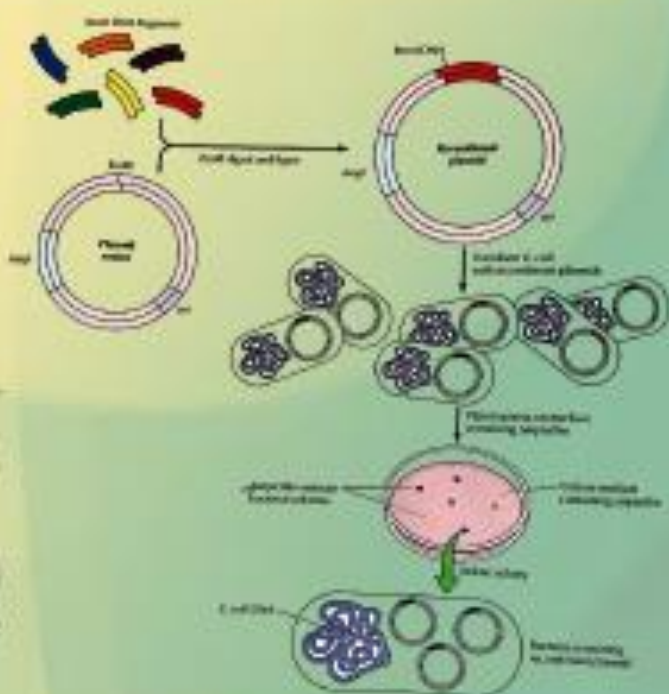


Buku Ajar

# BIOTEKNOLOGI:

## UNTUK PENINGKATAN KUALITAS HIDUP MANUSIA



AHYAR AHMAD

**BUKU AJAR BIOTEKNOLOGI: UNTUK  
PENINGKATAN KUALITAS HIDUP  
MANUSIA**

## Profil Penulis



**Prof. Ahyar Ahmad, PhD** adalah dosen mata kuliah biokimia dan kimia medisinal sejak tahun 1991 pada Jurusan Kimia Fakultas MIPA UNHAS Makassar. Setelah mengabdikan selama 5 (lima) tahun sebagai dosen, ia mengikuti program Doktor (S3) di *Department of Biochemistry, Miyazaki Medical College, Japan* dan memperoleh gelar PhD pada tahun 2001. Selanjutnya pada akhir 2001 ia memperdalam kajian Biokimia dan Kimia

Medisinal dibidang interaksi protein dan DNA dengan senyawa obat di *Faculty of Medicine University of Miyazaki, Japan* selama 3 tahun atas sponsor JSPS Japan sebagai *Postdoctoral Researcher dan Associate Researcher*. Pada beberapa tahun terakhir juga tetap aktif melakukan kolaborasi dan kunjungan sebagai visiting professor dengan Host Researcher atau mitra di Jepang terutama di University of Miyazaki dan University of Tsukuba.

Sebagai Guru Besar Biokimia selain mengajar ia banyak membimbing penelitian mahasiswa baik pada program Sarjana maupun pada program Master dan Doktor pada program studi Ilmu Kimia dan Biomedik Pascasarjana UNHAS. Berbagai hasil penelitiannya yang terkait dengan biokimia dan bioteknologi serta kajian tentang bahan baku obat dari alam khususnya dari bahan alam laut, telah dipublikasikan pada berbagai jurnal ilmiah, baik dalam jurnal nasional terakreditasi ataupun pada jurnal internasional yang memiliki nilai *impact factor* tinggi. Saat ini disamping pengajar dan peneliti ia juga menjabat sebagai kepala Laboratorium Penelitian dan pengembangan Sains Fakultas MIPA UNHAS. Disamping itu ia aktif mempresentasikan makalah pada beberapa pertemuan ilmiah sekaligus sebagai anggota pada organisasi profesi seperti, Himpunan Kimia Indonesia, Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia, Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia, *Indonesian Protein Society, Japanese Biochemical Society, The Japanese Molecular Biology society.*

**BUKU AJAR  
BIOTEKNOLOGI:  
UNTUK PENINGKATAN KUALITAS  
HIDUP MANUSIA**

**Ahyar Ahmad**

**Penerbit:**



**UPT. Unhas Press**

**BUKU AJAR**  
**BIOTEKNOLOGI:**  
**Untuk Peningkatan Kualitas Hidup Manusia**

**Penulis**

Ahyar Ahmad

**Desain cover**

Basuki Hariyanto

**Tata Letak**

Muhammad Ihlasul Amal

**Penerbit**

UPT Unhas Press

**Alamat Penerbit**

Gedung UPT Unhas Press (depan Fakultas Hukum)

Telepon: 0411 – 8997706 HP/WA 08535355569

Kampus Unhas Tamalanrea, Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10

Email: unhaspress@gmail.com

Hak Cipta © Ahyar Ahmad. *All rights reserved.* Hak cipta dilindungi undang-undang.

Anggota IKAPI (Ikatan Penerbit Indonesia Daerah Sulawesi Selatan) dan  
Anggota APPTI (Ikatan Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia)

Cetakan I 2020

**ISBN 978-979-530-218-6**

*Dilarang memperbanyak isi buku ini, baik sebagian maupun seluruhnya  
dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penulis/penerbit.*

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga buku ajar berjudul Bioteknologi, untuk peningkatan kualitas hidup manusia ini dapat diselesaikan dengan baik. Kebutuhan akan tersedianya buku-buku ajar yang berbahasa Indonesia di perguruan tinggi memang sangat dirasakan hingga saat ini, terutama oleh para mahasiswa dalam menunjang penerimaan materi kuliah. Buku ajar ini merupakan penunjang utama untuk proses pembelajaran mata kuliah Bioteknologi Dasar di Perguruan Tinggi, khususnya di Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin.

Meskipun buku ini dibuat secara khusus untuk mahasiswa kimia S1 semester 4 yang telah menempuh mata kuliah “Bioteknologi Dasar”, namun tidak menutup kemungkinan adanya mahasiswa di luar kelompok mahasiswa tersebut yang tertarik untuk mempelajarinya. Buku ajar ini telah disusun secara sungguh-sungguh yang diambil dari berbagai sumber-sumber buku teks Bioteknologi baik yang berbahasa asing maupun dari diktat yang telah kami susun sebelumnya dan telah dilakukan perbaikan semaksimal mungkin yang isinya disesuaikan dengan perkembangan Bioteknologi pada umumnya, yang membahas tentang pengantar bioteknologi, proses fermentasi, bioinsektisida, sel induk, bioinformatika, perkembangan teknik PCR dan re-

kayasa genetika, perkembangan energi biohidrogen, dan produksi dan perkembangan vaksin tuberkulosis. Penulis akan senang menerima kritik yang membangun dan berguna dari semua pihak, yang kiranya akan dapat menjadi bahan untuk perbaikan pada penyusunan edisi selanjutnya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu baik moril maupun dana hingga penulisan buku ajar Bioteknologi, untuk peningkatan kualitas hidup manusia ini dapat terlaksana dan semoga dapat bermanfaat bagi para mahasiswa tingkat diploma dan sarjana khususnya yang mengambil mata kuliah Bioteknologi Dasar. Penyusunan buku ini tidak terlepas dari campur tangan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini kami mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang membantu sehingga penyusunan buku Bioteknologi, untuk peningkatan kualitas hidup manusia ini dapat terselesaikan dengan baik, khususnya kepada Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan izin untuk mengikuti kegiatan Sabbatical Leave 2019 untuk menyempurnakan penyusunan buku ajar ini. Ucapan terima kasih juga tak lupa kami sampaikan kepada KEMENRISTEKDIKTI atas bantuan pendanaan melalui sumber Dana DIPA Dit.Tendik Nomor DIPA-042.05.1.401356/2019, tanggal 5 Desember 2018, dan pendanaan penelitian berdasarkan Surat Keputusan Nomor 007/SP2H/PTNBH/ DRPM/2019 dan Perjanjian/Kontrak nomor 1740/UN4.21/PL.01.10/2019.

Makassar, Januari 2020  
Penulis

## DAFTAR ISI

**KATA PENGANTAR — v**

**DAFTAR ISI — vii**

**BAB I PENGERTIAN, RUANG LINGKUP, DAN  
PERKEMBANGAN BIOTEKNOLOGI — 1**

- A. Pendahuluan — 1
- B. Batasan dan Pengertian Bioteknologi — 8
- C. Peranan Ilmu Biologi, Biokimia, dan Keteknikan dalam perkembangan Bioteknologi Molekular — 9
- D. Ringkasan — 30
- E. Contoh Soal — 31
- F. Daftar Pustaka — 32

**BAB II BIOTEKNOLOGI PADA PROSES FERMENTASI — 33**

- A. Pendahuluan — 33
- B. Fermentasi Yogurt — 39
- C. Fermentasi Nata de Coco — 44
- D. Fermentasi Kecap — 52
- E. Ringkasan — 60
- F. Contoh Soal — 61
- G. Daftar Pustaka — 62



<b>BAB III</b>	<b>BIOINSEKTISIDA DARI MIKROBA DAN VIRUS</b>	<b>— 65</b>
A.	Pendahuluan	— 65
B.	Bioinsektisida dari Mikroba	— 67
C.	Bioinsektisida dari Virus	— 81
D.	Ringkasan	— 89
E.	Contoh Soal	— 90
F.	Daftar Pustaka	— 90
<b>BAB IV</b>	<b>PRODUKSI PROTEIN ANTIGEN DAN PEPTIDA REKOMBINAN SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN DAN ANTI DENGUE</b>	<b>— 93</b>
A.	Pendahuluan	— 93
B.	Tinjauan Umum Protein Manusia	— 94
C.	Kegunaan Teknologi Rekombinan	— 98
D.	Tinjauan Umum Vaksin	— 99
E.	Vaksin Rekombinan untuk Beberapa Penyakit	— 104
F.	Protein dan Peptida sebagai Agen Anti-Dengue	— 110
G.	Ringkasan	— 112
H.	Contoh Soal	— 123
I.	Daftar Pustaka	— 123
<b>BAB V</b>	<b>SEL INDUK DALAM BIOTEKNOLOGI KESEHATAN</b>	<b>— 127</b>
A.	Pendahuluan	— 127
B.	Pengertian Sel Induk	— 128
C.	Karakteristik dan Jenis Sel Induk ( <i>Stem Cell</i> )	— 130
D.	Aplikasi Kultur Sel Induk	— 134
E.	Perkembangan Penelitian dan penerapan Sel Induk di Indonesia	— 142
F.	Bioetika dan Kontroversi pada Penggunaan Sel Induk ( <i>Stem Cells</i> )	— 144
G.	Ringkasan	— 145
H.	Contoh Soal	— 146
I.	Daftar Pustaka	— 148

**BAB VI PENGGUNAAN ANTIBODI MONOKLONAL PADA BIDANG KESEHATAN — 149**

- A. Pendahuluan — 149
- B. Sistem Kekebalan Tubuh Antibodi — 151
- C. Antibodi Monoklonal — 162
- D. Ringkasan — 181
- E. Contoh Soal — 182
- F. Daftar Pustaka — 183

**BAB VII APLIKASI BIOINFORMATIKA PADA PERKEMBANGAN BIOTEKNOLOGI — 185**

- A. Pendahuluan — 185
- B. Pengertian, Batasan, dan Klasifikasi Bioinformatika — 189
- C. Penerapan Bioinformatika dalam Bidang Kedokteran dan Kesehatan — 198
- D. Ringkasan — 208
- E. Contoh Soal — 209
- F. Daftar Pustaka — 209

**BAB VIII TEKNOLOGI DNA REKOMBINAN DAN REKAYASA GENETIKA — 211**

- A. Pendahuluan — 211
- B. Isolasi dan Pemurnian DNA — 214
- C. Teknik Kloning Gen — 215
- D. Analisis DNA dengan Teknik Elektroforesis — 226
- E. Sekuensing DNA — 227
- F. Teknik Hibridisasi pada Analisis DNA — 231
- G. Analisis *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) — 233
- H. Ringkasan — 234
- I. Contoh Soal — 234
- J. Daftar Pustaka — 235

**BAB IX APLIKASI TEKNIK PCR PADA PERKEMBANGAN  
BIOTEKNOLOGI — 237**

- A. Pendahuluan — 237
- B. Prinsip Kerja dan Analisis Hasil PCR — 239
- C. Perkembangan dan Aplikasi Teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR) — 244
- D. Aplikasi Teknik PCR dalam Kloning Gen Penyandi Kandidat Vaksin Tuberkulosis — 249
- E. *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) — 261
- F. Metode Elektroforesis pada Analisis Protein dan DNA Hasil PCR — 265
- G. Penerapan Teknik PCR pada Bidang Forensik — 273
- H. Penerapan Teknik PCR pada Perkembangan Bioteknologi — 275
- I. Ringkasan — 278
- J. Contoh Soal — 279
- K. Daftar Pustaka — 279

**BAB X PRODUKSI DAN PENGEMBANGAN ENERGI  
BIOHIDROGEN — 281**

- A. Pendahuluan — 281
- B. Pengertian Energi Biohidrogen — 282
- C. Mikroorganisme Penghasil Biohidrogen — 285
- D. Sistem Biohidrogen — 287
- E. Enzim Penghasil Biohidrogen — 292
- F. Pengaruh Cahaya terhadap Produksi Hidrogen — 295
- G. Produksi Biohidrogen — 296
- H. Ringkasan — 303
- I. Contoh Soal — 303
- J. Daftar Pustaka — 304

**BAB XI PRODUKSI DAN PERKEMBANGAN VAKSIN**

**TUBERKOLUSIS — 305**

- A. Pendahuluan — 305
- B. Penyebaran Penyakit Tuberkolusis — 307
- C. Penularan dan Penyebaran Penyakit Tuberkolusis — 309
- D. Tinjauan tentang Vaksin — 310
- E. Vaksin Tuberkolusis — 314
- F. Pemanfaatan Teknik Rekayasa Genetik untuk Produksi Vaksin TB — 316
- G. Ekspresi dan Pengujian Antigen Target Sebagai Kandidat Vaksin — 336
- H. Ringkasan — 338
- I. Contoh Soal — 339
- J. Daftar Pustaka — 340

## **BAB IV**

# **PRODUKSI PROTEIN ANTIGEN DAN PEPTIDA REKOMBINAN SEBAGAI KANDIDAT VAKSIN DAN ANTI DENGUE**

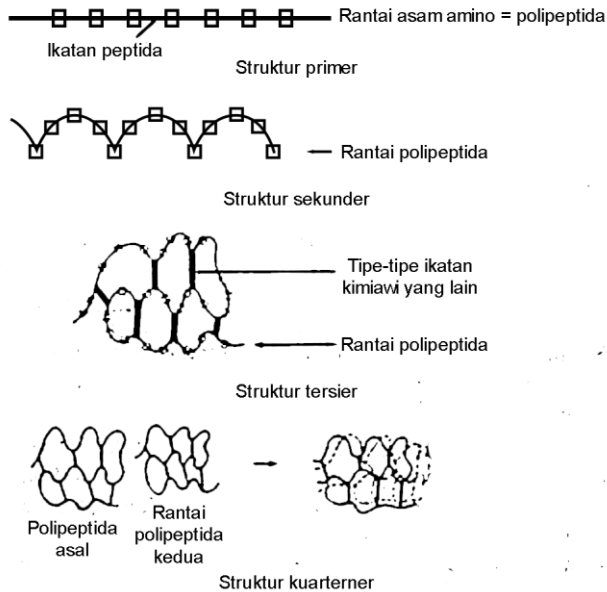
### **A. Pendahuluan**

Industri maju, seperti yang kita saksikan sekarang tidak akan pernah ada tanpa dukungan pengembangan dan penyempurnaan teknologi sebelumnya secara berkesinambungan. Dalam perkembangannya, teknologi bergerak dalam tiga tahap yaitu penelitian, pengembangan dan pemasaran. Diawali dengan penelitian dasar yang kurang memperhatikan kegunaan dari hasil penelitian, dilanjutkan dengan penelitian terapan yang bertujuan mencari keterangan lanjutan untuk program pengembangan, dan akhirnya dikembangkan dengan rancangan rekayasa, baik terhadap produk maupun cara pengolahan dalam menciptakan barang-barang baru untuk dimasyarakatkan atau dipasarkan. Hal yang paling baru dan ramai dibicarakan dewasa ini adalah revolusi industri bioteknologi, sebagai hasil dari penemuan dan meluasnya pengetahuan dasar tentang proses kehidupan pada tingkat molekul, sel, dan genetik.

Melalui bioteknologi, banyak permasalahan bersifat biologis yang pada masa lampau belum diketahui oleh para ahli, sekarang telah dapat dipecahkan. Bioteknologi dan rekayasa genetik yang menyajikan pemecahan baru terhadap masalah yang bersifat biologik telah dapat menantang para ahli untuk lebih menaruh perhatian yang besar dalam bidang ini. Berangkat dari dataran pemikiran yang membatasi bioteknologi sebagai sebuah sistem pendekatan baru dalam mengubah bahan mentah melalui perubahan yang bersifat biologik menjadi produk yang berguna, maka paduan ilmu di bidang biologi, biokimia dan rekayasa ini diharapkan menghasilkan penemuan baru atau penyempurnaan dalam pemecahan masalah kesehatan, pertanian dan lingkungan. Dengan tidak mengenyampingkan dua masalah yang disebutkan terakhir, pada bagian ini mencoba membatasi diri menatap perkembangan pengaruh bioteknologi dalam bidang kesehatan, yaitu sejauh mana penerapan pemikiran dan cara bioteknologi untuk pemecahan masalah kesehatan dewasa ini, khususnya produksi protein/antigen rekombinan dengan menggunakan teknik rekayasa genetika sebagai kandidat vaksin.

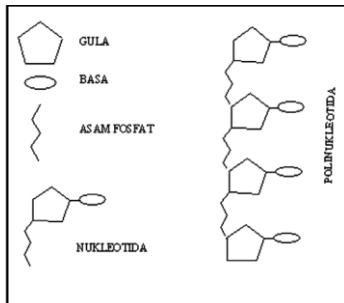
## **B. Tinjauan Umum Protein Manusia**

Walaupun telah dapat dipastikan bahwa informasi genetika berlokasi dalam kromosom. Namun, di mana di dalam kromosom itu masih tidak diketahui. Ini merupakan pertanyaan yang sulit, karena kromosom disusun oleh dua substansi yang berlainan, protein dan asam nukleat. Substansi-substansi ini merupakan dua dari banyak kelas persenyawaan organis yang penting. Dimana persenyawaan organis karena substansi-substansi ini ditemukan dalam organisme hidup dan mengandung elemen karbon. Kita harus dapat menetapkan yang mana dari persenyawaan itu, protein atau asam nukleat yang sebenarnya gen itu. Protein adalah makro molekul, molekul besar yang kompleks, yang terdapat dalam semua sel. Protein memainkan peran penting dalam struktur sel kita, semua membran seluler mengandung protein. Tingkatan struktur suatu molekul protein dapat ditunjukkan melalui Gambar 4. 1.



**Gambar 4. 1. Struktur Dasar Suatu Protein dan Berbagai Tingkat Struktur dan Kompleksitas**

Seperti halnya protein dan karbohidrat, asam nukleat merupakan makro molekul juga. Asam nukleat mengandung unit-unit yang disebut nukleotida yang dihubungkan oleh ikatan fosfodiester. Tiap nukleotida mengandung gula, asam fosfat dan suatu basa yang mengandung nitrogen. Gambar 4. 2 memperlihatkan dari ketiga substansi ini. Bila berpautan satu dengan yang lain melalui ikatan fosfodiester, nukleotida membentuk suatu rantai yang disebut polinukleotida. Rantai polinukleotida disebut juga asam nukleat. Karena jenis gula yang terdapat dalam asam nukleat dari kromosom organisme kompleks adalah deoksiribosa, maka asam nukleat yang terdapat dalam kromosom kita disebut asam deoksiribonukleat (DNA). Untuk keperluan vaksin DNA inilah yang akan diklon untuk memproduksi protein-protein spesifik yang diinginkan (Pai, 1987).

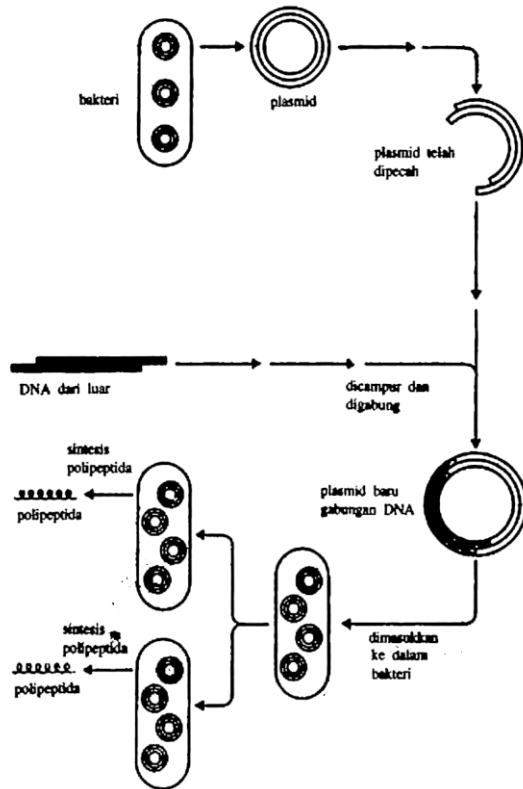


**Gambar 4. 2. Subunit-subunit yang Membentuk Asam Nukleat**

Genetika berasal dari kata *gen*, yaitu suatu unit pembawa faktor keturunan yang terdapat pada kromosom dalam inti setiap sel hidup. Sekarang diketahui bahwa inti tersebut adalah DNA yang sangat berperan dalam biosintesis protein atau polipeptida.

Pada abad XX, ilmu genetika mengalami perkembangan yang pesat. Banyak eksperimen dilakukan untuk mengetahui lebih dalam tentang faktor keturunan itu. Kebanyakan eksperimen menggunakan bakteri *Escherichia coli*. Oleh karena biosintesis protein ditentukan oleh struktur DNA yang terdapat dalam sel, maka apabila struktur DNA diubah, struktur polipeptida yang terbentuk juga berubah. Eksperimen untuk mengubah DNA ini merupakan awal dari rekayasa genetika yaitu usaha untuk mengatur polipeptida yang terbentuk agar sesuai yang dikehendaki. Dalam sel bakteri *Escherichia coli* terdapat DNA yang bentuknya melingkar disebut plasmid. Dengan menggunakan enzim endonuklease plasmid dapat dipotong (*digestion*) dan diisolasi lalu DNA asing dicampur dengan plasmid tersebut hingga terbentuk DNA baru yang merupakan gabungan DNA bakteri dan DNA dari luar, kemudian dimasukkan ke dalam bakteri lagi. DNA rekombinan ini akan membentuk protein atau polipeptida yang lain dari polipeptida yang biasanya dibentuk oleh bakteri tersebut. Demikianlah garis besar pembentukan DNA rekombinan yang selanjutnya menghasilkan polipeptida sebagaimana dikehendaki. Teknik ini sangat berguna untuk memproduksi protein yang terdapat dalam tubuh manusia. Pembentukan DNA rekombinan dapat dilihat pada Gambar 4. 3 (Poedjadi, 1994).





**Gambar 4. 3 Pembentukan DNA Rekombinan**

Bioteknologi modern ditandai dengan kemampuan pada manipulasi DNA. Rantai/sekuen NA yang mengkode protein disebut gen. Gen ditranskripsikan menjadi mRNA, kemudian mRNA ditranslasikan menjadi protein. Protein sebagai produk akhir bertugas menunjang seluruh proses kehidupan, antara lain sebagai katalis reaksi biokimia dalam tubuh (disebut enzim), berperan serta dalam sistem pertahanan tubuh melawan virus, parasit dan lain-lain (disebut antibodi), menyusun struktur tubuh dari ujung kaki (otot terbentuk dari protein actin, myosin, dan sebagainya) sampai ujung rambut (rambut tersusun dari protein keratin), dan lain-lain. Beberapa hasil kloning gen dari manusia ditunjukkan pada Tabel 4. 1.

**Tabel 4. 1. Beberapa protein sebagai hasil kloning gen ( Brown, 1991)**

<b>Protein</b>	<b>Penggunaan</b>
Insulin Manusia	Mengatur kadar glukosa darah
Somatostatin Manusia	Mengatur pertumbuhan
Somatotropin manusia	Hormon pertumbuhan
Interferon Manusia	Senyawa antivirus
Mulut dan Kuku (VP1 dan VP2)	Vaksin terhadap virus
Antigen Inti Hepatitis B	Diagnosa hepatitis B

Dalam memanipulasi DNA, enzim-enzim yang berperan dapat berupa:

1. Enzim nuklease yang berfungsi memotong, memendekkan dan mendegradasi asam nukleat;
2. Enzim ligase yang menyambung asam nukleat menjadi satu;
3. Enzim polimerase yang membuat kopi dari molekul;
4. Enzim modifikasi yang menghilangkan atau menambah gugus kimiawi, dan
5. Enzim topoisomerase yang mengubah DNA berlilitan dari DNA sirkular yang tertutup secara kovalen (brown, 1991).

### **C. Kegunaan Teknologi Rekombinan**

Sumbangan utama teknologi DNA rekombinan adalah terhadap bidang biologi molekul sendiri dan dalam penentuan proses asas biologi. Teknologi ini telah membolehkan kita melakukan analisis struktur gen dengan terperinci terutamanya terhadap gen eukariot. Kajian terhadap gen eukariot, terutamanya gen manusia ialah bidang yang penting kerana genomnya yang besar. Pengklonan telah digunakan untuk mendiagnosis penyakit yang diwarisi. Contoh beberapa penyakit adalah anemia sel bulan sabit, distrofi otot dan fibrosis bersista. Beberapa penyakit lain diberikan dalam Tabel 4. 2. Pengklonan gen juga telah membolehkan kromosom manusia dipetakan dan banyak penyakit yang diwarisi telah pun dapat ditempatkan pada kromosom tertentu termasuk juga onkogen-onkogen manusia. Dengan menggunakan kaedah penghibridan in situ radioaktif, gen-gen ini dapat ditempatkan pada tapak spesifik di kromosom. Kaedah ini melibatkan penggunaan DNA terion yang

radioaktif. Teknologi ini juga digunakan bagi penghasilan vaksin dan protein yang penting dalam bidang pengobatan. Teknologi rekombinan DNA telah juga digunakan dalam industri yang menggunakan bakteri sebagai kilang untuk penghasilan protein yang penting. Tujuannya adalah supaya protein boleh dihasilkan dengan lebih cepat dan dengan harga yang lebih murah. Contohnya ialah produksi insulin manusia pada sel bakteri, interferon, pengaktif plasminogen, faktor VIII dan hormon pertumbuhan.

**Tabel 4. 2. Beberapa Penyakit Genetik yang Telah Terdiagnosa dengan Teknik Rekayasa Genetika**

Penyakit metabolisme lipid	Penyakit Tay-Sachs
	Penyakit Grauchers
Penyakit metabolisme karbohidrat	Galaktosemia
Penyakit hemoglobin	Anemia sel sabit
	Talasemia
	Hemofilia
Penyakit metabolisme lain	Sindrom Lesch-Nyhan
	Xeroderma pigmentosum

Produk lain yang dapat dikembangkan melalui rekayasa genetika adalah vaksin untuk manusia dan ternak. Vaksin biasanya mengandung virus atau mikroorganisme yang dilemahkan atau telah dimatikan, yang apabila diberikan kepada hewan atau manusia akan menyebabkan antibodi, tetapi tidak menyebabkan penyakit yang bersangkutan menjadi lebih parah. Bila kemudian dijumpai virus atau mikroorganisme yang benar-benar dapat menimbulkan penyakit, manusia dan hewan yang telah diberi vaksin akan mampu menanggulangi infeksi virus atau melawan mikroorganisme tadi dengan antibodi yang telah ditimbulkan oleh vaksin (Sardjiko, 1991).

#### **D. Tinjauan Umum Vaksin**

Vaksin secara potensial dapat mencegah dan mengobati penyakit manusia. Kemajuan baru di bidang vaksin seperti *conjugated pneumococcal vaccines* untuk orang dewasa, *nasal spray vaccines influenza*, dan *acellu-*

*lar pertussis vaccines* untuk orang dewasa, merupakan cara yang efisien untuk menghasilkan proteksi imun yang bertahan lama. Penelitian sedang dilakukan pada vaksin yang banyak digunakan untuk penyakit-penyakit di negara berkembang seperti malaria, *hookworm*, dengue, *enterotoxigenic E. coli*, *shigella*, *tuberculosis*. Vaksin terhadap penyakit non infeksi (seperti kanker, diabetes, dan penyakit Alzheimer) dan ketergantungan nikotin dan koka-in masih merupakan pengobatan alternatif. Vaksin terhadap senjata biologi akan dimungkinkan dengan kemajuan pada vaksin DNA.

Satu pendekatan yang sangat diminati ialah merangsang respons imun protektif yang dikehendaki dengan cara menyuntikkan DNA yang direkayasa dari organisme infeksius (*engineered DNA sequences*). Jika antigen dapat diidentifikasi, rangkaian DNA yang disandi untuk antigen protein sangat mungkin untuk disisipkan ke dalam pembawa/*carrier genom* (seperti beberapa *poxvirus* atau *alphavirus*). Bila diberikan ke dalam *host*, organisme ini (karena disisipi DNA) mengalami replikasi terbatas, protein yang dikehendaki diproduksi, dan di dalam *host* berkembang respons imun terhadap protein tersebut. Dengan strategi yang sama, *naked DNA* disuntik langsung ke dalam *host* untuk memproduksi respons imun. *Naked DNA* adalah rangkaian sederhana (*simple sequences*) dari DNA yang disisipkan ke dalam plasmid bakteri (*extra-chromosomal rings of DNA*) dan disuntikkan ke dalam *host* (Isbagio, 2005).

Menurut (Brown, 1991), ada tiga cara yang dapat dikembangkan untuk keperluan produk vaksin rekombinan yaitu:

1. Kloning Dalam Vektor ekspresi

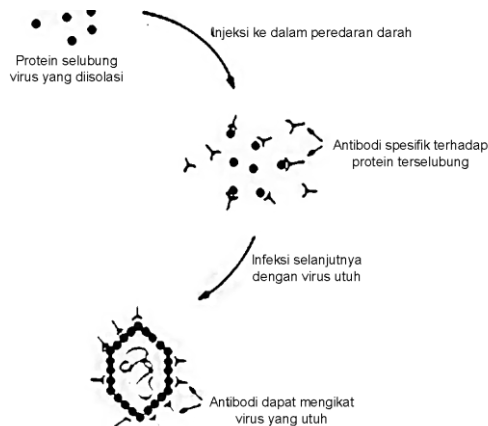
Jika gen yang mengkode protein antigen virus tertentu dapat diidentifikasi dan diinsersikan ke dalam vektor ekspresi, maka cara-cara seperti yang diuraikan untuk sintesis protein hewan dapat digunakan untuk produksi vaksin rekombinan. Strategi ini telah berhasil pada virus untuk penyakit mulut dan kuku serta hepatitis B.

a. Penyakit mulut dan kuku

Gen untuk protein mulut dan kuku yaitu VP1 dan VP3, telah diekspresikan dalam *E. coli*. Pada keduanya dapat diperoleh beberapa juta molekul protein per sel, tetapi sayang hanya VP3 yang terutama digunakan sebagai vaksin.

b. Penyakit Hepatitis B

Virus ini terdiri dari dua macam protein yaitu protein inti yang berhubungan dengan genom virus dan protein selubung atau antigen permukaan yang utama. Protein inti berhasil diproduksi dalam jumlah besar dalam *E. coli* rekombinan, sayang protein ini tidak berguna sebagai vaksin, walaupun berperan penting dalam diagnosa penyakit. Antigen permukaan utama yang akan merupakan vaksin yang berguna, tidak disintesis dalam jumlah besar dalam *E. coli*. Walaupun baru-baru ini telah dicapai sukses yang lebih besar dengan gen untuk antigen permukaan yang diklon ke dalam ragi ( menggunakan vektor ekspresi berasal dari YEp) dan sel hewan (menggunakan vektor SV40). Prinsip penggunaan preparasi protein selubung virus yang diisolasi untuk dipakai sebagai vaksin diperlihatkan pada Gambar 4. 4

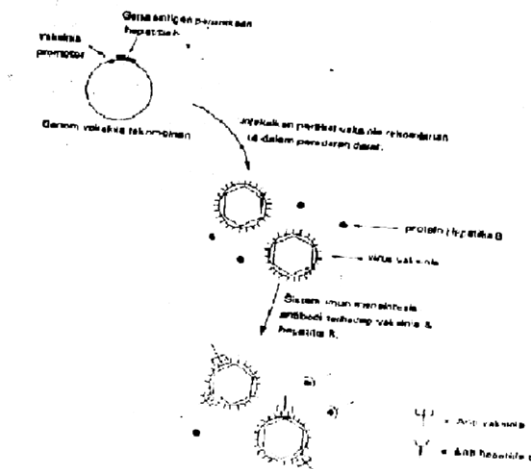


**Gambar 4. 4. Prinsip Penggunaan Preparasi Protein Selubung Virus yang Diisolasi untuk Dipakai Sebagai Vaksin**

## 2. Virus Vaksinaria Rekombinan

Penggunaan virus vaksinaria hidup sebagai vaksin untuk cacar (variola) dilakukan pada tahun 1796, ketika jener pertama kali menyadari bahwa virus yang tidak membahayakan manusia ini dapat merangsang timbulnya kekebalan terhadap virus cacar yang jauh lebih berbahaya. Istilah vaksin berasal dari vaksinaria dan penggunaan vaksin ini mengakibatkan lenyapnya penyakit cacar secara resmi pada tahun 1980.

Gagasan yang lebih baru bahwa virus vaksinaria rekombinan dapat dipakai sebagai vaksin hidup terhadap penyakit-penyakit lain. Jika misalnya gen yang mengkode protein selubung virus, misalnya antigen permukaan virus hepatitis B disambung pada genom vaksinaria di bawah kontrol promotor vaksinaria, maka gen tersebut akan diekspresikan (Gambar 4. 5). Setelah diinjeksi ke dalam peredaran darah, replikasi virus rekombinan akan menghasilkan tidak hanya partikel vaksinaria baru, tetapi juga antigen permukaan utama dalam jumlah yang berarti. Oleh karena itu akan timbul kekebalan terhadap penyakit cacar maupun hepatitis B.

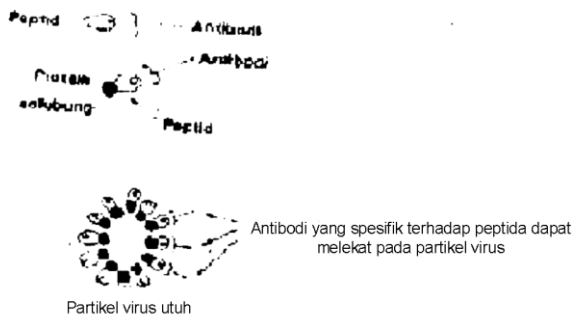


**Gambar 4. 5 Penalaran di balik Penggunaan Virus Vaksinaria Rekombinan yang Potensial**

Teknik di atas mempunyai potensi yang besar. Virus vaksinia rekombinan yang mengekspresikan antigen permukaan utama virus hepatitis B (memberi kekebalan pada simpanse), gen hemagglutinin influenza dan gen herpes telah dikonstruksi. Suatu gen yang mengkode salah satu antigen permukaan pada protozoa yang menyebabkan malaria juga telah diinsersikan pada genom vaksinia. Tetapi yang paling menarik adalah kemungkinan produksi vaksin berspektrum lebar, yaitu vaksinia rekombinan yang mengekspresikan berbagai macam antigen virus, sehingga akan didapat ketahanan terhadap penyakit-penyakit hanya satu rangkaian inokulasi.

### 3. Peptida Antigenik

Komponen antigenik partikel virus dapat dikurangi bahkan di bawah protein selubung yang dimurnikan. Segmen pendek protein selubung ini yang diisolasi juga dapat menstimulasi sintesis antibodi yang memberikan perlindungan terhadap virus hidup (Gambar 4. 6). Pada virus mulut dan kuku, peptida dengan panjang 8 sampai 41 asam amino yang berasal dari VP1, bersifat antigenik. Segmen pendek protein selubung poliovirus juga dapat memberikan kekebalan. Sampai saat ini kebanyakan peptid digunakan untuk penelitian tersebut disintesis dalam tabung percobaan dari subunit asam amino, tetapi produksi peptid skala besar untuk digunakan dalam program vaksinasi dapat dicapai dengan cara sintesis gen yang sesuai, diikuti dengan insersi ke dalam vektor ekspresi.



**Gambar 4. 6. Penalaran penggunaan peptida untuk vaksin terhadap virus**

## E. Vaksin Rekombinan untuk Beberapa Penyakit

Salah satu perkembangan yang mendapat perhatian sangat tinggi dalam pengobatan infeksi virus adalah pengobatan genetik. Dalam hal ini diharapkan dengan memasukkan gen yang secara spesifik menghambat atau menghalangi ekspresi atau fungsi produk gen viral tertentu akan menyebabkan replikasi virus di dalam sel terhalang atau dibatasi. Selain itu mungkin pula sel direkayasa agar mampu mensekresi senyawa yang menghambat infektivitas virus yang berada ekstra seluler. Teoretis keberhasilan terapi genetik ini akan tergantung pada: ketetapan seleksi sel atau jaringan, efisiensi *delivery system*, ketepatan ekspresi, regulasi dan stabilitas produk gen, dan efisiensi penghambatan replikasi virus oleh produk gen tersebut (Sjahrurachman, 2001).

### 1. Vaksin Cacar

Pemberantasan cacar didasarkan pada pemberian vaksinasi dengan virus *vaccinia*. Jika menemukan penderita yang menyerupai cacar dan bukan cacar air: segera laporkan hal ini kepada dinas kesehatan setempat. Di Amerika Serikat vaksin cacar (*vaccinia virus*) dan *Human Vaccinia Immune globulin* untuk mengobati efek samping vaksinasi cacar tersedia di CDC. Virus *vaccinia*, adalah virus vaksin yang digunakan untuk memberantas variola (cacar), merupakan hasil rekayasa genetika menjadi vaksin rekombinan beberapa masih dalam taraf uji klinik) dengan risiko terendah terjadi penularan terhadap kontak non imun. “*Immunization Practices Advisory Committee*” (ACIP) merekomendasikan vaksinasi cacar untuk semua petugas laboratorium yang mempunyai risiko tinggi terkena infeksi yaitu mereka yang secara langsung menangani bahan atau binatang yang di infeksi dengan virus *vaccinia* atau *orthopoxvirus* lainnya yang dapat menginfeksi manusia. Vaksinasi juga perlu dipertimbangkan terhadap petugas kesehatan lain walaupun berisiko rendah terinfeksi virus seperti dokter dan perawat. Vaksinasi merupakan kontraindikasi bagi seseorang yang menderita defisiensi sistem imun (contoh: penderita AIDS dan kanker) mereka yang menerima transplantasi, dermatitis tertentu, wanita hamil, penderita *eczema*. Vaksin yang diberikan sudah dilengkapi dengan instruksi yang jelas (cara



vaksinasi, kontraindikasi, reaksi, dan komplikasi) yang harus diikuti dengan tepat. Vaksin harus diulang kecuali muncul reaksi (salah satu reaksi adalah muncul indurasi eritematosa 7 hari setelah vaksinasi) Booster diberikan dalam waktu 10 tahun kepada mereka yang masuk kategori harus divaksinasi. WHO selalu menyimpan dan menyediakan *vaccine seedlot* (virus *vaccine strain Lister Elstree*) dipakai untuk keadaan darurat. Vaksin tersebut ada di Pusat kerja sama WHO (WHO *Collaborating Center*) untuk vaksin cacar di *National Institute of Public and Environment Protection* di Bilthoven, The Netherlands. (Chin, 2000).

## 2. Vaksin Influenza

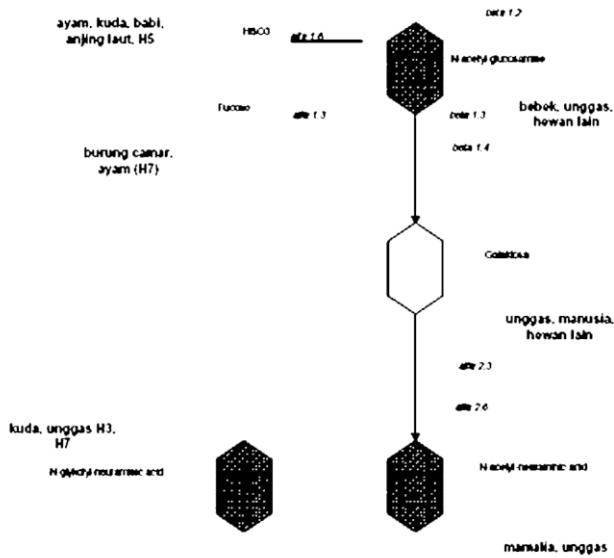
Virus influenza adalah partikel berselubung berbentuk bundar atau bulat panjang, merupakan genom RNA rangkaian tunggal dengan jumlah lipatan tersegmentasi sampai mencapai delapan lipatan, dan berpolaritas negatif. Virus influenza merupakan nama generik dalam keluarga *Orthomyxoviridae* dan diklasifikasikan dalam tipe A, B atau C berdasarkan perbedaan sifat antigenik dari *nucleoprotein* dan matrix proteinnya. Virus influenza unggas (*Avian Influenza Viruses*, AIV) termasuk tipe A. Studi yang sangat bagus mengenai struktur dan pola replikasi virus-virus influenza sudah dipublikasikan oleh Sidoronko dan Reichi, pada tahun 2005. Determinan antigenik utama dari virus influenza A dan B adalah *glikoprotein transmembran hemagglutinin* (H atau HA) dan *neuroaminidase* (N atau NA), yang mampu memicu terjadinya respons imun dan respons yang spesifik terhadap subtipe virus. Respons ini sepenuhnya bersifat protektif di dalam, tetapi bersifat protektif parsial pada lintas, subtipe yang berbeda. Berdasarkan sifat antigenisitas dari glikoprotein-glikoprotein tersebut, saat ini virus influenza dikelompokkan ke dalam enambelas subtipe H (H1-H16) dan sembilan N (N1-N9). Kelompok-kelompok tersebut ditetapkan ketika dilakukan analisis filogenetik terhadap nukleotida dan penetapan urutan (*sequences*) gen-gen HA dan NA melalui cara deduksi asam amino (Fouchier, 2005). Cara pemberian nama yang sesuai nomenklatur konvensional untuk isolat virus influenza harus mengesankan tipe virus influenza tersebut, spesies penjamu (tidak perlu disebut kalau berasal dari manusia), lokasi geografis, nomor seri, dan tahun isolasi.

Untuk virus influenza tipe A, subtipe hemagglutinin dan neuroamidase-nya ditulis dalam kurung. Salah satu induk strain virus influenza unggas dalam wabah H5N1 garis Asia yang terjadi akhir-akhir ini, berhasil diisolasikan dari seekor angsa dari provinsi Guangdong, China. Oleh karena itu ia diberi nama *A/angsa/Guangdong/1/96 (H5N1)* (Xu, 1999). Sedangkan isolat yang berasal dari kasus infeksi H5N1 garis Asia pada manusia yang pertama kali terdokumentasikan terjadi di Hong Kong (Claas, 1998), dan dengan demikian disebut sebagai *A/HK/156/97 (H5N1)*.

Hemagglutinin, sebuah protein yang mengalami glikosilasi dan asilasi (*glycosylated and acylated protein*) terdiri dari 562-566 asam amino yang terikat dalam sampul (*envelope*) virus. Kepala membran distalnya yang berbentuk bulat, daerah eskternal yang berbentuk seperti tombol dan berkaitan dengan kemampuannya melekat pada reseptor sel, terdiri dari oligosakarida yang menyalurkan derivat asam neuroaminic (Watowich, 1994). Daerah eksternal (*exodomain*) dari glikoprotein transmembran yang kedua, neuroamidase (NA), melakukan aktivitas enzimatik sialolitik (*sialolytic enzymatic activity*) dan melepaskan progeni virus yang terjebak di permukaan sel yang terinfeksi sewaktu dilepaskan. Fungsi ini mencegah tertumpuknya virus dan mungkin juga memudahkan gerakan virus dalam selaput lendir dari jaringan epitel yang menjadi sasaran. Selanjutnya virus pun akan menempel ke sasaran (Matrosivich, 2004). Hal ini membuat neuroamidase merupakan sasaran yang menarik bagi obat antivirus (Garman and Laver, 2004). Kegiatan yang terpadu dan terkoordinasi dapat menjadikan spesies glikoprotein antagonistik HA dan NA dari strain virus tertentu merupakan hal yang penting bagi proses pelekatan dan pelepasan virion (Wagner, 2002). Pelekatan ke protein permukaan sel dari virion-virion virus influenza A tercapai melalui glikoprotein HA virus tertrimerisasi yang matang (*mature trimerised viral HA glycoprotein*). Stratifikasi pelekatan tersebut didasarkan pada pengenalan spesies asam sialik (N-asetil- atau N-asam glikollineuraminat) ujung akhir yang jelas, tipe hubungan glikosidik ke galaktosa paling ujung (2-3 atau 2- 6) dan susunan fragmen yang terletak lebih dalam dari sialil-oligosakarida yang ter-

dapat di permukaan sel (Herrier 1995, Gambaryan 2005). Sebuah varietas dari sialil-oligosakarida yang lain diekspresikan dengan pembatasan (restriksi) ke jaringan dan asal spesies di dalam penjamu lain dari virus influenza.

Penyesuaian (adaptasi) glikoprotein HA maupun NA virus ke jenis reseptor yang khas (spesifik) dari spesies penjamu tertentu merupakan prasyarat bagi terjadinya replikasi DNA virus yang efisien (Ito 1999, Banks 2001, Mastrovich 1999+2001, Suzuki 2000, Gambaryan 2004). Ini berarti terjadi perubahan bentuk unit pengikat dari protein HA setelah terjadi penularan antar spesies (Gambaryan, 2006). Bagan mekanistik dari berbagai tipe reseptor disajikan dalam Gambar 4. 7. Virus influenza unggas biasanya menunjukkan afinitas tinggi terhadap asam sialik yang terikat dengan á 2-3 karena unsur ini merupakan tipe reseptor yang paling dominan di jaringan epitel endodermik (usus, paru-paru) pada unggas yang menjadi sasaran virus-virus tersebut (Gambaryan 2005a, Kim 2005). Sebaliknya, virus influenza yang beradaptasi pada manusia terutama mencapai residu terkait 2-6 (*2-6 linked residues*) yang mendominasi sel-sel epitel tanpa silia (*non-ciliated*) dalam saluran pernapasan manusia. Sifat-sifat dasar reseptor seperti ini menjelaskan sebagian dari sistem pertahanan suatu spesies, yang membuat penularan influenza unggas ke manusia tidak mudah terjadi (Suzuki 2000, Suzuki 2005). Tetapi akhir-akhir ini ditemukan ada sejumlah sel epitel berbulu detar (*ciliated cells*) dalam trakhea manusia yang juga memiliki konjugat glikoprotein serupa reseptor unggas dengan densitas yang rendah (Matrosovich 2004b), dan juga dijumpai adanya sel-sel ayam yang membawa reseptor sialil yang serupa dengan yang ada pada manusia dengan konsentrasi yang rendah. Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa manusia tidak sepenuhnya kebal terhadap infeksi virus influenza unggas strain tertentu (Beare and Webster 1991). Pada babi dan juga burung balam, kedua jenis reseptor tersebut dijumpai dalam densitas yang lebih tinggi yang membuat kedua hewan ini mempunyai potensi untuk menjadi tempat pencampuran bagi *strain* virus unggas dan manusia (Kida 1994, Ito 1998, Scholtissek 1998, Peiris 2001, Perez 2003, Wan and Perez 2005).



**Gambar 4. 7. Bagan Sifat-Sifat Dasar Reseptor Virus Influenza A**

*Sumber: Gambaryan 2005*

Ada sejumlah vaksin yang telah berhasil dikembangkan hingga saat ini. Sebagian besar masih didasarkan pada penggunaan virus utuh yang dibuat tidak aktif (atenuasi virus) yang pemberiannya dilakukan dengan menyuntikkan pada unggas satu persatu. Vaksin homolog yang sudah dilemahkan, menggunakan strain HPAI yang sesungguhnya, memicu perlindungan secara baik tetapi tidak memungkinkan pembedaan serologik baik pada vaksinnya maupun unggas yang terinfeksi. Sebaliknya vaksin heterolog yang dilemahkan dapat digunakan sebagai vaksin penanda ketika virus vaksin mengekspresikan subtipe HA yang sama tetapi subtipe NA yang berbeda dibandingkan dengan virus liar (mis. vaksin H5N9 vs. HPAI H5N2). Dengan mendeteksi antibodi yang spesifik terhadap subtipe NA, ciri serologik vaksin dan unggas yang terinfeksi dapat dibedakan (Cattoli 2003). Tetapi metoda ini dapat sangat rumit dan vaksin ini pun kurang sensitif. Meskipun demikian vaksin seperti itu dapat disimpan di bank vaksin yang mempunyai beberapa subtipe H5 dan H7 dengan subtipe NA yang tidak bersesuaian.

Proses genetik berbalik (*reverse genetics*) akan sangat membantu pembuatan vaksin baik untuk kedokteran hewan maupun keperluan kedokteran manusia dengan kombinasi HxNy yang diinginkan dalam lingkungan genetik yang mendukung (Liu 2003, Neumann 2003, Subbarao 2003, Lee 2004, Chen 2005, Stech 2005). Pada saat ini vaksin heterolog yang dilemahkan digunakan di lapangan di daerah wabah H5N1 di Asia Tenggara dan juga Meksiko, Pakistan dan Italia Utara (mis. Garcia 1998, Swayne 2001). Sebagai pengganti dari penggunaan sistem DIVA untuk vaksin dari virus yang dilemahkan, diusulkan untuk menggunakan pendeteksiannya adanya antibodi yang spesifik NS-1 (Tumpey 2005). Antibodi-antibodi ini terbentuk dengan titer yang tinggi pada unggas yang terinfeksi, tetapi rendah pada individu yang sudah divaksinasi dengan vaksin yang dilemahkan. Vaksin yang terbentuk melalui rekombinan dalam vektor hidup menampilkan gen HA jenis H5 atau H7 yang terdapat dalam kerangka virus atau bakteri yang dapat menginfeksi spesies unggas (mis. antara lain virus cacar burung [Beard 1991, Swayne 1997 + 2000c], virus laringotrakheitis (Lueschow 2001, Veits 2003) atau virus penyakit New Castle (Swayne 2003). Karena digunakan vaksin hidup, penggunaan massal melalui penyemprotan atau air dimungkinkan.

Di satu sisi vaksin ini memungkinkan pembedaan cara DIVA secara jelas, di sisi lain imunitas terhadap virus vektor yang sudah ada sebelumnya akan mempengaruhi keberhasilan vaksinasi. Suatu pengujian dengan menggunakan vaksin rekombinan cacar unggas di lapangan sedang dilakukan di Meksiko dan AS. Pada akhirnya, keberhasilan vaksinasi dengan protein rekombinan HA dan DNA menggunakan plasmid penampil HA telah dibuktikan dalam suatu percobaan (Crawford 1999, Kodihall 1997). Kini sedang direncanakan vaksinasi yang dilakukan secara luas di negara-negara Asia Tenggara (Notmille 2005).

### 3. Vaksin Hepatitis B

Pada mulanya vaksin hepatitis B berasal dari *plasma-derived* antigen yaitu antigen diisolasi dan dipurifikasi dari darah orang yang pernah terinfeksi virus hepatitis B. Selama ini Biofarma (perusahaan farmasi pembuat vaksin)

mengambil dari sumber darah di PMI (Palang Merah Indonesia) yang tercemar hepatitis B. Ini sangat berguna pada waktu awal vaksinasi hepatitis B, karena belum ada vaksin rekombinan. Biofarma paham bahwa pembuatan vaksin dari *plasma-derived* antigen ini hanya tahap sementara, karena untuk itu tergantung dari tersedianya darah yang tercemar hepatitis B. Kalau proses imunisasi massal berhasil, jumlah darah yang tercemar hepatitis B makin sedikit. Di samping itu makin lama kita makin prihatin dengan adanya potensi kontaminasi virus lain yang ada di darah misalnya HIV.

Oleh karena itu, di banyak negara, bukan hanya di Indonesia, dengan munculnya teknologi rekayasa genetika, maka vaksin hepatitis B yang dipakai sudah berpindah ke vaksin hepatitis B rekombinan. Dalam vaksin rekombinan kita tidak perlu menumbuhkan bakteri/virus yang berbahaya untuk membuat vaksin, melainkan kita bisa ambil informasi genetik dari bakteri/virus yang akan dipakai untuk imunisasi dan menklon informasi genetik ini ke dalam organisme industri seperti *E. coli*, *S. cereviceae*, *P. pastoris*, dan lain-lain.

Jadi untuk vaksin hepatitis B kita bisa mengambil hanya informasi genetik yang kita perlukan untuk membuat vaksin hepatitis B. Kita bisa tanamkan informasi genetik itu ke dalam sel bakteri seperti *E. coli*, bisa kita masukkan ke sel ragi, *chinese hamster ovary*, atau sel serangga. Produksi vaksin rekombinan hepatitis B melalui proses fermentasi karena ragi yang sudah kita masukkan informasi genetik ke bentuk gen yang diperlukan hanya perlu ditumbuhkan di dalam fermentor dan produknya kemudian kita purifikasi. Selanjutnya, kita tidak perlu lagi organisme yang patogen. Antigen yang dipakai untuk generasi pertama dari vaksin rekombinan hepatitis B, baik di luar negeri maupun oleh PT. Biofarma hanya small protein yaitu berasal dari antigen HBSAg (Anonim, 2002).

## **F. Protein dan Peptida sebagai Agen Anti-dengue**

Peptida bioaktif merupakan fragmen protein spesifik yang bertindak sebagai sumber asam amino dan nitrogen (Montalvão, 2016). Peptida bio-

aktif biasanya terdiri dari 2-20 residu asam amino (Wang dan Zhang. 2016; Wang dan Zhang. 2015; Fan, et al. 2014, Montalvão, 2016)

Peptida dapat diproduksi dari protein, yaitu dengan cara memutus ikatan peptida dari protein tersebut, sehingga dihasilkan struktur yang lebih pendek dengan komposisi dan urutan asam amino tertentu (Tidona et al. 2009). Ada beberapa cara memutus ikatan peptida dari protein antara lain dengan cara hidrolisis enzimatis (Wang dan Zhang. 2016; Montalvão. 2016; Tidona et al. 2009), ekstraksi dengan pelarut tertentu seperti asam atau basa, fermentasi dengan mikroba (Fan, et al. 2014, Tidona et al. 2009), dengan pemanasan, pemecahan oleh mikroorganisme, atau melalui pemrosesan pada pencernaan makanan (Tidona et al. 2009) akan tetapi hidrolisis enzimatis merupakan metode yang lebih disukai (Fan, et al. 2014), peptida yang telah diturunkan mungkin saja tidak aktif pada protein induknya, tetapi setelah dilepaskan dari protein induknya membentuk peptida yang bersifat aktif (Montalvão. 2016).

Peptida bioaktif telah diusulkan menjadi agen untuk terapi antitumor karena strukturnya yang sederhana, massa molekulnya rendah, efek samping yang ditimbulkan lebih sedikit dan penyerapannya mudah (Wang dan Zhang. 2015). Peptida Bioaktif dapat diperoleh dengan beberapa langkah antara lain protein diekstraksi dari makroalga dengan menggunakan ekstraksi air, beku-cair, homegenisasi dan ultrasonication. protein yang diekstrak dihidrolisis dengan tiga enzim protease pencernaan: pepsin, tripsin dan kimotripsin (dalam kondisi optimum), kemudian diultrafiltrasi dan diuji aktivitasnya (Wang dan Zhang. 2016).

Protein dan peptida anti-dengue umumnya adalah peptida kecil yang memiliki aktivitas antikanker dengan toksisitas tinggi, peptida ini menjadi alternatif yang potensial untuk pendekatan terapi penyakit DBD, saat ini banyak terapi berbasis peptida untuk mengobati berbagai jenis infeksi virus dengue sedang dievaluasi dalam berbagai tahapan praklinis dan klinis trials, terapi berbasis peptida memiliki banyak keunggulan dibandingkan molekul

kecil yang lainnya antara lain karena memiliki spesifisitas tinggi, biaya produksi yang rendah, merupakan penetrasi sel virus tinggi, mudah disintesis dan dimodifikasi (Tyagi, et. al. 2013).

Pengobatan terhadap kanker dan virus dengue menggunakan peptida bioaktif dapat dilakukan secara langsung dengan beberapa cara misalnya sebagai obat minum langsung, vaksin, hormon, agen pengantar radionuklida, agen reseptor, dan agen pengantar obat sitotoksik (Thundimadathil. 2012). Organisme laut menunjukkan kandungan kimia yang kaya dan memiliki fitur struktural unik dibandingkan dengan metabolit terestrial. Di antara sumber daya laut, alga laut adalah sumber yang kaya akan senyawa kimia yang beragam (Eom, et al., 2012).

Alga mengandung senyawa protein, peptida dan asam amino yang menunjukkan komponen bioaktif yang beragam dan tergolong baru. Bahan baku ini masih merupakan reservoir yang relatif belum dimanfaatkan, memiliki potensi untuk berperan sebagai sumber bahan baku obat dan biofarmaka untuk menghasilkan peptida bioaktif yang berpotensi untuk menjaga kesehatan dan pencegahan penyakit (Harnedy and Fitz Gerald, 2011).

Saat ini lebih dari 2000 spesies alga cokelat telah dijelaskan dalam ~285 genera, setidaknya 50 *family*, dan 19 *orders* (Wehr, 2016). Kandungan protein alga bervariasi secara signifikan antar spesies [3%-47%(w/w)]. Alga cokelat mengandung 5%-15% protein dari berat kering. Alga cokelat telah dilaporkan mengandung komponen asam amino yang lebih tinggi daripada alga merah dan hijau [8%-44% (b/b)] pada *Fucus sp.*, *Sargassum sp.*, *Laminaria digitata*, dan *Ascophyllum nodosum*. Meskipun kandungan protein pada alga cokelat lebih rendah dibandingkan alga merah dan alga hijau (Harnedy and Fitz Gerald, 2011).

Aktivitas antivirus dari beberapa protein hidrolisat atau peptida belum banyak diteliti. Namun ada beberapa peptida terbukti efektif karena memperlihatkan aktivitas yang baik secara *in silico* dan *in vivo* (Chew, et al., 2017). Beberapa hasil penelitian diantaranya: DN59 pada semua serotipe memberi-



kan nilai IC<sub>50</sub> kurang dari 10 µM (Lok, et al., 2012). Beberapa tipe DV2 memberikan aktivitas penghambatan sel virus Dengue pada DNTV-2 dengan nilai IC<sub>50</sub> 0,125-2 µM (Schmidt, et al., 2010). Alga laut *Sagassum vulgare* dipilih untuk skrining antiviral dan diuji aktivitas sitotoksitasnya dalam sel Huh 7. 5. dan memberikan nilai MNTD (maximum non- toxic dose based on MTT and Neutral Red assays) sebesar 62,5 µg/ml (Koishi, et al., 2012).

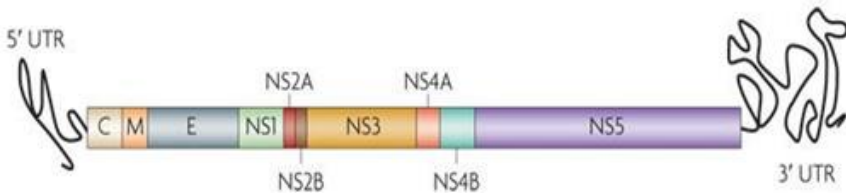
Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) yang biasa disebut *Dengue Haemorrhagic Fever* (DHF) merupakan satu dari beberapa penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di dunia terutama negara berkembang. Belakangan ini, masalah DBD telah menjadi masalah klasik yang kejadiannya hampir dipastikan muncul setiap tahun terutama pada awal musim penghujan diberbagai kawasan dengan iklim tropis termasuk Indonesia (Suparta, 2008).

Demam berdarah atau DBD adalah penyakit febril akut yang ditemukan di daerah tropis, dengan penyebaran geografis yang mirip dengan malaria. Penyakit ini disebabkan oleh salah satu dari empat serotipe virus dari genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae*. Setiap serotipe cukup berbeda sehingga tidak ada proteksi-silang dan wabah yang disebabkan beberapa serotipe (hiperendemisitas) dapat terjadi. DBD disebarkan kepada manusia oleh nyamuk *Aedes aegypti* (Azizah dan Faizah, 2010).

Virus penyebab demam Dengue termasuk arbovirus (*arthropod-borne viruses*) yang merupakan virus kedua yang dikenal menimbulkan penyakit pada manusia. Virus ini merupakan anggota keluarga dari *Flaviviridae* (*flavi* = kuning) bersama-sama dengan virus demam kuning. Morfologi virion Dengue berupa partikel sferis dengan diameter nukleokapsid 30 nm dan ketebalan selubung 10 nm. Genomnya berupa RNA (ribonucleic acid). Protein virus Dengue terdiri dari protein C untuk kapsid dan *core*, protein M untuk membran, protein E untuk selubung dan protein NS untuk protein non-struktural (Wiradharma, 1999).

Penyakit itu disebabkan oleh virus dari famili *Flaviridae* yang ditularkan oleh serangga (*arthropod borne virus* = arbovirus). Virus tersebut mempunyai 4

serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3 dan DEN-4. Seseorang yang pernah terinfeksi oleh salah satu serotipe virus tersebut biasanya kebal terhadap serotipe yang sama dalam jangka waktu tertentu, namun tidak kebal terhadap serotipe lainnya, bahkan menjadi sensitif terhadap serangan demam berdarah Dengue (Suparta, 2008). Virus Dengue memiliki tiga jenis antigen yang menunjukkan reaksi spesifik terhadap antibodi yang sesuai yaitu: antigen yang dijumpai pada semua virus dalam genus *Flavivirus* dan terdapat di dalam kapsid, antigen yang khas untuk virus Dengue saja dan terdapat pada semua tipe, 1 sampai 4, di dalam selubung, antigen yang spesifik untuk virus Dengue tipe tertentu saja, terdapat di dalam selubung (Wiradharma, 1999). Virus dengue termasuk dalam famili *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. Virus dengue terdiri dari untai tunggal RNA yang diselimuti oleh nukleokapsid dengan ukuran diameter  $\pm 30$  nm, nukleokapsid diselimuti oleh selubung lemak yang memiliki ketebalan  $\pm 10$  nm sehingga diameter secara keseluruhan virion  $\pm 50$  nm. Genom virus dengue terdiri dari asam ribonukleat berserat tunggal, panjangnya kira-kira 11 kilo basa (Hencahal dan Putnak, 1990). Genom DENV (Gambar 4. 8) tersusun atas 5'- *untranslated region* (5'-UTR), 3 gen struktural [mengodekan protein kapsid (C), premembran/membran (prM/M) dan amplop (E)], 7 gen nonstruktural (NS) (mengodekan protein NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B dan NS5) dan 3'-UTR (Andino dkk., 1993). Ujung 5' RNA DENV ditutupi tudung tipe I (m<sup>7</sup>GpppAmpN<sub>2</sub>), tetapi tidak ditemukan ekor poli(A) pada ujung 3' (Alcaraz-Estrada dkk., 2010).



**Gambar 4. 8. Genom virus dengue yang mengodekan 3 protein struktural (kapsid C, membran M, dan amplop E) dan 7 protein nonstruktural (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B dan NS5) (Guzmanet dkk., 2010)**

Hingga saat ini, terdapat 4 serotipe DENV yang telah dikenal secara luas, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4. Pembagian DENV ke dalam 4 serotipe didasarkan pada perbedaan serotipe DENV disebabkan oleh perbedaan susunan nukleotida yang mengkode protein kapsid dan membrane (Fatima dkk., 2011). Perbedaan serotipe DENV ditentukan dengan melakukan analisis sekuens nukleotida pada daerah pertemuan gen C-prM (Gubler, 2010). Perbedaan serotipe ini membatasi kemampuan tubuh yang terinfeksi dalam memberikan perlindungan silang terhadap infeksi serotipe DENV yang lain (Behura dan Severson, 2013).

#### 1. Vektor DBD *Aedes aegypti*

Jenis nyamuk yang saat ini menjadi vektor penyebar demam Dengue adalah *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Nyamuk dewasa (jantan dan betina) yang keluar dari kepompong akan mengadakan hubungan seksual dan sperma yang keluar disimpan dalam spermateka nyamuk betina. Sebelum menghasilkan telur yang dibuahi, nyamuk betina memerlukan darah dengan menggigit manusia atau monyet. Secara umum diperlukan waktu 2-3 hari untuk perkembangan telur (Wiradharma, 1999).

##### a. Taksonomi *Aedes aegypti*

Klasifikasi *Aedes aegypti* adalah sebagai berikut (Sudarto, 1972):

Domain	: Eukaryota
Kingdom	: Animalia
Phylum	: Arthropoda
Class	: Insecta
Ordo	: Diptera
Subordo	: Nematocera
Family	: Culicidae
Subfamily	: Culicinae
Genus	: <i>Aedes</i>
Subgenus	: <i>Stegomyia</i>
Species	: <i>Aedes aegypti</i>

b. Morfologi *Aedes aegypti*

Secara umum nyamuk *Aedes aegypti* sebagaimana serangga lainnya mempunyai tanda pengenal sebagai berikut (Sudarto, 1972):

- 1) Terdiri dari tiga bagian, yaitu: kepala, dada, dan perut
- 2) Pada kepala terdapat sepasang antena yang berbulu dan moncong yang panjang (*proboscis*) untuk menusuk kulit hewan/manusia dan menghisap darahnya.
- 3) Pada dada ada 3 pasang kaki yang beruas serta sepasang sayap depan dan sayap belakang yang mengecil yang berfungsi sebagai penyeimbang (*halter*).



**Gambar 4. 9. Morfologi nyamuk *Aedes aegypti***

Nyamuk *Aedes aegypti* dewasa berukuran lebih kecil jika dibandingkan dengan rata-rata nyamuk lain (Gambar 4. 9). Nyamuk ini mempunyai dasar hitam dengan bintik-bintik putih pada bagian badan, kaki, dan sayapnya. Nyamuk jantan menghisap cairan tumbuhan atau sari bunga untuk keperluan hidupnya. Sedangkan yang betina mengisap darah. Nyamuk betina ini lebih menyukai darah manusia dari pada binatang (Azizah dan Faizah, 2010).

c. Siklus Hidup *Aedes aegypti*

Siklus hidup nyamuk *Aedes aegypti* secara sempurna yaitu melalui 4 empat stadium, yaitu telur, larva, pupa, dan dewasa (Suroso, 1972).

1) Telur

Pada waktu dikeluarkan, telur *aedes* berwarna putih, dan berubah menjadi hitam dalam waktu 30 menit. Telur diletakkan satu demi satu di permukaan air, atau sedikit di bawah permukaan air dalam jarak lebih kurang 2,5 cm dari tempat perindukan. Telur dapat bertahan sampai berbulan-bulan dalam suhu 2°C-4°C, namun akan menetas dalam waktu 1-2 hari pada kelembaban rendah. Pada kondisi normal, telur *Aedes aegypti* yang direndam di dalam air akan menetas sebanyak 80% pada hari pertama dan 95% pada hari kedua. Telur *Aedes aegypti* berukuran kecil (50μ), sepintas lalu tampak bulat panjang dan berbentuk lonjong (oval) mempunyai torpedo. Di bawah mikroskop, pada dinding luar (*exochorion*) telur nyamuk ini, tampak adanya garis-garis membentuk gambaran seperti sarang lebah. Faktor-faktor yang memengaruhi daya tetas telur adalah suhu, pH air perindukan, cahaya, serta kelembaban di samping fertilitas telur itu sendiri.

2) Larva

Setelah menetas, telur akan berkembang menjadi larva (jentik-jentik). Pada stadium ini, kelangsungan hidup larva dipengaruhi suhu, pH air perindukan, ketersediaan makanan, cahaya, kepadatan larva, lingkungan hidup, serta adanya predator. Adapun ciri-ciri larva *Aedes aegypti* adalah (Iskandar, 1985):

- a) Adanya corong udara pada segmen terakhir.
- b) Pada segmen-segmen abdomen tidak dijumpai adanya rambut-rambut berbentuk kipas (*Palmate hairs*).
- c) Pada corong udara terdapat pecten.
- d) Sepasang rambut serta jumbai pada corong udara (siphon).
- e) Pada setiap sisi abdomen segmen kedelapan ada comb scale sebanyak 8-21 atau berjejer 1-3.

- f) Bentuk individu dari *comb scale* seperti duri.
- g) Pada sisi *thorax* terdapat duri yang panjang dengan bentuk kurva dan adanya sepasang rambut di kepala.
- h) Corong udara (*siphon*) dilengkapi *pecten*.

Larva *Aedes aegypti* biasa bergerak-gerak lincah dan aktif, dengan memperlihatkan gerakan-gerakan naik ke permukaan air dan turun ke dasar wadah secara berulang. Larva mengambil makanan di dasar wadah, oleh karena itu larva *Aedes aegypti* disebut pemakan makanan di dasar (*bottom feeder*). Pada saat larva mengambil oksigen dari udara, larva menempatkan corong udara (*siphon*) pada permukaan air seolah-olah badan larva berada pada posisi membentuk sudut dengan permukaan air.

Temperatur optimal untuk perkembangan larva ini adalah 25°C-30°C. Larva berubah menjadi pupa memerlukan waktu 4-9 hari dan melewati 4 fase atau biasa disebut instar. Perubahan instar tersebut disebabkan larva mengalami pengelupasan kulit atau biasa disebut *ecdysis/moulting*. Perkembangan dari instar I ke instar II berlangsung dalam 2-3 hari, kemudian dari instar II ke instar III dalam waktu 2 hari, dan perubahan dari instar III ke instar IV dalam waktu 2-3 hari.

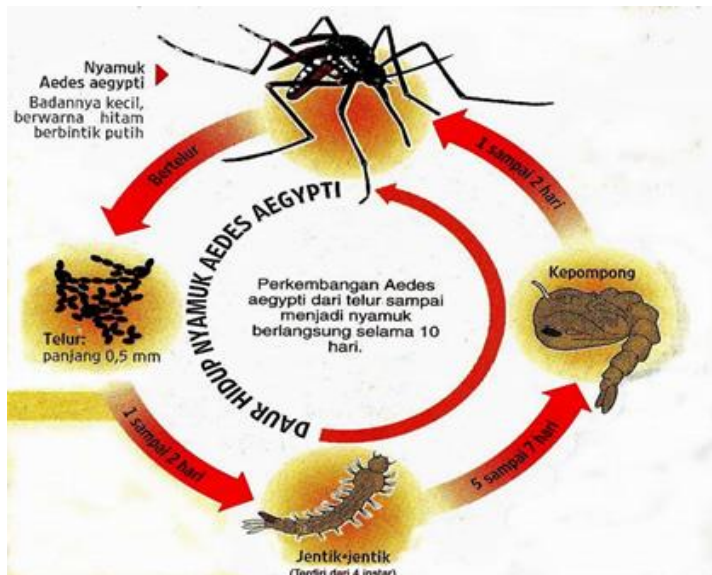
### 3) Pupa

Larva instar IV akan berubah menjadi pupa yang berbentuk bulat gemuk menyerupai tanda koma. Untuk menjadi nyamuk dewasa diperlukan waktu 2-3 hari. Suhu untuk perkembangan pupa yang optimal adalah sekitar 27°C-32°C. Pada pupa terdapat kantong udara yang terletak diantara bakal sayap nyamuk dewasa dan terdapat sepasang sayap pengayuh yang saling menutupi sehingga memungkinkan pupa untuk menyelam cepat dan mengadakan serangkaian jungkir sebagai reaksi terhadap rangsang. Stadium pupa tidak memerlukan makanan.

Bentuk nyamuk dewasa timbul setelah sobeknya selongsong pupa oleh gelembung udara karena gerakan aktif pupa.

4) Dewasa

Setelah keluar dari selongsong pupa, nyamuk akan diam beberapa saat di selongsong pupa untuk mengeringkan sayapnya. Nyamuk betina dewasa menghisap darah sebagai makanannya, sedangkan nyamuk jantan hanya makan cairan buah-buahan dan bunga. Setelah berkopulasi, nyamuk betina menghisap darah dan tiga hari kemudian akan bertelur sebanyak kurang lebih 100 butir. Nyamuk akan menghisap darah lagi. Nyamuk dapat hidup dengan baik pada suhu 24°C-39°C dan akan mati bila berada pada suhu 6°C dalam 24 jam. Nyamuk dapat hidup pada suhu 7°C-9°C. Rata-rata lama hidup nyamuk betina *Aedes aegypti* selama 10 hari.



Gambar 4. 10. Daur Hidup Nyamuk *Aedes aegypti*

Biasanya nyamuk betina mencari mangsanya pada siang hari. Aktivitas menggigit biasanya pagi (pukul 9. 00-10. 00) sampai petang hari (16. 00-17. 00). *Aedes aegypti* mempunyai kebiasaan mengisap darah berulang kali untuk memenuhi lambungnya dengan darah. Dengan demikian nyamuk ini sangat infeksiif sebagai penular penyakit. Setelah mengisap darah, nyamuk ini hinggap (beristirahat) di dalam atau diluar rumah. Tempat hinggap yang disenangi adalah benda-benda yang tergantung dan biasanya ditempat yang agak gelap dan lembab (Azizah dan Faizah, 2010). Penyebaran nyamuk *Aedes aegypti* sangat dipengaruhi oleh lingkungan fisik, biologis dan kebiasaan dari masyarakat yang mendukung untuk perkembangannya. Perilaku masyarakat juga berpengaruh besar karena perilaku masyarakat dapat memberikan daya dukung lingkungan bagi perkembangan nyamuk. Kebiasaan hidup menjaga kebersihan dan kesehatan lingkungan seperti 3M (Menguras, Mengubur dan Menutup tempat penampungan air) sebagai upaya mencegah terjadinya wabah DBD. Kebiasaan menggantung baju di rumah dan aktivitas masyarakat yang memberikan akibat naiknya daya dukung lingkungan terhadap perkembangan nyamuk *Aedes aegypti*. Tinggi rendahnya populasi nyamuk *Aedes aegypti* berpengaruh pada kejadian kasus DBD.

## 2. Larvasida

Menurut Sudarmo (dalam Moerid, dkk, 2013), larvasida merupakan golongan dari pestisida yang dapat membunuh serangga belum dewasa atau sebagai pembunuh larva. Pemberantasan nyamuk menggunakan larvasida merupakan metode terbaik untuk mencegah penyebaran nyamuk. Parameter aktivitas larvasida suatu senyawa kimia dilihat dari kematian larva. Senyawa bersifat larvasida juga bisa digunakan sebagai sediaan insektisida untuk membasmi serangga yang belum dewasa dan serangga dewasa.



Hingga saat ini cara pencegahan atau pemberantasan Demam Berdarah Dengue (DBD) yang dapat dilaksanakan dengan memberantas vektor untuk memutuskan rantai penularan. Salah satu pemberantasan ditujukan pada larva *Aedes aegypti*. Cara yang biasa digunakan untuk membunuh larva adalah dengan menggunakan larvasida. Larvasida yang termasuk insektisida biologis, seperti larvasida mikroba yaitu *Bacillus sphaericus* dan *Bacillus thuringiensis*. Larvasida yang termasuk pestisida, seperti abate (*temephos*), *methoprene*, minyak, dan *monomolecular* film. Nyamuk membutuhkan air untuk berkembang biak. Larvasida meliputi pemakaian pestisida pada habitat perkembangbiakan untuk membunuh larva nyamuk. Penggunaan larvasida dapat mengurangi penggunaan keseluruhan pestisida dalam program pengendalian nyamuk. Membunuh larva nyamuk sebelum berkembang menjadi dewasa dapat mengurangi atau menghapus kebutuhan penggunaan pestisida untuk membunuh nyamuk dewasa (Moerid, dkk., 2013).

Beberapa penelitian mengenai aktivitas larvasida dari berbagai biota laut telah dilakukan, diantaranya terlihat pada Tabel 4. 3.

**Tabel 4. 3. Penelitian Aktivitas Larvasida terhadap DBD dari Komponen Biota Laut**

No	Jenis Biota	Jenis Metabolit Sekunder	Aktivitas Larvasida	Peneliti
1	<i>Ascidian (Polycarpa aurata, Didemnum molle, dan Rophalaea crassa)</i>	Tidak ditentukan	<i>Polycarpa aurata</i> aktif pada konsentrasi 100 ppm	Moerid, dkk, 2013
2	Spons <i>Axinella carteri Dendi</i>	Terpenoid	Aktif dengan LC <sub>50</sub> 53,75 ppm	Handayani, dkk, 2006
3	Spons <i>Acanthella elongata, Echinodictyum gorgonoides, Axinella donnani, Callyspongia subarmigera, dan Callyspongia diffusa</i>	Tidak ditentukan	<i>Acanthella elongata</i> aktif dengan nilai LC <sub>50</sub> 0.066 mg/ml	Sonia dan Lipton, 2012

Bioteknologi: Untuk Peningkatan Kualitas Hidup Manusia

No	Jenis Biota	Jenis Metabolit Sekunder	Aktivitas Larvasida	Peneliti
4	Alga <i>Sargassum swartzii</i> dan <i>Chondria dasyphylla</i>	Tidak ditentukan	Aktif dengan LC <sub>50</sub> 11. 75 ppm untuk <i>S. swartzii</i> dan 10. 62 ppm untuk <i>C. dasyphylla</i> .	Khanafi, dkk, 2011
5	Ekstrak Rumput Laut <i>Ulva lactuca</i> , <i>Caulerpa Racemosa</i> , <i>Sargassum microystum</i> , <i>Caulerpa scalpelliformis</i> , <i>Gracilaria corticata</i> , <i>Turbinaria decurrens</i> , <i>Turbinaria conoides</i> , dan <i>Caulerpa toxifolia</i>	Tidak ditentukan	<i>C. racemosa</i> Aktif dengan nilai LC <sub>50</sub> 0. 055 6±0. 0103 µg/mL	Ali, dkk, 2013b
6	Lamun <i>Enhalus acoroides</i>	Flavonoid	Aktif pada konsentrasi 0,5 µg/mL	Qi, dkk., 2008
7	Lamun <i>Enhalus acoroides</i> , <i>Thalassia hemprichii</i> , <i>Halophila ovalis</i> , dan <i>Halodule ponifolia</i>	Tidak ditentukan	<i>Halophila ovalis</i> aktif dengan LC <sub>50</sub> 0. 067±0. 007 µg/ml, <i>Enhalus acoroides</i> aktif dengan LC <sub>50</sub> 0. 0852±0. 006 µg. ml-1	Ali, dkk, 2013a
8	Lamun <i>Syringodium isoetifolium</i> , <i>Cymodocea serrulata</i> , dan <i>Halophila beccarii</i>	Tidak ditentukan	<i>Syringodium isoetifolium</i> memiliki aktivitas paling tinggi dengan LC <sub>50</sub> 0,0604±0,004 µg/mL	Ali, dkk, 2012

## G. Ringkasan

Penerapan bioteknologi dalam bidang kesehatan meliputi diagnosis, pengobatan dan pencegahan penyakit. Bioteknologi baik dari segi manipulasi gen atau pun rekayasa, keduanya dapat dimanfaatkan untuk menyempurnakan cara-cara diagnosis, pengobatan dan pencegahan penyakit. Dari teknik rekayasa genetika diperoleh bahwa protein manusia dapat diklon untuk memproduksi senyawa-senyawa yang sangat berguna termasuk keperluan vaksinasi terhadap penyakit tertentu. Senyawa vaksin ini dapat meningkatkan kekebalan yang disebut sebagai antibodi.

## H. Contoh Soal

1. Sebutkan dan jelaskan disertai gambar atau diagram tahap-tahap kloning gene vaksin hepatitis B serta bahan/material yang diperlukan pada setiap tahap produksi protein rekombinan tersebut.
2. Sebutkan dan jelaskan dua tujuan utama dari kloning gene dan mengapa teknik kloning sangat menunjang pengembangan bioteknologi modern.
3. Sebutkan kelebihan dan kekurangan masing-masing dari kultur sel bakteri dan kultur sel mamalia dalam kaitannya dengan proses produksi protein rekombinan untuk keperluan vaksin recombinan subunit serta contoh protein vaksin yang berhasil diproduksi dengan teknik rekayasa genetika.
4. Sebutkan dan jelaskan aplikasi DNA rekombinan atau bioteknologi molekular dalam bidang Pengobatan dan Kesehatan pada manusia.

## I. DAFTAR PUSTAKA

- Utama, A. (2003), *Peranan Bioinformatika dalam Dunia Kedokteran*, <http://ikc.vlsm.org/populer/andi-bioinformatika.php> per 1 Januari 2004.
- Anonim, 2002, *Vaksin Rekombinan Hepatitis B dengan Galur Indonesia*, Replika Online.
- Biotechnol Bioeng*, 88, 1-14.

- Brown, T. A., 1991, *Pengantar Kloning Gen*. Yayasan Essentia Medica, Yogyakarta.
- Chin, J., 2000, *Manual Pemberantasan Penyakit Menular*
- Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al, 1998 *Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus*. *Lancet*; 351: 472-7.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al, *Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls*. *J Virol* 2005; 79: 2814-22.
- Gambaryan A, Tuzikov A, Pazynina G, Bovin N, Balish A, Klimov A., 2006, *Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses*. *Virology*, 344: 432-8.
- Garman E, Laver G., 2004, *Controlling influenza by inhibiting the virus's neuraminidase*. *Curr Drug Targets*; 5: 119-36.
- Herrler G, Hausmann J, Klenk H. D., 1995, *Sialic acid as receptor determinant of ortho- and paramyxoviruses*. In: *Rosenberg A (ed), Biology of the Sialic Acids*, Plenum Press NY,. 315-336
- Isbagio, D. W., 2005, *Masa Depan Pengembangan Vaksin Baru, Cermin Dunia Kedokteran*, (148), Jakarta, 12.
- Ito T, Kawaoka Y, Nomura A, Otsuki K., 1999, *Receptor specificity of influenza A viruses from sea mammals correlates with lung sialyloligosaccharides in these animals*. *J Vet Med Sci*; 61, (8), 955.
- Kim JA, Ryu SY, Seo S. H., 2005, *Cells in the respiratory and intestinal tracts of chicken have different proportions of both human and avian influenza virus receptors*. *J Microbiol*; 43: 366-9.
- Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD., 2004, *Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium*. *J Virol*, 78 (7), 1266.
- Poedjiadi, A., 1994, *Dasar-dasar Biokimia*, UI-Press, Jakarta.
- Sardjoko, 1991, *Bioteknologi*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Shah, F. H., \_\_\_\_\_, *Asas Teknologi DNA Rekombinan*

- Sidorenko Y, Reichl U., 2004, *Structured model of influenza virus replication in MDCK cells.*
- Sjahrurachman, A, 2001, *Fakta dan Tantangan dalam Virologi Kedokteran penekanan pada vaksinasi dan pengobatan, Cerminan Dunia Kedokteran, (130), 43.*
- Sugiharto, B., Ermawati, N., Sakikibara, H, 2003, *Pembuatan Antibodi Poliklonal Secara Cepat Untuk Deteksi Protein Drought-Inducible Pada Tanaman Tebu, Jurnal ILMU DASAR, 4 (2), 108-115.*
- Wagner R, Matrosovich M, Klenk H. D., 2002, *Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections.* Rev Med Virol, 12, 159-66.
- Watowich SJ, Skehel JJ, Wiley D. C., 1994, *Crystal structures of influenza virus hemagglutinin in complex with high-affinity receptor analogs.* Structure, 2, 719-31.
- Xu X, Subbarao, Cox NJ, Guo Y., 1999, *Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong.* Virology, 261: 15-9.

## Profil Penulis



**Prof. Ahyar Ahmad, PhD** adalah dosen mata kuliah biokimia dan kimia medisinal sejak tahun 1991 pada Jurusan Kimia Fakultas MIPA UNHAS Makassar. Setelah mengabdikan selama 5 (lima) tahun sebagai dosen, ia mengikuti program Doktor (S3) di *Department of Biochemistry, Miyazaki Medical College, Japan* dan memperoleh gelar PhD pada tahun 2001. Selanjutnya pada akhir 2001 ia memperdalam kajian Biokimia dan Kimia Medisinal dibidang interaksi protein dan DNA dengan senyawa obat di *Faculty of Medicine University of Miyazaki, Japan* selama 3 tahun atas sponsor JSPS Japan sebagai *Postdoctoral Researcher dan Associate Researcher*. Pada beberapa tahun terakhir juga tetap aktif melakukan kolaborasi dan kunjungan sebagai visiting professor dengan Host Researcher atau mitra di Jepang terutama di University of Miyazaki dan University of Tsukuba.

Sebagai Guru Besar Biokimia selain mengajar ia banyak membimbing penelitian mahasiswa baik pada program Sarjana maupun pada program Master dan Doktor pada program studi Ilmu Kimia dan Biomedik Pascasarjana UNHAS. Berbagai hasil penelitiannya yang terkait dengan biokimia dan bioteknologi serta kajian tentang bahan baku obat dari alam khususnya dari bahan alam laut, telah dipublikasikan pada berbagai jurnal ilmiah, baik dalam jurnal nasional terakreditasi ataupun pada jurnal internasional yang memiliki nilai *impact factor* tinggi. Saat ini disamping pengajar dan peneliti ia juga menjabat sebagai kepala Laboratorium Penelitian dan pengembangan Sains Fakultas MIPA UNHAS. Disamping itu ia aktif mempresentasikan makalah pada beberapa pertemuan ilmiah sekaligus sebagai anggota pada organisasi profesi seperti, Himpunan Kimia Indonesia, Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia, Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia, *Indonesian Protein Society*, *Japanese Biochemical Society*, *The Japanese Molecular Biology society*.