

PROSPEK KULTUR JARINGAN TANAMAN UNTUK PRODUKSI BAHAN OBAT ALAMI

Gunawan Indrayanto dan Achmad Syahrani

Grup Riset Bioteknologi Tanaman
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa dalam, Surabaya 60286
E-Mail: indrayanto@hotmail.com

Pendahuluan

Sejarah bioteknologi tanaman atau kultur jaringan tanaman (KJT) dimulai sejak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1902 oleh Haberlandt, mulai berkembang pesat sejak tahun limapuluhan, dan berkat usaha intensif dari berbagai grup peneliti di dunia, sekarang telah berhasil dikultivasi secara *in vitro* sel kalus tanaman di dalam suatu bioreaktor dengan volume 100 sampai 75.000 liter (Westphal, 1990; Ramachandra Rao Rao and Ravishankar, 2002), dan diperkenalkannya sel/tanaman transgenik yang mempunyai sifat unggul tertentu dan bahkan dapat memproduksi vaksin dan protein mamalia tertentu (www.geoties.com, sbc.ucdavis.edu). Sekarang bioteknologi tanaman umumnya dipakai pada bidang pertanian (*agrobiotechnology*) dan farmasi/kimia (*industrial plant cell biotechnology*). Selain itu sistem kultur jaringan tanaman/bioteknologi tanaman pada saat ini banyak pula digunakan untuk studi bio-remediasi bahan organik beracun dan logam-logam berat (Macek, 2000).

Pada bidang pertanian bioteknologi tanaman dapat dipakai untuk pemuliaan tanaman dan mikropropagasi. Menurut Pierik (1991) di Eropa Barat pada tahun 1988 terdapat 248 perusahaan komersial yang memproduksi bibit tanaman secara mikropropagasi, 37 diantaranya memproduksi lebih dari sejuta bibit/tahun, sedangkan total produksinya pada tahun 1988 adalah sebesar 212,5 juta bibit. Di Belanda pada tahun 1995 diproduksi

54 juta bibit tanaman dengan cara mikropropagasi (Pierik dan Ruibing, 1997). Menurut Bajaj (1997) industri mikropropagasi di dunia sekarang sudah merupakan suatu industri bioteknologi multi miliar dolar, dan semakin meningkat dari waktu ke waktu.

Seperti diketahui bahwa tanaman mampu mensintesa bahan kimia (organik) alami dengan struktur yang sangat beragam dan secara umum disebut "metabolit sekunder". Meskipun dari perkiraan 200.000-500.000 spesies tanaman di muka bumi ini, hanya sebahagian kecil saja yang sudah diteliti (Verpoorte et al., 1987), tetapi sudah ada 120.000 metabolit sekunder dari tanaman yang telah berhasil di-identifikasi struktur kimiawinya (cited by Hallard, 2000), dan setiap tahun 4000 metabolit sekunder baru yang dilaporkan (cited by Verpoorte et al., 1998). Meskipun strukturnya sangat bervariasi, metabolit sekunder yang terbentuk dari hanya beberapa prekursor yaitu asetat, fenil propanoid, isopentenil difosfat dan beberapa asam amino yang menggunakan jalur biosintesis asetat, sikimat, mevalonat dan deoksisilolose fosfat (Verpoorte, 1998; Dewick, 2002). Metabolit sekunder ini tidak langsung mempengaruhi kehidupan tanaman yang bersangkutan, tetapi sangat berguna bagi tanaman untuk dapat bertahan hidup dari alam sekitarnya (cited by Bongaerts, 1998; Dewick, 2002). Banyak dari metabolit sekunder tersebut dapat digunakan sebagai *flavour*, *fragrance*, obat-obatan, insektisida, zat warna dan bahan lain yang sangat berguna bagi kehidupan manusia. Hasil survey pemakaian bahan obat alami tahun 1998 di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan dari 3% populasi pemakaian pada tahun 1991 menjadi 37% pada tahun 1998 dan penjualan bahan obat yang berasal dari metabolit sekunder mengalami peningkatan sampai 3 Milyar USD per tahun. Saat ini, meskipun bahan obat industri farmasi masih didominasi bahan hasil sintesis kimia, 25% masih berasal dari bahan obat alami (cited by Ramachandra Rao and Ravisshankar, 2002).

Dengan makin meningkatnya keadaan sosial ekonomi pada saat ini, maka kebutuhan akan bahan kimia alami tersebut meningkat dengan tajam, dimana untuk memenuhinya terdapat banyak kendala (makin terbatasnya lahan untuk kultivasi, variasi iklim, bencana dan hama penyakit, serta hambatan politis tertentu pada suatu negara dan untuk mensintesa secara total terlalu sulit karena struktur terkadang sangat kompleks sehingga biayanya terlalu mahal, untuk itu aplikasi teknologi KJT/Bioteknologi tanaman dapat dipertimbangkan untuk memecahkan masalah tersebut (*cited by Hallard, 2000*).

Akumulasi metabolit sekunder pada sistim KJT

Telah diketahui bahwa hampir semua golongan senyawa organik alami (metabolit sekunder) telah berhasil diidentifikasi atau diisolasi dari sistem KJT. Jurnal ilmiah internasional *Natural Product Reports* sudah dua kali memuat artikel tinjauan pustaka tentang produksi metabolit sekunder dengan sistem KJT, yaitu pada tahun 1988 oleh Ellis dan tahun 1994 oleh Banthorpe. Rangkuman sejenis dilaporkan oleh Misawa (1994) pada *FAO Agricultural Services Bulletin* No. 108, Ramachandra Rao dan Ravishankar, 2002, Vanisree et al., 2004, dan Mulabagal dan Tsay, 2004. Untuk mendapatkan gambaran lebih detail pembaca yang tertarik dalam masalah ini, dianjurkan untuk membaca rangkuman tersebut diatas sebagai acuan. Keuntungan menggunakan sistem KJT sebagai alternatif produksi bahan kimia alami adalah: tidak tergantung pada kondisi geografi dan variasi cuaca, tidak tergantung pada faktor-faktor lingkungan, tidak tergantung pada intervensi politik, efisien rekoveri dan produk, kecepatan produksi yang tinggi, sebagai sistem produksi dapat menghasilkan produk yang kontinyu dengan kesamaan kualitas dan hasil, dimungkinkan memperoleh senyawa baru yang secara normal tidak ditemukan pada tanaman asalnya, sel tanaman dapat melakukan reaksi biotransformasi yang stereo dan regiospesifik untuk memproduksi

biomaterial baru dengan nilai tambah yang lebih tinggi dari prekursor/substratnya yang biasanya lebih murah (Ramachandra Rao dan Ravishankar, 2002). Sedangkan hambatan aplikasi teknologi KJT untuk tujuan komersial adalah mahalanya ongkos produksi, tidak stabilnya produktivitas sistem KJT dan terlalu rendahnya kadar metabolit sekunder tertentu pada sistem KJT. Pada **Tabel 1.** dapat dilihat contoh-contoh senyawa bahan kimia alami yang dapat diproduksi dengan konsentrasi relatif tinggi pada sistim KJT. Untuk mengoptimalkan pembentukan metabolit sekunder pada sistem KJT, perlu dilakukan beberapa strategi antara lain optimasi kondisi kultivasi sistem KJT termasuk bioreaktornya, seleksi galur unggul dengan produktivitas tinggi, pemberian prekursor dan elisitasi, kultur sel yang terdiferensiasi, optimasi proses hilirnya, amobilisasi sistem KJT (Verpoorte et al., 2002; Ramachandra Rao dan Ravishankar, 2002; Mubalagal dan Tsai, 2004). Disamping beberapa strategi tersebut diatas, beberapa grup didunia mulai menggunakan metoda 'metabolic engineering'. Yang dimaksud dengan metabolic engineering adalah perbaikan aktivitas seluler dengan cara manipulasi sistem enzim, transport, dan fungsi dari sel dengan cara teknologi rekombinan DNA. Dengan kata lain dilakukan transformasi pada sel tanaman tersebut dan menghasilkan apa yang disebut 'transgenic cell/plant' (cited by Hallard, 2000, Zarate dan Yeoman, 2004). Beberapa tujuan aplikasi metabolic engineering adalah perbaikan dan peningkatan produksi metabolit sekunder atau bahan kimia alami tertentu, pengurangan produk yang tidak dikehendaki, perbaikan resistensi tanaman terhadap penyakit tertentu dan pengembangan varietas 'baru' (warna, bau, rasa) untuk tanaman pangan dan bunga (Verpoorte et al., 2002). Verpoorte dan Memenlink (2002) mempublikasikan artikel rangkuman yang sangat menarik tentang bagaimana dengan menggunakan metabolic engineering dapat diusahakan modifikasi-modifikasi pada suatu jalur

biosintesis metabolit sekunder tertentu, sehingga dapat diarahkan ke produk metabolit sekunder yang diinginkan. Sehubungan dengan ini, maka studi untuk mengetahui (mekanisme) jalur biosintesis metabolit sekunder secara 'rinci' akan menjadi sangat esensial. Untuk mempelajari secara rinci jalur biosintesis dan faktor-faktor yang mempengaruhi dapat digunakan teknologi 1D- dan 2D-NMR dengan memakai radio isotop (cited by Ying, 2002). Dengan menggunakan strategi yang diuraikan secara ringkas tadi maka sekarang sudah berhasil diproduksi dengan skala besar/komersial beberapa metabolit sekunder dengan teknologi KJT. Pada **Tabel 2** dapat dilihat beberapa produk kimia bahan alami yang sudah dapat diproduksi dengan skala besar/komersial dengan teknologi KJT.

Produksi protein dengan teknik KJT

Seperti halnya penggunaan mikroorganisme untuk memproduksi protein tertentu maka pada dewasa ini, pemakaian (sel) tanaman transgenik untuk memproduksi protein tertentu termasuk vaksin banyak dilaporkan. Pembaca dapat membaca beberapa artikel rangkuman berikut untuk mendapatkan gambaran yang detail: Giddings, 2001; Fischer & Emans, 2002; www.geocities.com; www.ext.colostate.edu; <http://sbc.ucdavis.edu>. Pada **Tabel 3** dapat dilihat contoh produksi dengan teknik KJT beberapa protein yang potensial dipakai untuk bahan obat bagi kesehatan.

Biotransformasi dengan sistim KJT

Di samping kemampuan untuk memproduksi bahan kimia alami (metabolit sekunder dan protein) secara sintesis *de novo*, sistem KJT dapat dipakai sebagai 'pereaksi' untuk melakukan sintesa tertentu terhadap senyawa organik eksogen yang ditambahkan ke sistem KJT tersebut. Seperti halnya dengan mikroba, sistem KJT dapat melakukan beberapa reaksi seperti Hidroksilasi, Oksidasi/Reduksi antara alkohol dan keton, Reduksi ikatan rangkap, Hidrolisis, Konjugasi glikosil, Glikosidasi,

Isomerisasi, Dehidrogenasi dan Epoksidasi. Bahkan reaksi biotransformasi dengan sistem KJT dapat sangat regio selektif dan stereo spesifik. Beberapa artikel rangkuman tentang masalah biotransformasi dengan KJT telah dipublikasikan antara lain dari Alfermann & Reinhard 1988; Suga & Hirata 1990; Hamada & Furuya 1996; Hamada et al. 1998; Giri et al. 2001; Ishihara et al. 2003, Syahrani, 2004. Dari beberapa reaksi yang dapat dilakukan sistem KJT, reaksi hidroksilasi dan glikosilasi merupakan reaksi yang sangat menarik karena merupakan reaksi spesifik untuk sel tanaman. Reaksi glikosilasi sangat menarik untuk dikaji karena dapat menghasilkan senyawa yang lebih polar dan mudah larut dalam air.

Penelitian dengan teknologi KJT di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Pada mulanya penelitian di grup riset kami bertujuan untuk mempelajari kemungkinan produksi fitosteroida dengan menggunakan kultur *Agave amaniensis*, *Solanum mammosum*, *Solanum laciniatum*, *Costus speciosus*. Rangkuman hasil-hasil penelitian grup kami dari 1985 -1999 telah diterbitkan pada buku *Biotechnology in Agriculture and Forestry* vol 37, 41, 43, Indrayanto et al., 1996, 1998, 1999; Indrayanto, 1999). Setelah melakukan penelitian kurang lebih selama 15 tahun kami mengetahui bahwa kandungan fitosteroida pada kultur tersebut relatif sangat rendah bahkan ada kultur kami yang tidak menghasilkan steroida yang kami inginkan (solasodina/diosgenin). Dari penelitian-penelitian lain yang telah kami lakukan selama hampir 20 tahun, kami cukup bergembira karena kultur-kultur tersebut mampu melakukan reaksi glikosilasi terhadap beberapa senyawa eksogen antara lain salisilamid, PABA, OABA, MABA, diosgenin, salisil alkohol, asam salisilat, resorsinol, hidrokuinon, pirokatekol, asam mefenamat dan banyak menghasilkan senyawa mono-, di-, tri-glukosidanya dan glukosil ester 'baru' dan yang telah dipublikasikan di banyak jurnal-jurnal internasional (untuk rangkuman

lihat: Syahrani, 2004). Disamping itu, kultur tersebut juga mampu melakukan bioremediasi beberapa logam berat seperti Pb, Cd, Cu dan lain-lain (Sugijanto, 2003), dan ini menstimulasi dimulainya riset aplikasi KJT untuk bioteknologi lingkungan di grup kami sejak 5 tahun yang lalu..

Prospek teknik KJT di Indonesia dalam 5-10 tahun kedepan.

Seperti dijelaskan didepan bahwa bukan sesuatu yang mudah dan murah untuk dapat memproduksi bahan kimia alami secara komersial dengan teknologi KJT, sehingga sulit rasanya bagi kita untuk dapat mengaplikasikan teknologi KJT ini untuk tujuan produksi bahan obat alami secara komersial dalam kurun waktu 10 tahun kedepan di Indonesia. Tetapi jika teknologi KJT ini diterapkan untuk mikropropagasi tanaman-tanaman obat, maka menurut hemat kami akan sangat membantu penyediaan bahan/bibit tanaman obat yang berkualitas untuk kepentingan industri obat tradisional/farmasi di Indonesia. Dengan cara mikropropagasi akan didapat bibit tanaman obat secara cepat dengan kualitas sama dengan tanaman induk. Jadi bila sudah ada suatu tanaman obat dengan kualitas tinggi maka dengan mudah tanaman tersebut dapat dilipatgandakan secara cepat dengan kualitas seragam.

Kesimpulan dan Saran

Dari uraian singkat diatas maka dapat disimpulkan bahwa teknologi KJT dapat dijadikan alternatif untuk memproduksi bahan obat alami termasuk metabolit sekunder, protein, dan vaksin. Produksi bahan obat alami dengan teknologi KJT dapat dilakukan scara sintesis de novo dan biotransformasi. Teknologi KJT juga dapat dipakai sebagai metoda untuk penyediaan bibit dalam jumlah banyak dan dengan kualitas seragam. Dianjurkan untuk memakai teknologi KJT (mikropropagasi) untuk mengatasi kelangkaan penyediaan bibit/bahan tanaman obat yang bermutu.

Daftar Pustaka

Alfermann, A. W. & Reinhar, E. In: Pais et al. ed.,
NATO ASI Series, Vol H18, Plant Cell
Biotechnology, Springer Verlag, Berlin
Heidelberg.

Bajai, Y.P.S. (1997) High-Tech and Micropropagation
VI, Biotechnology and Agriculture and Forestry
40, Springer Verlag.

Banthorpe, D.V. (1994) Natural Products (1994) 11,
303-328

Bongaerts, R. J. M. (1998) Ph. D. thesis, Leiden

Dewick, P. M. (2002) Medicinal Natural Products,
John Wiley & Son, Ltd, Sussex, England.

Hallard < D. A. C., (2000) Ph.D Thesis, Leiden

Ellis, B. E. (1988) Natural Product Reports 5: 581-
612

Fischer, R & Eman, N (2001) Transgenic Res. 9, 279-
2000.

<http://sbc.ucdavis.edu> (25-05-04)

<http://www.ext.colostate.edu> (25-05-4)

<http://www.geocities.com> (25-05-04)

Giddings, G (2001) Current Opinion on
Biotechnology 12, 450-454

Hamada, H & Furuya, T (1996) Plant Tissue Culture
and Biotechnology 2, 53-58

Hamada, H., Miyamoto, y., Nakajima, N., Furuya, T.
(1998) J. Mol. Cat. B. 5, 187-189.

Hartanti, L., Widjaja, I., Syahrani, A.,
Indrayanto, G. (2002) Journal of Asian Natural
Product Research 4, 61-65.

Indrayanto, G., Utami, W., Syahrani, A. (1996) in:
Medicinal and Aromatic Plants IX, Biotechnology
in Agriculture and Forestry Vol. 37 (Bajaj,
Y.P.S., Ed.) Springer Verlag, pp. 1-15.

Indrayanto, G., Sondakh, R., Syahrani, A. and
Utami, W. (1998)in : Medicinal and Aromatic
Plants X, Biotechnology in Agriculture and
Forestry Vol. 41 (Bajaj, Y.P.S., Ed.) Springer
Verlag, pp.394-414.

Indrayanto, G., Utami, W., Syahrani, A (1999) in :
Medicinal and Aromatic Plants XI, Biotechnology
in Agriculture and Forestry Vol. 43 (Bajaj,
Y.P.S., Ed.) Springer Verlag

Indrayanto, G. (1999) Pidato Penerimaan Jabatan
Guru Besar Fakultas Farmasi Universitas
Airlangga

Inomata. S., Yokoyama, M., Seto, S., Yanagi, M.
(1991) Ap[p. Microbiol. Biotechnol. 36, 315-
319

Ishihara, K., Hamada, H., Hirata, T., Nakajima, N.
(2003) J. Mol. Cat. B. 23,m 145-170.

Lutterbach, R & Tockight, J. (1992) Hilvetica
Chemica Acta 75, 2009-2001

Macek, T (2000), Biotechnology Advances 18, 23-34.

Misawa, M. (1994) FAO Agricultural Services
Bulletin No. 108.

Mulabagal, T & Tsay, H. S. (2004) Inter. J. Appl.
Sci, & Eng. 1, 29-48

- Petersen, M & Alfermann, A. W. Plant Cell Cultures (1993) in. Biotechnology (ed. Rehm. H. J.) VCH. Weinheim, Germany.
- Pierik, R.I.M. (1991) in: Micropropagation (Debergh, P.C. and Zimmerman, R.H., Eds.), Kluwer, Dordrecht, pp.155-166.
- Pierek, R. I.M., Ruibing, M.A. (1997) Plant Tissue Culture and Biotechnology 3, 152-156.
- Ramachandra Rao, R., Ravishankar, G.A., (2002), Biotechnology Advances, 20, 101-153.
- Suga, T and Hirata, T (1990) Phytochemistry 29: 2393-2406.
- Sugijanto (2003) Pidato Penerimaan Jabatan Guru Besar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Syahrani, A (2004) Pidato Penerimaan Jabatan Guru Besar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Westphal, K (1990) in :Progress in Plant Cellular and Molecular Biology (Nijkamp, H.J.J. et al. Eds.) Kluwer, Dordrecht, pp. 601-608.
- Vanisree, M., Lee, C. H., Lo, S. F., Nalawade, S. M., Lin, C. H., Tsay, H. S. (2004) Bot. Bull. Acad. Sin. 45, 1-22
- Verpoorte, R., Harkes, P.A.A., Ten Hoopen, H.J.G. (1987) in: Topics in Pharmaceutical Sciences (Breimer. D.D. and Speiser, P., Eds.), Elsevier. Pp. 263-278.
- Verpoorte, R., van der Heyden, R., Memelink, A. J. (1998) in :The Alkaloid Vol. 50, Academic Press, pp.453-508.
- Verpoorte, R. , Contin, A., Memelink, J. (2002) Pythochem. Review 1, 13-25,

Ying, S. H. (2002) Ph.D. Thesis, Leiden
 Yunita, O (2000), Thesis S2, Universitas Airlangga
 Zarate, R & Yeoman, M.M. ([http://www.geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2003/1244/pdf/Festchrif tNeumann 07.pdf](http://www.geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2003/1244/pdf/Festchrif%20tNeumann%2007.pdf)) (01-06-04)

Surabaya Akhir Juni 2004

Tabel 1. Contoh sistem KJT dengan produk metabolit sekunder dengan kadar relatif besar

Produk	Species tanaman	Hasil (% BK)
Rosmarinic acid ¹	<i>S. officinalis</i>	36.0
Rosmarinic acid ¹	<i>C. blumei</i>	21.4
Anthroquinones ¹	<i>M. citrifolia</i>	18.0
Shikonin ¹	<i>L. erythrorhizon</i>	12.4
Berberine ¹	<i>Th. minus</i>	10.6
Jatrorrhizine ¹	<i>Berberis wilsonae</i>	10.0
Anthocyanins ¹	<i>Pe. frutescens</i>	8.9
Berberine ¹	<i>C. japonica</i>	7.5
Diosgenin ¹	<i>Diosc. deltoidea</i>	3.8
Sanguinarine ¹	<i>P. somniferum</i>	2.5
Serpentine ¹	<i>Cath. roseus</i>	2.2
Diglucosida-OABA ²	<i>S. mammosum</i>	32
Arbutin ³	<i>R. serpentina</i>	23.7
Arbutin ⁴	<i>C. roseus</i>	45
Glucocida-PABA ⁵	<i>S. mammosum</i>	20

¹Data diambil dari Ramachandra Rao and Ravishankar (2002);

²Hartanti et al. (2002); ³Lutterbach & Stockigt (1992);

⁴Inomata et al., 1991;

⁵Yunita (2000).

²⁻⁵ Merupakan produk biotransformasi; BK = Berat kering

Tabel 2. Contoh Produksi Metabolit Sekunder pada skala Besar/Industri dengan sistim KJT

Produk	Sistim KJT	Disadur dari
Shikonin	<i>L. erythrorhizon</i>	R. Rao & Ravishankar, 2002
Berberine	<i>C. japonica</i>	R. Rao & Ravishankar, 2002
Sanguanarine	<i>P. somniferum</i>	R. Rao & Ravishankar, 2002
Purpurin	<i>R. akane</i>	Petersen & Alfermann, 1993
Ginsenosides	<i>P. ginseng</i>	Petersen & Alfermann, 1993
Taxol	<i>T. brevifolia</i>	Hallard, 2000

Tabel 3. Contoh Produksi Protein dengan Sel/Tanaman transgenik¹

Pemakaian protein	Tanaman	Protein
Antikoagulan	Tembakau	Protein c
Inhibitor trombin	Canola	hirudin
Hormon tumbuh	Tembakau	Somatropin
Anemia	Tembakau	Eritropoitin
Hepatitis C/B	Tembakau	interferon
antimikroba	Kentang	laktoferin
Komponen darah	Tembakau	hemoglobin
Hipertensi	Tomat	Angiotensin
HIV	Tembakau	Alfa trikosantin
Luka bakar	Tembakau	Swerum albumin

¹ Data disadur dari <http://sbc.ucdavis.edu>