

# **BIOSINTESIS SENYAWA OBAT (FA-4206)**

Marlia Singgih Wibowo  
School of Pharmacy ITB

# Pendahuluan

- Aturan kuliah : kehadiran, performa mahasiswa
- UTS, UAS, tugas, presentasi
- Partisipasi di kelas
- Silabus
- Daftar Pustaka/Buku Acuan

# ISI KULIAH

- Pendahuluan
- Mikroorganisme penghasil bahan obat
- Biosintesis dalam Mikroorganisme
- Teknologi fermentasi
- Contoh produksi bahan obat asal mikroorganisme

# Sumber alam senyawa obat

- Tanaman (simplisia, ekstrak, isolat, metabolit/eksudat, senyawa aktif)
- Hewan (bagian organ, ekstrak organ, metabolit/eksudat, senyawa aktif)
- Mineral (bahan tambang)
- **Mikroorganisme** (biomassa, metabolit, senyawa pemandu, senyawa aktif)

# Cauliflower fungi



# Pemanfaatan mikroorganisme

- Biomassa
- Enzim
- Metabolit primer
- Metabolit sekunder
- Biotransformasi
- Bioinformatik
- Tugas : min.5 manfaat mikroorganisme di bidang farmasi (2 weeks)

# **Kuliah 2**

**Proses pembuatan obat**

# Proses pembuatan obat

- Sintesis kimia (parasetamol, aspirin, salbutamol, dll)
- Semi sintesis (*lead compound* dari alam, lalu modifikasi struktur secara kimia) contoh : tetrasiklin → 6-deoksi 5-hidroksi tetrasiklin (doksisiklin)
- Biosintesis (senyawa aktif dari alam) contoh : vitamin B<sub>12</sub> dari *Pseudomonas sp*
- Rekayasa Genetika

# Pendapat para ahli

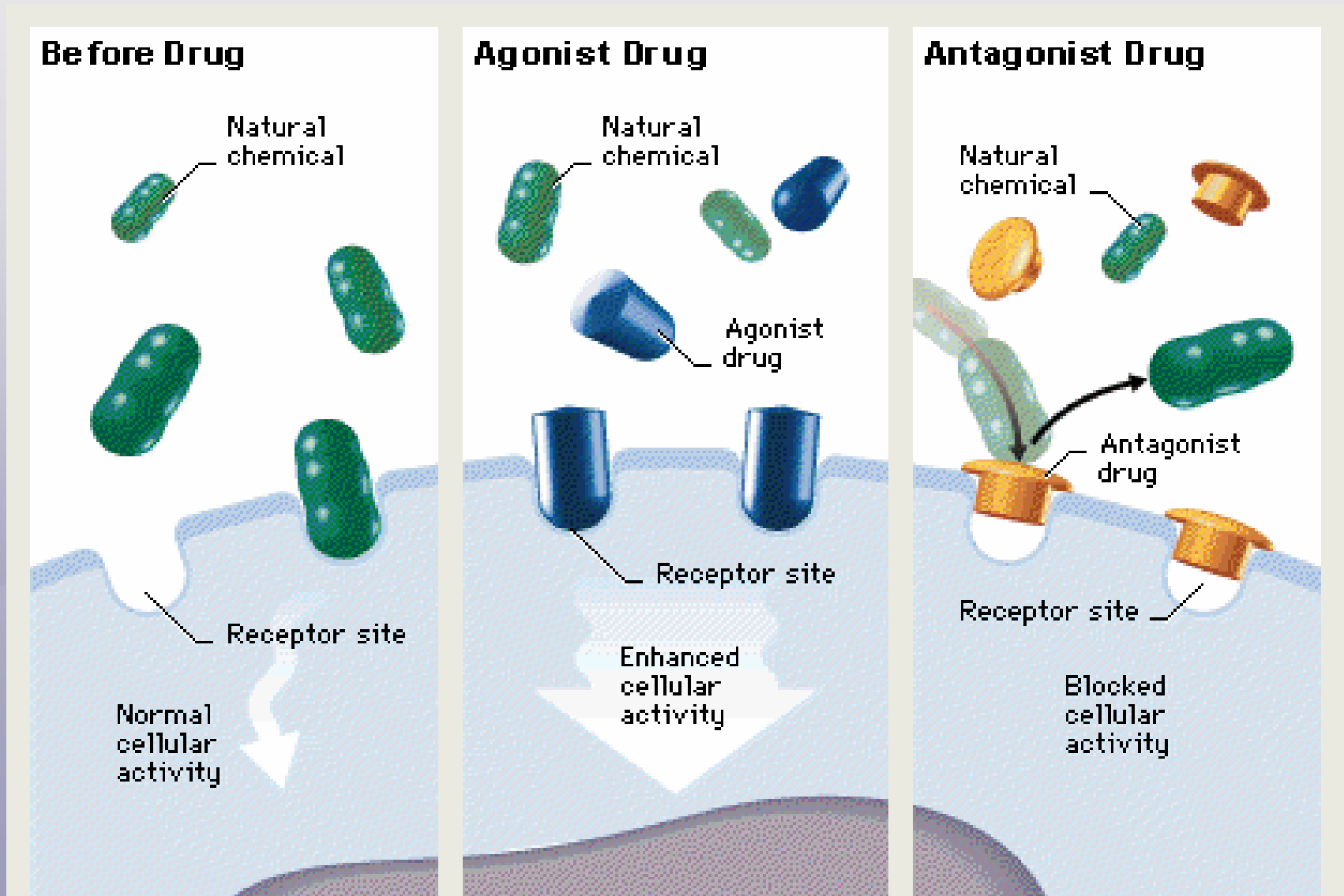
- *Orbitals are for mathematicians - Organic chemistry is for people who likes to cook! - Alexander Shulgin*
- *When I was young I played with legos, but now I am older and I play with atoms - Synesthesia*
- *There is more space between atoms, than there are atoms in the universe... - Zodiac Youth*
- *The flask is your canvas and the periodic chart your palette - RatHead*
- *Chemistry is life - Everything else is just waiting - Uncle Al*

# Chemical synthesis for Drug Substances

- **The pharmaceutical industry is unquestionably vibrant today, with drug synthesis making a vital contribution. Whether in the early developmental stages of identifying and optimizing a lead, or the latter stages of process development and cost-effective scale-up, the ability to design elegant and economical synthetic routes is often a major factor in the eventual viability and commercial success of a drug.**
- **Contemporary Drug Synthesis examines how leading researchers and manufacturers have integrated chemistry, biology, pharmacokinetics, and a host of other disciplines in the creation and development of leading drugs. Authored by four of the pharmaceutical industry's most respected scientists, this timely volume:**
- **Focuses on the processes that resulted in high-profile drugs including Lipitor, Celebrex, Viagra, Gleevec, Nexium, Claritin, and over a dozen others**

- **Provides an in-depth introduction to each drug, followed by a detailed account of its synthesis**
- **Organizes the drugs into fourteen therapeutic areas for clarity and ease of use**
- **Process chemists provide an essential bridge between chemistry and the marketplace, creating scientifically practical drug processes while never losing sight of the commercial viability of those processes.**
- **Contemporary Drug Synthesis meets the needs of a growing community of researchers in pharmaceutical research and development, and is both a useful guide for practicing pharmaceutical scientists and an excellent text for medicinal and organic chemistry students.**

# Jenis obat



# Biosintesis

- Proses sintesis yang terjadi pada **makhluk hidup** untuk menghasilkan metabolit **primer** dan atau metabolit **sekunder**
- Metabolit primer : hasil metabolisme yang digunakan untuk kelangsungan hidup (proses tumbuh), contoh : asam amino, asetil CoA, gula-gula, nukleotida, asam sitrat, dan lain-lain

- Metabolit sekunder : hasil metabolisme yang tidak digunakan untuk proses pertumbuhan, tetapi misalnya untuk pertahanan diri, contoh : protein, asam lemak, karbohidrat, senyawa antimikroba, dan lain-lain
- Pada jalur biosintesis metabolit sekunder dapat terdiri dari berbagai jalur, mulai dari yang sederhana sampai dengan jalur yang rumit

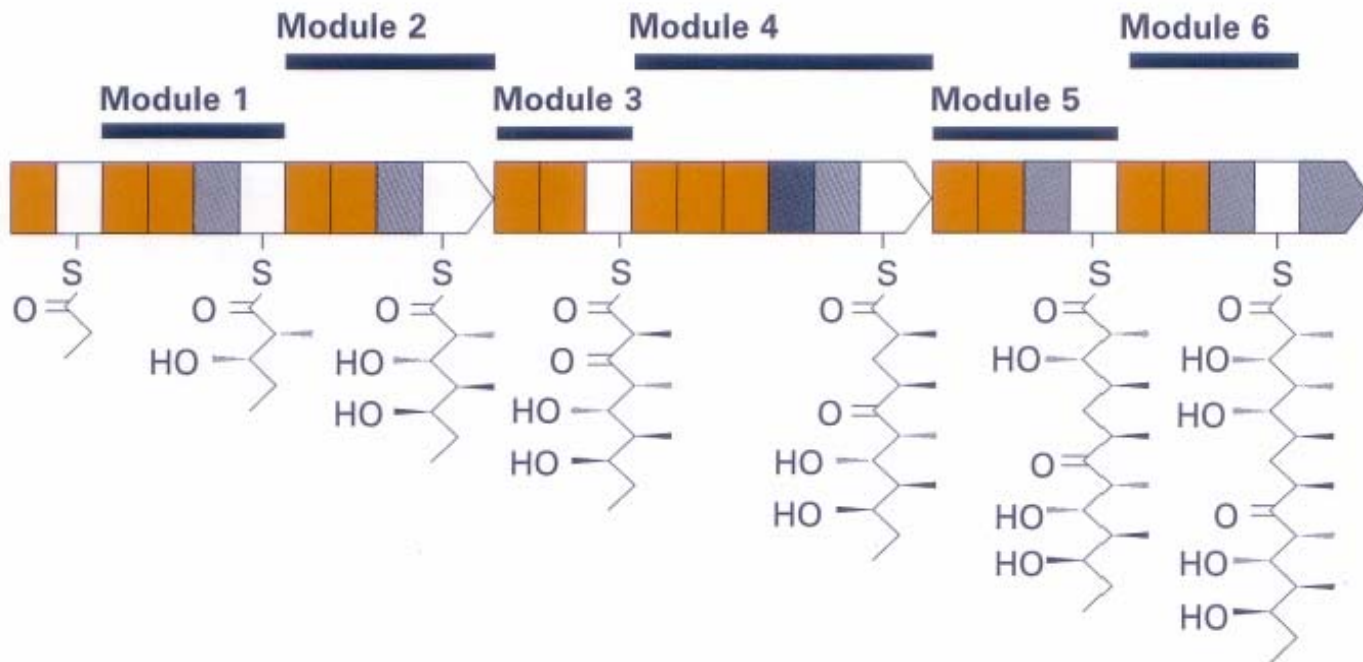
# Metabolit sekunder

- Umumnya berasal atau berawal dari metabolit primer (asetil coA, asam mevalonat, asam sikimat, dll)
- Unik untuk setiap mikroorganismenya, bergantung pada lingkungan habitatnya
- Contoh metabolit sekunder dari mikroorganismenya : antibiotik, pigmen, vitamin, dan lain-lain

# Beberapa contoh metabolit sekunder mikroba dan manfaatnya

- **Antibiotik** : penisilin (*Penicillium chrysogenum*), sefalosporin (*Cephalosporium acremonium*),
- **Imunosupresan** : silosporin (*Trichoderma polysoprum*)
- **Bidang pertanian** : growth promoter Zearalonone (*Gibberella zeae*)
- **Enzim** : amilase (*Aspergillus niger*), lipase (*Pseudomonas aeruginosa*)
- **Pigmen** : ankaflavin (*Monascus purpureus*)

# Pembentukan eritromisin



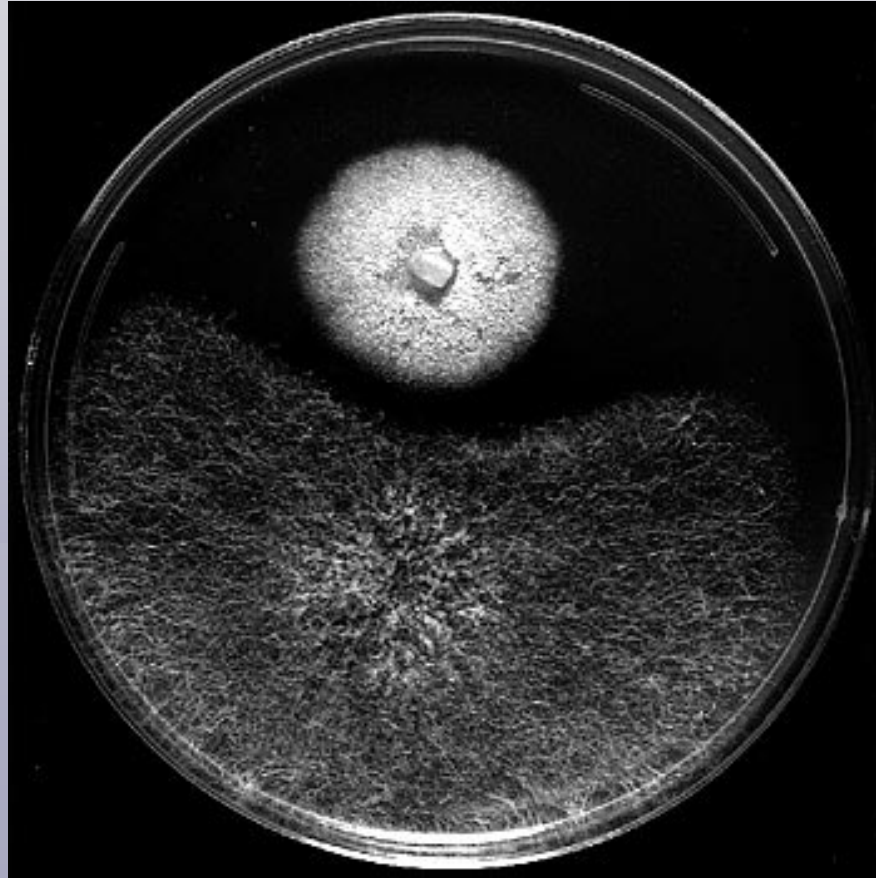
- ▲ Erythromycin is made by enzyme modules, each of which adds two carbons to the growing chain of atoms.

Adapted with permission from Kosan Biosciences

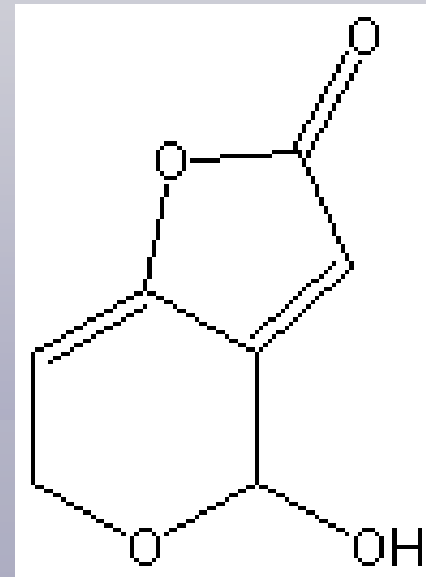
# Metabolit sekunder mikroba yang merupakan senyawa toksik

- Toksin dari fungi → mikotoksin, contoh :  
**aflatoksin** (*Aspergillus flavus*), **sitrinin** (*Penicillium citrinum*)
- Toksin dari bakteri → bakterotoksin, contoh :  
endotoksin
- Dapat dimanfaatkan untuk merancang obat berdasarkan struktur molekul toksin

**Metabolit sekunder untuk pertahanan diri  
atau kompetisi dengan mikroba lain**

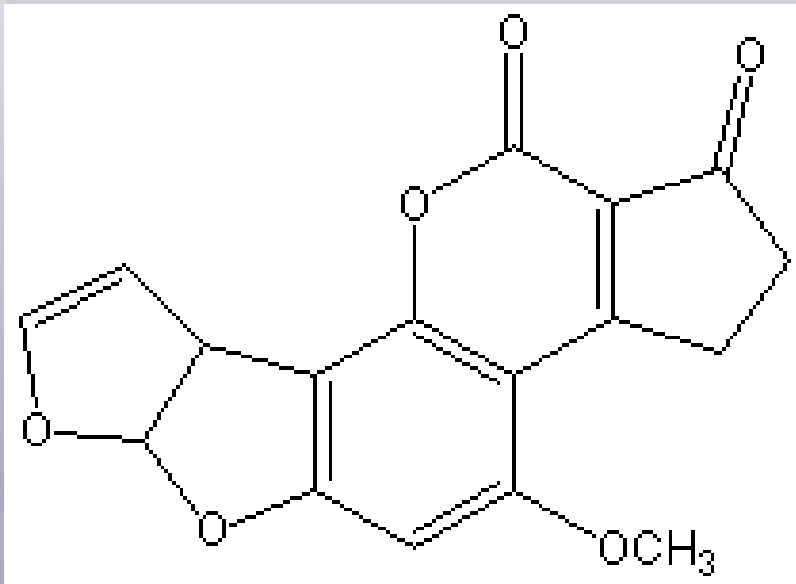


***Penicillium* di atas selai menghasilkan patulin, senyawa yang paling awal dirancang untuk menjadi antibiotik, tetapi ternyata toksik untuk mamalia**



Struktur Patulin

# Aflatoksin B1



**Aflotoxins** are produced in members of the *Aspergillus parasiticus* group via the polyketide pathway. The pathway has around 20 steps, and the end products include a diversity of related compounds (bisfuranocoumarins) that can be readily converted one to another

# Biomakromolekul

- Pada umumnya metabolit sekunder mikroorganisme merupakan makromolekul yang disebut biomakromolekul
- Mikroorganisme yang dimanfaatkan atau dimanipulasi agar menghasilkan produk yang bermanfaat dan dapat diproduksi dalam skala industri disebut **mikroba industri**

# Mikroorganisme/Mikroba Industri

- Prokariot (Eubakteri, Archaeobakteri)
- Eukariot (Fungi :Kapang, Ragi, Jamur ; Algae, Protozoa)
- Patogen dan non-patogen
- Pemanfaatan dalam bioteknologi klasik dan bioteknologi modern

# Bakteri

- Berdasarkan struktur dinding sel : bakteri gram (+) dan gram (-)
- Berdasarkan sifat sel : eubacteria, filamentous bacteria, archaebacteria, photosynthetic bacteria
- *Streptomyces* merupakan kelompok bakteri yang paling banyak dimanfaatkan metabolit sekundernya di bidang farmasi

# Fungi

- Kapang (jamur berfilamen)
- Ragi (yeast)
- Mushroom (jamur bertudung)
- Kapang yang sering dimanfaatkan :  
Ascomycota, Deuteromycota

# Pustaka tentang metabolit sekunder fungi

- Cox RJ (2007) **The biosynthesis of polyketides, acyl tetramic acids and pyridones by filamentous fungi.** In: **Exploitation of Fungi** Eds Robson GD, van West P & Gadd GM CUP.
- Griffin DH (1994) **Fungal Physiology.** Wiley, New York.
- Hocking AD & Pitt JI (1996) **Fungi and mycotoxins in food.** In: **Fungi of Australia.** 1B, 315 – 342.
- Mann J. (1986) **Secondary Metabolism.** OUP, Oxford.
- Vining LC (1990) **Functions of secondary metabolites.** Annual review of Microbiology 44, 395 – 427.
- Yu J-H & Keller N. (2005) **Regulation of secondary metabolism in filamentous fungi.** Annual Review of Phytopathology 43: 437-458.