

INTISARI

Eritromisin telah digunakan secara luas untuk mencegah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus*. Namun dalam penggunaannya, eritromisin mempunyai kelemahan yaitu tidak stabil dalam suasana asam. Ketidakstabilan ini disebabkan karena dalam suasana asam eritromisin akan mengalami dekomposisi oleh serangan nukleofilik internal gugus hidroksi C₆ terhadap gugus karbonil C₉. Dekomposisi ini dapat dicegah dengan melakukan modifikasi struktur eritromisin, yaitu dengan menghilangkan gugus hidroksil atom C₆. Biomodifikasi gugus hidroksil atom C₆ dapat dilakukan dengan cara menghambat proses reduksi enoil pada langkah ke-4 biosintesis 6-deoksieritronolid-B. Penghambatan proses tersebut dapat dilakukan dengan cara penambahan antimetabolit *isonicotonic hidrazide* (INH) kedalam fermentasi produksi eritromisin. Dengan penghambatan tersebut diharapkan mikroba akan menghasilkan $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A yang lebih tahan asam daripada eritromisin A.

Penelitian ini bertujuan untuk membuat turunan $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A dengan cara penambahan INH kedalam kultur *Saccharopolyspora erythraea* ATCC 11635 menggunakan medium Hutchinson; serta dilakukan elucidasi struktur kimia dari turunan $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A yang dihasilkan.

Seleksi medium fermentasi *Sac. erythraea* ATCC 11635 pada produksi $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A dilakukan dengan dua macam median : medium basal dengan minyak sawit dan medium Hutchinson. Kepada kedua medium tersebut ditambahkan 0,2% INH sebagai antimetabolit. Medium Hutchinson menghasilkan $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A (isolat-C) terbanyak.

Analisis spektrometer FT-IR terhadap isolat-C, menunjukkan adanya vibrasi ulur C=C *conjugated* pada bilangan gelombang 1602,7 cm⁻¹. Kelihatannya ikatan C=C ini berada pada posisi $\Delta^{6,7}$, hal ini menunjukkan bahwa isolat C kemungkinan besar mengandung $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A (*possibility* $\Delta^{6,7}$ adalah positif). Untuk penegasan struktur kimianya dilakukan analisis LC-MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy*) dengan pola ionisasi ESI-MS (*Electrospray Ionization-Mass Spectroscopy*), sehingga ion molekul isolat-C akan muncul sebagai [M+H]⁺. Berdasarkan spektrogram LC-MS, isolat-C akan memberikan dua puncak spektrogram-massa yaitu masing-masing pada *m/z* 732,2460 *mu* dan pada *m/z* 716,2522 *mu*. Puncak spektrogram-massa pada *m/z* 732,2460 *mu* kemungkinan besar adalah $\Delta^{7,8}$ -Dehidroeritromisin-A, sementara puncak spektrogram-massa pada *m/z* 716,2522 *mu* dan *m/z* 715,2522 *mu* kemungkinan besar adalah $\Delta^{6,7}$ -Anhidroeritromisin-A.

ABSTRACT

Erythromycin has been used widely to prevent the infection disease that caused by *Staphylococcus*. However erythromycin is unstable and decomposed in an acid condition. This unstability erythromycin is conducted by due to a nucleophylic attack of the C₆-hydroxyl group of erythromycin to its C₉-carbonyl group. This Decomposition can be avoided by modification the erythromycin structure; such as omitting the C₆-hydroxyl group. Biomodification for omitting the C₆-hydroxyl group can be conducted by inhibition the activity of enoyl reductase in fourth step of the biosynthesis 6-deoxyerythronolid-B. The inhibition process could carried out by an addition of an antimetabolite isonicotonic hidrazide (INH) into the fermentation of erythromycin production. By the enoyl reductase inhibition, the microbe will produce $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A which is more stable in an acid condition than erythromycin-A.

This research is to produce derivative $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A by addition of INH into a culture of *Saccharopolyspora erythraea* ATCC 11635 in medium Hutchinson; and to elucidate the chemical structure of the $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A resulted.

Selection of medium for fermentation of *Sac. erythraea* ATCC 11635 for $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A production was done out of two media: basal medium with palm oil and Hutchinson medium. The two media were treated with an additional 0,2% INH as an antimetabolite. Hutchinson medium yielded the highest product of $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A (isolate-C).

The FT-IR spectrometric analyzes of isolate-C showed a stretching vibration of C=C conjugated group at wave number 1602,7 cm⁻¹. This C=C conjugated vibration indicated the existence of double bond between C₆ and C₇ ($\Delta^{6,7}$), this confirmed that isolate-C contained $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A (the possibility of $\Delta^{6,7}$ was **possitive**). For complementation, a LC-MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy*) analyzes using ESI-MS (*Electrospray Ionization-Mass Spectroscopy*) ionization pattern was conducted to the isolate-C which resulted *Quassimolecular ions* [M+H]⁺ of $\Delta^{7,8}$ - and $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A. LC-MS spectrogram of isolate-C, which gave two peaks of *m/z* 732,2460 and *m/z* 716,2522, confirmed that the *m/z* 732,2460 possibly was $\Delta^{7,8}$ -Anhydroerythromycin-A, while the *m/z* 716,2502 and *m/z* 715,2522 possibly were $\Delta^{6,7}$ -Anhydroerythromycin-A.



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

Produksi Delta Pangkat 6,7-Anhidroeritromisin-A dari biakan *Saccharopolyspora erythraea* ATCC 11635

KHAIRAN, Prof.Dr. Umar Anggara Jenie, MSc.,Apt

Universitas Gadjah Mada, 2004 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

