

BAB 13

MIKROBIOLOGI INDUSTRI

Bioteknologi merupakan suatu kajian yang berhubungan dengan penggunaan organisme hidup atau produknya dalam proses industri berskala-besar. Bioteknologi mikroorganisme adalah aspek bioteknologi industri yang berhubungan dengan proses yang melibatkan mikroorganisme. Bioteknologi mikroorganisme kadang-kadang disebut mikrobiologi industri, suatu bidang yang lama dan sudah diperbaharui pada beberapa tahun terakhir ini karena penambahan teknik rekayasa genetika. Mikrobiologi industri awalnya dimulai dengan proses fermentasi alkohol, seperti pada pembuatan “*beer*” dan “*wine*” (minuman dibuat dari buah anggur). Proses mikrobial dikembangkan untuk produksi bahan farmasi seperti antibiotika, produksi makanan tambahan seperti asam amino, serta produksi enzim, dan produksi industri kimia seperti butanol dan asam sitrat.

Semua proses industri yang digambarkan sudah membuktikan kemampuan suatu mikroorganisme. Tetapi sekarang, dengan hadirnya teknologi gen kita berada dalam era baru bioteknologi mikroorganisme. Teknologi gen memungkinkan suatu pendekatan baru secara lengkap terhadap bioteknologi mikroorganisme yang menggunakan mikroorganisme yang direkayasa untuk menghasilkan suatu substansi atau bahan yang secara normal tidak dapat dihasilkan. Sebagai contoh, proses pembuatan hormon insulin, dikembangkan dengan menyisipkan gen insulin manusia ke dalam suatu bakteri.

Bioteknologi mikroorganisme dapat dipisahkan menjadi dua fase yang berbeda:

1. Teknologi mikroorganisme tradisional, yang melibatkan pembuatan produk berskala besar oleh mikroorganisme yang secara normal juga dapat dihasilkan. Dalam proses bioteknologi ini, ahli mikrobiologi pada awalnya memodifikasi organisme atau proses sehingga produk yang diharapkan dapat diperoleh dalam jumlah yang terbanyak.
2. Teknologi mikroorganisme dengan rekayasa genetika, yang melibatkan penggunaan mikroorganisme yang sudah diberi sisipan gen asing. Dalam bioteknologi baru ini, ahli mikrobiologi industri bekerja secara teliti dengan

rekayasa genetika dalam mengembangkan mikroorganisme yang sesuai yang bukan hanya menghasilkan produk yang menarik tetapi juga dapat dibiakkan dalam skala besar yang dibutuhkan secara komersial.

A. PERANAN MIKROBA DALAM INDUSTRI

Tidak semua mikroorganisme yang ada dapat digunakan dalam industri. Mikroorganisme yang diisolasi dari alam memperlihatkan pertumbuhan sel seperti komponen fisiologi utamanya, sedangkan mikroorganisme industri merupakan organisme yang dipilih secara hati-hati sehingga dapat membuat satu atau banyak produk khusus. Bahkan jika mikroorganisme industri merupakan salah satu yang sudah diisolasi dengan teknik tradisional, mikroorganisme tersebut menjadi organisme yang sangat ‘termodifikasi’ sebelum memasuki industri berskala-besar. Sebagian besar mikroorganisme industri, merupakan spesialis metabolik, yang secara spesifik mampu menghasilkan metabolit tertentu dan dalam jumlah yang sangat banyak.

Untuk mencapai spesialisasi metabolik tinggi tersebut, strain industri dirubah secara genetika melalui mutasi atau rekombinasi. Jalur metabolik minor biasanya ditekan atau dihilangkan. Sering terdapat ketidak-seimbangan metabolik, misalnya kemampuan pertumbuhannya yang rendah, kehilangan kemampuan untuk membentuk spora, dan mengalami perubahan pada komponen biokimia dan selnya. Meskipun strain industri dapat tumbuh dengan sangat memuaskan di bawah kondisi fermentor industri yang sangat terspesialisasi, strain tersebut dapat memperlihatkan kemampuan pertumbuhan dalam lingkungan yang kompetitif di alam.

B. STRAIN MIKROORGANSIME UNTUK INDUSTRI

1. Asal Strain Industri

Sumber utama semua strain mikroorganisme industri adalah lingkungan alaminya. Tetapi setelah beberapa tahun, sebagai proses mikrobiologi berskala-besar maka strain dapat menjadi sempurna, sejumlah strain industri disimpan pada koleksi biakan.

Sejumlah koleksi biakan yang tersedia pada tempat penyimpanan biakan mikroorganisme dapat dilihat pada Tabel 13-1. Meskipun koleksi biakan ini dapat

tersedia sebagai sumber biakan yang siap pakai, harus dimengerti bahwa sebagian besar perusahaan industri akan enggan menyimpan biakan terbaiknya pada koleksi biakan.

Tabel 13.1 Koleksi biakan (kultur) yang menyediakan biakan mikroorganisme untuk industri

Singkatan	Nama	Tempat
ATCC	American Type Culture Collection	Rockville, MD USA
CBS	Centraalbureau voor Schimmelcultuur	Baam, Netherlands
CCM	Czechoslovak Collection of Microorganismes	J.E. Purkyne University, Brno, Czechoslovakia Ottawa, Canada
CDDA	Canadian Department of Agriculture	Paris, France
CIP	Collection of the Institut Pasteur	Kew, UK
CMI	Commonwealth Mycological Institute	
DSM	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen	Gottingen, Federal Republic of Germany
FAT	Faculty of Agriculture, Tokyo University	Tokyo, Japan University of Tokyo, Japan
IAM	Institute of Applied Microbiology	
NCIB	National Collection of Industrial Bacteria	Aberdeen, Scotland
NCTC	National Collection of Type Culture	London, UK
NRRL	Northern Regional Research Laboratory	Peoria, IL USA

Keterangan: Daftar di atas hanya sejumlah koleksi biakan umum. Beberapa universitas dan laboratorium penelitian memelihara koleksi kelompok biakan mikroorganisme spesifik.

2. Perbaikan Strain Untuk Industri

Seperti kita ketahui, bahwa sumber asal mikroorganisme industri adalah lingkungan alaminya, tetapi isolat asal tersebut akan dimodifikasi secara besar-besaran di laboratorium. Sebagai akibat modifikasi tersebut, dapat diharapkan penambahan perbaikan dalam menghasilkan suatu produk. Peningkatan perbaikan yang paling dramatik, contohnya terjadi pada penisilin, antibiotik yang dihasilkan oleh fungi *Penicillium chrysogenum*. Pertamakali dihasilkan pada skala besar, penisilin diperoleh sebanyak 1-10 µg/ml. Setelah beberapa tahun, sebagai hasil perbaikan strain dengan merubah kondisi pertumbuhan dan medium, hasilnya meningkat menjadi 50.000 µg/ml.

Yang menarik ialah, peningkatan hasil sampai 50.000 kali-lipat diperoleh melalui mutasi dan seleksi; tidak melibatkan manipulasi rekayasa genetika. Selanjutnya diperkenalkan teknik genetika baru, walaupun lebih sederhana, hasilnya meningkat.

3. Syarat-syarat Mikroorganisme Industri

Suatu mikroorganisme dianggap layak digunakan dalam industri, bukan saja mampu menghasilkan substansi yang menarik, tetapi harus lebih dari itu. Mikroorganisme harus tersedia sebagai biakan murni, sifat genetiknya harus stabil, dan tumbuh dalam biakan berskala-besar. Biakan juga harus dapat dipelihara dalam periode waktu yang sangat panjang di laboratorium dan dalam '*plant*' industri. Biakan tersebut lebih disukai jika dapat menghasilkan spora dan bentuk sel reproduktif lain sehingga mikroba mudah diinokulasikan ke dalam fermentor besar.

Karakteristik penting yang harus dimiliki mikroorganisme industri yaitu harus tumbuh cepat dan menghasilkan produk yang diharapkan dalam waktu yang relatif singkat, karena alasan sebagai berikut:

1. Alat-alat yang digunakan pada industri berskala besar termasuk mahal, hal tersebut tidak menjadi masalah (secara ekonomi) jika produk dapat dihasilkan dengan cepat;
2. Jika mikroorganisme tumbuh dengan cepat, kontaminasi fermentor akan berkurang;
3. Jika mikroorganisme tumbuh dengan cepat, akan lebih mudah mengendalikan berbagai faktor lingkungan dalam fermentor.

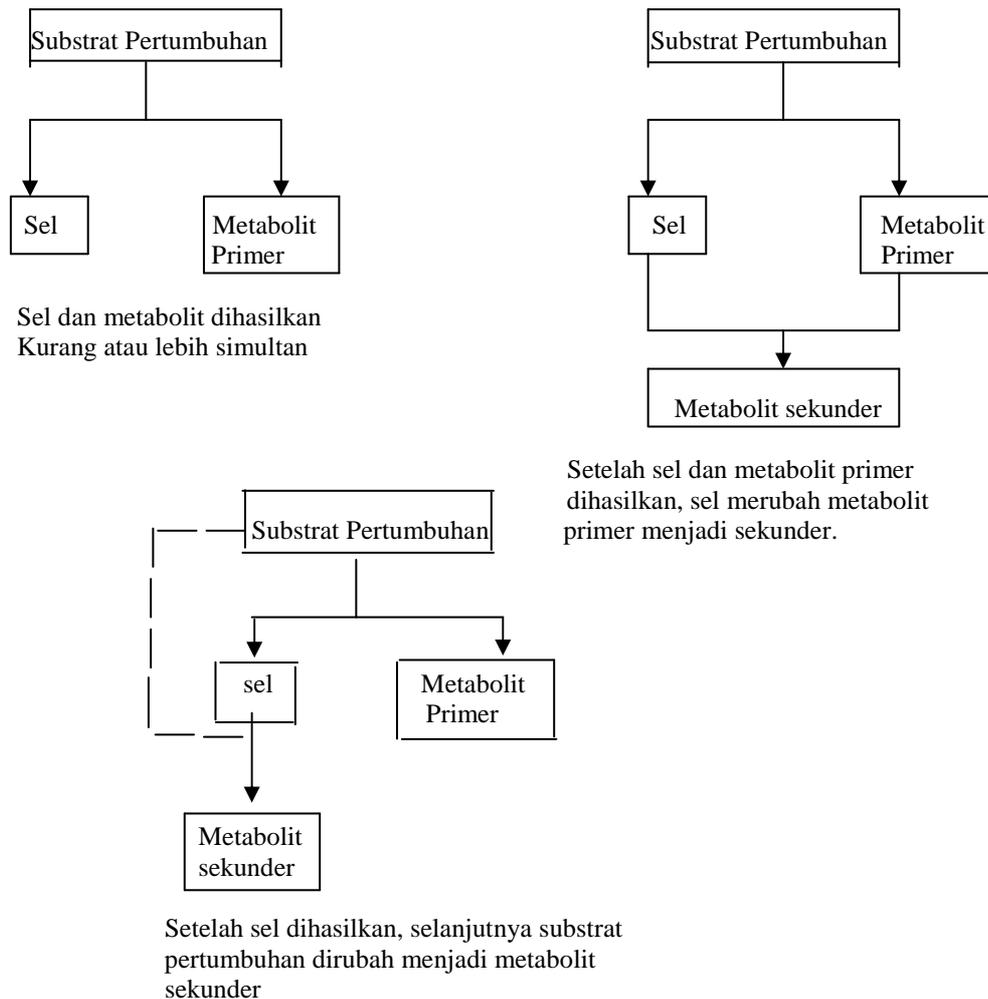
Sifat penting lain yang harus dimiliki mikroorganisme industri adalah:

- a) Tidak berbahaya bagi manusia, dan secara ekonomis penting bagi hewan dan tumbuhan.
- b) Harus non-patogen dan bebas toksin, atau jika menghasilkan toksin, harus cepat di-inaktifkan. Karena, ukuran populasi besar dalam fermentor industri, sebenarnya tidak memungkinkan menghindari kontaminasi dari lingkungan luar fermentor, suatu patogen yang ada akan mampu mendatangkan masalah.
- c) Mudah dipindahkan dari medium biakan. Di laboratorium, sel mikroorganisme pertamakali dipindahkan dengan sentrifugasi, tetapi sentrifugasi bersifat sulit dan mahal untuk industri skala-besar.
- d) Mikroorganisme lebih disukai jika berukuran besar, karena sel lebih mudah dipindahkan dari biakan dengan penyaringan (dengan bahan penyaring yang relatif murah). Sehingga, fungi, ragi, dan bakteri berfilamen, lebih disukai. Bakteri unisel, berukuran kecil sehingga sulit dipisahkan dari biakan cair.

- e) Terakhir, mikroorganisme industri harus dapat direkayasa secara genetik. Dalam bioteknologi mikroorganisme tradisional peningkatan hasil diperoleh melalui mutasi dan seleksi. Mutasi akan lebih efektif untuk mikroorganisme dalam bentuk vegetatif dan haploid, dan bersel satu. Pada organisme diploid dan bersel banyak mutasi salah satu genom tidak akan menghasilkan mutan yang mudah diisolasi. Untuk fungi berfilamen, lebih disukai yang menghasilkan spora, karena filamen tidak mampu mempermudah rekayasa genetika. Organisme juga diharapkan dapat direkombinasi secara genetik, juga dengan proses seksual dan beberapa jenis proses paraseksual. Rekombinasi genetik memungkinkan penggabungan genom tunggal sifat genetik dari beberapa organisme. Teknik yang sering digunakan untuk menciptakan hibrid, bahkan tanpa siklus seksual adalah fusi/penggabungan protoplasma, menyertai regenerasi sel vegetatif dan seleksi progeni hibrid. Bagaimanapun, beberapa strain industri sudah diperbaiki secara genetik tanpa menggunakan rekombinasi genetika.

C. PRODUK MIKROORGANISME DALAM PROSES INDUSTRI

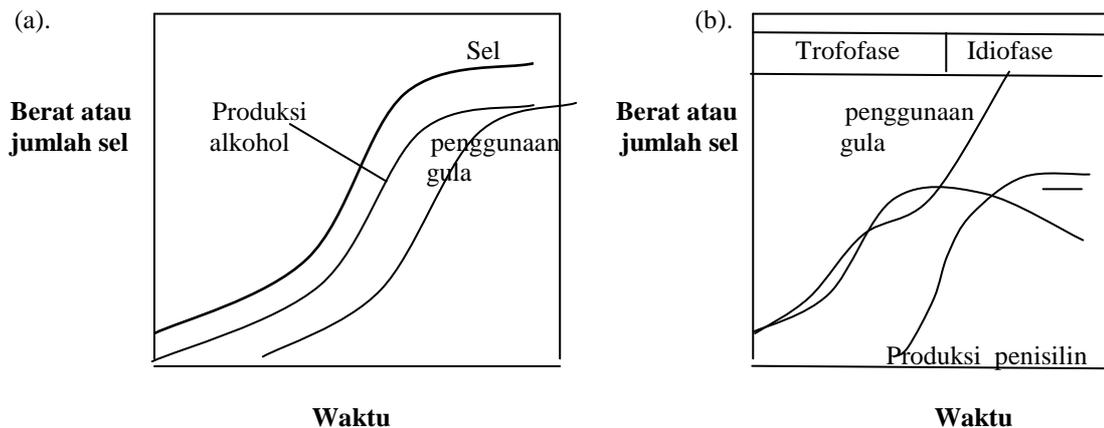
Proses pertumbuhan mikroorganisme dan tahap-tahapnya yang meliputi tahap: lag, log, dan fase stationer, sudah diketahui sebelumnya. Berbagai metabolit yang dibentuk pada fase-fase pertumbuhan tersebut perlu diketahui, untuk memperoleh metabolit yang diharapkan dalam proses industri. Terdapat dua bentuk dasar metabolit mikroorganisme yang disebut metabolit primer dan sekunder. Metabolit primer merupakan salah satu yang dibentuk selama fase pertumbuhan primer mikroorganisme, sedangkan metabolit sekunder merupakan salah satu yang dibentuk menjelang akhir fase pertumbuhan primer mikroorganisme, seringkali menjelang atau fase stationer pertumbuhan. Perbandingan antara metabolit primer dengan sekunder dapat dilihat pada Gambar 13-1.



Gambar 13.1 Perbandingan antara metabolit primer dengan sekunder
(Sumber : Brock & Madigan,1991).

1. Metabolit Primer

Salah satu proses dimana produknya dihasilkan selama fase pertumbuhan primer mikroorganisme dalam fermentasi alkohol (etanol). Etanol merupakan suatu produk metabolisme anaerobik dari ragi dan bakteri tertentu, dan dibentuk sebagai bagian dari metabolisme energi. Karena pertumbuhan hanya terjadi jika terjadi produksi energi, pembentukan etanol terjadi secara paralel dengan pertumbuhan. Tipe fermentasi alkohol, memperlihatkan pembentukan sel mikroorganisme, etanol, dan penggunaan gula, diperlihatkan pada Gambar 13-2a.



Gambar 13.2 Perbandingan metabolisme primer dengan metabolisme sekunder

(Sumber : Brock & Madigan, 1991).

a). Metabolisme primer : Pembentukan alkohol oleh sel ragi. (b). Metabolisme sekunder: pembentukan penisilin oleh fungi *Penicillium chrysogenum*, memperlihatkan pemisahan fase pertumbuhan (trofofase) dan fase produksi (idiofase). Catatan pada (b), sebagian besar produk dihasilkan setelah pertumbuhan memasuki fase stasioner.

2. Metabolit Sekunder

Suatu yang sangat menarik, sekalipun sangat kompleks, tipe proses industri mikroorganisme, salah satu produknya yang diharapkan tidak dihasilkan selama fase pertumbuhan primer, tetapi menjelang atau tepat pada fase stasioner. Metabolit yang dihasilkan pada fase tersebut sering dinamakan metabolit sekunder, dan merupakan sejumlah metabolit yang penting dan menarik dalam industri. Kinetika tipe proses metabolit sekunder tersebut, pada proses pembentukan penisilin, dapat dilihat pada gambar 13-2b.

Metabolisme primer umumnya sama pada semua sel, sedangkan metabolisme sekunder memperlihatkan perbedaan antara satu organisme dengan yang lainnya. Karakteristik metabolit sekunder yang dikenal, adalah :

1. Setiap metabolit sekunder dihasilkan hanya oleh sebagian kecil organisme/relatif sedikit.
2. Metabolit sekunder kelihatannya tidak penting untuk pertumbuhan dan reproduksi sel.

3. Pembentukan metabolit sekunder sangat ekstrim bergantung pada kondisi pertumbuhan, khususnya komposisi medium. Sering terjadi tekanan pembentukan metabolit sekunder.
4. Metabolit sekunder sering dihasilkan sebagai kelompok struktur yang berhubungan erat. Sebagai contoh, strain tunggal spesies *Streptomyces* ditemukan dapat menghasilkan 32 antibiotika antrasiklin yang berbeda tetapi berhubungan.
5. Sering terjadi produksi metabolit sekunder secara berlebihan, sedangkan metabolit primer terikat pada metabolisme primernya, biasanya tidak mengalami kelebihan produksi seperti hal tersebut.

3. Trofofase dan Idiofase

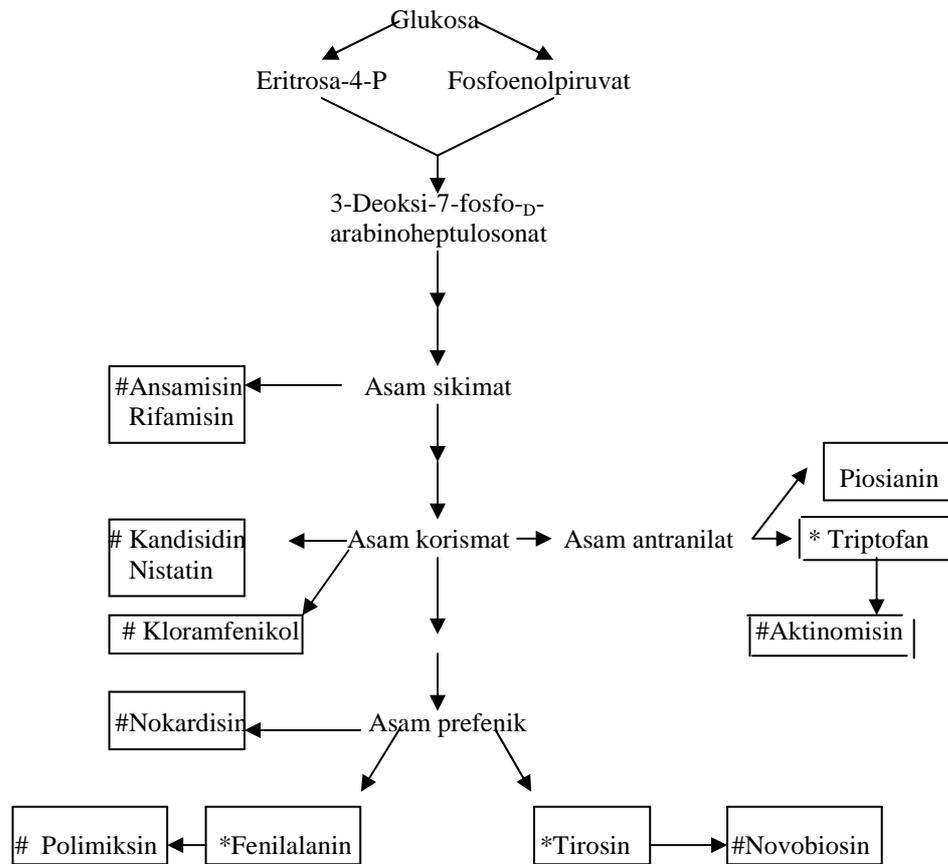
Dalam metabolisme sekunder terdapat dua fase yang berbeda, yang disebut trofofase dan idiofase. Trofofase merupakan fase pertumbuhan, sedangkan idiofase merupakan fase pembentukan metabolit. Meskipun merupakan suatu kekeliruan untuk menganggap hal tersebut menjadi dua fase, tapi istilah tersebut merupakan penyederhanaan yang sesuai, karena menolong kita dalam kajian fermentasi industri.. Jadi, jika kita berurusan dengan metabolit sekunder, harus menjamin kondisi yang tersedia selama trofofase untuk pertumbuhan yang baik, selanjutnya kita harus yakin bahwa kondisi tersebut pantas untuk diubah pada waktu yang hampir bersamaan supaya menjamin pembentukan produk yang baik.

Antibiotika adalah metabolit sekunder yang terkenal dan diteliti secara luas. Pada metabolisme sekunder, terdapat pertanyaan mengapa produk tidak dihasilkan dari substrat pertumbuhan primer, tapi dari produk yang dengan sendirinya dibentuk dari substrat pertumbuhan primer. Jadi metabolit sekunder umumnya dihasilkan dari beberapa produk perantara yang berkumpul dalam medium atau dalam sel, selama metabolisme primer.

Satu karakteristik metabolit sekunder adalah enzim yang terlibat pada produksi metabolit sekunder diatur secara terpisah dari enzim metabolisme primer. Dalam banyak kasus, sudah diidentifikasi *inducer* spesifik metabolit sekunder. Sebagai contoh, inducer spesifik untuk produksi streptomisin, yaitu suatu senyawa yang disebut *A-factor*.

4. Hubungan Metabolisme Primer Dengan Metabolisme Sekunder

Sebagian besar metabolit sekunder merupakan molekul organik kompleks yang dibutuhkan untuk sintesis sejumlah besar reaksi enzimatik spesifik. Sebagai contoh, saat ini diketahui paling sedikit 72 tahap enzimatik yang dilibatkan dalam sintesis antibiotika tetrasiklin dan lebih dari 25 tahap enzimatik pada sintesis eritromisin, tidak satupun raksi tersebut terjadi selama metabolisme primer, karena bahan pemula untuk metabolisme datang dari jalur biosintetik utama. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 13-3.



Keterangan : * = metabolit primer, # = metabolit sekunder

Gambar 13.3 Hubungan antara jalur metabolik primer untuk sintesis asam amino aromatik dengan jalur metabolik sekunder untuk berbagai antibiotika (Sumber : Brock & Madigan,1991).

D. PROSES DAN PRODUK INDUSTRI MIKROBIOLOGI

Sampai saat ini, sudah ribuan produk komersial dihasilkan melalui manipulasi mikroorganisme. Produk komersial tersebut dapat dipisahkan menjadi beberapa kelompok, yaitu :

- 1). Sel mikroorganisme itu sendiri, yang digunakan sebagai bahan makanan tambahan atau untuk bahan imunisasi untuk mencegah penyakit;
- (2). Molekul besar, misalnya enzim, yang disintesis oleh mikroorganisme;
- (3). Produk metabolit primer yang dibentuk oleh mikroorganisme yang penting untuk pertumbuhan sel, misalnya vitamin;
- (4). Produk metabolit sekunder, misalnya antibiotika, yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel mikroorganisme.

Berbagai proses industri digunakan untuk menghasilkan produk mikrobiologi tersebut dan dipisahkan menjadi beberapa kategori, berdasarkan kecenderungan penggunaan produk akhir, yaitu:

- a. **Produksi bahan kimia farmasi.** Produk yang paling terkenal dari kelompok ini adalah antibiotika dan obat-obat steroid. Produk farmasi lain yang sering digunakan adalah insulin dan interferon, yang sekarang dihasilkan melalui bakteri rekayasa genetika, juga sejumlah produk baru dari hasil rekayasa genetika.
- b. **Produksi bahan kimia bernilai komersial.** Produk dalam kelompok ini termasuk pelarut dan enzim, juga berbagai senyawa yang digunakan untuk bahan pemula (*'starting'*) untuk industri sintesis senyawa lain.
- c. **Produksi makanan tambahan.** Produksi massa ragi, bakteri dan alga, dari media yang murah mengandung garam nitrogen anorganik dan yang lainnya, cepat saji, dan menyediakan sumber protein dan senyawa lain yang sering digunakan sebagai makanan tambahan untuk manusia dan hewan.
- d. **Produksi minuman alkohol.** Pembuatan "beer" dan "wine", dan produksi minuman alkohol lain yang merupakan proses bioteknologi berskala-besar paling tua.
- e. **Produksi vaksin.** Sel mikroorganisme maupun bagiannya, atau produknya dihasilkan dalam jumlah besar dan digunakan untuk produksi vaksin.

- f. **Produksi mikroorganisme untuk digunakan sebagai insektisida (biosida).** Pengendalian hama tanaman dengan menggunakan mikroorganisme yang berperan sebagai insektisida. Khususnya untuk spesies tertentu, misalnya *Bacillus* (*B. larvae*, *B. popilliae* dan *B. thurungiensis*). Spesies tersebut menghasilkan protein kristalin yang mematikan larva lepidoptera (ngengat, kupu-kupu, kutu-loncat), misalnya ulat kubis, ngengat gipsy dan sarang ulat.
- g. **Penggunaannya dalam industri perminyakan dan pertambangan.** Sejumlah prosedur mikrobiologi digunakan untuk meningkatkan perolehan kembali logam dari bijih berkadar-rendah dan untuk perbaikan perolehan minyak dari sumur-sumur bor.

1. Antibiotika

Antibiotika merupakan senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme, dan dapat menghambat atau membunuh mikroorganisme lain. Perkembangan antibiotika sebagai zat untuk pengobatan penyakit infeksi lebih banyak mempengaruhi penggunaan obat dibandingkan dengan perkembangan antibiotik itu sendiri.

Antibiotika merupakan produk metabolisme sekunder. Meskipun hasilnya relatif rendah dalam sebagian besar industri fermentasi, tetapi karena aktivitas terapetiknya tinggi maka menjadi memiliki nilai ekonomik tinggi, oleh karena itu antibiotika dibuat secara komersial melalui fermentasi mikroba. Beberapa antibiotika dapat disintesis secara kimia, tetapi karena kompleksitas bahan kimia antibiotika dan cenderung menjadi mahal, maka tidak memungkinkan sintesis secara kimia dapat bersaing dengan fermentasi mikroorganisme.

Penggunaan antibiotika secara komersial, pertamakali dihasilkan oleh fungi berfilamen dan oleh bakteri kelompok *actinomycetes*. Daftar sebagian besar antibiotika yang dihasilkan melalui fermentasi industri berskala-besar, dapat dilihat pada Tabel 13.2. Seringkali, sejumlah senyawa kimia berhubungan dengan keberadaan antibiotika, sehingga dikenal famili antibiotik. Antibiotika dapat dikelompokkan berdasarkan struktur kimianya (Tabel 13.2). Sebagian besar antibiotika digunakan secara medis untuk mengobati penyakit bakteri, meskipun

sebagian diketahui efektif menyerang penyakit fungi. Secara ekonomi dihasilkan lebih dari 100.000 ton antibiotika per tahun, dengan nilai penjualan hampir mendekati \$ 5 milyar.

Tabel 13.2 Beberapa antibiotika yang dihasilkan secara komersial

(Sumber: Brock & Madigan, 1991)

Antibiotika	Mikroorganisme penghasil	Tipe mikroorganisme
Basitrasin	<i>Bacillus subtilis</i>	Bakteri pembentuk-spora
Sefalosporin	<i>Cephalosporium sp.</i>	Fungi
Kloramfenikol	Sintesis senyawa kimia (dulu oleh <i>Streptomyces venezuelae</i>)	Actinomycete
Sikloheksimid	<i>Streptomyces griseus</i>	Actinomycete
Sikloserin	<i>Streptomyces orchidaceus</i>	Actinomycete
Erytromisin	<i>Streptomyces erythreus</i>	Fungi
Griseofulvin	<i>Penicillium griseofulvin</i>	Actinomycete
Kanamisin	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	Actinomycete
Linkomisin	<i>Streptomyces lincolnensis</i>	Actinomycete
Neomisin	<i>Streptomyces fradiae</i>	Actinomycete
Nistatin	<i>Streptomyces noursei</i>	Fungi
Penisilin	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Bakteri pembentuk-spora
Polimiksin B	<i>Bacillus polymyxa</i>	Actinomycete
Streptomisin	<i>Streptomyces griseus</i>	Actinomycete
Tetrasiklin	<i>Streptomyces rimosus</i>	Actinomycete

a. Pencarian Antibiotika Baru

Bahan antibiotik yang sudah diketahui, lebih dari 8.000 , dan beberapa ratus antibiotika ditemukan dalam beberapa tahun. Dan sejumlah peneliti mempercayai bahwa berbagai antibiotika baru dapat ditemukan lagi jika penelitian dilakukan terhadap kelompok mikroorganisme selain *Streptomyces*, *Penicillium*, dan *Bacillus*. Sekali diketahui urutan struktur gen mikroorganisme penghasil-antibiotika, dengan teknik rekayasa genetika memungkinkan pembuatan antibiotika baru.

Cara utama dalam menemukan antibiotika baru yaitu melalui ‘*screening*’. Dengan pendekatan tersebut, sejumlah isolat yang kemungkinan mikroorganisme penghasil-antibiotika yang diperoleh dari alam dalam kultur murni, selanjutnya isolat tersebut diuji untuk produksi antibiotika dengan bahan yang “*diffusible*” , yang menghambat pertumbuhan bakteri uji. Bakteri yang digunakan untuk pengujian, dipilih dari berbagai tipe, dan mewakili atau berhubungan dengan bakteri patogen. Prosedur pengujian mikroorganisme untuk produksi antibiotika adalah metode gores-silang, pertamakali digunakan oleh Fleming. Dengan program pemisahan arus, ahli mikrobiologi dapat dengan cepat mengidentifikasi, apakah antibiotika yang dihasilkan termasuk baru atau tidak. Sekali ditemukan organisme penghasil-

antibiotika baru, antibiotika dihasilkan dalam sejumlah besar, dimurnikan, dan diuji toksisitas dan aktivitas terapeutiknya kepada hewan yang terinfeksi. Sebagian besar antibiotika baru gagal menyembuhkan hewan uji, dan sejumlah kecil dapat berhasil dengan baik. Akhirnya, sejumlah antibiotika baru ini sering digunakan dalam pengobatan dan dihasilkan secara komersial.

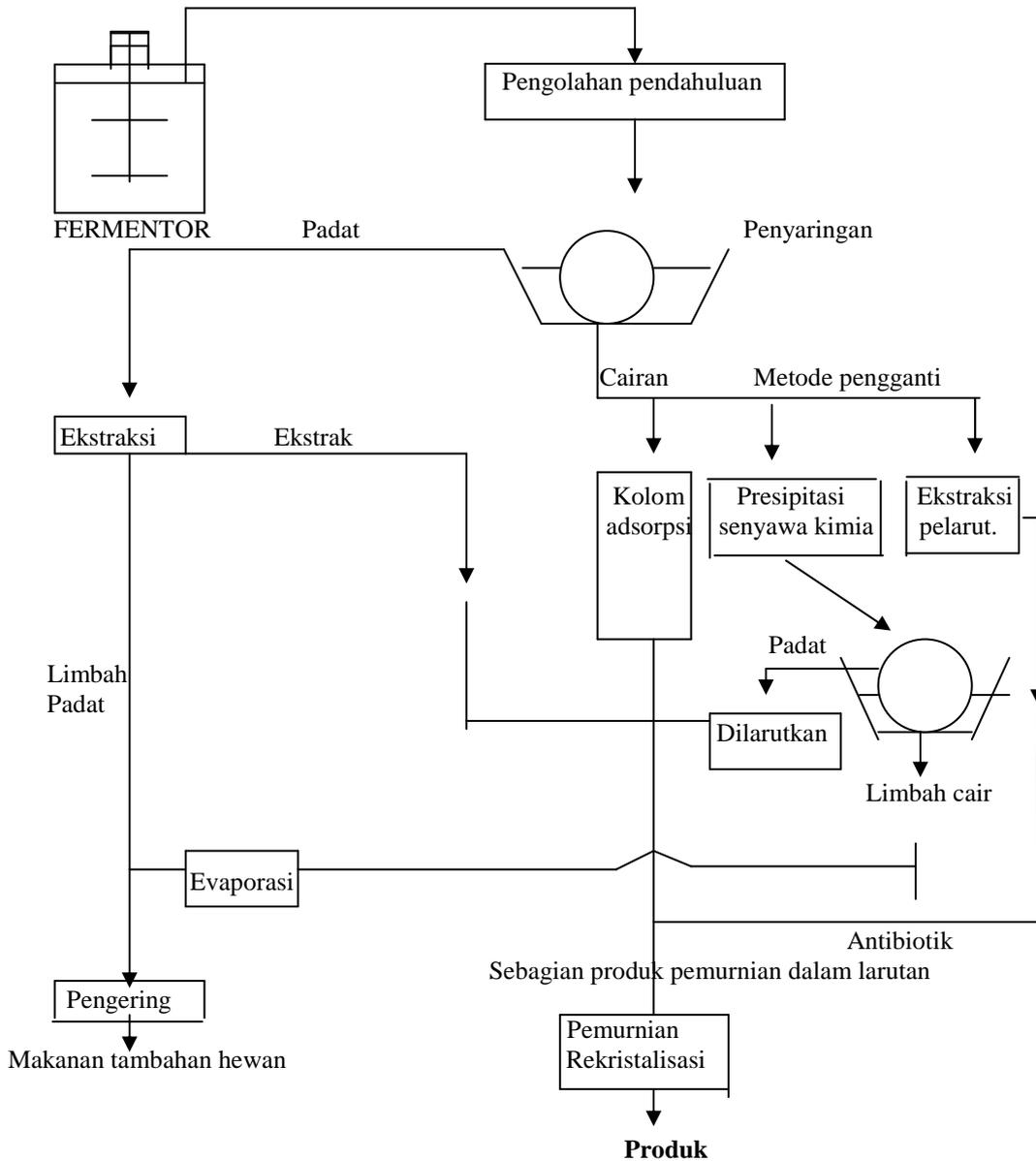
Tabel 13.3 Klasifikasi antibiotika sesuai dengan struktur kimianya dan contoh antibiotika (sumber: Brock & Madigan, 1991)

Antibiotika	Contoh
1. Antibiotika mengandung-karbohidrat	
- Gula murni	Nojirimisin
- Aminoglikosida	Streptomisin
- Ortosomisin	Everninomisin
- N-glikosida	Streptotrisin
- C-glikosida	Vankomisin
- Glikolipid	Moenomisin
2. Lakton makrosiklik	
- Antibiotik makrolida	Eritromisin
- Antibiotik polien	Kandisidin
- Ansamisin	Rifamisin
- Makrotetrolida	Tetranaktin
3. Quinon dan antibiotika yang berhubungan.	
- Tetrasiklin	Tetrasiklin
- Antrasiklin	Adriamisin
- Naftoquinon	Aktinorodin
- Benzoquinon	Mitomisin
4. Antibiotika peptida dan asam amino	
- Turunan asam amino	Sikloserin
- Antibiotik β -laktam	Penisilin
- Antibiotik peptida	Basitrasin
- Kromopeptida	Aktinomisin
- Depsipeptida	Valinomisin
- Peptida pembentuk-selat	Bleomisin
5. Antibiotika heterosiklik mengandung nitrogen	
- Antibiotika nukleosida	Polioksin
6. Antibiotika heterosiklik mengandung oksigen	
- Antibiotika polietar	Monensin
7. Turunan alisiklik	
- Turunan sikloalkan	Sikloheksimida
- Antibiotika steroid	Asam fusidat
8. Antibiotik aromatik	
- Turunan benzen	Kloramfenikol
- Antibiotika aromatik terkondensasi	Griseofulvin
- Eter aromatik	Novobiosin
9. Antibiotika alifatik	
- Senyawa mengandung fosfor	Fosfomisin

b. Tahap-tahap Menuju Produksi Komersial

Suatu antibiotika yang dihasilkan secara komersial, pada awalnya harus berhasil diproduksi pada fermentor industri berskala-besar. Salah satu gugus-tugas

penting adalah pengembangan efisiensi metode pemurnian. Metode elaborasi (yang terperinci) sangat penting dalam ekstraksi dan pemurnian antibiotika, karena jumlah antibiotika yang terdapat dalam cairan fermentasi hanya sedikit (Gambar 13.5).



Gambar 13.4 Seluruh proses ekstraksi dan pemurnian antibiotik
(Sumber: Brock & Madigan, 1991)

Jika antibiotika larut dalam pelarut organik yang tidak dapat bercampur dengan air, maka pemurniannya relatif lebih mudah, karena memungkinkan untuk mengekstraksi antibiotika ke dalam suatu pelarut bervolume kecil, sehingga lebih mudah mengumpulkan antibiotika tersebut. Jika antibiotika tidak larut dalam

pelarut, selanjutnya harus dipindahkan dari cairan fermentasi melalui adsorpsi, pertukaran ion, atau presipitasi secara kimia. Pada semua kasus, tujuannya untuk memperoleh produk kristalin yang sangat murni, meskipun sejumlah antibiotika tidak mudah terkristalisasi dan sulit dimurnikan.

Masalah yang berhubungan adalah, kultur sering menghasilkan produk akhir lain, termasuk antibiotika lain, dalam hal ini penting mengakhiri proses dengan suatu produk yang hanya terdiri dari antibiotik tunggal. Pemurnian secara kimia mungkin dibutuhkan untuk mengembangkan metode dalam rangka menghilangkan produk sampingan yang tidak diharapkan, tetapi dalam beberapa kasus hal tersebut penting untuk ahli mikrobiologi untuk menemukan strain yang tidak menghasilkan senyawa kimia dan tidak diharapkan.

2. Vitamin dan Asam amino

Vitamin dan asam amino merupakan faktor pertumbuhan yang sering digunakan dalam farmasi atau ditambahkan kepada makanan. Beberapa vitamin dan asam amino yang penting, dihasilkan secara komersial melalui proses mikrobiologi.

a. Vitamin

Vitamin digunakan sebagai tambahan pada makanan manusia dan pakan ternak. Produksi vitamin, berada kedua setelah antibiotika dalam hal penjualan total produk farmasi dengan nilai lebih dari \$ 700 juta per tahun. Sebagian besar vitamin dibuat secara komersial melalui sintesis bahan kimia. Sejumlah vitamin terlalu sulit disintesis dengan biaya murah tapi keuntungannya vitamin dapat dibuat dengan fermentasi mikrobial. Vitamin B₁₂ dan riboflavin yang terpenting dalam kelompok vitamin.

Vitamin B₁₂, disintesis secara khusus di alam oleh mikroorganisme. Kebutuhan vitamin ini pada hewan dipenuhi melalui ambilan makanan atau melalui absorpsi vitamin yang dihasilkan mikroorganisme dalam usus hewan. Tetapi pada manusia vitamin B₁₂ diperoleh melalui makanan atau sebagai tambahan vitamin, karena seandainya vitamin ini disintesis oleh mikroorganisme dalam jumlah yang besar di dalam usus besar, tetapi tidak masuk ke dalam saluran darah.

Strain mikroorganisme dipilih dan digunakan untuk menghasilkan banyak vitamin. Anggota bakteri dari genus *Propionibacterium* menghasilkan vitamin mulai

dari 19-23 mg/liter pada proses dua-tahap, sedangkan bakteri lain, *Pseudomonas denitrificans* menghasilkan 60 mg/liter pada proses satu-tahap yang menggunakan molase gula-bit sebagai sumber karbon. Vitamin B₁₂ mengandung kobalt sebagai bagian esensial strukturnya, dan untuk meningkatkan produksi vitamin, dilakukan dengan menambahkan kobalt pada medium biakan.

Riboflavin disintesis oleh beberapa mikroorganisme, termasuk bakteri, fungi, dan ragi. Fungi *Ashbya gossypii* menghasilkan sejumlah besar riboflavin (> 7 gram/liter) dan oleh karena itu sering digunakan dalam proses produksi mikrobiologi. Hasil perolehan yang sangat banyak ini menyebabkan persaingan ekonomi tinggi di antara proses mikrobiologi dengan proses sintesis secara kimia.

b. Asam amino

Asam amino digunakan secara luas dalam industri makanan, tambahan pakan, dalam obat, dan sebagai bahan pemula pada industri kimia (Tabel 13-4). Sebagian besar asam amino yang penting secara komersial adalah asam glutamat, yang digunakan untuk meningkatkan rasa. Dua asam amino yang juga penting, asam aspartat dan fenilalanin, yang menyusun bahan pemanis buatan, aspartat, merupakan unsur penting dalam minuman ringan diet dan makanan lain yang dijual sebagai produk bebas-gula. Lisin, merupakan asam amino esensial untuk manusia, dihasilkan oleh *Brevibacterium flavum*, juga digunakan sebagai tambahan makanan.

Meskipun sebagian besar asam amino dapat dibuat secara kimia, sintesis bahan kimia menyebabkan pembentukan bentuk DL inaktif. Jika secara biokimia bentuk L dibutuhkan, maka diperlukan metode enzimatik atau metode mikrobiologi pada pembuatannya. Produksi asam amino secara mikrobiologi juga dapat melalui fermentasi langsung, dimana mikroorganisme menghasilkan asam amino dalam suatu proses fermentasi standar, atau melalui proses enzimatik, dimana mikroorganisme sebagai sumber enzim dan enzim tersebut digunakan dalam proses produksi.

Tabel 13.4 Asam amino yang digunakan pada industri makanan

(Sumber: Brock & madigan,1991)

Asam amino	Makanan	Tujuan
Glutamat (MSG)	Berbagai makanan	Meningkatkan rasa
Aspartat dan alanin	Juice Buah	Menyempurnakan rasa
Glisin	Pemanis makanan	Perbaikan rasa
Sistein	Roti	Perbaikan kualitas
	Juice Buah	Antioksidan
Triftofan + histidin	Berbagai makanan, susu bubuk	Antioksidan, mencegah tengik
Aspartam (dibuat dari fenilalanin + asam aspartat)	Minuman ringan, dsb.	Pemanis rendah-kalori
Lisin	Roti (Jepang)	Tambahan nutrisi
Metionin	Produk kedelai	Tambahan nutrisi

3. Enzim

Setiap organisme menghasilkan berbagai enzim, sebagian besar dihasilkan dalam jumlah yang kecil dan dilibatkan dalam proses seluler. Bagaimanapun, enzim tertentu dihasilkan dalam jumlah yang besar oleh beberapa organisme, dan dibutuhkan dalam sel, dikeluarkan ke dalam medium. Enzim ekstraseluler biasanya dapat menguraikan bahan nutrisi yang tak-larut misalnya selulosa, protein, pati, dan hasil pencernaan selanjutnya diangkut ke dalam sel, dimana enzim digunakan sebagai nutrisi untuk pertumbuhan. Beberapa enzim ekstraseluler digunakan dalam makanan, perusahaan susu, pabrik obat, dan industri tekstil dan dihasilkan dalam jumlah yang besar melalui sintesis mikrobiologi (Tabel 13-5). Enzim tersebut sering digunakan karena spesifisitas dan efisiensi pada reaksi katalisis yang dibutuhkan, pada suhu dan pH yang wajar. Reaksi yang sama dapat dicapai dengan bahan kimia yang umumnya membutuhkan kondisi suhu dan pH ekstrim, dan kurang efisien dan kurang spesifik.

Secara komersial enzim dihasilkan dari fungi dan bakteri. Proses produksi biasanya aerobik, dan medium biakan sama dengan yang digunakan pada fermentasi antibiotik. Enzim itu sendiri umumnya hanya sedikit dibentuk selama fase pertumbuhan aktif tetapi akumulasi dalam jumlah besar terjadi selama fase stasioner pertumbuhan.

Enzim mikroorganisme dihasilkan dalam jumlah yang sangat banyak pada suatu industri dasar adalah protease bakteri, digunakan sebagai tambahan dalam deterjen pencuci. Sejak tahun 1969, 80% deterjen pencuci mengandung enzim, khususnya protease, juga amilase, lipase, reduktase, dan enzim lain. Tetapi mulai

tahun 1971, penggunaannya menurun setelah terjadi alergi pada pemakai dan konsumen, sehingga dikembangkan teknik pemrosesan khusus misalnya 'microencapsulation' untuk menjamin pengolahan bebas-debu.

Enzim penting lain yang dibuat secara komersial adalah amilase dan glukamilase, yang digunakan dalam produksi glukosa dari pati. Setelah dihasilkan glukosa, selanjutnya dengan bantuan glukosa isomerase akan diubah menjadi fruktosa (yang lebih manis dari glukosa dan sukrosa) dan menghasilkan produk akhir pemanis fruktosa-tinggi dari pati jagung, gandum, atau kentang. Penggunaan proses tersebut dalam industri makanan mengalami peningkatan, khususnya dalam produksi minuman ringan.

Tiga reaksi yang terjadi dalam perubahan pati jagung menjadi produk yang disebut sirup jagung fruktosa-tinggi, masing-masing reaksi dikatalisis oleh enzim mikroba secara terpisah :

1. Enzim **α -amilase** menyerbu polisakarida pati, memecah rantai, dan mengurangi viskositas polimer. Reaksi ini disebut '*thinning reaction*'.
2. Enzim **glukoamilase** memecah polisakarida rantai pendek menghasilkan monomer glukosa, proses tersebut dinamakan '*saccharification*'.
3. Enzim **glukosa isomerase** merubah glukosa menjadi fruktosa, prosesnya disebut '*isomerization*'.

Tabel 13.5 Berabagi enzim yang dihasilam mikroorganisme dan penggunaannya (sumber: Brock & Madigan,1991)

Enzim	Sumber	Penggunaan	Industri
Amilase	Fungi Bakteri	Roti Pati pelapis	Pembakaran Kertas
Protease	Fungi	Pembuatan sirup dan glukosa	Makanan
	Bakteri	Pati ' <i>cold-swelling laundry</i> '	Pati
	Fungi	Membantu pencernaan	Farmasi
	Bakteri	Membuang lapisan (mengurangi ukuran)	Tekstil
	Fungi	Roti	Pembakaran
	Bakteri	Membuang noda	'Dry cleaning'
	Bakteri	Mengempukkan daging	Daging
	Bakteri	Membersihkan luka	Obat
	Bakteri	Membuang lapisan (mengurangi ukuran)	Tekstil
	Bakteri	Deterjen rumah-tangga	Laundry
Invertase	Ragi	Permen ' <i>soft-center</i> '	Permen
Glukosa oksidase	Fungi	Membuang glukosa, oksigen. Kertas uji untuk diabeter	Makanan Farmasi
Glukosa isomerase	Bakteri	Sirup jagung fruktosa-tinggi	Minuman ringan
Pektinase	Fungi	Memeras, menguraikan	Wine, juice buah
Rennin	Fungi	Koagulasi susu	Keju.
Streptokinase	Bakteri	Mengobati pasien karena serangan jantung	Farmasi

DNA polymerase Lipase	Bakteri Fungi	PCR/polymerase chain reaction Meningkatkan rasa, menghilangkan noda	Laboratorium Makanan, deterjen
--------------------------	------------------	--	-----------------------------------

4. Alkohol dan Minuman Beralkohol

Penggunaan ragi untuk menghasilkan minuman beralkohol merupakan proses yang kuno. Sebagian besar jus buah mengalami fermentasi secara alami oleh ragi yang terdapat pada buah-buahan. Dari fermentasi alamiah ini, selanjutnya ragi dipilih untuk mengontrol produksi, dan saat ini, produksi minuman-beralkohol merupakan suatu industri besar. Minuman beralkohol terpenting ialah anggur atau “wine”, dihasilkan melalui fermentasi juice buah; beer, dihasilkan melalui fermentasi biji padi mengandung-raji, minuman distilasi, dihasilkan melalui pengumpulan alkohol hasil fermentasi dengan distilasi.

a. “Wine”

“Wine” merupakan produk fermentasi alkohol oleh ragi pada jus buah atau bahan lain yang mengandung gula tinggi. Sebagian besar “wine” dibuat dari anggur, kecuali kalau dikhususkan untuk produk lain, “wine” dunia mengarah pada produk yang dihasilkan dari fermentasi jus anggur. Pembuatan “wine” terjadi pada belahan dunia dimana anggur tumbuh dan bernilai ekonomi tinggi. Negara penghasil wine terbesar, menurunkan volume produksinya adalah Itali, Perancis, Spanyol, Algeria, Argentina, Portugal, Dan Amerika Serikat. Wine pertamakali dibuat di Mesir dan Mesopotamia sebelum tahun 2000 S.M. dan menyebar luas ke daerah Mediterania, penghasil anggur terbesar.

Terdapat banyak perbedaan pada sejumlah wine, karena kualitas dan sifatnya. Wine kering merupakan wine dimana seluruh gula dalam jus difermentasi, sedangkan wine manis, adalah sejumlah gula ditambahkan setelah proses fermentasi. Suatu ‘*fortified wine*’ adalah salah satu brandy atau minuman beralkohol lain yang ditambah gula setelah proses fermentasi, sherry dan port merupakan ‘*fortified wine*’ yang sangat terkenal. Kandungan karbon dioksida merupakan salah satu pertimbangan dalam memilih wine, peningkatan langsung pada fermentasi akhir oleh ragi dalam botol.

Buah anggur dihancurkan dengan mesin, dan jus tersebut dinamakan ‘*must*’, diperas ke luar. Bergantung pada anggur yang digunakan dan bagaimana must disiapkan, dapat dihasilkan white wine/putih dan red wine/merah (Gambar 13-6).

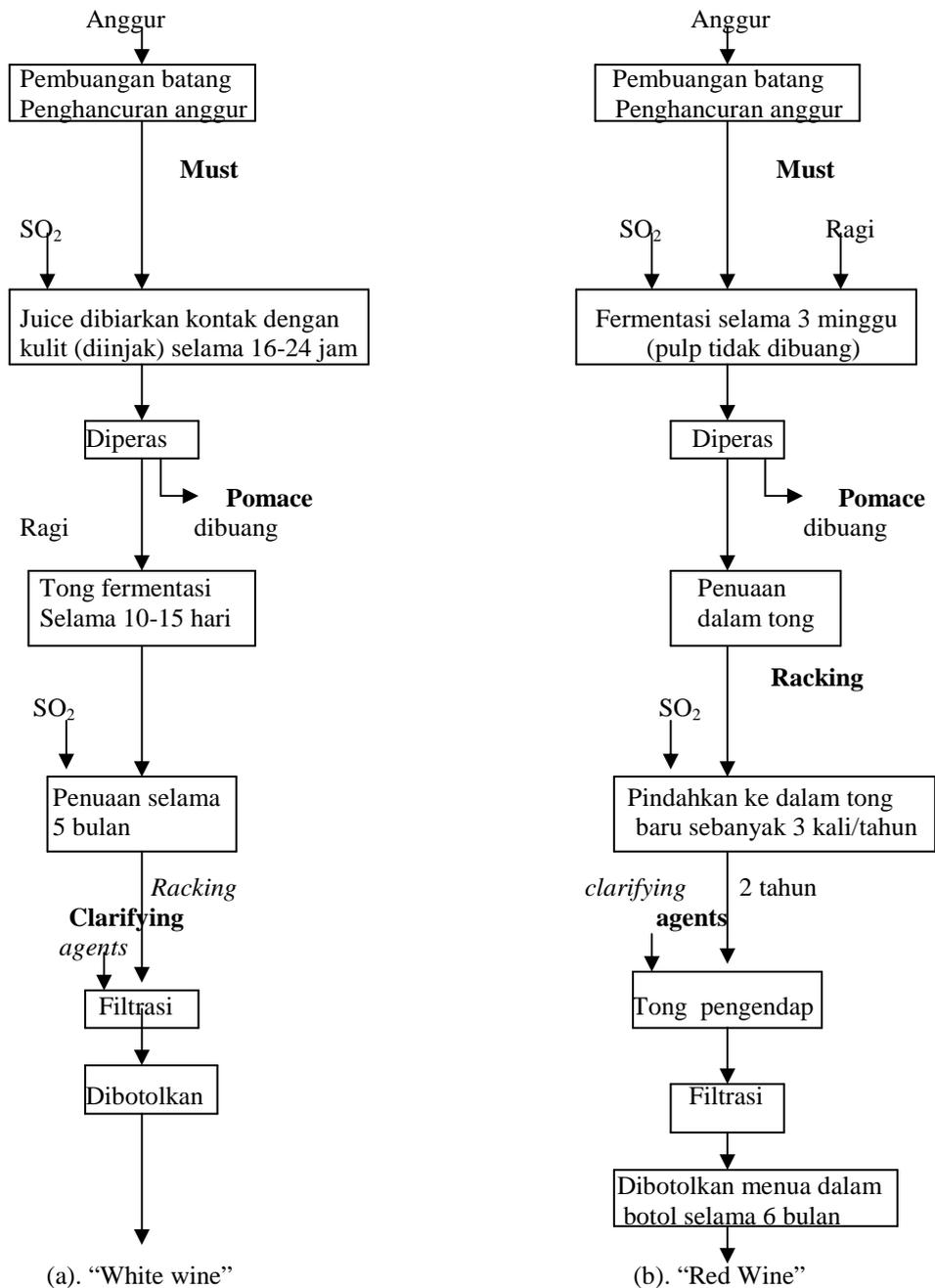
White wine dibuat dari anggur putih/hijau atau dari juice anggur merah yang dibuang kulitnya. Pada pembuatan red wine, '*pomace*' (kulit, biji, dan potongan batang) dibuang selama fermentasi. Sebagai tambahan untuk membedakan warna, red wine berwarna lebih tua dari white wine karena adanya sejumlah bahan kimia yang disebut tanin, yang diekstrak dari kulit anggur dan dimasukkan ke dalam juice selama fermentasi.

Terdapat dua tipe fermentasi wine yang melibatkan ragi : pertama, yang disebut '*wild yeasts*', ragi yang terdapat pada buah anggur yang diambil dari alam dan dipindahkan ke dalam juice, dan kedua, ragi wine yang dibiakkan, *Saccharomyces ellipsoides*, yang ditambahkan ke dalam juice untuk memulai fermentasi. Salah satu perbedaan terpenting di antara dua ragi ini adalah toleransinya terhadap alkohol. Sebagian besar ragi hanya toleran terhadap kadar alkohol sekitar 4%, dan ketika kadar alkohol melebihi kadar tersebut maka fermentasi berhenti. Ragi wine memiliki toleransi lebih dari 12-14% alkohol sebelum menghentikan pertumbuhannya. Pada '*unfortified wine*', kandungan akhir alkohol ditentukan oleh toleransi ragi terhadap alkohol dan oleh jumlah gula yang terdapat dalam juice. Pada sebagian besar '*unfortified wine*', kandungan alkoholnya berkisar 8-14%. Pada '*fortified wine*', misalnya *sherry* memiliki kandungan alkohol sebanyak 20%, tetapi hal ini dapat dicapai melalui penambahan waktu distilasi minuman keras, misalnya *brandy*. Distilasi '*malt brews*' (minuman hasil fermentasi ragi dari gandum) menghasilkan *whiskey*. Pada produksi minuman berkadar-alkohol rendah, '*wild yeasts*' tidak menghasilkan sejumlah komponen rasa yang diharapkan pada produk akhir, dan peningkatan pertumbuhan '*wild yeasts*' tidak dibutuhkan selama fermentasi.

Cara membunuh '*wild yeasts*' dalam '*must*' dilakukan dengan penambahan sulfur dioksida sebanyak 100 ppm. Sedangkan ragi wine biakkan bersifat resisten terhadap kadar sulfur dioksida tersebut dan ditambahkan sebagai kutur pemula dari pertumbuhan biakan murni pada sterilisasi dan pasteurisasi jus anggur. Selama tahap awal, terdapat udara dalam cairan dan terjadi pertumbuhan ragi dengan cepat; selanjutnya udara tersebut digunakan, berkembang keadaan anaerobik dan mulai terjadi produksi alkohol.

Fermentasi dapat terjadi dalam tong dengan berbagai ukuran, mulai dari 50 galon - 55.000 galon (1 galon = 4 liter), tong dibuat dari kayu oak, semen, batu, dan logam bergaris-kaca. Penting mengendalikan temperatur selama fermentasi, karena, metabolisme ragi tetap terjadi pada temperatur di bawah 29°C, dan wine terbaik dihasilkan pada temperatur rendah, sekitar 21 sampai 24°C. Pengendalian suhu dicapai dengan baik dengan penggunaan pembungkus tong yang dialiri air dingin. Fermentor harus dibuat sehingga karbon dioksida yang dihasilkan selama fermentasi dapat dikeluarkan sedangkan udara luar tidak dapat masuk, hal ini dapat dilakukan dengan melengkapi tong dengan kran satu-jalur.

Pada red wine, setelah 3-5 hari fermentasi, tanin dan warna diekstrak dari '*pomace*', dan wine dialirkan ke dalam tong baru untuk fermentasi selanjutnya, biasanya antara satu sampai dua minggu. Tahap selanjutnya adalah '*racking*'; wine dipisahkan dari endapan ('*lees*'), yang mengandung ragi dan endapan organik, dan disimpan pada suhu yang lebih rendah untuk '*aging*'/penuaan, peningkatan rasa, dan selanjutnya klarifikasi. Klarifikasi akhir dapat dipercepat dengan penambahan bahan yang disebut '*fining agents*' seperti kasein, tanin, atau tanah lempung, atau wine dapat disaring melalui tanah diatom, asbestos, atau filter membran. Selanjutnya wine dimasukkan ke dalam botol dan disimpan untuk penuaan selanjutnya atau dijual. Red wine biasanya dituakan selama beberapa tahun atau lebih, tetapi white wine dijual tanpa proses penuaan. Selama proses tersebut, terjadi perubahan bahan kimia kompleks, menyebabkan peningkatan rasa dan aroma.



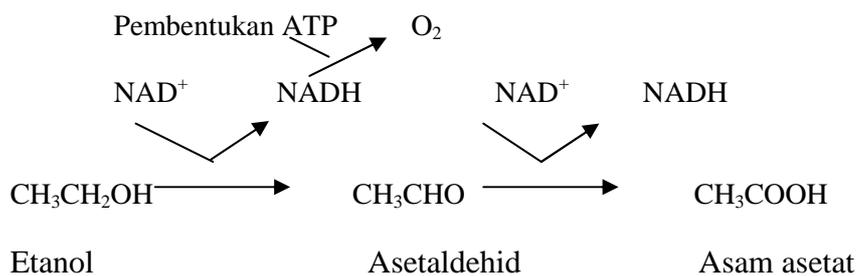
Gambar 13.6 Prosedur pembuatan wine (a) White wine. (b) Red wine.

(Sumber: Brock & Madigan, 1991)

b. Cuka

Cuka merupakan produk yang dihasilkan dari perubahan etil alkohol menjadi asam asetat oleh bakteri asam asetat, anggota genera *Acetobacter* dan *Gluconobacter*. Cuka juga dapat dihasilkan dari sejumlah bahan beralkohol,

meskipun bahan pemula biasanya wine atau jus apel beralkohol (“*cider*”). Cuka juga dapat dihasilkan dari campuran alkohol murni dalam air, dalam kasus ini disebut cuka didistilasi, istilah didistilasi mengacu pada alkohol yang merupakan produk yang dibuat dari cuka itu sendiri. Cuka digunakan sebagai campuran dalam salad atau makanan lain, juga digunakan sebagai pengawet makanan karena keasamannya. Daging dan sayuran yang diawetkan dalam cuka dapat disimpan selama beberapa tahun tanpa pendinginan.



Gambar 13.7 Oksidasi etanol menjadi asam asetat
(Sumber: Brock & Madigan,1991)

Bakteri asam asetat aerobik merupakan kelompok eubakteria; jangan dikelirukan antara bakteri ini dengan eubakteria acetogen anaerob. Bakteri asam asetat aerobik berbeda dari bakteri aerobik lain, karena tidak mengoksidasi sumber energinya secara lengkap menjadi CO₂ dan air (H₂O) Gambar 13-7). Sehingga ketika bakteri ini hanya mengoksidasi etil alkohol yang tersedia, menjadi asam asetat, yang berkumpul dalam medium. Bakteri asam asetat, sangat toleran terhadap asam dan tidak terbunuh oleh asam yang dihasilkannya. Terjadi penggunaan oksigen tinggi selama pertumbuhannya, dan masalah utama tersebut dalam pembuatan cuka, diselesaikan dengan menjamin aerasi yang cukup dalam medium.

Terdapat tiga proses yang berbeda dalam pembuatan cuka :

1. Metode Orleans atau tong-terbuka, merupakan proses asal dan digunakan di Perancis, dimana metode tersebut berkembang. Wine ditempatkan dalam tong yang dangkal dengan pertimbangan dapat terpapar udara, dan bakteri asam asetat tumbuh sebagai lapisan berlendir pada bagian permukaan cairan. Proses ini sangat tidak

efisien, karena sedikit bagian yang kontak antara bakteri dengan udara, yaitu bagian permukaan;

2. Metode Trickle, dimana kontak antara bakteri, udara, dan substrat ditingkatkan melalui aliran cairan beralkohol di atas potongan ranting kayu *beech* atau potongan kayu dalam tong atau kolom, sedangkan aliran udara masuk dari bagian bawah tong menuju ke bagian atas. Bakteri tumbuh pada permukaan ranting, sehingga dapat terpapar udara dan cairan secara maksimum. Umur kayu yang digunakan dalam generator cuka, mulai 5-30 tahun, bergantung jenis cairan beralkohol yang digunakan dalam proses tersebut.

3. Metode bubble, cara ini berdasarkan proses fermentasi di bawah permukaan air, seperti yang dilakukan untuk produksi antibiotik. Efisiensi proses sangat tinggi, sekitar 90-98% alkohol dirubah menjadi asam. Kelemahan metode ini ialah, produk harus segera disaring untuk membuang bakteri, sedangkan pada metode yang lainnya produk bebas dari bakteri, karena sel bakteri diikat dalam lapisan berlendir atau menempel pada potongan kayu.

c. Asam sitrat dan Senyawa Organik lain

Beberapa senyawa organik dihasilkan oleh mikroorganisme dalam jumlah yang cukup sehingga dapat dibuat melalui fermentasi secara komersial. **Asam sitrat**, digunakan secara luas dalam makanan dan minuman, **asam itakonat**, digunakan dalam pembuatan resin akrilik, dan **asam glukonat**, digunakan dalam bentuk kalsium glukonat untuk mengobato defisiensi kalsium pada manusia dan dalam industri digunakan sebagai pelembut dan pencuci, dihasilkan oleh fungi. **Sorbose** dihasilkan ketika *Acetobacter* mengoksidasi sorbitol, digunakan dalam pembuatan asam askorbat, vitamin C. **Gibberellin** merupakan hormon pertumbuhan tanaman dihasilkan oleh fungi, digunakan untuk menstimulasi pertumbuhan tanaman, **Dihidroksiaseton** dihasilkan melalui oksidasi gliserol oleh *Acetobacter*, digunakan sebagai pemoles tubuh saat berjemur ('*suntanning agents*') , **Dextran**, suatu getah yang digunakan untuk menggabungkan plasma-darah dan sebagai reagen biokimia, dan **asam laktat** digunakan dalam industri makanan untuk mengasamkan makanan dan minuman, dihasilkan oleh bakteri asam laktat. **Aseton dan butanol** dapat

dihasilkan melalui fermentasi oleh *Clostridium acetobutylicum* tetapi saat ini diproduksi dari industri perminyakan melalui sintesis senyawa kimia secara ketat.

d. Produk Mammalia Dari Hasil Rekayasa Genetika Mikroorganisme

Meskipun sebagian besar produk mikroorganisme dihasilkan dari bioteknologi mikroorganisme tradisional, saat ini sejumlah produk dapat dibuat melalui mikroorganisme yang direkayasa genetiknya. Perhatian terbesar ditujukan pada produksi protein dan peptida mamalia melalui penggunaan mikroorganisme karena beberapa bahan obat-obatan yang bernilai tinggi, dan mahal, juga sulit dihasilkan dengan metode lain. Jika gen yang mengkode untuk produksi protein mamalia dapat diklon ke dalam suatu mikroorganisme, dan diperoleh ekspresi yang baik dari gen tersebut, maka proses bioteknologi untuk membuat protein tersebut dapat dengan mudah dikembangkan.

Meskipun rekayasa genetik dalam bioteknologi termasuk hal yang sangat menjanjikan, memperoleh suatu produk untuk pemasaran merupakan suatu usaha yang sangat sulit. Selain itu masalah juga terdapat pada kloning dan ekspresi gen yang menarik dalam suatu mikroorganisme. , umumnya bakteri dan fungi, dan pemurnian produk yang diharapkan, persoalan yang berhubungan misalnya percobaan secara klinik dan persetujuan pemerintah harus dipertimbangkan. Beberapa produk hasil sintesis mikroorganisme dengan tujuan untuk digunakan oleh manusia harus dicobakan secara luas dalam klinik.

Sebagai contoh insulin manusia diperoleh melalui teknologi DNA rekombinan, harus melalui percobaan klinik dengan manusia sukarelawan, meskipun pada kenyataannya insulin tersebut identik dengan protein yang dibuat dalam tubuh manusia.

Terdapat ratusan produk melalui perkembangan dan percobaan klinik, beberapa diantaranya adalah :

1) Hormon.

Produksi insulin manusia mengarah pada bioteknologi produksi hormon. Hormon penting lain yang dihasilkan melalui mikroorganisme rekombinan adalah hormon pertumbuhan manusia untuk mengobati “dwarfisme”, faktor pertumbuhan epidermal untuk menstimulasi penyembuhan luka, faktor pertumbuhan

tulang untuk mengobati osteoporosis, dan faktor pertumbuhan hewan untuk menstimulasi pertumbuhan hewan ternak dengan maksud mengurangi biaya pakan dan agar hewan dapat segera dipasarkan.

2) Protein Darah.

Sejumlah protein yang dilibatkan dalam pembekuan darah dan proses darah lainnya, sudah dikembangkan untuk digunakan dalam bidang kesehatan. Terutama aktivator plasminogen jaringan dan faktor pembekuan VII, VIII, dan IX. **Aktivator plasminogen jaringan (TPA/ tissue plasminogen activator)** merupakan protein yang ditemukan dalam darah yang berperan dalam mencari dan melarutkan darah yang tua dan beku pada tahap akhir proses penyembuhan. Pemakaian TPA terutama untuk pasien jantung atau seseorang yang menderita tekanan darah rendah karena memiliki kecenderungan pembekuan. TPA digunakan setelah operasi bypass jantung, transplantasi, atau bedah jantung lainnya untuk mencegah perkembangan embolisme pulmonari yang mengancam kehidupan. Pada sejumlah negara berkembang, penyakit jantung yang menyebabkan kematian, adanya produk TPA melalui proses mikrobiologik menjadi sangat menjanjikan.

Kebalikan dari TPA, **faktor pembekuan VII, VIII, dan IX**, sangat diperlukan untuk pembentukan pembekuan darah. Penderita hemofilia karena defisiensi satu atau banyak faktor pembekuan dapat segera diobati dengan produk yang dihasilkan melalui proses mikrobiologik ini. Protein darah lainnya yang sangat menarik dalam bioteknologi adalah **eritropoietin**, suatu protein yang menstimulasi pembentukan sel darah merah, penggunaannya sangat menjanjikan untuk pengobatan anemia.

3) Zahan Antikanker dan Modulator Imun.

Berbagai protein dimasukkan ke dalam kelompok ini, beberapa peran menjanjikan digunakan pada perang melawan kanker, terutama **interferon**. Interferon merupakan protein yang dibuat oleh sel hewan dalam responnya terhadap infeksi virus. **Alfa interferon** sering digunakan sebagai bahan antikanker. Perlakuan sel tumor dengan alfa interferon menyebabkan sel tumor mengekspresikan antigen spesifik-tumor. Fenomena ini sangat bermanfaat dalam terapi kanker karena setelah

pemberian alfa interferon, antibodi monoklonal melangsungkan penyerangan terhadap sel tumor, dapat digunakan sebagai sarana pembawa obat beracun kepada sel tumor. Interleukin-2 merupakan protein yang menstimulasi produksi limfosit T. Jika bergabung dengan dua protein tambahan lainnya, *tumor necrosing factor (TNF)* dan **granulocyte macrophage colony stimulating factor (GMCSF)**, interleukin sangat menjanjikan untuk pengobatan bentuk kanker tertentu melalui stimulasi sistem imun pasien untuk menyerang sel yang memiliki antigen tumor permukaan.

4) Antibodi Monoklonal.

Antibodi monoklonal merupakan protein yang sangat spesifik, dapat mengenali dan berikatan hanya kepada suatu antigen tunggal. Meskipun antibodi monoklonal awalnya dihasilkan pada mencit, saat ini terdapat kemungkinan mengklon gen antibodi tersebut ke dalam *E. coli* menggunakan suatu vektor, lambda faga, sehingga mikroorganisme akan menggantikan hewan dalam menghasilkan reagen berharga tersebut.

Antibodi monoklonal dikembangkan untuk beberapa tujuan, yaitu :

1. Untuk pengobatan kanker, mengantarkan senyawa kimia toksik kepada sel tumor;
2. Untuk mengobati penyakit jantung, menghancurkan darah beku terkatalisis-trombosit;
3. Untuk pengobatan penyakit infeksi tertentu.

Terdapat kemungkinan menggunakan DNA rekombinan untuk menghasilkan hibrid molekul antibodi yang mengandung bagian penggabung-antigen dari molekul antibodi seekor mencit, dan bagian sisanya bagian dari molekul antibodi manusia. Antibodi hibrid tersebut dibutuhkan untuk pengobatan karena kurang toksik jika dibandingkan dengan antibodi konvensional, dan menimbulkan efek samping berupa demam. Antibodi monoklonal juga digunakan dalam diagnosis klinik. Yang dijual secara langsung digunakan untuk uji kehamilan dan untuk diagnosis klinik pada penyakit manusia dan hewan.

5) Vaksin.

Vaksin merupakan suspensi mikroorganisme yang dimatikan atau dimodifikasi atau bagian spesifik yang diisolasi dan mikroorganisme yang ketika disuntikkan ke dalam hewan makan hewan tersebut akan menghasilkan imunitas terhadap penyakit tertentu. Paling sedikit satu vaksin rekombinan sudah dipasarkan dan sejumlah besar vaksin yang tersedia menunggu persetujuan FDA. Sebagian besar merupakan vaksin virus. Kepentingan vaksin rekombinan, pada kenyataannya untuk menggantikan suspensi virus yang dimatikan atau diinaktifkan. Protein virus terpenting, umumnya komponen yang sangat imunogen pada kapsid virus, dapat digunakan dalam dosis tinggi untuk mendatangkan imunitas tingkat tinggi dan cepat tanpa kemungkinan penularan infeksi. Saat ini sudah tersedia suatu rekombinan vaksin hepatitis B, juga sedang dilakukan pengujian pada vaksin untuk herpes manusia, cytomegalovirus, virus campak, dan rabies. Vaksin lain yang dikembangkan adalah beberapa vaksin untuk bakteri patogen, seperti kolera, clamydia, dan gonorrhoe.

Beberapa perusahaan bioteknologi melakukan penelitian untuk vaksin AIDS yang efektif. Selanjutnya beberapa protein virus AIDS terpenting diidentifikasi sebagai vaksin AIDS potensial, tetapi tidak satupun vaksin rekombinan memberi peran pencegahan. Sejumlah keberhasilan dilaporkan untuk vaksin virus AIDS yang dimatikan, hal ini dilakukan pada simpanse yang diinfeksi dengan HIV, hasilnya dapat mencegah infeksi dan menstimulasi respon imun untuk menyerang HIV. Tetapi penggunaan vaksin tersebut pada manusia sehat dianggap terlalu berbahaya, sehingga hanya vaksin rekombinan yang dianggap aman.

RANGKUMAN

Mikrobiologi industri mencakup pengkajian tentang sifat dan peranan mikroorganisme dalam bidang industri, baik industri makanan maupun farmasi. Penggunaan mikroorganisme dalam industri pengolahan bahan makanan ditujukan untuk meningkatkan kualitas makanan dan mencegah kerusakan bahan pangan.

Penggunaan mikroorganisme dalam dunia kedokteran dan farmasi ditujukan untuk menggali obat-obatan baru yang memiliki daya antimikroba yang tinggi, serta ditujukan untuk mencegah berbagai penyakit dengan pembuatan vaksin dan antibodi.

Perkembangan baru dalam bidang rekayasa genetika menghasilkan produk-produk baru untuk proses industri, terutama dalam bidang kedokteran dan farmasi, seperti produksi hormon, antibodi, zat antikanker dan sebagainya.

PERTANYAAN DAN TUGAS

1. Jelaskan peranan mikroorganisme dalam bidang industri pengolahan bahan makanan dan farmasi !
2. Jelaskan mengapa mikroorganisme banyak digunakan dalam bidang industri, baik industri makanan maupun farmasi !
3. Jelaskan aspek mikrobiologi serta proses dari produksi:
 - a. asam asetat
 - b. asam sitrat
 - c. antibiotika
4. Jelaskan bagaimanakah pengembangan galur/strain mikroorganisme dalam peningkatan skala industri untuk menghasilkan produk yang lebih tinggi !
5. Jelaskan peranan teknik rekayasa genetika dalam bidang mikrobiologi industri !

ISTILAH PENTING

- strain
- antibodi monoklonal
- vaksin
- metabolit sekunder
- metabolit primer
- trofofase
- idofase
- fermentasi