorganisms* (10th ed.). Pearson Education.
- Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2013). *The Cell: A Molecular Approach* (6th ed.). Sinauer Associates.
- Glick, B. R., & Pasternak, J. J. (2010). *Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA* (4th ed.). ASM Press.
- Hellmuth, M. (2016). *Basic Biology for Bioinformatics Lecture Notes*. University of Greifswald. Retrieved from <https://math-inf.uni-greifswald.de/storages/uni-greifswald/fakultaet/mnf/mathinf/hellmuth/Teaching/BioinfSS16/l1-basicBio.pdf>
- Karp, G. (2013). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments* (7th ed.). John Wiley & Sons.
- Khan Academy. (n.d.). *The lac operon*. Retrieved May 4, 2025, from <https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-regulation/gene-regulation-in-bacteria/a/the-lac-operon>
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., & Amon, A. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed.). W. H. Freeman and Company.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). W. H. Freeman and Company.
- Online Science Notes. (n.d.). *Amino acids: General properties and classification*. Retrieved May 4, 2025, from <https://onlinesciencenotes.com/amino-acids-general-properties-and-classification/>
- Sambrook, J., & Russell, D. W. (2001). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press.

ScienceDirect. (n.d.). *Transcription Termination*. Retrieved May 4, 2025, from <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/transcription-termination>

Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., & Losick, R. (2014). *Molecular Biology of the Gene* (7th ed.). Pearson Education.

BAB 3

PRODUKSI OBAT BERBASIS BIOTEKNOLOGI

3.1 Definisi Obat Biologi

Definisi obat menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia. Obat dikelompokkan menjadi dua jenis berdasarkan cara pembuatannya yaitu molekul kecil (*small molecule*) dan obat biologi atau biologik (*biologic*) atau biofarmasetikal (*biopharmaceutical*). Molekul kecil adalah obat yang dibuat melalui sintesis kimia sedangkan obat biologi adalah obat yang berasal dari makhluk hidup seperti sel bakteri, tanaman maupun hewan. Sel-sel tersebut berfungsi sebagai sumber obat, bahan obat atau sebagai inang (*host*) untuk produksi obat biologi. Obat biologi dapat berupa DNA, RNA, protein, karbohidrat, sel atau jaringan untuk transplantasi atau kompleks molekul (gabungan dari molekul-molekul tersebut) (Makurvet FD, 2021). Berdasarkan cara produksinya, obat biologi dibagi dua yaitu obat biologi nonrekombinan dan rekombinan. Obat biologi nonrekombinan adalah obat biologi yang diperoleh langsung dari sumbernya. Contoh obat biologi nonrekombinan adalah insulin yang diekstraksi langsung dari pankreas babi atau sapi. Obat biologi rekombinan adalah obat biologi yang diproduksi melalui teknik rekayasa genetika (kloning), misalnya insulin rekombinan adalah insulin yang diproduksi di dalam sel bakteri atau ragi. Insulin rekombinan diproduksi dengan cara menyisipkan gen penyandi insulin manusia ke dalam DNA vektor dan memasukkannya ke dalam sel bakteri atau sel inang lainnya untuk produksi insulin.

3.2 Karakteristik Obat Biologi

Obat biologi memiliki ukuran lebih besar dengan struktur yang lebih kompleks dibandingkan molekul kecil. Sebagai contoh adalah aspirin yang merupakan molekul kecil tersusun oleh sekitar 21 atom sedangkan obat biologi seperti hormon pertumbuhan dan antibodi monoklonal masing-masing tersusun oleh sekitar 3000 dan 25000 atom. Obat biologi didesain untuk berinteraksi dengan molekul target yang ada pada permukaan sel atau didalam sel (intrasel) dengan sangat spesifik. Interaksi yang spesifik memungkinkan obat biologi bekerja lebih efektif, diperlukan dosis yang lebih kecil untuk mencapai efek terapi yang diharapkan, meminimalkan efek samping serta mengurangi kemungkinan terjadinya resistensi obat. Obat biologi yang dihasilkan dengan metode bioteknologi sebagian besar meniru molekul endogen di dalam tubuh, sebagai contoh adalah insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas, eritropoietin oleh sel hati dan ginjal, interferon oleh sel limfosit dll. Kemiripan ini memperkecil kemungkinan interaksi obat biologi dengan obat lain yang dikonsumsi pasien karena obat dimetabolisme dengan mekanisme yang sama seperti molekul endogen sehingga lebih aman. Pendekatan bioteknologi sangat memungkinkan memungkinkan produksi obat biologi dalam skala besar, selain itu obat biologi dapat dikembangkan lebih personal berdasarkan kondisi pasien (*personalized medicine*). Namun demikian obat biologi juga memiliki beberapa kekurangan yaitu tidak stabil, lebih rentan terhadap pengaruh lingkungan seperti suhu sehingga diperlukan metode khusus dalam penyimpanan seperti disimpan pada suhu dingin. Sebagian besar obat biologi diberikan melalui rute injeksi (suntikan) dan infus intravena (IV), rute ini dapat menyebabkan reaksi pada tempat sekitar injeksi seperti nyeri, pembengkakan, dan ruam. Beberapa individu dapat mengalami demam atau merasa mual setelah pemberian obat. Obat biologi hanya dapat diproduksi di dalam sel hidup dengan proses produksi yang jauh lebih rumit dan sensitif terhadap perubahan-perubahan kecil sehingga setiap tahapan produksi harus terkontrol dengan baik untuk menjamin produk yang konsisten. Selain itu waktu yang

diperlukan lebih lama dan biaya yang lebih tinggi agar obat biologi sampai di pasar (perdagangan). Strategi untuk menurunkan mahalnya obat biologi adalah dengan membuat versi ‘generik’ dari obat biologi yang dikenal dengan produk biosimilar. Definisi biosimilar adalah obat biologi yang dapat diproduksi setelah masa paten obat inovator (obat biologi yang pertama kali diproduksi) habis. Perbedaan obat biologi dan molekul kecil dapat dilihat pada tabel 3.11

Tabel 3.1. Perbedaan obat biologi dan obat kimia (disarikan dari beberapa sumber)

Karakteristik	Obat biologi (<i>biologic</i>)	Molekul kecil (<i>small molecule</i>)
Spesifisitas	sangat spesifik	bervariasi
Bobot molekul	tinggi	rendah
Struktur	kompleks	sederhana
Sumber	makhuk hidup	bahan kimia
Proses pembuatan	rekayasa genetika	reaksi kimia
Stabilitas	sensitif	stabil
Efek samping	kecil (lebih aman)	besar (bervariasi)
Rute pemberian	umumnya injeksi	bervariasi (oral, injeksi, topikal, inhalasi)
Harga	relatif mahal	murah
Contoh	aspirin	insulin

3.3 Contoh-Contoh Obat Biologi

The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), menyatakan bahwa pada tahun 2008 ada sekitar 633 obat biologi yang digunakan untuk mengobati penyakit infeksi maupun noninfeksi seperti kanker, asma, anemia, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, Parkinson, Alzheimer, infeksi virus, bakteri dll. Beberapa contoh obat biologi adalah antibiotik (penisilin, sefalosporin, kloramfenikol), faktor pembekuan darah (FVIII, F IX, FX), sitokin (interleukin, interferon), hormon (insulin, somatrofin), faktor pertumbuhan (eritropoietin), enzim (dornase alfa, alteplase, streptokinase,

superoksida dismutase), vaksin, antibodi monoklonal dll (Almeida H *et al*, 2011).

3.3.1 Antibiotik

Kata antibiotik diperkenalkan oleh Selman Waksman tahun 1942. Antibiotik adalah substansi yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lain (Clardy J *et al*, 2009). Berdasarkan cara produksinya antibiotik dibedakan menjadi 3 yaitu alami, semi sintetik dan sintetik (Leisner JJ, 2020). Antibiotik alami dihasilkan secara alami oleh mikroorganisme seperti bakteri dan jamur. Antibiotik semi sintetik dihasilkan melalui modifikasi kimia dari antibiotik alami. Antibiotik sintetik diproduksi di laboratorium melalui beberapa reaksi kimia. Berdasarkan spektrum kerjanya terdapat dua jenis antibiotik yaitu antibiotik spektrum sempit yang hanya menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri jenis tertentu dan antibiotik spektrum luas yang dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh beberapa jenis bakteri. Mekanisme kerja antibiotik terbagi menjadi beberapa kelompok yaitu (1) menghambat sintesis dinding sel, (2) mengganggu integritas membran sel, (3) menghambat sintesis asam nukleat dan protein serta (4) mengganggu proses metabolisme sel (Uluseker C *et al*, 2021). Beberapa mikroorganisme penghasil antibiotik disajikan pada tabel 3.2.

Tabel 3.2. Antibiotik dan mikroorganisme penghasilnya

Antibiotik	Mikroorganisme
Penisilin	<i>Penicillium notatum</i>
Sefalosporin	<i>Streptomyces</i>
Kloramfenikol	<i>Streptomyces venezuele</i>
Streptomisin	<i>Streptomyces griseus</i>
Sikloserin	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
Klindamisin	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Vankomisin	<i>Streptomyces orientalis (Nocardia orientalis)</i>
Teikoplanin	<i>Actinomoplanes teichomyceticus</i>
Mupirosin	<i>Pseudomonas fluoresces</i>

3.3.2 Faktor Pembekuan Darah

Hemofilia adalah penyakit genetik yang menyebabkan darah sulit membeku. Gen penyandi faktor pembekuan darah mengalami mutasi sehingga pasien tidak mampu memproduksi faktor pembekuan darah dalam jumlah cukup. Berdasarkan jenis gen yang termutasi terdapat dua jenis hemofilia yaitu hemofilia A yang terjadi karena mutasi pada gen penyandi faktor VIII (atau antihemofili faktor A) dan hemofilia B karena mutasi pada gen penyandi faktor IX (atau antihemofili faktor B). Pasien hemofilia diobati dengan faktor pembekuan darah yang telah banyak diproduksi melalui proses bioteknologi. Faktor VIII dan IX rekombinan yang masing-masing tersusun atas 1438 dan 415 asam amino dapat diproduksi pada sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO). Scottish laboratory pada tahun 1997 berhasil melakukan kloning gen pembekuan darah pada domba sehingga air susu yang diproduksi mengandung faktor pembekuan darah. Tahun 2009, *Food Drug Administration* (FDA) mengizinkan penggunaan protein antikoagulan dan antiinflamasi rekombinan Atryn® yang diproduksi pada kambing. Atryn® digunakan untuk mencegah tromboemboli perioperatif dan peripartum pada pasien yang mengalami defisiensi antithrombin (Almeida H *et al*, 2011).

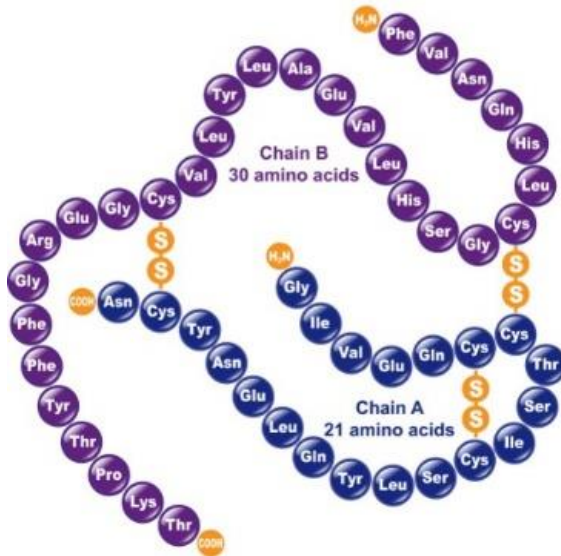
3.3.3 Sitokin

Sitokin adalah molekul kecil yang berperan mengaktivasi sel-sel sistem imun seperti limfosit dan makrofag, mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel sistem imun, pembawa pesan kimia dalam sistem imun, mempengaruhi respon peradangan, kekebalan tubuh dan perbaikan jaringan serta berperan dalam pensinyalan sel. Salah satu contoh sitokin adalah interferon (INF) yaitu obat biologi yang digunakan untuk melawan virus serta mengontrol proliferasi sel. INF terdiri atas tiga jenis yaitu alfa (α), beta (β) dan gamma (γ). INF alfa digunakan untuk pengobatan pasien Kaposi's sarcoma, hepatitis B, hepatitis C dan kanker sel ginjal; INF beta untuk pasien sklerosis dan INF gamma untuk pasien granulomatous kronis. Contoh INF alfa rekombinan yang telah ada di perdagangan: Intron-A®, Roferon-A®; INF beta rekombinan:

Avonex[®], Rebif[®] dan Betaseron[®]; serta INF gamma: Actimmune[®] (Mahmoud K, 2007).

3.3.4 Hormon

Contoh obat biologi yang berupa hormon adalah insulin dan hormon pertumbuhan. Salah satu obat biologi yang banyak diproduksi dengan metode bioteknologi adalah insulin yaitu molekul kecil (hormon) yang berperan penting dalam mengatur metabolisme karbohidrat dan lemak dalam tubuh. Insulin digunakan untuk pengobatan pasien diabetes mellitus (DM). Insulin ditemukan oleh Fredrick Banting, Charles Best, J.J.R. Macleod dan James Collip pada tahun 1921. Insulin manusia terdiri atas 51 asam amino dengan berat molekul 5808 dalton (Da). Insulin dihasilkan oleh sel beta pankreas dengan gen penyandi insulin (gen INS) terdapat di kromosom 11. Gen INS ditranskripsi menjadi *messenger* RNA (mRNA) insulin di dalam inti sel atau nukleus, selanjutnya melalui pori-pori inti sel mRNA keluar menuju sitoplasma. mRNA berikatan dengan ribosom yang menempel pada retikulum endoplasma (retikulum endoplasma kasar/REK). mRNA ditranslasi menjadi preproinsulin dengan 24 residu asam amino sebagai sinyal peptida yang berfungsi mengarahkan preproinsulin menuju lumen RE. Sinyal peptida dipotong di dalam lumen RE menghasilkan proinsulin yang selanjutnya proinsulin mengalami modifikasi lebih lanjut di badan golgi menjadi insulin aktif oleh enzim endopeptidase seluler yang disebut konvertase prohormon (*prohormone convertases*/PC1 dan PC2) serta oleh enzim eksoprotease karboksipeptidase E. Insulin matang yang terbentuk terdiri dari dua rantai yaitu rantai A dan B yang masing-masing tersusun atas 21 dan 30 asam amino. Rantai A dan B dihubungkan oleh dua ikatan disulfida dan satu ikatan disulfida intrarantai pada rantai A (Baeshen NA *et al*, 2014). Struktur insulin manusia dapat dilihat pada Gambar 3.1



Gambar 3.1. Struktur insulin manusia

(Sumber: <https://interactivebiology.com/6711/the-basics-of-protein-structure-and-function/>)

Angka kejadian DM terus bertambah, diperkirakan jumlah penderita DM di seluruh dunia akan meningkat hingga mencapai 300 juta jiwa pada tahun 2025. (Wild *et al*, 2004). Sejak awal tahun 1920-an, pasien DM diobati dengan insulin yang dimurnikan dari pankreas sapi (*bovine*) atau babi (*porcine*). Penggunaan insulin dari hewan memiliki beberapa kekurangan diantaranya adalah (1) susunan asam amino insulin babi dan sapi berbeda dengan insulin manusia sehingga dapat menyebabkan alergi pada beberapa individu. Satu asam amino insulin babi berbeda dengan insulin manusia yaitu pada rantai B asam amino ke-30 (B30) dan tiga asam amino insulin sapi berbeda dengan insulin manusia yaitu rantai A asam amino ke-8 (A8), rantai A asam amino ke-10 (A10) serta rantai B asam amino ke-30 (B30). Perbedaan susunan asam amino insulin manusia, babi dan sapi dapat dilihat pada tabel 3.3, (2) memungkinkan penularan penyakit dari hewan ke manusia jika proses pemurniannya tidak benar, (3) memerlukan banyak hewan (sapi dan babi) sebagai sumber penghasil insulin, (4) sumber insulin

dalam konteks halal sangat penting bagi umat muslim. Angka kejadian DM yang terus bertambah menyebabkan kebutuhan insulin juga meningkat (lebih dari 16000 kg/tahun). Oleh sebab itu perlu dicari sumber insulin ‘baru’ untuk memenuhi permintaan pasar serta inovasi rute pemberian insulin seperti rute oral dan inhalasi. Insulin rekombinan pertama dikembangkan oleh perusahaan Genentech serta dipasarkan oleh Eli Lilly pada tahun 1982 dengan nama dagang Humulin®. Humulin diproduksi di dalam sel *E. coli* dan telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) untuk pengobatan pasien DM. Saat ini, insulin manusia rekombinan sebagian besar diproduksi di dalam *E. coli*, namun untuk produksi skala besar digunakan ragi *Saccharomyces cerevisiae*, sel mamalia, hewan transgenik, dan tanaman. Contoh insulin rekombinan lainnya adalah Novolin®, Velosulin® dll. Hormon pertumbuhan digunakan untuk pengobatan jangka panjang pada anak-anak yang tubuhnya tidak mampu memproduksi hormon dalam jumlah cukup. Somatotropin adalah hormon pertumbuhan manusia rekombinan dengan nama dagang yang berbeda-beda seperti Saizen®, Nutropin®, Humatrope® dan Serostin®.

Tabel 3.3. Perbedaan susunan asam amino insulin organisme

Organisme	A8	A10	B28	B29	B30
Manusia	Threonin	Isoleusin	Prolin	Lisin	Threonin
Babi	Threonin	Isoleusin	Prolin	Lisin	Alanin
Sapi	Alanin	Valin	Prolin	Lisin	Alanin

Perkembangan dibidang rekayasa genetika memungkinkan produksi obat biologi menggunakan organisme lain sebagai inang (*host*) untuk produksi (sebagai bioreaktor). Beberapa inang yang telah digunakan adalah bakteri (*Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia marcescens*, *Erwenia herbicola*, *Lactococcus lactis* dan *Bacillus subtilis*), jamur (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* *Hansenula*, *Trichoderma* dan *Aspergillus*), tanaman (tembakau, lobak dan kentang transgenik), serangga (*Spodoptera frugiperda*) dan mamalia (sel ovarium hamster Cina/CHO, sel ginjal bayi hamster/BHK) dan hewan transgenik (Walsh G, 2003). *E. coli*

merupakan sel prokariot yang paling umum digunakan sebagai inang untuk produksi obat biologi (protein rekombinan). Hal ini karena *E. coli* memiliki banyak keunggulan diantaranya adalah pertumbuhannya cepat dengan waktu generasi (waktu penggandaan atau *doubling time*) sekitar 15-20 menit. Waktu generasi adalah waktu yang diperlukan oleh *E. coli* untuk menggandakan diri sehingga jumlah selnya menjadi dua kali jumlah sel awal. Media yang diperlukan untuk menumbuhkan bakteri adalah media sederhana (bukan media kompleks) dengan harga yang relatif murah. *E. coli* dapat disimpan dalam waktu lama (dibekukan), tidak memerlukan wadah yang besar untuk penyimpanan, dan dapat ditumbuhkan kembali jika dibutuhkan. Genom *E. coli* sudah dipetakan secara lengkap sehingga lebih mudah jika akan dilakukan modifikasi genetik. Namun demikian penggunaan *E. coli* untuk inang produksi protein rekombinan juga memiliki keterbatasan seperti protein dengan struktur kompleks umumnya akan dihasilkan sebagai badan inklusi (*inclusion bodies*) yang mengendap sebagai agregat di sitoplasma sel sehingga diperlukan proses solubilisasi agar menjadi protein terlarut (*soluble*). Protein dalam bentuk badan inklusi tidak aktif atau tidak fungsional secara biologi. *E. coli* tidak dapat digunakan untuk memproduksi protein dengan struktur kompleks karena *E. coli* tidak memiliki enzim-enzim yang diperlukan untuk modifikasi pasca translasi seperti enzim untuk pembentukan ikatan disulfida. Hal ini menyebabkan protein tidak melipat (*refolding*) dengan benar. *E. coli* secara alami menghasilkan endotoksin yang dapat mengkontaminasi protein rekombinan.

3.3.5 Faktor Pertumbuhan

Eritropoietin manusia (Epo) merupakan glikoprotein (gabungan antara gula dan protein) dengan bobot molekul 30,4 kilo Dalton (Kda) yang tersusun atas 165 residu asam amino. Gen penyandi Epo terdapat pada kromosom 7. Produksi sel darah merah (*red blood cell*, RBC) diatur oleh hormon Epo yang menjaga konsentrasi hemoglobin darah (Hb) tetap konstan dalam kondisi normal. Sel darah merah bersirkulasi selama

100–120 hari, kemudian akan didegradasi oleh makrofag di sumsum tulang, limpa dan hati. Sumsum tulang memproduksi sekitar 2,5 juta retikulosit setiap detiknya untuk menyeimbangkan jumlah sel darah merah. Defisiensi Epo menyebabkan anemia. Epo yang dihasilkan oleh sel-sel ginjal berfungsi menstimulasi pembentukan sel darah merah di sumsum tulang belakang (Wolfgang J, 2013). Epo rekombinan seperti Procrit®, Epogen®, Eprex®, dan NeoRecormon® telah banyak digunakan untuk pengobatan pasien anemia yang terkait dengan kerusakan ginjal kronis, infeksi HIV dan kanker.

3.3.6 Enzim

Enzim adalah protein yang dihasilkan oleh makhluk hidup (biomolekul) berfungsi sebagai biokatalisator suatu reaksi kimia. Enzim dapat digunakan untuk pengobatan penyakit. Beberapa contoh enzim rekombinan adalah dornase alfa (Pulmozyme®), alteplase (Activase®), Elapraxe® dll. Dornase alfa digunakan untuk pengobatan pasien sistik fibrosis, alteplase untuk melisis bekuan darah (thrombus) pada sistem peredaran darah penyebab serangan jantung, embolisme paru-paru dan stroke. Elapraxe untuk pengobatan pasien sindrom Hunter yaitu penyakit karena pasien tidak mampu memproduksi enzim untuk memecah glikosaminoglikan. Penumpukan glikosaminoglikan menyebabkan kerusakan organ, gangguan pernafasan dan kesulitan berjalan. Contoh obat biologi lainnya adalah terapi gen, sel punca (*stem cell*), gunting molekuler CRISPR Cas 9, imunomodulator, vaksin, antibodi monoklonal dll. Contoh obat biologi dan fungsinya disajikan pada tabel 3.4.

Tabel 3.4. Obat biologi dan fungsinya

Sel inang	Protein terapeutik	Aplikasi terapeutik
Sel mamalia Chinese Hamster Ovary (CHO)	Faktor VIII Beta interferon	Hemofilia Sklerosis A
<i>Escherichia coli</i>	Insulin Hormon pertumbuhan Interferon alfa Interferon beta Interferon gama Streptokinase Interleukin-2	Diabetes mellitus Dwarfisme hipopituitari Leukemia, hepatitis-B, kanker Sklerosis Granulomatosa kronis Infark miokardial akut Karsinoma sel-sel ginjal
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Vaksin hepatitis-B	Hepatitis B
Tanaman transgenik		
Kanola	Hirudin	Antitrombolitik
Tomat	Angiotensin converting enzyme	Hipertensi
Jagung	Antitripsin	Penyakit hati (liver)
Tembakau	Protein C Eritropoetin Laktoferin Tricsanthin	Antikoagulan Anemia Antimikroba Terapi HIV

Sumber. <https://www.sinobiological.com/resource/protein-review/protein-production-systems>

3.4 Produksi Obat Biologi Berbasis Bioteknologi

Prinsip tahapan produksi obat berbasis bioteknologi adalah (1) pemilihan gen target atau gen sisipan yaitu gen yang akan dikloning, (2) isolasi gen target, (3) penyisipan gen target ke dalam DNA vektor untuk menghasilkan DNA rekombinan, (4) transformasi DNA rekombinan ke dalam sel inang, (5) karakterisasi hasil transformasi (atau transforman), (6) produksi protein rekombinan,

(7) isolasi protein rekombinan, (8) pemurnian protein rekombinan, (9) karakterisasi protein rekombinan, (10) formulasi protein rekombinan, (11) pengujian, (12) produksi protein rekombinan skala industri, (13) distribusi dan pemantauan paska distribusi. Pada buku ini digunakan 'model' gen *x* penyandi protein terapeutik X (obat biologi), berukuran 300 pasang basa (pb), berasal dari bakteri untuk menjelaskan prinsip produksi obat berbasis bioteknologi. Tahapan produksinya meliputi:

1. Komponen kloning gen *x*

- a. Gen sisipan : gen *x* dari bakteri berukuran 300 pb
- b. Vektor kloning : plasmid pGEM-T berukuran 3000 pb
- c. Sel inang : bakteri *E. coli*

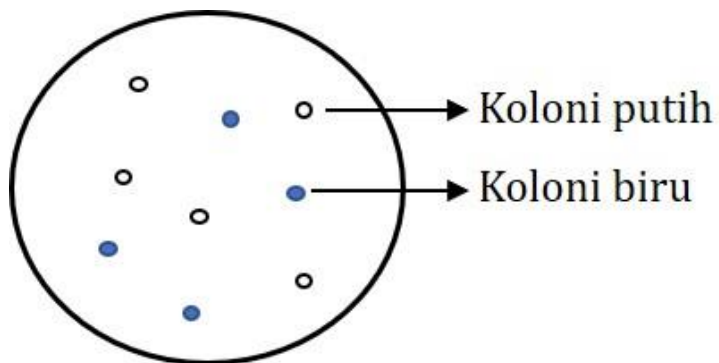
2. Tahapan kloning gen *x*

- a. Gen target diisolasi dari bakteri dengan teknik PCR yaitu dengan merancang sepasang primer untuk mengamplifikasi gen *x*.
- b. Gen target diligasi (disisipkan) ke dalam pGEM-T untuk membentuk pGEM-T rekombinan yang berukuran 3300 pb. Proses ligasi dikatalis oleh enzim DNA ligase.
- c. pGEM-T rekombinan ditransformasi ke dalam sel inang *E. coli* dengan metode kejutan panas (*heat shock*).
- d. *E. coli* ditumbuhkan pada media pertumbuhan (media padat) yang telah ditambah antibiotik ampicilin dan x-gal (alolaktosa suatu analog laktosa).
- e. Hasil transformasi diperoleh beberapa kemungkinan:
 - a. Bakteri *E. coli* yang membawa pGEM-T rekombinan
 - b. Bakteri *E. coli* yang membawa pGEM-T
 - c. Bakteri *E. coli* yang tidak tertransformasi

3. Karakterisasi hasil transformasi

- a. *Seleksi koloni biru-putih*
Seleksi koloni biru-putih bertujuan untuk mendeteksi gen *x* pada pGEM-T berdasarkan adanya gen *lacZ* di daerah *multiple cloning site* (MCS) yang berfungsi menyandi enzim beta galaktosidase. Enzim berfungsi memecah laktosa (atau x-gal, analog laktosa) menjadi glukosa dan galaktosa.

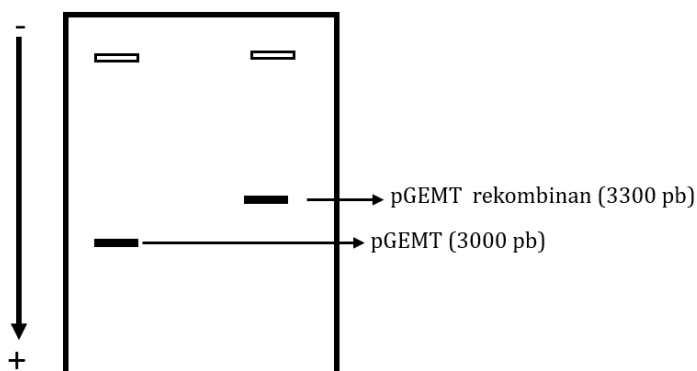
Jika gen *x* tidak menyisip pada MCS maka gen *lacZ* akan diekspresikan menjadi enzim beta galaktosidase, sehingga dihasilkan koloni bakteri berwarna biru karena alolaktosa dipecah oleh enzim menjadi glukosa dan galaktosa. Sebaliknya jika gen *x* menyisip pada MCS maka enzim beta galaktosidase tidak dihasilkan sehingga koloni bakteri berwarna putih karena alolaktosa tidak dapat dipecah oleh enzim tersebut. Koloni yang berwarna putih dipilih karena mengandung pGEM-T rekombinan (gambar 3.2)



Gambar 3.2. Ilustrasi hasil transformasi seleksi koloni biru-putih (Indrayati A, 2025)

b. *Analisis migrasi*

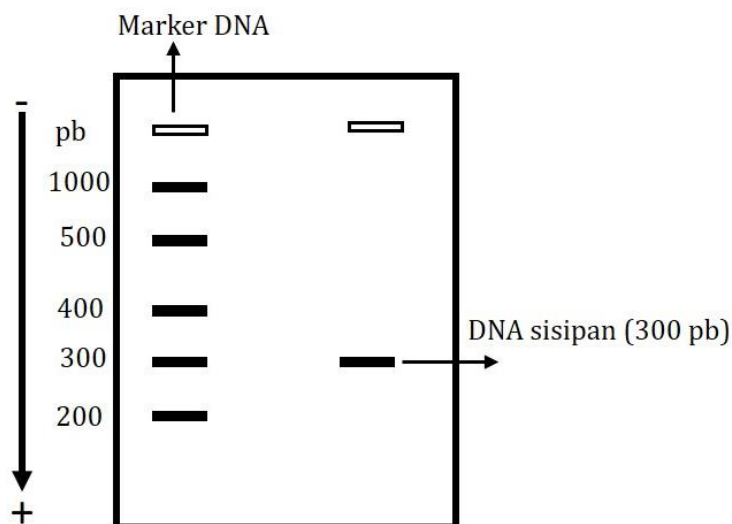
Analisis migrasi bertujuan untuk melihat pola migrasi pGEM-T rekombinan. Plasmid diisolasi dari *E. coli* menggunakan kit isolasi, selanjutnya plasmid hasil isolasi dikarakterisasi dengan elektroforesis gel agarosa. Laju migrasi pGEMT-rekombinan lebih lambat dibandingkan pGEM-T, karena ukuran keduanya berbeda yaitu pGEM-T rekombinan (3300 pb) sedangkan pGEM-T (3000 pb) (gambar 3.3).



Gambar 3.3. Ilustrasi hasil analisis migrasi p-GEMT dan p-GEMT rekombinan (Indrayati A, 2025)

c. *Analisis PCR*

Analisis PCR bertujuan untuk mendeteksi gen *x* menggunakan pGEM-T rekombinan hasil isolasi sebagai cetakan untuk PCR. Sepasang primer digunakan untuk mengamplifikasi gen *x*. Hasil PCR dikarakterisasi dengan metode elektroforesis gel agarosa. Jika pGEM-T mengandung gen *x*, maka hasil elektroforesis akan didapatkan pita DNA berukuran 300 pb (gambar 3.4).



Gambar 3.4. Ilustrasi hasil PCR gen *x* (Indrayati A, 2025)

d. *Analisis sekuensing*

Sekuensing bertujuan untuk mengetahui urutan nukleotida gen *x* dan pGEM-T. Urutan nukleotida hasil sekuensing selanjutnya dianalisa lebih lanjut dengan menggunakan program *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) untuk membandingkan urutan nukleotida hasil sekuensing dengan urutan nukleotida yang ada di bank data sehingga dapat diketahui nama gen tersebut. Salah satu program BLAST yang dapat digunakan adalah BLAST nukleotida NCBI (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

4. Subkloning ke vektor ekspresi

Hasil kloning yang telah terkarakterisasi dengan benar selanjutnya dilakukan subkloning ke dalam vektor ekspresi untuk menghasilkan protein X. Contoh vektor ekspresi adalah pET, pQE dll. Tahapan subkloning gen *x* serta karakterisasi hasil kloning pada prinsipnya sama dengan tahapan kloning pada vektor kloning pGEM-T. Setelah tahapan subkloning, protein X akan dihasilkan oleh bakteri.

5. Isolasi protein X rekombinan

Protein X dihasilkan di dalam ribosom bakteri melalui proses transkripsi dan translasi. Protein X rekombinan yang dihasilkan oleh bakteri dapat diarahkan sebagai protein intrasel atau ekstrasel. Metode isolasi protein intraseluler dan ekstraseluler dibedakan pada tahap pemecahan sel, yang mana tahap ini hanya dilakukan untuk isolasi protein intraseluler. Tahapan umum isolasi protein ekstraseluler dari bakteri adalah kultur bakteri disentrifugasi sehingga dihasilkan supernatan dan endapan. Protein ekstraseluler terdapat di dalam supernatan bercampur dengan media pertumbuhan bakteri. Supernatan selanjutnya dipekatkan, dimurnikan dan dikarakterisasi. Isolasi protein intrasel dilakukan dengan sentrifugasi kultur bakteri untuk memisahkan supernatan dan endapan. Protein terdapat di dalam endapan, selanjutnya sel bakteri dipecah untuk mengeluarkan protein.

6. Pemurnian dan karakterisasi protein X rekombinan

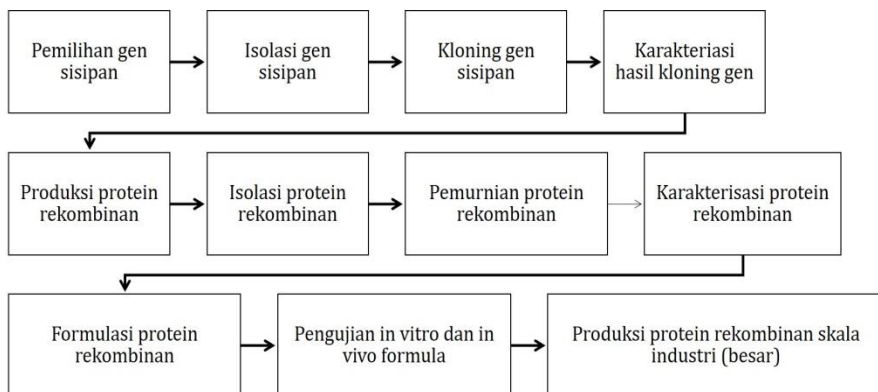
Protein yang telah diisolasi selanjutnya dimurnikan. Pemurnian protein adalah proses memisahkan protein target dari kontaminan atau pengotor lain (*impurity*) yang tidak diinginkan. Proses pemurnian dapat dilakukan satu tahap (*one-step purification*) atau beberapa tahap pemurnian (*multi-step purification*). Protein rekombinan yang telah dimurnikan selanjutnya dikarakterisasi untuk memastikan kebenaran protein yang telah diproduksi. Beberapa metode karakterisasi protein diantaranya adalah *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis* (SDS-PAGE), *Western blot*, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), elektroforesis dua dimensi (*2D electrophoresis*), *native PAGE*, sekuensing asam amino dll.

7. Formulasi protein X rekombinan

Protein X rekombinan yang telah terkarakterisasi dengan benar selanjutnya diformulasi. Strategi formulasi protein berbeda dengan obat kimia, karena protein berukuran relatif besar, rentan terhadap suhu, pH, sinar, guncangan, protease, oksidasi, dll.

8. Pengujian, produksi skala industri, distribusi dan pemantauan paska distribusi

Formula protein X rekombinan dilakukan pengujian baik uji laboratorium maupun uji ke manusia (uji klinis fase I, II, III, IV). Setelah mendapatkan ijin dari lembaga yang berwenang dilakukan produksi skala industri, distribusi dan pemantauan paska distribusi. Alur produksi obat berbasis bioteknologi dapat dilihat pada gambar 3.5.



Gambar 3.5. Alur produksi obat berbasis bioteknologi

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida H, Amaral Mh, Lobao P. 2011. Drugs obtained by biotechnology processing. *Braz. J. Pharm. Sci*, 47 (2).
- Baeshen NA et al. 2014. Cell factories for insulin production. *Microb. Cell Fact*, 13 (141).
- Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. 2009. The natural history of antibiotics. *Curr. Biol*, 19: R437-R44.
- Leisner JJ. 2020. The diverse search for synthetic, semisynthetic and natural product antibiotics from the 1940s and up to 1960 exemplified by a small pharmaceutical player. *Front. Microbiol*, 11: 976.
- Mahmoud K. 2007. Recombinant protein production: strategic technology and a vital research tool. *Res. J. Cell. Mol. Biol*, 1(11): 9-22.
- Makurvet FD. 2021. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov*, 9: 100075.
- Uluseker C et al. 2021. A Review on occurrence and spread of antibiotic resistance in wastewaters and in wastewater treatment plants: Mechanisms and Perspectives. *Front. Microbiol*, 12: 717809.
- Walsh G. 2003. Pharmaceutical biotechnology products approved within the European Union. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 55(1): 3-10.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5): 1047-1053.
- Wolfgang J. 2013. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*, 40(5):302-309.

BAB 4

ANTIBODI MONOKLONAL DAN VAKSIN BIOTEKNOLOGI

4.1 Pendahuluan

Antibodi monoklonal (mAbs) dan vaksin berbasis bioteknologi merupakan dua inovasi paling revolusioner dalam bioteknologi farmasi modern. Antibodi monoklonal adalah protein yang dirancang di laboratorium untuk meniru kemampuan sistem kekebalan tubuh dalam mengenali dan menetralkan antigen tertentu, seperti patogen atau sel kanker (Singh et al., 2018). Molekul-molekul ini sangat spesifik dan dihasilkan dengan mengkloning satu jenis sel kekebalan, sehingga memungkinkan mereka menargetkan struktur molekul unik dengan presisi tinggi. Di sisi lain, vaksin berbasis bioteknologi memanfaatkan teknologi DNA rekombinan dan rekayasa genetika untuk menghasilkan alat imunisasi yang aman dan efektif (Buckland et al., 2024). Berbeda dengan vaksin tradisional yang sering menggunakan patogen yang dilemahkan atau dimatikan, vaksin generasi baru ini menggunakan organisme yang dimodifikasi secara genetik atau komponen murni untuk memicu respons imun yang melindungi.

Peran mAbs dan vaksin berbasis bioteknologi dalam bioteknologi farmasi sangatlah penting. Antibodi monoklonal telah mengubah cara pengobatan berbagai penyakit, termasuk kanker, gangguan autoimun, dan penyakit infeksi, dengan menawarkan terapi yang lebih tepat sasaran serta efek samping yang lebih sedikit dibandingkan pengobatan konvensional (Lu et al., 2020). Sementara itu, vaksin berbasis bioteknologi telah membawa perubahan besar dalam kesehatan masyarakat dengan memberikan solusi inovatif untuk mencegah penyakit yang dulunya sulit ditangani menggunakan metode tradisional (Buckland et al., 2024). Baik dalam menghadapi penyakit menular yang muncul maupun dalam memenuhi kebutuhan medis yang belum terpenuhi, kedua teknologi ini telah menjadi fondasi utama dalam dunia kedokteran modern.

Pengembangan antibodi monoklonal dan vaksin berbasis bioteknologi didasarkan pada inovasi ilmiah yang luar biasa. Pada tahun 1975, Georges Köhler dan César Milstein menciptakan teknologi hibridoma, sebuah terobosan yang menjadi dasar produksi antibodi monoklonal (Zhang, 2012). Penemuan ini membawa mereka meraih Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran pada tahun 1984. Prestasi ini membuka jalan bagi pemanfaatan luas mAbs dalam penelitian, diagnosis, dan terapi. Secara paralel, kemunculan teknologi DNA rekombinan pada akhir abad ke-20 memungkinkan pembuatan vaksin pertama berbasis bioteknologi, seperti vaksin hepatitis B yang diperkenalkan pada tahun 1986 (Nascimento & Leite, 2012). Ini menandai titik balik dalam pengembangan vaksin, menunjukkan potensi rekayasa genetika dalam menghasilkan tindakan pencegahan yang lebih aman dan dapat diproduksi secara massal. Dalam bab ini, kita akan menjelajahi mekanisme, aplikasi, serta prospek masa depan dari antibodi monoklonal dan vaksin berbasis bioteknologi.

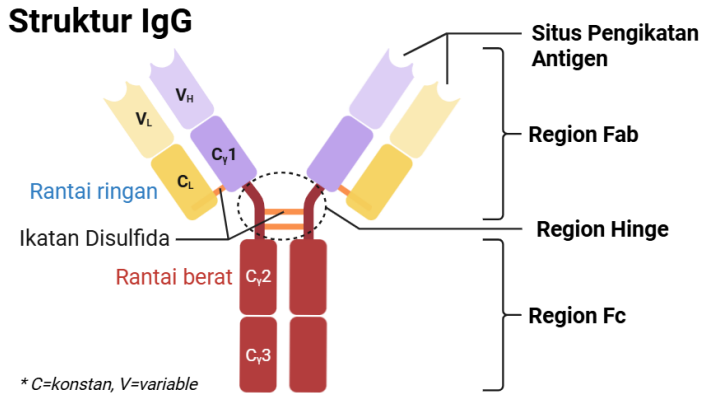
4.2 Antibodi Monoklonal

4.2.1 Konsep Dasar

Antibodi, yang juga dikenal sebagai imunoglobulin (Ig), merupakan glikoprotein berbentuk huruf Y yang diproduksi oleh limfosit B sebagai bagian dari respons imun adaptif tubuh (Stanfield & Wilson, 2014). Fungsi utamanya adalah mengenali dan menetralkan zat asing seperti bakteri, virus, dan toksin. Setiap molekul antibodi memiliki spesifisitas yang sangat tinggi terhadap struktur molekul tertentu yang disebut antigen, yang biasanya dikenali melalui bagian kecil dari antigen yang disebut epitope (Chiu et al., 2019). Kemampuan antibodi untuk mengenali dan berikatan secara spesifik dengan antigen menjadi kunci dalam menjaga efektivitas sistem imun tubuh.

Secara struktur, antibodi tersusun atas dua rantai berat (*heavy chain*) dan dua rantai ringan (*light chain*) yang identik, yang saling dihubungkan oleh ikatan disulfida yang menjaga stabilitas struktur antibodi. Masing-masing rantai memiliki dua wilayah: wilayah variabel (V) dan wilayah konstan (C). Wilayah variabel, yang terletak di ujung molekul, bertanggung jawab terhadap pengenalan

dan pengikatan antigen. Sementara itu, wilayah konstan berperan dalam menjaga stabilitas struktur antibodi dan berinteraksi dengan komponen lain dari sistem imun (Stanfield & Wilson, 2014).



Gambar 4.1. Struktur antibodi kelas IgG.

Salah satu kelas antibodi yang paling banyak dipelajari adalah Imunoglobulin G (IgG). Berdasarkan fungsinya, struktur IgG dapat dibagi menjadi beberapa bagian utama sesuai dengan Gambar 4.1.

1. Situs Pengikatan Antigen terletak di ujung lengan antibodi dan terdiri dari domain variabel dari rantai ringan (VL) dan rantai berat (VH). Bagian ini bertanggung jawab terhadap spesifisitas interaksi antibodi dengan antigen.
2. Region Fab (*Fragment antigen-binding*) terdiri dari satu domain konstan (CL atau Cy1) dan satu domain variabel dari masing-masing rantai. Region ini membentuk lengan antibodi yang berikatan langsung dengan antigen.
3. Region Hinge adalah bagian fleksibel yang menghubungkan region Fab dan Fc, memungkinkan gerakan bebas antar lengan Fab sehingga meningkatkan kemampuan antibodi untuk mengikat beberapa antigen sekaligus.
4. Region Fc (*Fragment crystallizable*) dibentuk oleh domain konstan dari rantai berat (Cy2 dan Cy3). Bagian ini bertugas mengaktifkan respon imun seperti pengikatan ke reseptor Fc pada sel efektor atau aktivasi sistem komplemen.

Antibodi monoklonal (mAb) adalah antibodi yang diproduksi oleh klon tunggal dari sel B, sehingga semua antibodi yang dihasilkan identik dan mengenali satu epitop spesifik. Ini berbeda dengan antibodi poliklonal yang merupakan campuran dari berbagai antibodi yang mengenali berbagai epitop. Pengembangan teknologi antibodi monoklonal oleh Georges Köhler dan César Milstein pada tahun 1975 melalui teknik hibridoma membuka era baru dalam bidang bioteknologi farmasi. Teknologi ini memungkinkan produksi antibodi spesifik dalam jumlah besar untuk tujuan diagnostik, terapeutik, dan penelitian (Zhang, 2012).

Spesifisitas interaksi antara antibodi dan antigen terutama ditentukan oleh susunan unik pada wilayah variabel, khususnya pada bagian yang disebut complementarity-determining regions (CDRs). Bagian ini membentuk permukaan pengikatan tiga dimensi yang spesifik terhadap epitop antigen, memungkinkan pengikatan dengan afinitas tinggi (Chiu et al., 2019). Ketepatan pengikatan ini menjadikan antibodi monoklonal alat yang sangat efektif dalam terapi penyakit seperti kanker, gangguan autoimun, dan infeksi, karena kemampuannya untuk menyerang target spesifik dengan efek samping minimal. Secara keseluruhan, antibodi berfungsi sebagai elemen kunci dalam pertahanan tubuh dengan mengikat secara spesifik ke molekul asing, sedangkan antibodi monoklonal memungkinkan aplikasi terapeutik dan diagnostik yang lebih terarah (Posner et al., 2019). Perkembangan antibodi monoklonal telah merevolusi dunia kedokteran dan bioteknologi farmasi, memberikan pendekatan terapi yang lebih efektif dan spesifik dibandingkan terapi konvensional.

4.2.2 Produksi Antibodi Monoklonal

Produksi antibodi monoklonal telah mengalami perkembangan pesat sejak pertama kali diperkenalkan. Awalnya, produksi antibodi monoklonal bergantung pada teknologi hybridoma, sebuah metode yang ditemukan oleh César Milstein dan Georges Köhler pada tahun 1975. Teknologi ini melibatkan fusi antara sel B yang mampu menghasilkan antibodi spesifik dengan sel mieloma, yaitu sel kanker plasma yang dapat membelah tanpa batas (Zhang, 2012). Proses ini dimulai dengan melakukan imunisasi

terhadap hewan, biasanya tikus, menggunakan antigen target yang diberikan secara berulang untuk merangsang respons imun yang kuat. Setelah tingkat antibodi yang dihasilkan cukup tinggi, limpa hewan diambil dan limfosit B diisolasi (Tomita & Tsumoto, 2011). Selanjutnya, sel B ini difusikan dengan sel mieloma menggunakan agen fusi seperti polietilen glikol (PEG). Setelah fusi, campuran sel ditempatkan dalam medium seleksi *Hypoxanthine-Aminopterin-Thymidine* (HAT) yang hanya memungkinkan pertumbuhan sel hasil fusi. Hybridoma yang terbentuk kemudian disaring untuk menemukan koloni yang menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen target, biasanya menggunakan metode seperti ELISA (Mitra & Tomar, 2021; Tomita & Tsumoto, 2011). Setelah koloni yang diinginkan ditemukan, proses kloning dilakukan untuk memastikan bahwa antibodi berasal dari satu sel induk. Selanjutnya, hybridoma yang stabil diperbanyak dalam kultur skala besar atau dalam rongga peritoneum tikus untuk produksi antibodi dalam jumlah besar.

Seiring berkembangnya teknologi, produksi antibodi monoklonal tidak lagi terbatas pada teknik hybridoma. Teknologi antibodi rekombinan menjadi alternatif penting, di mana gen pengkode rantai ringan dan rantai berat antibodi diisolasi dari limfosit B dan kemudian dikloning ke dalam vektor ekspresi, seperti plasmid atau virus (Basu et al., 2019). Vektor ini kemudian digunakan untuk mentransfeksi sel inang seperti *Escherichia coli*, sel CHO, atau HEK293 untuk memproduksi antibody (Renneberg et al., 2017). Proses ini memungkinkan produksi antibodi dalam sistem ekspresi yang lebih terkontrol dan mengurangi potensi imunogenisitas yang berkaitan dengan produk hewani. Antibodi yang dihasilkan dari teknologi ini dapat dengan mudah dimodifikasi untuk menghasilkan berbagai format seperti *fragment antigen-binding* (Fab), single-chain variable *fragment* (scFv), atau antibodi bispesifik, sehingga membuka lebih banyak peluang untuk aplikasi terapeutik (Basu et al., 2019).

Selain teknologi rekombinan, metode *phage display* juga menjadi inovasi penting dalam seleksi antibodi. Teknik ini menggunakan bakteriofag, sejenis virus yang menginfeksi bakteri, sebagai platform untuk menampilkan fragmen antibodi di permukaannya (Hammers & Stanley, 2014). Proses *phage display*

dimulai dengan membangun pustaka genetik besar yang berisi berbagai variasi fragmen antibodi yang disisipkan ke dalam genom fag. Fag-fag ini kemudian dikondisikan untuk mengekspresikan fragmen antibodi di permukaannya. Seleksi dilakukan melalui proses yang disebut biopanning, di mana fag yang mampu berikatan kuat dengan antigen target diisolasi, diperbanyak, dan diseleksi kembali untuk memperkaya populasi dengan afinitas tertinggi. Setelah beberapa siklus seleksi, fragmen antibodi dengan afinitas terbaik diekspresikan dan diproduksi dalam skala besar. Phage display memiliki beberapa keunggulan utama, termasuk kemampuannya untuk menyeleksi antibodi tanpa perlu imunisasi hewan dan fleksibilitasnya dalam mengidentifikasi antibodi terhadap antigen yang sulit ditangani oleh sistem imun alami (Hammers & Stanley, 2014).

Dengan semakin meningkatnya kebutuhan penggunaan antibodi dalam terapi manusia, upaya untuk mengurangi imunogenisitas produk menjadi sangat penting. Oleh karena itu, dikembangkanlah teknik humanisasi antibodi monoclonal (Waldmann, 2019). Antibodi yang dihasilkan dari sistem hewan, seperti tikus, cenderung dikenali sebagai protein asing oleh sistem imun manusia, memicu respons imun yang tidak diinginkan. Humanisasi antibodi bertujuan untuk mengubah sebagian besar struktur antibodi hewan menjadi struktur antibodi manusia, sambil mempertahankan bagian spesifik yang mengenali antigen, yaitu *Complementarity Determining Regions* (CDR) (Waldmann, 2019). Strategi humanisasi terbagi menjadi beberapa pendekatan. Pada antibodi kimerik, domain variabel dari antibodi tikus digabungkan dengan domain konstan dari antibodi manusia, menghasilkan antibodi yang sekitar 65–70% berasal dari manusia (Kurosawa et al., 2014). Pada antibodi humanisasi, hanya bagian CDR tikus yang dipindahkan ke dalam kerangka antibodi manusia, sehingga menghasilkan antibodi yang 90–95% komponennya berasal dari manusia. Selain itu, kini tersedia teknologi untuk menghasilkan antibodi fully human, baik melalui teknologi transgenik, di mana tikus dimodifikasi secara genetik untuk menghasilkan antibodi manusia, maupun melalui seleksi dari pustaka fag human origin menggunakan metode phage display

(Mompó & González-Fernández, 2014). Keberhasilan humanisasi membawa manfaat besar, termasuk menurunnya risiko reaksi imun, memperpanjang waktu paruh sirkulasi antibodi, serta meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi berbasis antibodi dalam berbagai bidang, mulai dari onkologi, imunologi, hingga penyakit infeksi (Kuramochi et al, 2019).

Dengan perkembangan berbagai teknologi produksi antibodi monoklonal ini, terapi berbasis antibodi kini menjadi salah satu pilar utama dalam farmasi modern. Metode hybridoma tetap digunakan untuk kebutuhan tertentu, namun pendekatan berbasis rekombinan, phage display, dan humanisasi semakin mendominasi produksi antibodi yang ditujukan untuk aplikasi klinis. Kombinasi dari berbagai teknik ini juga memungkinkan pengembangan antibodi generasi baru, seperti antibodi bispesifik, antibodi konjugat obat (ADC), dan terapi berbasis sel seperti CAR-T, yang semakin memperluas cakupan dan potensi klinis terapi berbasis antibodi monoklonal. Untuk memberikan gambaran yang lebih ringkas mengenai karakteristik, kelebihan, kekurangan, serta aplikasi berbagai metode produksi antibodi monoklonal, berikut disajikan Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Ringkasan Metode Produksi Antibodi Monoklonal

Metode Produksi	Prinsip Utama	Kelebihan	Kekurangan	Contoh Aplikasi
Hybridoma	Fusi sel B penghasil antibodi dengan sel mieloma untuk membentuk sel hibrid stabil	Teknik klasik; menghasilkan antibodi spesifik yang stabil	Imunogenisitas tinggi (karena berbasis hewan); proses seleksi awal memakan waktu	Produksi antibodi untuk penelitian dan terapi kanker awal (contoh: Rituximab generasi pertama)
Rekombinan	Ekspresi gen antibodi dalam sistem sel inang seperti E. coli atau sel mamalia	Fleksibilitas format antibodi; produksi berskala besar dan terkontrol	Membutuhkan teknologi molekuler tinggi; optimasi ekspresi perlu perhatian	Produksi scFv, Fab fragment, antibodi fully human (contoh: Adalimumab)

Metode Produksi	Prinsip Utama	Kelebihan	Kekurangan	Contoh Aplikasi
			khusus	
Phage Display	Menampilkan fragmen antibodi di permukaan bakteriofag dan seleksi berdasarkan afinitas	Tidak memerlukan imunisasi hewan; seleksi cepat terhadap antigen spesifik	Membutuhkan optimasi siklus seleksi; beberapa kandidat awal perlu reformat ulang	Seleksi antibodi terhadap antigen sulit, antibodi fully human (contoh: Panitumumab)
Humanisasi	Modifikasi struktur antibodi hewan menjadi struktur manusia, mempertahankan bagian pengenalan antigen (CDR)	Menurunkan risiko reaksi imun; meningkatkan efektivitas klinis	Kompleksitas desain dan validasi tinggi	Pengembangan terapi humanized antibody (contoh: Trastuzumab, pembrolizumab)

4.3 Vaksin Bioteknologi

4.3.1 Konsep Dasar

Vaksin merupakan salah satu pencapaian terbesar dalam bidang kedokteran dan kesehatan masyarakat. Secara umum, vaksin adalah sediaan biologis yang dirancang untuk merangsang sistem kekebalan tubuh seseorang agar mengenali dan melawan patogen spesifik, seperti virus atau bakteri, tanpa menyebabkan penyakit yang sebenarnya (Renneberg et al., 2017). Prinsip dasar vaksinasi adalah memberikan tubuh paparan terhadap bentuk antigen yang dilemahkan, tidak aktif, atau bagian spesifik dari patogen, sehingga ketika individu tersebut terpapar patogen sesungguhnya di masa depan, sistem imun telah siap untuk memberikan perlindungan yang cepat dan efektif. Dengan demikian, vaksin tidak hanya melindungi individu yang divaksinasi, tetapi juga membantu membentuk kekebalan kelompok (*herd immunity*) dalam populasi, yang penting untuk mencegah wabah penyakit menular (Buckland et al., 2024).

Dalam perkembangannya, vaksin dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama berdasarkan teknologi pembuatannya, yaitu vaksin tradisional dan vaksin bioteknologi. Vaksin tradisional umumnya menggunakan bentuk patogen utuh yang dilemahkan (*live attenuated vaccine*) atau dimatikan (*inactivated vaccine*), serta subkomponen tertentu dari patogen seperti protein atau polisakarida. Contoh klasik dari vaksin tradisional meliputi vaksin BCG untuk tuberkulosis, vaksin polio oral, dan vaksin campak, gondongan, serta rubela (MMR). Meskipun pendekatan ini terbukti efektif dalam banyak kasus, ada beberapa keterbatasan, termasuk risiko kecil terjadinya reaktivasi virulensi pada vaksin hidup, serta keterbatasan efektivitas dalam populasi tertentu seperti individu dengan gangguan kekebalan (Buckland et al., 2024).

Sebagai respons terhadap tantangan ini, vaksin berbasis bioteknologi mulai dikembangkan. Vaksin bioteknologi menggunakan metode rekayasa genetika untuk menghasilkan antigen secara lebih aman, spesifik, dan terkontrol (Nascimento & Leite, 2012). Teknologi ini mencakup pembuatan vaksin rekombinan, vaksin berbasis DNA atau RNA, dan vaksin berbasis vektor virus non-replikatif. Sebagai contoh, vaksin hepatitis B yang diproduksi melalui teknik DNA rekombinan dan vaksin COVID-19 berbasis mRNA seperti Pfizer-BioNTech dan Moderna merupakan produk dari kemajuan bioteknologi ini (Nascimento & Leite, 2012). Dibandingkan dengan vaksin tradisional, vaksin bioteknologi menawarkan keunggulan dalam hal keamanan, kecepatan pengembangan, fleksibilitas dalam merespons mutasi patogen, serta potensi untuk dikustomisasi sesuai kebutuhan spesifik. Dengan pendekatan ini, dunia farmasi modern memiliki alat yang lebih kuat untuk menghadapi penyakit infeksi baru dan penyakit-penyakit yang sulit diatasi dengan teknologi vaksin konvensional (Ahmed et al., 2022).

4.3.2 Jenis dan Produksi Vaksin Berbasis Bioteknologi

Vaksin bioteknologi telah membuka paradigma baru dalam pencegahan penyakit dengan menawarkan berbagai jenis pendekatan inovatif berdasarkan prinsip rekayasa genetika dan teknologi molekuler. Salah satu jenis yang paling awal

dikembangkan adalah vaksin protein rekombinan, di mana gen yang mengkodekan antigen target disisipkan ke dalam sistem ekspresi, seperti ragi atau sel mamalia, untuk menghasilkan protein imunogenik (Nascimento & Leite, 2012). Vaksin hepatitis B merupakan contoh sukses dari vaksin protein rekombinan ini, di mana antigen permukaan virus diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan dan kemudian dimurnikan untuk digunakan sebagai bahan vaksin.

Selanjutnya, muncul vaksin berbasis DNA yang bekerja dengan cara mengintroduksi plasmid DNA yang membawa informasi genetik antigenik langsung ke dalam sel tubuh manusia. Sel inang kemudian menerjemahkan gen tersebut menjadi protein antigen, yang memicu respons imun adaptif. Vaksin DNA menawarkan keunggulan dalam hal stabilitas, kemudahan produksi, dan potensi untuk merangsang baik kekebalan seluler maupun humoral, meskipun hingga kini aplikasi klinisnya masih dalam tahap pengembangan lebih lanjut untuk beberapa penyakit (Pagliari et al., 2023).

Perkembangan terbaru dalam vaksinologi bioteknologi ditandai dengan munculnya vaksin berbasis mRNA, seperti vaksin COVID-19 yang dikembangkan oleh Pfizer-BioNTech dan Moderna (Gote et al., 2023). Vaksin ini menggunakan mRNA sintesis yang membawa instruksi genetik untuk produksi protein spike SARS-CoV-2 di dalam tubuh manusia. Keunggulan vaksin mRNA terletak pada kecepatan produksi, kemurnian, dan kemampuan untuk dimodifikasi dengan cepat dalam menghadapi varian virus baru. Selain itu, vaksin berbasis vektor virus juga merupakan pendekatan yang inovatif, di mana gen antigenik disisipkan ke dalam genom virus vektor yang telah dilemahkan atau dimodifikasi agar tidak replikatif. Virus vektor ini berfungsi sebagai kendaraan untuk mengantarkan gen antigen ke dalam sel tubuh, memicu respons imun alami. Contoh dari platform ini termasuk vaksin AstraZeneca-Oxford dan Johnson & Johnson untuk COVID-19 (Gote et al., 2023). Tabel 4.2 berikut merangkum contoh aplikasi vaksin bioteknologi, keunggulan teknologi yang digunakan, serta keterbatasan yang masih menjadi tantangan dalam penggunaannya.

Tabel 4.2. Aplikasi, Keunggulan, dan Keterbatasan Vaksin Bioteknologi

Aplikasi	Contoh vaksin	Kelebihan	Kekurangan
Pencegahan infeksi virus	Vaksin HPV (<i>Human Papillomavirus</i>)	Spesifisitas tinggi terhadap sub tipe virus penyebab kanker serviks; dapat mencegah kanker sejak dini	Biaya relatif tinggi; membutuhkan beberapa dosis
Respons cepat terhadap pandemi	Vaksin COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna)	Kecepatan pengembangan luar biasa; teknologi mRNA fleksibel terhadap varian baru	Membutuhkan penyimpanan pada suhu ultra-rendah
Pencegahan penyakit parasitik	Vaksin malaria (RTS,S/AS01)	Teknologi rekombinan untuk parasit kompleks; mencegah malaria berat pada anak-anak	Efektivitas moderat; perlu booster berkala
Pencegahan infeksi hati	Vaksin Hepatitis B (Rekombinan)	Produksi stabil dan skala besar; proteksi jangka panjang terhadap hepatitis B	Efektivitas dapat menurun pada individu dengan gangguan sistem imun
Pencegahan infeksi virus mematikan	Vaksin Ebola (rVSV-ZEBOV)	Proteksi cepat terhadap virus Ebola; efektif menghentikan epidemi besar	Logistik distribusi sulit di daerah dengan infrastruktur kesehatan terbatas

Untuk menghasilkan vaksin bioteknologi tersebut, serangkaian teknik produksi yang kompleks digunakan, dimulai dengan penerapan teknologi DNA rekombinan. Proses ini melibatkan isolasi gen target yang relevan dengan patogen, diikuti oleh kloning gen tersebut ke dalam vektor ekspresi yang sesuai. Setelah itu, gen direplikasi dan diekspresikan dalam sistem ekspresi

yang dipilih, seperti bakteri, ragi, sel serangga, atau sel mamalia, tergantung pada kebutuhan produk akhir dan kompleksitas protein antigen yang ingin dihasilkan. Sistem ekspresi yang dipilih harus mampu menghasilkan protein dalam jumlah besar, dengan struktur tiga dimensi dan modifikasi pascatranslasi yang diperlukan untuk mempertahankan imunogenisitas (Gebre et al., 2021).

Tahap berikutnya adalah pemurnian protein antigen dari media kultur menggunakan berbagai teknik kromatografi, seperti kromatografi afinitas, kromatografi pertukaran ion, atau filtrasi membran. Pemurnian bertujuan untuk menghilangkan kontaminan, endotoksin, dan protein lain yang tidak diinginkan, sehingga diperoleh antigen dengan kemurnian tinggi (Keulen et al., 2022). Setelah pemurnian, protein diformulasikan menjadi sediaan vaksin dengan penambahan adjuvan, stabilisator, atau zat lain yang diperlukan untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas imun. Formulasi akhir ini harus memenuhi standar regulatori yang ketat terkait keamanan, efektivitas, dan kestabilan produk sebelum dapat digunakan secara luas dalam program vaksinasi. Dengan kemajuan dalam rekayasa genetika, teknik kloning, dan optimalisasi sistem ekspresi, produksi vaksin bioteknologi kini menjadi lebih cepat, efisien, dan responsif terhadap ancaman penyakit infeksi baru (Keulen et al., 2022). Kemampuan untuk mendesain vaksin secara presisi berdasarkan data genomik patogen juga membuka peluang pengembangan vaksin personalisasi dan multiepitope untuk masa depan.

4.4 Tantangan dan Arah Masa Depan untuk Antibodi Monoklonal dan Vaksin Berbasis Bioteknologi

Meskipun kemajuan dalam pengembangan antibodi monoklonal dan vaksin berbasis bioteknologi telah merevolusi bidang farmasi dan imunoterapi, berbagai tantangan penting masih perlu diatasi untuk mengoptimalkan penerapan klinis dan memperluas manfaatnya secara global. Salah satu tantangan utama dalam produksi antibodi monoklonal adalah masalah biaya tinggi dalam proses manufaktur, mulai dari produksi di bioreaktor skala besar hingga pemurnian dan formulasi produk akhir

(Samaranayake et al., 2009). Selain itu, meskipun teknik humanisasi telah mengurangi imunogenisitas, masih terdapat risiko pengembangan antibodi anti-terapeutik (ADA) yang dapat menurunkan efektivitas pengobatan dan memicu reaksi hipersensitivitas. Tantangan lain adalah resistensi biologis, di mana tumor atau patogen dapat mengalami mutasi yang mengurangi efektivitas target antibodi yang telah ada. Dalam konteks pengembangan antibodi generasi baru, kebutuhan akan antibodi dengan afinitas lebih tinggi, kemampuan penetrasi jaringan yang lebih baik, dan kombinasi multi-target menjadi fokus penelitian masa depan. Pendekatan seperti antibodi bispesifik, antibodi konjugasi obat (ADC), serta penggunaan platform sel CAR-T yang memanfaatkan antibodi rekombinan menunjukkan arah evolusi berikutnya dalam imunoterapi berbasis antibody (Thakur et al., 2018).

Pada sisi vaksin bioteknologi, tantangan besar terletak pada distribusi dan kestabilan produk, khususnya vaksin berbasis mRNA yang membutuhkan penyimpanan pada suhu ultra-rendah, membatasi akses di negara berkembang. Selain itu, mutasi patogen, seperti yang diamati pada varian-varian baru SARS-CoV-2, menuntut teknologi vaksin yang lebih adaptif dan responsif terhadap perubahan struktur antigenic (Garduño-González et al., 2022). Walaupun platform vaksin mRNA dan vektor virus memungkinkan respons pengembangan yang cepat, masih ada kekhawatiran jangka panjang terkait efektivitas proteksi, durasi kekebalan, dan potensi reaksi imun non-spesifik. Tantangan lain melibatkan isu keamanan jangka panjang, terutama dalam aplikasi vaksin berbasis asam nukleat, yang membutuhkan pengawasan klinis berkelanjutan. Selain itu, biaya produksi vaksin inovatif masih menjadi kendala utama dalam memastikan ketersediaan global yang merata, memperbesar kesenjangan vaksinasi antara negara maju dan berkembang (Kennedy et al., 2020).

Ke depan, masa depan antibodi monoklonal dan vaksin bioteknologi sangat bergantung pada kemajuan teknologi baru. Pengembangan platform manufaktur yang lebih murah dan lebih efisien, seperti penggunaan sel bebas serum, mikrobioreaktor otomatis, serta sistem ekspresi berbasis tanaman (*plant-based*

expression systems), diharapkan dapat menurunkan biaya dan mempercepat produksi. Di bidang vaksin, eksplorasi teknologi *self-amplifying RNA* (saRNA), vaksin berbasis nanopartikel, dan vaksin multi-epitope sedang menjadi tren utama. Selain itu, pendekatan vaksinasi berbasis kecerdasan buatan, yang memprediksi epitop antigenik terbaik untuk dimasukkan dalam desain vaksin, berpotensi mempercepat pengembangan vaksin personalisasi untuk kanker dan penyakit infeksi kronis. Kombinasi kemajuan dalam bioteknologi, bioinformatika, dan teknik produksi berkelanjutan akan menjadi kunci untuk menghadapi tantangan global kesehatan di masa depan, memastikan bahwa terapi dan pencegahan berbasis biologis dapat diakses lebih luas, lebih cepat, dan lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, A., Safdar, M., Sardar, S., Yousaf, S., Farooq, F., Raza, A., Shahid, M., Malik, K., & Afzal, S. (2022). Modern vaccine strategies for emerging zoonotic viruses. *Expert Review of Vaccines*, 21(12), 1711–1725. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2148660>
- Basu, K., Green, E. M., Cheng, Y., & Craik, C. S. (2019). Why recombinant antibodies - benefits and applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 60, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.012>
- Buckland, B., Sanyal, G., Ranheim, T., Pollard, D., Searles, J. A., Behrens, S., Pluschkell, S., Josefsberg, J., & Roberts, C. J. (2024). Vaccine process technology-A decade of progress. *Biotechnology and Bioengineering*, 121(9), 2604–2635. <https://doi.org/10.1002/bit.28703>
- Chiu, M. L., Goulet, D. R., Teplyakov, A., & Gilliland, G. L. (2019). Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/antib8040055>
- Garduño-González, K. A., Peña-Benavides, S. A., Araújo, R. G., Castillo-Zacarias, C., Melchor-Martínez, E. M., Oyervides-Muñoz, M. A., Sosa-Hernández, J. E., Purton, S., Iqbal, H. M. N., & Parra-Saldívar, R. (2022). Current challenges for modern vaccines and perspectives for novel treatment alternatives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 70, 103222. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2022.103222>
- Gebre, M. S., Brito, L. A., Tostanoski, L. H., Edwards, D. K., Carfi, A., & Barouch, D. H. (2021). Novel approaches for vaccine development. *Cell*, 184(6), 1589–1603. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.030>
- Gote, V., Bolla, P. K., Kommineni, N., Butreddy, A., Nukala, P. K., Palakurthi, S. S., & Khan, W. (2023). A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24032700>
- Hammers, C. M., & Stanley, J. R. (2014). Antibody phage display: technique and applications. *The Journal of Investigative*

- Dermatology*, 134(2), 1–5.
<https://doi.org/10.1038/jid.2013.521>
- Kennedy, R. B., Ovsyannikova, I. G., Palese, P., & Poland, G. A. (2020). Current Challenges in Vaccinology. *Frontiers in Immunology*, 11, 1181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01181>
- Keulen, D., Geldhof, G., Bussy, O. Le, Pabst, M., & Ottens, M. (2022). Recent advances to accelerate purification process development: A review with a focus on vaccines. *Journal of Chromatography A*, 1676, 463195. <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2022.463195>
- Kuramochi, T., Igawa, T., Tsunoda, H., & Hattori, K. (2019). Humanization and Simultaneous Optimization of Monoclonal Antibody. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1904, 213–230. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8958-4_9
- Kurosawa, K., Lin, W., & Ohta, K. (2014). Chimeric antibodies. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1060, 139–148. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-586-6_8
- Lu, R.-M., Hwang, Y.-C., Liu, I.-J., Lee, C.-C., Tsai, H.-Z., Li, H.-J., & Wu, H.-C. (2020). Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
- Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal, Genetic Engineering & Biotechnology*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>
- Mompó, S. M., & González-Fernández, A. (2014). Antigen-specific human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1060, 245–276. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-586-6_13
- Nascimento, I. P., & Leite, L. C. C. (2012). Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 45(12), 1102–1111. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500142>
- Pagliari, S., Dema, B., Sanchez-Martinez, A., Montalvo Zurbia-Flores, G., & Rollier, C. S. (2023). DNA Vaccines: History, Molecular Mechanisms and Future Perspectives. *Journal of Molecular*

- Biology*, 435(23), 168297.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168297>
- Posner, J., Barrington, P., Brier, T., & Datta-Mannan, A. (2019). Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 260, 81–141.
https://doi.org/10.1007/164_2019_323
- Renneberg, R., Berkling, V., & Lorocho, V. (2017). Viruses, Antibodies, and Vaccines. In *Biotechnology for Beginners* (pp. 165–200).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801224-6.00005-9>
- Samaranayake, H., Wirth, T., Schenkwein, D., Rätty, J. K., & Ylä-Herttuala, S. (2009). Challenges in monoclonal antibody-based therapies. *Annals of Medicine*, 41(5), 322–331.
<https://doi.org/10.1080/07853890802698842>
- Singh, S., Kumar, N. K., Dwiwedi, P., Charan, J., Kaur, R., Sidhu, P., & Chugh, V. K. (2018). Monoclonal Antibodies: A Review. *Current Clinical Pharmacology*, 13(2), 85–99.
<https://doi.org/10.2174/1574884712666170809124728>
- Stanfield, R. L., & Wilson, I. A. (2014). Antibody Structure. *Microbiology Spectrum*, 2(2).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.AID-0012-2013>
- Thakur, A., Huang, M., & Lum, L. G. (2018). Bispecific antibody based therapeutics: Strengths and challenges. *Blood Reviews*, 32(4), 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.02.004>
- Tomita, M., & Tsumoto, K. (2011). Hybridoma technologies for antibody production. *Immunotherapy*, 3(3), 371–380.
<https://doi.org/10.2217/imt.11.4>
- Waldmann, H. (2019). Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1904, 1–10. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8958-4_1
- Zhang, C. (2012). Hybridoma technology for the generation of monoclonal antibodies. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 901, 117–135. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-931-0_7

BAB 5

BIOTEKNOLOGI DALAM PENGEMBANGAN OBAT HERBAL DAN BIOSINTESIS

5.1 Pendahuluan

Obat herbal, yang merupakan komponen dari sistem pengobatan tradisional, merupakan kekayaan pengetahuan yang terkumpul selama berabad-abad. Pengobatan tradisional, yang berakar kuat pada praktik dan kepercayaan budaya, sangat bergantung pada tanaman dan ekstraknya untuk tujuan terapeutik (Pan *et al.*, 2014). Pengobatan herbal telah digunakan sejak zaman prasejarah, terutama karena khasiatnya yang menyembuhkan, mudah diakses, dan dianggap memiliki insiden efek samping yang lebih rendah, sehingga mampu mempertahankan signifikansinya sebagai salah satu alternatif pengobatan bagi sebagian besar populasi global. Pemanfaatan obat herbal tidak sekadar pengobatan; obat herbal mewujudkan pendekatan holistik terhadap kesehatan, yang mencakup kesejahteraan fisik, mental, dan spiritual. Sistem pengobatan tradisional, seperti Ayurveda dan Pengobatan Tradisional Tiongkok, telah mendokumentasikan dengan cermat penggunaan tanaman untuk pengobatan, mewariskan pengetahuan ini dari generasi ke generasi (Beshah *et al.*, 2020; Tienda-Vázquez *et al.*, 2022). WHO memperkirakan adanya persentase yang signifikan dari populasi dunia, terutama di negara-negara berkembang, yang bergantung pada obat-obatan herbal, terutama yang berbahan dasar tanaman, untuk kebutuhan perawatan kesehatan primer (Dhiman, Nadda and Bhardwaj, 2023).

Bioteknologi menghadirkan pendekatan dari berbagai sisi untuk merevolusi produksi, kontrol kualitas, dan inovasi dalam bidang pengobatan herbal, mengatasi keterbatasan yang ada, dan mendorong bidang ini menuju efektivitas dan keandalan yang lebih besar. Dengan memanfaatkan teknik-teknik canggih, bioteknologi

dapat mengatasi tantangan yang terkait dengan praktik pengobatan herbal tradisional, seperti variabilitas bahan tanaman, metode ekstraksi yang tidak konsisten, dan kurangnya langkah-langkah kontrol kualitas yang terstandarisasi. Penerapan bioteknologi dalam pengobatan herbal mencakup spektrum strategi yang luas, mulai dari peningkatan genetika tanaman hingga mengoptimalkan proses ekstraksi dan pemurnian, yang pada akhirnya mengarah pada pengembangan produk-produk herbal yang unggul (Khan *et al.*, 2016).

Bioteknologi telah merevolusi banyak sektor, termasuk farmasi, dan pengembangan obat herbal, yang membutuhkan langkah-langkah standardisasi dan jaminan mutu yang kuat untuk memastikan keamanan, khasiat, dan konsistensi produk. Kemajuan pesat dalam bioteknologi, ditambah dengan adopsi yang meluas, telah menimbulkan kekhawatiran tentang potensi penyalahgunaan dan perlunya pengawasan yang ketat (Khan *et al.*, 2016). Pemantauan dan pengendalian yang efektif terhadap proses bioteknologi di seluruh siklus hidup produk, dari pengembangan awal hingga produksi komersial, sangat penting untuk percepatan pengembangan dan pengendalian proses yang ketat (Pohlscheidt *et al.*, 2013).

5.2 Pemanfaatan Kultur Jaringan dalam Pengembangan Tanaman Obat sebagai Bahan Baku Obat Herbal

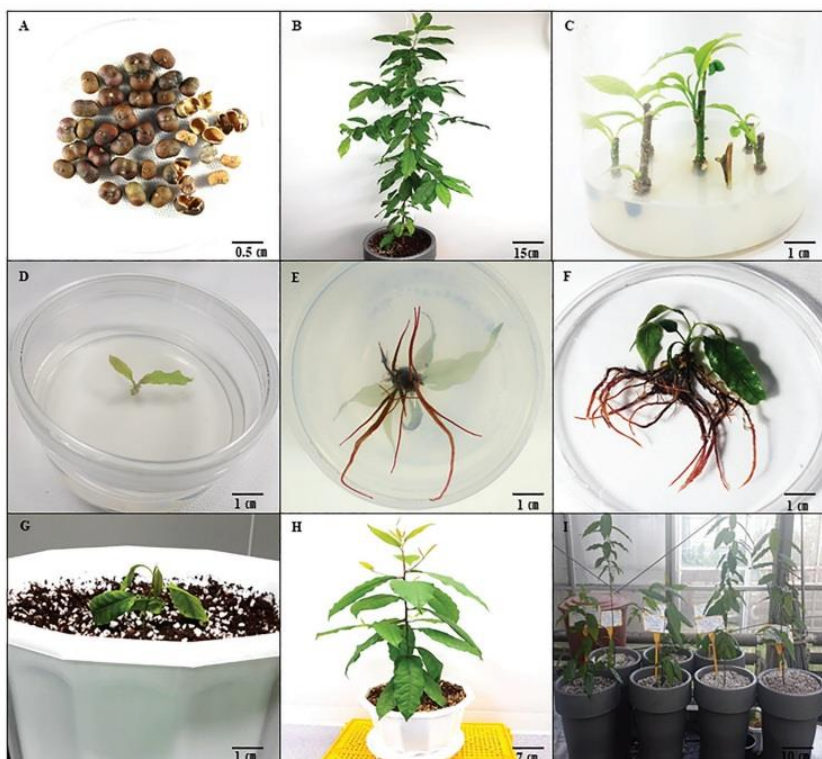
Bidang pengobatan herbal yang sedang berkembang pesat membutuhkan metode inovatif dan berkelanjutan untuk penemuan dan produksi obat, dimana teknik kultur sel dan jaringan menawarkan jalan yang menarik untuk mencapai tujuan ini. Obat-obatan yang berasal dari tanaman memiliki potensi terapeutik yang sangat besar karena beragamnya senyawa bioaktif yang dikandungnya, sering kali menunjukkan toleransi yang lebih baik dan lebih sedikit efek samping dibandingkan dengan alternatif sintesis. Teknik ini menawarkan platform yang terstandarisasi, berkelanjutan, dan dapat diskalakan untuk produksi metabolit sekunder yang berharga, yang merupakan bahan aktif dalam obat-obatan herbal. Teknik-

teknik ini menghindari keterbatasan yang terkait dengan budidaya tanaman konvensional, membuka jalan bagi produksi obat-obatan herbal berkualitas tinggi yang konsisten sambil melestarikan sumber daya alam (Kolisnyk *et al.*, 2022).

Meningkatnya permintaan akan produk alami telah memicu metode tradisional untuk mendapatkan tanaman obat, yang sering kali mengandalkan pemanenan liar atau budidaya konvensional. Meningkatnya permintaan ini, ditambah dengan kekhawatiran tentang sumber bahan baku obat herbal yang berkelanjutan, telah mendorong dikembangkannya kultur jaringan tanaman, khususnya mikropropagasi sebagai solusi yang layak untuk produksi tanaman obat yang cepat dan konsisten. Mikropropagasi merupakan teknik *in vitro* yang menawarkan lingkungan yang terkendali untuk memperbanyak tanaman secara aseksual, yang memungkinkan produksi massal yang identik secara genetik dari tanaman induk yang dipilih (Dangariya *et al.*, 2020). Metode ini melampaui keterbatasan metode memperbanyak tradisional, seperti memperbanyak benih, yang dapat berlangsung lambat, tidak konsisten, dan mungkin tidak secara akurat mereproduksi sifat-sifat yang diinginkan dari tanaman induk. Kultur jaringan tanaman bergantung pada kondisi aseptik untuk mencegah kontaminasi dari bakteri dan jamur, yang memerlukan sterilisasi peralatan dan media. Proses mikropropagasi biasanya melibatkan beberapa tahap, termasuk pembentukan kultur aseptik, memperbanyak tunas atau propagul lainnya, pembentukan akar, dan aklimatisasi tanaman muda (Ahmed *et al.*, 2012). Keberhasilan mikropropagasi bergantung pada beberapa faktor, termasuk pilihan eksplan (bahan tanaman awal), komposisi media kultur, dan kondisi lingkungan, seperti suhu, cahaya, dan kelembapan. Media kultur merupakan komponen penting dari mikropropagasi yang berperan dalam memasok nutrisi yang diperlukan, sebagai pengatur pertumbuhan tanaman dan senyawa lain yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan tanaman yang optimal. Kombinasi berbagai makronutrien seperti nitrogen, kalium, kalsium, fosfor, magnesium, dan sulfur, serta mikronutrien seperti besi, nikel, klorin, mangan, seng, boron, tembaga, dan

molibdenum, memengaruhi karakteristik media. Pengatur pertumbuhan tanaman, seperti auksin dan sitokinin, memainkan peran penting dalam mengendalikan pembelahan sel, diferensiasi, dan morfogenesis tanaman, dan konsentrasi serta rasionya dalam media kultur dapat dimanipulasi untuk menginduksi jalur perkembangan tertentu, seperti proliferasi tunas atau pembentukan akar (Pasternak and Steinmacher, 2024).

Penerapan mikropropagasi pada tanaman obat menawarkan beberapa keuntungan, termasuk perbanyakan genotipe langka yang cepat, produksi tanaman bebas penyakit, dan konservasi spesies langka yang terancam punah. Mikropropagasi memungkinkan pemilihan dan perbanyakan tanaman dengan khasiat obat yang unggul, seperti konsentrasi senyawa bioaktif yang lebih tinggi atau peningkatan ketahanan terhadap hama dan penyakit. Penggunaan kultur meristem, suatu bentuk khusus perbanyakan mikro, sangat efektif dalam menghilangkan patogen dan kontaminan dari tanaman yang terkontaminasi mikroba, memastikan produksi bahan tanam yang sehat dan bebas penyakit. Lebih jauh lagi, mikropropagasi dapat digunakan untuk melestarikan tanaman obat yang langka dan terancam punah dengan menyediakan sarana untuk memperbanyak tanaman dengan cepat dan membangun koleksi serta melindunginya dari kepunahan (Soumaré *et al.*, 2021).



Gambar 5.1. Propagasi secara *in vitro* pada *Prunus africana* (Komakech *et al.*, 2020)

5.3 Teknik Rekayasa Genetika untuk Meningkatkan Bioaktivitas Obat Herbal

Rekayasa genetika menghadirkan pendekatan transformatif untuk merevolusi pengembangan obat herbal, menyediakan peluang yang belum pernah ada sebelumnya untuk meningkatkan produksi metabolit sekunder yang berharga, mengoptimalkan sifat tanaman untuk budidaya yang lebih baik, dan menciptakan senyawa terapeutik baru dengan kemanjuran dan spesifisitas yang ditingkatkan. Teknik rekayasa genetika menawarkan serangkaian alat yang ampuh untuk mengungkap kompleksitas jalur metabolisme tanaman, memanipulasi ekspresi gen, dan memperkenalkan gen asing,

yang mengarah pada pengembangan obat herbal superior dengan sifat farmakologis yang ditingkatkan (Dhillon, 2004).

Rekayasa genetika telah muncul sebagai perangkat yang ampuh untuk meningkatkan produksi senyawa bioaktif, guna memenuhi permintaan global yang meningkat akan hasil panen yang lebih baik, kandungan nutrisi, dan praktik pertanian berkelanjutan. Rekayasa genetika melampaui keterbatasan metode pemuliaan konvensional dengan memungkinkan transfer gen antara spesies yang tidak berkerabat, sehingga memudahkan terciptanya tanaman dengan kombinasi baru dari sifat-sifat yang diinginkan (Dhillon, 2004). Manipulasi genom tanaman yang tepat ini menawarkan peluang yang belum pernah ada sebelumnya untuk mengoptimalkan jalur metabolisme, meningkatkan akumulasi senyawa aktif berharga, dan memperkuat tanaman terhadap tekanan biotik dan abiotik. Strategi transformasi genetika penting untuk meningkatkan biomassa tanaman atau ketahanan terhadap lingkungan yang merugikan dan pertumbuhan populasi dengan memberikan karakteristik genetik yang diinginkan (Su *et al.*, 2023). Penghapusan, penambahan, dan penyuntingan gen yang tepat dimungkinkan oleh kemampuan nuklease yang direkayasa untuk menciptakan pemutusan untai ganda yang ditargetkan pada lokasi tertentu di seluruh genom (Davies, Kumar, and Sastry-Dent, 2017). Penerapan rekayasa genetika untuk peningkatan senyawa bioaktif melibatkan beberapa strategi utama, termasuk pengenalan jalur biosintesis baru, pengaturan ekspresi enzim pembatas laju, dan penurunan regulasi rute metabolisme yang bersaing. Tanaman adalah biopabrik kompleks yang dapat dimodifikasi untuk meningkatkan produksi bahan kimia yang berharga dan meningkatkan nilai gizi atau komersial spesies (Selma *et al.*, 2023). Hasil metabolit yang diinginkan telah ditingkatkan dengan ekspresi berlebih, penurunan regulasi, atau penghapusan gen yang mengkode enzim penting. Rekayasa metabolisme, yang melibatkan manipulasi jalur metabolisme suatu organisme, telah menjadi landasan upaya untuk meningkatkan produksi metabolit primer dalam mikroorganisme. Dengan merekonstruksi model

metabolisme skala genom dan menerapkan modifikasi genetik yang diprediksi, galur mikroba dapat direkayasa untuk secara efisien mengubah substrat karbon menjadi produk target dengan pembentukan produk sampingan minimal. Rekayasa genetika memungkinkan pengenalan beberapa gen untuk meningkatkan jalur metabolisme, dan biologi yang kompleks, yang mengarah pada peningkatan kuantitas dan kualitas tanaman target (Lee, Park, and Zhanyuan, 2013).

5.4 Rekayasa Metabolisme pada Tanaman sebagai Bahan Baku Obat Herbal

Rekayasa metabolisme merupakan bidang lanjutan dalam bioteknologi yang menawarkan peluang yang belum pernah ada sebelumnya untuk mengoptimalkan produksi metabolit sekunder yang berharga dalam tanaman obat, sehingga mampu merevolusi pengembangan obat herbal. Dengan memanipulasi jalur metabolisme tanaman secara tepat, menjadi mungkin untuk meningkatkan hasil senyawa bioaktif yang diinginkan, memperkenalkan fungsi baru, dan menciptakan sumber bahan baku obat herbal yang berkelanjutan. Rekayasa metabolisme tanaman melibatkan pengoptimalan proses genetik dan regulasi untuk memodifikasi metabolisme tanaman inang, yang kemudian memicu perubahan dalam profil metabolismenya (Selma *et al.*, 2023).

Rekayasa metabolisme telah berkembang pesat dan memanfaatkan prinsip-prinsip rekayasa genetika dan biologi sintesis untuk memodifikasi dan mengoptimalkan jalur metabolisme dalam organisme hidup yang mengarah pada peningkatan produksi senyawa aktif berharga atau penciptaan jalur biokimia baru. Pendekatan ini sangat menjanjikan untuk produksi berkelanjutan berbagai macam bahan baku dengan menawarkan alternatif untuk metode sintesis kimia konvensional yang sering kali bergantung pada sumber daya yang tidak terbarukan (Radivojević *et al.*, 2020). Rekayasa metabolisme tanaman secara khusus berfokus pada manipulasi jalur metabolisme tanaman untuk mencapai hasil yang diinginkan, seperti meningkatkan hasil senyawa obat,

memperbaiki kandungan nutrisi, atau menghasilkan metabolit baru yang tidak ditemukan secara alami pada tanaman inang (Selma *et al.*, 2023). Tanaman adalah pabrik biokimia yang kompleks dalam mensintesis berbagai macam metabolit primer dan sekunder (Selma *et al.*, 2023). Pemahaman tentang perilaku seluler telah meningkat pesat berkat revolusi genomik dan kumpulan data omik. Jalur metabolisme primer, termasuk glikolisis, jalur pentosa fosfat, siklus trikloroasetat, dan biosintesis asam amino, sering kali menjadi target manipulasi (Kern *et al.*, 2006).

Salah satu tujuan utama rekayasa metabolisme pada tanaman obat adalah untuk meningkatkan produksi metabolit sekunder yang berharga dengan sifat terapeutik. Untuk memperoleh pemahaman yang lebih baik tentang asal-usul biosintesis, tersedia beberapa strategi yang akan mempercepat jalur (Swamidatta and Lichman, 2024). Senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, terpenoid, flavonoid, dan fenilpropanoid, disintesis melalui jalur enzimatik yang kompleks dan sering kali terakumulasi dalam jaringan atau organ tanaman tertentu. Dengan mengidentifikasi dan memanipulasi gen yang mengkode enzim kunci dalam jalur ini akan dapat meningkatkan aliran karbon dan energi menuju produk yang diinginkan, sehingga menghasilkan hasil yang lebih tinggi dan produksi yang lebih efisien (Srivastava *et al.*, 2020). Lebih jauh lagi, rekayasa metabolik dapat digunakan untuk memperkenalkan kemampuan metabolik baru ke dalam tanaman, yang memungkinkan mereka untuk mensintesis senyawa yang tidak mereka hasilkan secara alami. Modifikasi jalur metabolik dapat mengarah pada biosintesis senyawa non-alami, sehingga mendiversifikasi berbagai bahan kimia yang dihasilkan (Hossain *et al.*, 2018).

5.5 Biologi Sintetis dalam Produksi Obat Herbal

Konvergensi biologi sintetis dalam produksi obat herbal merupakan pergeseran paradigma dalam industri farmasi, yang menawarkan peluang yang belum pernah ada sebelumnya untuk meningkatkan efisiensi, keberlanjutan, dan skalabilitas produksi

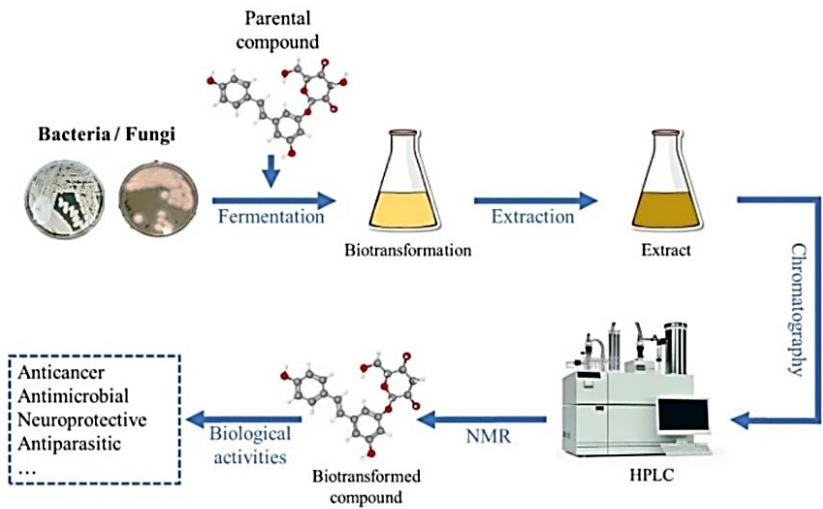
senyawa obat yang berharga. Obat herbal tradisional bergantung pada ekstraksi senyawa bioaktif dari tanaman, suatu proses yang sering terhambat oleh hasil yang rendah, variasi musiman, dan keterbatasan geografis (Atanasov *et al.*, 2015). Biologi sintetis menyediakan perangkat yang ampuh untuk mengatasi tantangan ini dengan merekayasa mikroorganisme untuk menghasilkan metabolit kompleks yang berasal dari tanaman dalam lingkungan yang terkontrol dan optimal. Pendekatan ini memanfaatkan prinsip-prinsip rekayasa genetika, rekayasa metabolik, dan biologi sistem untuk memprogram ulang sel mikroba menjadi biopabrik yang efisien, yang memungkinkan produksi obat herbal yang berkelanjutan dan hemat biaya (Pham *et al.*, 2019). Penerapan biologi sintetis melampaui sekadar mereplikasi jalur tanaman yang ada dalam mikroba, yang memungkinkan terciptanya jalur biosintesis baru dan pengoptimalan jalur yang sudah ada untuk meningkatkan hasil produk, mengurangi pembentukan produk sampingan, dan memperkenalkan modifikasi struktural untuk meningkatkan khasiat atau bioavailabilitas obat. Rekayasa mikroorganisme untuk produksi obat herbal melibatkan beberapa langkah utama, dimulai dengan identifikasi dan karakterisasi jalur biosintesis yang bertanggung jawab untuk menghasilkan senyawa yang diinginkan di dalam tanaman. Informasi ini kemudian digunakan untuk merancang dan membangun konstruksi DNA sintetis yang mengkode enzim, elemen pengatur, dan protein transpor yang diperlukan untuk ekspresi heterolog pada inang mikroba yang dipilih (Katz *et al.*, 2018).

5.6 Aplikasi Biotransformasi untuk Pengembangan Obat Herbal

Eksplorasi pengobatan herbal telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir, didorong oleh semakin dikenalnya produk alami sebagai sumber potensial agen terapeutik baru. Obat yang berasal dari tanaman telah dibedakan berdasarkan beragam senyawa bioaktifnya dimana memiliki keunggulan terapeutik yang unik, sering kali menunjukkan peningkatan tolerabilitas dan pengurangan efek samping dibandingkan dengan obat sintetis

(Kolisnyk *et al.*, 2022). Kebangkitan minat terhadap pengobatan herbal ini telah memacu kemajuan signifikan dalam metodologi yang digunakan untuk penemuan, pengembangan, dan pengoptimalan obat-obatan berbasis tanaman (Atanasov *et al.*, 2015). Biotransformasi merupakan alat yang ampuh dalam penemuan obat, menawarkan pendekatan yang efisien dan berkelanjutan untuk memodifikasi dan meningkatkan sifat farmakologis senyawa herbal, dan sangat menjanjikan untuk pengembangan turunan herbal baru dengan profil khasiat dan keamanan yang ditingkatkan (Cano-Flores *et al.*, 2020).

Biotransformasi memanfaatkan kemampuan katalitik mikroorganisme atau enzim untuk memodifikasi struktur produk alami secara selektif, yang mengarah pada pembentukan turunan baru dengan sifat farmakologis yang berubah. Transformasi mikroba merupakan reaksi enzimatis yang menggunakan aktivitas metabolisme mikroorganisme untuk memodifikasi struktur kimia substrat bioaktif guna menemukan turunan kimia baru dengan bioaktivitas yang kuat dan karakteristik fisik-kimia (Cano-Flores *et al.*, 2020). Pendekatan ini menawarkan beberapa keuntungan dibandingkan sintesis kimia konvensional, termasuk peningkatan regioselektivitas dan stereoselektivitas, kondisi reaksi yang lebih ringan, dan pengurangan produksi limbah (Jia *et al.*, 2014). Hal ini memungkinkan pengenalan gugus fungsi tertentu, perubahan stereokimia, dan pembelahan atau pembentukan ikatan kimia, semuanya dalam kondisi yang ramah lingkungan. Lebih jauh, biotransformasi dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas, stabilitas, dan spesifisitas target senyawa herbal, mengatasi beberapa keterbatasan yang terkait dengan penggunaan langsungnya sebagai agen terapeutik (Jia *et al.*, 2014).



Gambar 5.2. Biotransformasi senyawa oleh spesies mikroba
(Tembeni *et al.*, 2024)

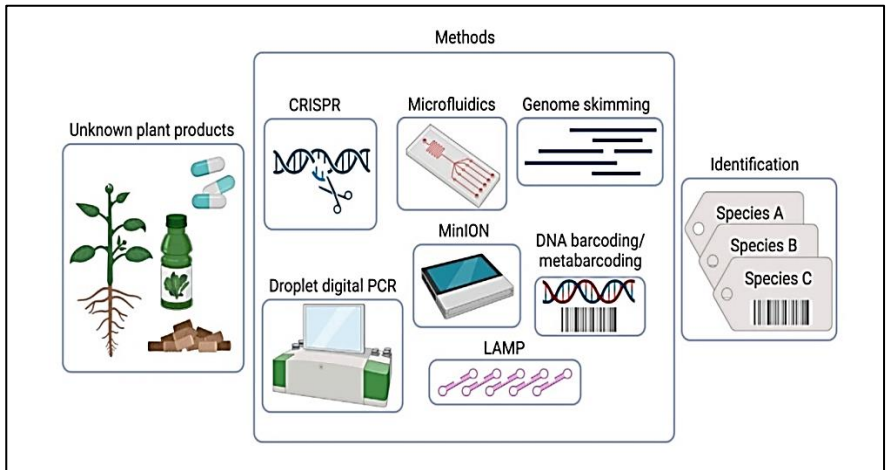
Biotransformasi mikroba, juga dikenal sebagai konversi kimia yang dimediasi mikroba, memainkan peran penting dalam berbagai sektor, diantaranya adalah pada pengembangan obat herbal melalui produksi bahan kimia esensial (Jia *et al.*, 2014). Penggunaan mikroorganisme atau enzim untuk memodifikasi senyawa herbal menjadi bentuk yang lebih aktif, bioavailabel, atau stabil merupakan bidang yang sedang berkembang dengan potensi besar dalam penemuan dan pengembangan obat. Pendekatan ini memanfaatkan kemampuan katalitik bawaan sistem biologis untuk melakukan modifikasi kimia yang ditargetkan pada molekul bioaktif herbal yang kompleks, yang sering kali menghasilkan senyawa dengan sifat terapeutik yang lebih baik. Produksi bahan kimia oleh mikroba lebih memungkinkan dibandingkan dengan sistem tanaman dan hewan, karena susunan genetiknya lebih sederhana dan tingkat pertumbuhannya lebih baik (Sun *et al.*, 2015).

5.7 *DNA Barcoding* untuk Kontrol Kualitas dan Autentikasi Obat Herbal

DNA Barcoding telah muncul sebagai alat yang ampuh dan sangat diperlukan dalam bidang pengendalian mutu dan autentikasi obat herbal, menawarkan metode yang kuat dan andal untuk identifikasi spesies dan deteksi pemalsuan. Teknik ini memanfaatkan sekuens DNA yang pendek dan terstandarisasi, yang dikenal sebagai *DNA Barcoding*, untuk mengidentifikasi spesies tanaman yang ada dalam produk herbal, bahkan dalam sampel yang diproses atau terfragmentasi (Gorini *et al.*, 2023). Penerapan *DNA Barcoding* sangat relevan dalam konteks pengobatan herbal, di mana keaslian dan kemurnian bahan-bahan berbasis tanaman sangat penting untuk memastikan khasiat dan keamanannya (Collins *et al.*, 2010). Metode ini bergantung pada prinsip bahwa tingkat divergensi di antara spesies secara langsung memengaruhi efektivitasnya, menjadikannya alat yang ampuh untuk mengidentifikasi dan mengklasifikasikan organisme. *DNA Barcoding* menawarkan cara yang cepat dan akurat untuk mengidentifikasi spesies dan juga dapat menyoroti spesies yang memerlukan penyelidikan taksonomi lebih lanjut (Aquino *et al.*, 2011).

Meningkatnya globalisasi rantai pasokan dan meningkatnya kompleksitas produk olahan telah memperkuat kebutuhan akan metode yang kuat dan andal untuk kontrol kualitas dan autentikasi di berbagai industri. *DNA barcoding* telah muncul sebagai alat molekuler ampuh yang menawarkan pendekatan cepat dan akurat untuk mengidentifikasi spesies dan menilai keaslian bahan biologis, memainkan peran penting dalam memerangi penipuan, memastikan keselamatan konsumen, dan mempromosikan praktik berkelanjutan (Collins *et al.*, 2010). Teknik ini bergantung pada urutan DNA yang pendek dan terstandarisasi, biasanya dari wilayah gen tertentu, untuk berfungsi sebagai pengenalan unik untuk setiap spesies, memungkinkan identifikasi tingkat spesies yang efisien dan akurat bahkan dari sampel yang terdegradasi (Aquino *et al.*, 2011; Gorini *et al.*, 2023). Pembentukan dan pemeliharaan pustaka *DNA barcoding* yang komprehensif yang mencakup keseluruhan organisme hidup, merupakan tujuan utama dari berbagai inisiatif internasional, dengan upaya berkelanjutan untuk memperluas

cakupan taksonomi dan mempercepat penyertaan spesies baru ke dalam basis data ini. Aplikasi *DNA barcoding* mencakup berbagai sektor, termasuk keamanan pangan, autentikasi produk alami, dan pemantauan keanekaragaman hayati (Shokralla *et al.*, 2014).



Gambar 5.3. Metode berbasis DNA untuk pengendalian kualitas dan pemantauan sediaan herbal (Raclariu-Manolică, Mauvisseu and de Boer, 2023).

DNA barcoding dapat digunakan untuk mengautentikasi obat-obatan herbal dan suplemen makanan, memastikan bahwa produk-produk ini mengandung spesies tanaman yang benar dan bebas dari bahan pengotor atau kontaminan, sehingga melindungi konsumen dari potensi efek samping. *DNA barcoding* telah diusulkan sebagai metode yang efisien untuk identifikasi tingkat spesies menggunakan tag molekuler khusus spesies (Hubert *et al.*, 2008).

5.8 Pengujian *In Vitro* pada Pengembangan Obat Herbal

Eksplorasi obat-obatan herbal semakin dikembangkan seiring menguatnya pengakuan akan potensi terapeutiknya dan kecenderungan yang semakin besar terhadap pengobatan tradisional. Obat-obatan yang berasal dari tanaman, yang dibedakan

oleh rangkaian kompleks konstituen bioaktifnya, menghadirkan peluang unik untuk mengatasi berbagai kondisi kesehatan, sering kali menunjukkan peningkatan tolerabilitas dan pengurangan efek samping dibandingkan dengan obat sintesis (Kolisnyk *et al.*, 2022). Pengujian *in vitro*, yang penting dalam konteks ini, menyediakan lingkungan yang terkendali untuk meneliti efek farmakologis ekstrak herbal dan senyawa yang diisolasi, memfasilitasi identifikasi kandidat obat yang menjanjikan dan menjelaskan mekanisme kerjanya. Pengujian ini menawarkan cara yang *high throughput*, hemat biaya, dan dapat direproduksi untuk menilai bioaktivitas zat yang berasal dari tanaman, sehingga menyederhanakan proses pengembangan obat dan mengurangi ketergantungan pada pengujian hewan (Crawford *et al.*, 2017).

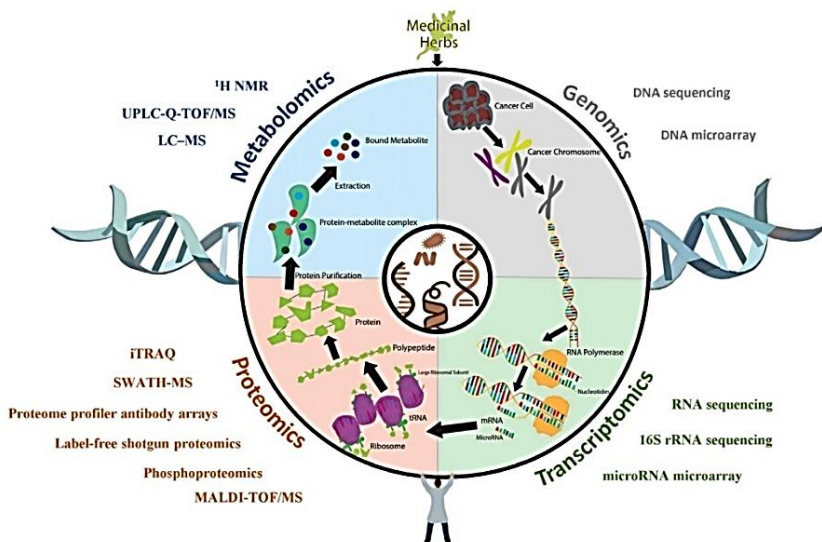
Industri farmasi sangat bergantung pada model praklinis untuk memprediksi aktivitas biologis kandidat obat herbal, dengan harapan dapat mengidentifikasi terapi yang menjanjikan dan menghindari biaya tinggi yang terkait dengan kegagalan uji klinis. Pengujian *in vitro*, khususnya yang menggunakan model berbasis sel, telah muncul sebagai alat yang sangat diperlukan dalam upaya ini, menawarkan alternatif yang lebih cepat, lebih hemat biaya, dan lebih etis daripada pengujian hewan konvensional (Crawford *et al.*, 2017). Namun, kekuatan prediktif pengujian ini bergantung pada kemampuannya untuk secara akurat meniru lingkungan fisiologis tubuh manusia yang kompleks. Salah satu tantangan utama dalam pengembangan obat adalah kesenjangan yang signifikan antara penelitian praklinis, yang sering kali berfokus pada jalur seluler tertentu, dan penelitian klinis yang memantau homeostasis secara keseluruhan (Madorran *et al.*, 2019).

Untuk meningkatkan daya prediktif pengujian *in vitro*, para peneliti semakin berfokus pada pembuatan model berbasis sel yang lebih kompleks dan relevan secara fisiologis. Kultur sel dua dimensi konvensional, meskipun banyak digunakan, sering kali gagal merangkum arsitektur tiga dimensi yang rumit dan interaksi sel-ke-sel yang ada secara *in vivo* (Coleman, 2011). Di sisi lain, model kultur sel tiga dimensi (3D) menawarkan representasi lingkungan mikro jaringan yang lebih realistis, yang menggabungkan faktor-faktor seperti komponen matriks ekstraseluler, adhesi sel-ke-sel, dan

gradien nutrisi. Model-model ini telah menunjukkan peningkatan akurasi prediktif dalam skrining obat dan pengujian toksisitas, karena model-model ini lebih mencerminkan interaksi kompleks faktor-faktor yang memengaruhi respons obat dalam tubuh (Langhans, 2018).

5.9 Integrasi Teknologi Omik dalam pengembangan Obat Herbal

Pengembangan obat herbal, yang berakar pada pengobatan tradisional, telah banyak menarik minat di era ilmiah modern, didorong oleh meningkatnya permintaan akan terapi alami dan alternatif. Teknologi omik, yang mencakup genomik, proteomik, dan metabolomik, menawarkan alat yang ampuh untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler rumit yang mendasari efek terapeutik obat herbal (Prasathkumar *et al.*, 2021). Teknologi ini memungkinkan pemahaman yang komprehensif tentang interaksi kompleks antara senyawa herbal dan sistem biologis, membuka jalan bagi pengembangan obat herbal yang lebih aman, lebih efektif, dan tepat sasaran (Yang *et al.*, 2013).

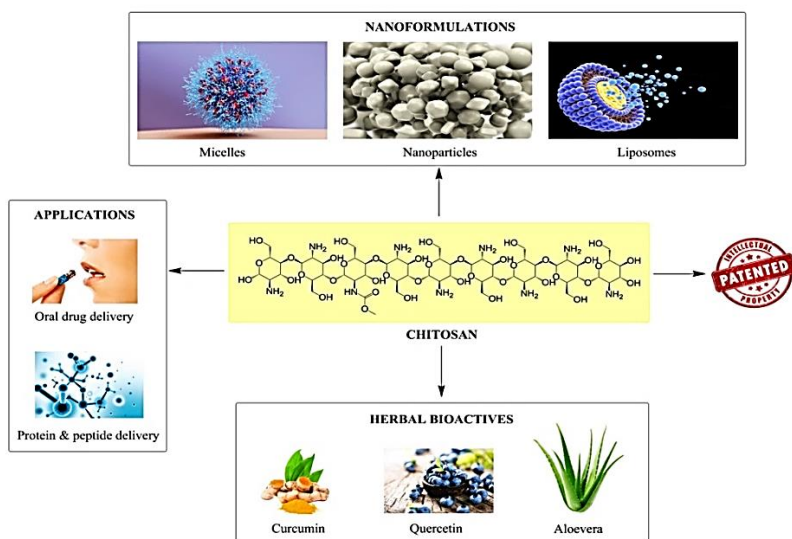


Gambar 5.4. Teknologi Omics (Dai *et al.*, 2022).

Investasi tinggi yang dibutuhkan untuk pengembangan obat dapat dikurangi dengan menggunakan metode eksperimental. Integrasi teknologi omik ke dalam pengembangan obat herbal merupakan pergeseran paradigma dari pendekatan konvensional menuju strategi yang lebih rasional dan berbasis bukti. Integrasi teknologi omik sangat menjanjikan untuk mempercepat dan meningkatkan efisiensi pengembangan obat herbal. Dengan menjelaskan mekanisme aksi molekuler, mengidentifikasi senyawa bioaktif baru, dan mengoptimalkan formulasi obat, pendekatan omik dapat berkontribusi pada pengembangan obat herbal yang aman, efektif, dan tepat sasaran (Agrawal *et al.*, 2024). Pendekatan ini memfasilitasi identifikasi fitokimia bioaktif, menyederhanakan proses penemuan obat, dan meningkatkan efektivitasnya. Lebih jauh lagi, teknologi omik dapat memainkan peran penting dalam pengendalian mutu dan standarisasi produk herbal, memastikan konsistensi dan kemanjuran (Khan *et al.*, 2021).

5.10 Peran Bioteknologi dalam Meningkatkan Stabilitas Obat Herbal

Potensi terapeutik obat herbal yang berasal dari tanaman dikaitkan dengan beragamnya zat aktif biologis yang dikandungnya, yang menawarkan keuntungan unik dalam mengatasi berbagai kondisi kesehatan (Kolisnyk *et al.*, 2022). Namun, ketidakstabilan dan variabilitas yang melekat dalam komposisi ekstrak herbal menghadirkan tantangan signifikan dalam memastikan kemanjuran dan keamanan yang konsisten. Tantangan ini meliputi kelarutan yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, kerentanan terhadap degradasi, dan variabilitas antar-batch, yang dapat membahayakan efek terapeutiknya. Mengatasi tantangan ini sangat penting untuk memanfaatkan potensi penuh obat-obatan herbal dan mengintegrasikannya dengan mulus ke dalam praktik perawatan kesehatan modern (Mbiri *et al.*, 2023).



Gambar 5.5. Nanoformulasi kitosan pada sediaan herbal (Sangnim et al., 2023).

Bioteknologi menawarkan strategi inovatif untuk mengatasi keterbatasan inheren obat-obatan herbal, khususnya dalam meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, dan kemanjuran terapeutiknya (Agrawal et al., 2024). Nanoteknologi, bidang terkemuka dalam bioteknologi, telah muncul sebagai alat yang ampuh untuk meningkatkan stabilitas obat-obatan herbal. Dengan membungkus ekstrak herbal atau fitokimia tertentu dalam nanopartikel, dimungkinkan untuk melindunginya dari degradasi, meningkatkan kelarutannya, dan meningkatkan penyerapannya dalam tubuh (Ahmad et al., 2020). Berbagai nanocarrier, seperti liposom, nanoemulsi, dan nanopartikel polimer, telah berhasil digunakan untuk memberikan obat-obatan herbal dengan hasil terapeutik yang ditingkatkan (Deshpande & Gothwal, 2021). Nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas fitokimia, meningkatkan penyerapannya, melindunginya dari degradasi dini dalam tubuh, dan memperpanjang waktu sirkulasi. Penerapan nanoteknologi telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan kemanjuran terapeutik obat-obatan herbal untuk berbagai penyakit, termasuk kanker, obesitas, dan kondisi inflamasi (Dewi et al., 2022; Shende & Narvenker, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, R. et al. (2024) "Emerging Trends in the Treatment of Skin Disorders by Herbal Drugs: Traditional and Nanotechnological Approach," *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 869. doi:10.3390/pharmaceutics16070869.
- Ahmad, R. et al. (2020) "Phytochemical delivery through nanocarriers: a review," *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*. Elsevier BV, p. 111389. doi:10.1016/j.colsurfb.2020.111389.
- Ahmed, A. B. A., Mohajer, S., Elnaiem, E. M., & Tah, R. M. (2012). In vitro Regeneration, Acclimatization and Antimicrobial Studies of Selected Ornamental Plants. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/50690>
- Aquino, L.M.G. et al. (2011) "DNA barcoding of fishes of Laguna de Bay, Philippines," *Mitochondrial DNA*, 22(4), p. 143. doi:10.3109/19401736.2011.624613.
- Atanasov, A.G. et al. (2015) "Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review," *Biotechnology Advances*. Elsevier BV, p. 1582. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
- Beshah, F. et al. (2020) "Ethnopharmacological, phytochemistry and other potential applications of *Dodonaea* genus: A comprehensive review," *Current Research in Biotechnology*. Elsevier BV, p. 103. doi:10.1016/j.crbiot.2020.09.002.
- Cano-Flores, A. et al. (2020) "Microorganisms as Biocatalysts and Enzyme Sources," in *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. doi:10.5772/intechopen.90338.
- Coleman, R.A. (2011) "Human Tissue in the Evaluation of Safety and Efficacy of New Medicines: A Viable Alternative to Animal Models?," *ISRN Pharmaceutics*, 2011, p. 1. doi:10.5402/2011/806789.
- Collins, M.J. et al. (2010) "ZooMS: the collagen barcode and fingerprints," 22, p. 2. Available at: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:119826> (Accessed: April 2025).

- Crawford, S.E. et al. (2017) "Green Toxicology: a strategy for sustainable chemical and material development," *Environmental Sciences Europe*, 29(1). doi:10.1186/s12302-017-0115-z.
- Dai, R. *et al.* (2022) 'OMICS Applications for Medicinal Plants in Gastrointestinal Cancers: Current Advancements and Future Perspectives', *Frontiers in Pharmacology*, 13(February), pp. 1–16. doi: 10.3389/fphar.2022.842203.
- Dangariya, M., Khandhar, D., Monpara, J., Chudasama, K. S., & Thaker, V. S. (2020). Detection and identification of microbial contaminants from plant tissue culture. *Tropical Plant Research*, 7(2), 388. <https://doi.org/10.22271/tpr.2020.v7.i2.045>
- Davies, J.P., Kumar, S. and Sastry-Dent, L. (2017) "Use of Zinc-Finger Nucleases for Crop Improvement," *Progress in molecular biology and translational science*. Academic Press, p. 47. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.03.006.
- Deshpande, P.K. and Gothwal, R. (2021) "Review on drug delivery system for phytomedicine through mechanism of encapsulation," *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 6(1), p. 10. doi:10.30574/wjbphs.2021.6.1.0031.
- Dewi, M.K. et al. (2022) "Improved Activity of Herbal Medicines through Nanotechnology," *Nanomaterials. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, p. 4073. doi:10.3390/nano12224073.
- Dhillon, S.S. (2004) "Transgenic plants – prospects and problems," *International Journal of Environmental Studies*, 61(4), p. 385. doi:10.1080/0020723042000183747.
- Dhiman, S., Nadda, R.K. and Bhardwaj, P. (2023) "Medicinal herbs from Western Himalayas for hemorrhoids treatment: A review correlating traditional knowledge with modern therapeutics," *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. Elsevier BV, p. 100334. doi:10.1016/j.prmcm.2023.100334.

- Gorini, T. et al. (2023) "Check Your Shopping Cart: DNA Barcoding and Mini-Barcoding for Food Authentication," *Foods*, 12(12), p. 2392. doi:10.3390/foods12122392.
- Hossain, G.S. et al. (2018) "Rewriting the Metabolic Blueprint: Advances in Pathway Diversification in Microorganisms," *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media. doi:10.3389/fmicb.2018.00155.
- Hubert, N. et al. (2008) "Identifying Canadian Freshwater Fishes through DNA Barcodes," *PLoS ONE*, 3(6). doi:10.1371/journal.pone.0002490.
- Jia, H. et al. (2014) "Enhancing Stress-Resistance for Efficient Microbial Biotransformations by Synthetic Biology," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media. doi:10.3389/fbioe.2014.00044.
- Katz, L. et al. (2018) "Synthetic biology advances and applications in the biotechnology industry: a perspective," *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 45(7), p. 449. doi:10.1007/s10295-018-2056-y.
- Kern, A. et al. (2006) "Engineering primary metabolic pathways of industrial micro-organisms," *Journal of Biotechnology*. Elsevier BV, p. 6. doi:10.1016/j.jbiotec.2006.11.021.
- Kolisnyk, T. et al. (2022) "Assessing compatibility of excipients selected for a sustained release formulation of bilberry leaf extract," *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58. doi:10.1590/s2175-97902022e19753
- Komakech, R. *et al.* (2020) 'A Micropropagation Protocol for the Endangered Medicinal Tree *Prunus africana* (Hook f.) Kalkman: Genetic Fidelity and Physiological Parameter Assessment', *Frontiers in Plant Science*, 11(November). doi: 10.3389/fpls.2020.548003.
- Khan, D.A. et al. (2021) "Pharmacoinformatics approaches in the discovery of drug-like antimicrobials of plant origin," *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Taylor & Francis, p. 7612. doi:10.1080/07391102.2021.1894982.
- Khan, E., Ahmed, N., Tamsamani, K. R., El-Gendy, A., Cohen, M., Hasan, A., Gastfriend, H., & Cole, J. (2016). Biosafety Initiatives in BMENA Region: Identification of Gaps and

- Advances. *Frontiers in Public Health*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00044>
- Khan, E. et al. (2016) "Biosafety Initiatives in BMENA Region: Identification of Gaps and Advances," *Frontiers in Public Health*, 4. doi:10.3389/fpubh.2016.00044.
- Langhans, S.A. (2018) "Three-Dimensional in Vitro Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning," *Frontiers in Pharmacology*. *Frontiers Media*. doi:10.3389/fphar.2018.00006.
- Lee, H., Park, S. and Zhanyuan, J. (2013) "An Overview of Genetic Transformation of Soybean," in *InTech eBooks*. doi:10.5772/51076.
- Madorran, E. et al. (2019) "In vitro toxicity model: Upgrades to bridge the gap between preclinical and clinical research," *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. Association of Basic Medical Sciences of Federation of Bosnia and Herzegovina. doi:10.17305/bjbms.2019.4378.
- Mbiri, J.W. et al. (2023) "Acute and Sub-acute Oral Toxicity Profile of Root Bark Methanol Extract of *Carissa Edulis* Vahl," *Pharmacognosy Journal*, 15(2), p. 253. doi:10.5530/pj.2023.15.36.
- Pan, S.-Y. et al. (2014) "Historical Perspective of Traditional Indigenous Medical Practices: The Current Renaissance and Conservation of Herbal Resources," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi Publishing Corporation. doi:10.1155/2014/525340.
- Pasternak, T., & Steinmacher, D. A. (2024). Plant Growth Regulation in Cell and Tissue Culture In Vitro [Review of Plant Growth Regulation in Cell and Tissue Culture In Vitro]. *Plants*, 13(2), 327. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/plants13020327>
- Pohlscheidt, M. et al. (2013) "Bioprocess and Fermentation Monitoring," *Encyclopedia of Industrial Biotechnology*. doi:10.1002/9780470054581.eib606.pub2.
- Pham, J.V. et al. (2019) "A Review of the Microbial Production of Bioactive Natural Products and Biologics," *Frontiers in*

- Microbiology. Frontiers Media.
doi:10.3389/fmicb.2019.01404.
- Prasathkumar, M. et al. (2021) "Therapeutic and pharmacological efficacy of selective Indian medicinal plants – A review," *Phytomedicine Plus*. Elsevier BV, p. 100029. doi:10.1016/j.phyplu.2021.100029.
- Raclariu-Manolică, A. C., Mauvisseau, Q. and de Boer, H. J. (2023) 'Horizon scan of DNA-based methods for quality control and monitoring of herbal preparations', *Frontiers in Pharmacology*, 14(May), pp. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2023.1179099.
- Radivojević, T. et al. (2020) "A machine learning Automated Recommendation Tool for synthetic biology," *Nature Communications*, 11(1). doi:10.1038/s41467-020-18008-4.
- Sangnim, T. et al. (2023) 'Chitosan in Oral Drug Delivery Formulations: A Review', *Pharmaceutics*, 15(9), pp. 1–23. doi: 10.3390/pharmaceutics15092361.
- Selma, S. et al. (2023) "Engineering the plant metabolic system by exploiting metabolic regulation," *The Plant Journal*, 114(5), p. 1149. doi:10.1111/tpj.16157.
- Shende, P. and Narvenker, R. (2020) "Herbal nanotherapy: A new paradigm over conventional obesity treatment," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, p. 102291. doi:10.1016/j.jddst.2020.102291.
- Shokralla, S. et al. (2014) "Next-generation DNA barcoding: using next-generation sequencing to enhance and accelerate DNA barcode capture from single specimens," *Molecular Ecology Resources*, 14(5), p. 892. doi:10.1111/1755-0998.12236
- Soumaré, A., Diédhiou, A. G., Arora, N. K., Al-Ani, L. K. T., Ngom, M., Fall, S., Hafidi, M., Ouhdouch, Y., Kouisni, L., & Sy, M. O. (2021). Potential Role and Utilization of Plant Growth Promoting Microbes in Plant Tissue Culture [Review of Potential Role and Utilization of Plant Growth Promoting Microbes in Plant Tissue Culture]. *Frontiers in Microbiology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.649878>
- Srivastava, R.K. et al. (2020) "Primary metabolites from overproducing microbial system using sustainable

- substrates," *Biotechnology and Applied Biochemistry*. Wiley, p. 852. doi:10.1002/bab.1927.
- Su, W. et al. (2023) "Technological Development and Application of Plant Genetic Transformation," *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 10646. doi:10.3390/ijms241310646.
- Sun, X. et al. (2015) "Synthesis of chemicals by metabolic engineering of microbes," *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry, p. 3760. doi:10.1039/c5cs00159e.
- Swamidatta, S.H. and Lichman, B.R. (2024) "Beyond co-expression: pathway discovery for plant pharmaceuticals," *Current Opinion in Biotechnology*. Elsevier BV, p. 103147. doi:10.1016/j.copbio.2024.103147.
- Tembeni, B. *et al.* (2024) 'Biotransformation of selected secondary metabolites by *Alternaria* species and the pharmaceutical, food and agricultural application of biotransformation products', *Natural Products and Bioprospecting*, 14(1). doi: 10.1007/s13659-024-00469-5.
- Uppal, A. et al. (2020) "Recommendations for Enhancing Quality and Capability of Indian Biopharmaceutical Industry: Summary of a Workshop," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(10), p. 2958. doi:10.1016/j.xphs.2020.07.014.
- Yang, Y. et al. (2013) "Synergy effects of herb extracts: Pharmacokinetics and pharmacodynamic basis," *Fitoterapia*. Elsevier BV, p. 133. doi:10.1016/j.fitote.2013.10.010.

BIODATA PENULIS



apt. Wilda Fhitriany Usman, S.Farm.,M. Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

Penulis lahir di Penyasawan, Kabupaten Kampar, RIAU pada 15 Maret 1992. Penulis menamatkan Pendidikan S1 Farmasi di Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan (2010-2014), kemudian melanjutkan ke jenjang Profesi Apoteker di Universitas Andalas (2015-2016). Setelah menyelesaikan studi profesi, penulis juga pernah menjadi Pharmacy Manager di Kimia Farma Apotek UB Padang (2016-2017). Kemudian penulis melanjutkan dan menyelesaikan studi S2 Farmasi di Universitas Andalas pada tahun 2021. Saat ini penulis aktif bekerja sebagai dosen di Fakultas Farmasi, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang. Sebagai dosen, penulis terus berkontribusi dan berperan aktif dalam penerapan tridarma perguruan tinggi. Bidang ilmu terkait pengajaran, penelitian, dan pengabdian Masyarakat yang dialami penulis yaitu di bidang Biologi Farmasi, khususnya kimia bahan alam.

BIODATA PENULIS



apt. Hanina Liddini Hanifa, M. Si

Dosen Program Studi Farmasi dan Pendidikan Apoteker
Universitas Garut

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 13 Januari 1995. Penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Garut dan berada di bawah kelompok keahlian Teknologi Farmasi sejak tahun 2019. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 (lulus 2016), S2-Fast Track (lulus 2017), dan profesi apoteker (lulus 2018) di Institut Teknologi Bandung. Penulis mengampu mata kuliah Bioteknologi Farmasi, Farmakokinetika, Teknologi Farmasi Sediaan Steril, dan Farmasi Fisika. Penulis memiliki ketertarikan riset yaitu pada bidang formulasi sediaan, pharmaceutical drug delivery system, dan bioteknologi farmasi.

BIODATA PENULIS



Dr. Ana Indrayati, M.Si
Dosen Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi Surakarta

Penulis lahir di Boyolali pada tanggal 16 Februari 1979. Penulis menempuh studi S1 di Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto bidang minat mikrobiologi serta studi S2 dan S3 di Sekolah Farmasi ITB bidang minat bioteknologi farmasi. Penulis memiliki pengalaman bekerja sebagai asisten peneliti di PAU Bioteknologi ITB, PAU Hayati ITB dan menjadi asisten akademik di sekolah Farmasi ITB. Sejak tahun 2015 hingga sekarang, penulis adalah staf pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis memiliki hobi menulis terutama dibidang kesehatan. Beberapa artikel ilmiah populer telah diterbitkan di media nasional Pikiran Rakyat sejak tahun 2004 diantaranya adalah “Waspada! tetanus; Epilepsi, bukan penyakit keturunan?; Mata sehat, bebas katarak; Jangan sepelekan influenza; Salmonella penyebab diare; Penyakit pasca banjir bernama leptospirosis; Flu burung, 3-4 kali tiap abad” dll. Artikel lain diterbitkan di media nasional Suara Merdeka tahun 2023 dengan judul “Toksin *Corynebacterium diphtheriae* penyebab kelumpuhan” dan “Rabies, mengapa mematikan?”. Penulis merupakan kolumnis Kompas dengan beberapa artikel yang telah terbit seperti “Virus cacar monyet, ancaman baru terhadap kesehatan global”; “Toksin bakteri penyebab sindrom nasi goreng”; serta Bakteri terkecil di dunia, mycoplasma, penyebab pneumonia. Pada tahun 2023, penulis bersama dengan dua rekan menerbitkan buku referensi dengan judul “Penyakit menular seksual: infeksi virus”.

BIODATA PENULIS



Iksen, S. Farm., M.Si., Ph.D.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Iksen adalah seorang peneliti dan dosen berpengalaman yang mengkhususkan diri dalam farmakologi molekular terutama dalam penemuan dan pengembangan obat. Ia meraih gelar Ph.D. dari *Chulalongkorn University* dan telah aktif dalam penelitian akademik maupun industri. Keahliannya mencakup farmakologi kanker, bioinformatika, serta pemodelan bioluminesensi untuk penelitian kanker. Saat ini, ia mengajar di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan serta membimbing penelitian mahasiswa sarjana. Ia telah menerbitkan berbagai artikel di jurnal bereputasi tinggi, menjadi reviewer pada jurnal internasional bereputasi dan berfaktor dampak serta anggota dewan editorial, dan meraih berbagai penghargaan internasional maupun nasional. Penelitiannya berfokus pada pemodelan komputasi untuk interaksi obat-target dan pengembangan inhibitor PD-L1 dan target lain pada kanker serta pengembangan antibodi berbasis tanaman.