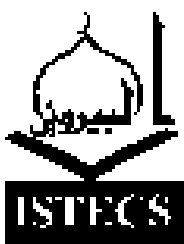


DIMENSI

Warta Sains Dan Teknologi

Vol. 5 No. 1 Februari 2003



Institute for Science and Technology Studies

Chapter Japan

Tokoh Kita



Dr. ARIEF BUDI WITARTO

-pemenang pemilihan peneliti muda Indonesia X – 2002

1. Penjelasan Singkat Riset **REKAYASA PROTEIN (PROTEIN ENGINEERING)**

Sebagian besar riset saya lakukan sewaktu saya menempuh pendidikan formal jenjang S-1, S-2 dan S3 di Tokyo University of Agriculture and Technology di Tokyo-Jepang dan ketika menjadi research associate setelah itu di Japan Advanced Institute of Science and Technology di Ishikawa-Jepang.

1.1 Perkembangan Bioteknologi Dewasa Ini

Masyarakat umum mungkin memahamai "protein" sebatas zat makanan yang tercakup dalam 4 sehat 5 sempurna. Hal itu tidak salah, namun dewasa ini, dengan perkembangan bioteknologi, protein telah menjadi salah satu material hayati (biomaterial) yang sangat menjanjikan untuk berbagai aplikasi.

Misalnya, sabun cuci saat ini telah lazim menggunakan enzim, protein yang berfungsi katalis, sehingga dapat menurunkan kadar detergen yang berpotensi merusak lingkungan.

Beberapa obat-obatan, seperti obat kanker, juga telah menggunakan antibody berupa protein yang mengenali benda asing dalam tubuh, sebagai ganti dari senyawa kimia buatan yang memunculkan banyak efek samping.

Untuk menangani serta menggunakan protein dalam kondisi yang berbeda itu, menjadi suatu kebutuhan untuk melakukan rekayasa agar sifat-sifatnya sesuai yang diharapkan. Rekayasa ini, pada umumnya, diterapkan pada level gen pengkode protein tersebut.

1.2 Rekayasa Protein pada tiga jenis enzim berstruktur Beta-Propeller : GDH-A, GDH-B dan Sialidase.

Penelitian saya kali ini berkenaan dengan Rekayasa Protein terhadap protein-protein yang memiliki struktur Beta-Propeller dan protein-protein yang memiliki fungsi Sinyal Transduksi. Keduanya untuk tujuan aplikasi Kedokteran.

Untuk bagian yang pertama, saya melakukan Rekayasa Protein terhadap tiga jenis enzim yang memiliki struktur Beta-Propeller (Gambar 1), masing-masing membrane-bound type PQQ glucose dehydrogenase (GDH-A), soluble-type PQQ glucose dehydrogenase (GDH-B) dan sialidase.

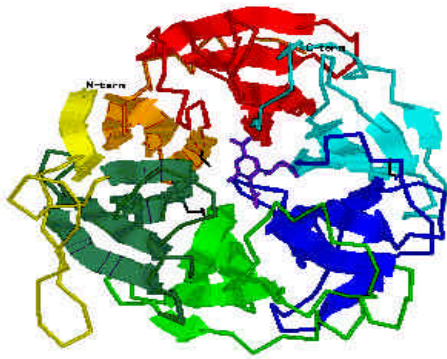
GDH-A dan GDH-B ini memiliki prospek yang menjanjikan untuk dipakai dalam biosensor pengukur kadar glukosa dalam darah penderita diabetes. Biosensor glukosa ini adalah produk biosensor paling besar pangsa pasarnya di dunia.

Saya bekerja sebagai salah anggota tim yang secara khusus coba mengembangkan enzim GDHs ini sebagai pengganti enzim Glucose Oxidase (GOD) yang lazim dipakai dalam devais biosensor glukosa itu.

1.3 Capaian Riset

a. Melipatgandakan Produk GDHs Sejuta Kali Lipat

Tanggung jawab saya yang utama adalah menyangkut produksi massal dengan teknologi rekombinan DNA serta analisa biofisika dan bioinformatika struktur. Menggunakan berbagai variasi metoda dan material, saya berhasil mendapatkan enzim GDHs dalam jumlah besar (skala miligram) sementara normalnya hanya nanogram (jadi sejuta kali lipat) secara kuantitas



Gambar 1 : Struktur protein Beta-Propeller. Diberi nama demikian karena tersusun dari struktur sekunder Beta-sheet yang membentuk struktur mirip propeller atau baling-baling.

dan bila dilihat secara kualitas dibanding cara yang konvensional, ada peningkatan setidaknya 10 kali lipat dalam aktivitasnya.

b. Mengembangkan Metoda Prediksi Protein dengan Teknik CD Spectroscopy

Di samping itu, saya berhasil mengembangkan metoda pendugaan/ prediksi struktur protein ini melalui teknik spektroskopi bernama CD spectroscopy.

Dengan membangun database protein berstruktur serupa, melalui analisa komputer, dapat dipisahkan elemen masing-masing struktur. Dipadu dengan kekuatan tool-tool bioinformatika, dengan akurasi tinggi bisa diperoleh struktur prediksi protein bersangkutan.

Metoda ini memang tidak menjelaskan secara detail/ terperinci sampai level atom struktur protein seperti bila menggunakan metoda X-ray crystallography atau NMR, tapi bisa diperoleh arsitek global "wajah" protein tersebut secara cepat dan tetap akurat yang penting untuk tahapan Rekayasa Protein selanjutnya.



Gambar 2: Biosensor glukosa produk Lifescan. Hanya dengan setetes darah, kadar glukosa dalam darah dapat diketahui.

Cara seperti ini akan semakin penting setelah makin banyak gen protein diketahui dalam era pembacaan genom.

c. Pembuatan Mutan GDHs yang lebih stabil

Selain itu, saya juga terlibat dalam pembuatan mutan-mutan GDHs yang hasilnya kita bisa dapatkan enzim mutan yang lebih stabil, lebih kuat dalam ikatan kofaktornya, lebih tinggi spesifikasinya dan sangat sesuai dengan syarat-syarat aplikasi biosensor glukosa.

Berkatnya, tim kami diajak bekerjasama dengan perusahaan biosensor utama di Amerika, LifeScan untuk mensuplai enzim ini buat devais biosensor glukosa masa depan mereka (Gambar 2).

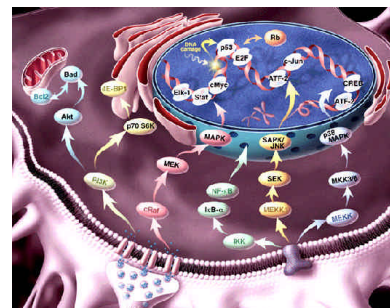
1.4 Riset terhadap Sialidase

a. Fokus Riset : Proses Transduksi Sinyal dalam Sel

Selain GDHs, saya juga melakukan riset terhadap sialidase. Enzim ini, seperti juga GDHs, berasal dari bakteri, namun juga ditemukan di virus seperti virus influenza. Sialidase dari virus influenza telah dijadikan target obat flu yang sudah dipasarkan saat ini dengan nama produk Relenza. Di sini saya menjadikan sialidase sebagai model untuk desain protein. Saya coba merubah stabilitas strukturnya tanpa mengganggu karakter lain. Dari berbagai seri mutasi, saya dapatkan enzim seperti itu dan hal ini membuktikan bahwa protein berstruktur Beta-Propeller ini sangat potensial sebagai model desain protein.

Dalam bagian kedua dari riset saya itu, saya menaruh perhatian pada proses transduksi sinyal dalam sel. Sinyal-sinyal dari luar sel, baik yang bersifat kimiawi maupun fisik (panas, dll) dihantarkan ke dalam sel melalui sebuah proses yang disebut transduksi sinyal (Gambar 3).

Proses ini dijalankan banyak protein dalam sebuah mekanisme yang mirip " pesan berantai "



Gambar 3 : Sinyal Transduksi dalam sel. Sinyal dari luar sel dihantarkan ke dalam sel sampai inti sel melalui "pesan berantai" antara protein terkait.

yaitu protein 1 menjadi aktif karena sinyal dari luar sehingga bisa menyampaikan ke protein 2.

Akibatnya protein 2 jadi aktif dan meneruskannya lagi ke protein 3, demikian dan seterusnya. Kanker terjadi antara lain ketika salah satu protein itu menjadi tak terkontrol.

Bagaimana mekanisme penghantaran sinyal di dalam sel itu, adalah fokus penelitian saya. Jadi saya coba mengembangkan metoda deteksi kapan protein dalam rantai transduksi sinyal ini "on" atau "off". Untuk itu saya menggunakan peptida karena molekul ini kecil sehingga bisa masuk ke dalam sel hidup, alamiah serta mudah dan murah dibuat.

b. Mengembangkan Metode Skринing Efisien & Applicable dengan Teknik Phage Display Screening

Menggunakan teknik yang disebut phage display screening dari koleksi acak peptida, saya pilih/skrining peptida yang paling cocok. Di sini saya berhasil mengembangkan metoda skrining yang efisien dan applicable. Peptida yang saya dapatkan itu telah dicek memiliki spesifikasi tinggi untuk berikatan hanya dengan satu jenis protein yaitu yang sedang "on".

Dengan menambahkan molekul fluorescence yang dapat bersinar, dapat dibedakan protein yang aktif/"on" dengan yang "off" di bawah mikroskop khusus. Dengan pencapaian ini, mekanisme terjadinya kanker bisa diteliti sampai kepada tingkatan molekuler yang akan sangat berarti dalam pengembangan metoda terapi yang efektif dan manjur.

2. Latar Belakang Berkecimpung di bidang rekayasa protein

Asal mulanya saya berkecimpung dalam bidang ini seperti tak direncanakan saja. Awalnya, saya menyukai Matematika karena nilai saya paling bagus untuk bidang ini sampai SMA. Jadi selepas SMA saya masuk ke Jurusan Matematika, FMIPA-ITB. Selain itu saya mencoba ikut program beasiswa Science and Technology Manpower Development Program (STMDP) yang diselenggarakan oleh KMNRT bersama BPPT, LIPI, LAPAN, BATAN, BAKOSURTANAL dan BPIS.

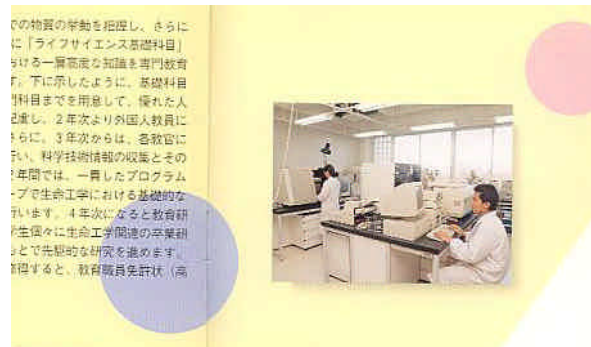
Di sini saya diterima oleh LIPI dan berdasar kebutuhan instansi itu, saya diarahkan belajar bidang Biochemical Engineering untuk program S-1.

Saya tinggalkan ITB, dan saya berangkat ke Jepang untuk masuk ke Jurusan Bioteknologi di Fakultas Teknik, Tokyo University of Agriculture and Technology.

Di tahun terakhir program ini, mahasiswa



Gambar 5 : Lab Protein Chemistry, TUAT. Bersama Professor Koji Sode (tengah berkacamata) dan seluruh anggota Lab dalam sebuah kesempatan piknik ke luar kota (1999).



Gambar 6 : Saya dan Circular dichroism. Foto ini dipakai untuk pamflet perkenalan Jurusan Bioteknologi, TUAT.

harus masuk lab untuk mengerjakan thesis akhirnya.

Lab yang ada di jurusan ini cukup bervariasi, karena bioteknologi adalah bidang ilmu yang sangat luas, mulai dari biopolimer, fungsi sel, tanaman, dan sebagainya. Saya putuskan untuk ambil biologi molekuler yang hanya ada di dua lab.

Karena salah satu lab, Professornya sangat terkenal, saya pilih Professor yang masih muda saja. Untung saya langsung diterima.

Rupanya ada hikmah lain, karena Professor ini masih muda dan sedang meniti karir, banyak peralatan baru yang dibeli dalam perjalanan waktu. Hampir semua alat baru itu, saya yang dipercayai menggunakan dan merawat sampai saya membawa serta memperkenalkan metoda-metoda baru yang berkenaan dengan alat itu ke lab

Singkatnya, keterlibatan saya makin jauh dengan bidang ini dan saya merasakan kecocokan juga karena aplikasi matematika yang dari awal saya sukai, banyak juga dipakai dalam bidang ini. Nampaknya, di jaman ini, perkembangan ilmu makin multidisiplin, sehingga saling terkait satu dengan yang lain.

3. Mempersiapkan Riset di Indonesia

Jauh hari, saya telah coba perhitungkan bagian mana dari bidang ini yang mungkin dapat diterapkan dalam kondisi di Indonesia yang fasilitas, sarana dan dananya jauh lebih terbatas daripada di luar negeri.

Contohnya, saya menghindari mengarahkan riset pada tema yang sangat bergantung pada alat berat yang tak tersedia di Indonesia seperti alat sinar X atau NMR untuk riset struktur protein walaupun bidang ini sangat menarik dan hasilnya menjanjikan dapat publikasi di jurnal bergengsi.

Di lain pihak, saya coba explore berbagai approach eksperimen yang relatif Fleksibel dalam membuat modifikasi. Misalnya, protein modeling wajarnya pakai Workstation, tapi bisa digantikan dengan PC ber-OS LINUX atau mutasi protein biasanya menggunakan banyak reagen primer, namun bisa pula dilakukan dengan sejenis primer saja dengan memanipulasi kondisi reaksi dsb.

Jadi saya coba kumpulkan know how seperti itu sebanyak mungkin. Hasilnya, alhamdulillah, saya bisa merancang riset yang tidak kalah advance dengan sewaktu di LN, dengan kondisi di Indonesia.

Dalam proses adaptasi ini saya juga merasa sangat beruntung dapat berkenalan dengan seorang senior saya. Darinya saya banyak mendapatkan informasi mengenai kondisi penelitian di Indonesia sehingga saya bisa mempersiapkan diri sejak dini seperti di atas.

4. Pengaruh Profesor Pembimbing

Untuk riset, mungkin Professor pembimbing saya yang paling banyak berpengaruh. Saya beruntung mendapat lingkungan kerja yang kondusif tidak hanya untuk melakukan riset (kelengkapan fasilitas, dana, dan sebagainya), tapi juga nilai-nilai, semangat dan inspirasi yang menggugah.

Di sini saya tidak hanya belajar tentang teknik-teknik eksperimen tapi juga life-skill. Professor saya yang hanya beda usia < 20 tahun dengan saya itu, banyak memberi pembekalan mengekspresikan diri, mengatur hubungan pribadi, dsb yang ternyata penting juga bagi kehidupan peneliti. Hal ini semua membuat saya jadi menikmati profesi ini dengan tidak menjadikannya suatu keterpaksaan.



Gambar7: Laboratorium Biofunctional Material, JAIST. Katakata penghantar dari anggota Lab ketika perpisahan (2002).

5. Kaitan Riset Dengan Pembangunan Indonesia

Riset dalam rekayasa protein merupakan fokus dalam perkembangan bioteknologi modern. Penemuan Boyer dan Cohen tahun 70-an tentang teknologi rekombinan DNA yang menjadi titik awal bioteknologi modern, ditujukan untuk membuat protein hormon bernama insulin bagi penderita diabetes. Jadi bagi perkembangan bioteknologi Indonesia, bidang ini sangat penting untuk diperhatikan.

Lebih umumnya lagi, mudah-mudahan pengembangan bidang ini bisa punya peranan besar mengurangi ketergantungan pada produk impor. Sebab produk protein sudah merambah ke berbagai sektor dari industri pangan, kosmetika sampai kedokteran.

6. Latar Belakang Mengikuti Pemilihan

Saya mendengar adanya kegiatan dari ini dari berita koran yang diposting seorang teman di milis biotek (biotek@yahoo.com). Tapi saya tidak tahu detailnya sampai saya melihat poster Pemilihan Peneliti Muda Indonesia (PPMI) ini di gedung BPPT ketika mengunjungi kolega di sana. Ketika saya pulang ke Yogya dan berkesempatan mengunjungi sebuah lembaga penelitian milik Deperindag, agak terkejut juga melihat poster serupa ditempelkan di papan pengumuman. Belakangan saya ketahui memang Panitia mengirimkannya pengumuman kegiatan ini ke seluruh lembaga penelitian dan pendidikan (Universitas) di seluruh Indonesia. Selanjutnya sesuai prosedur yang telah

ditentukan, saya menghubungi atasan saya, Kepala Puslit untuk mendapatkan rekomendasi.

Mengenai pertanyaan lainnya, saya tidak tahu secara detail kecuali bahwa Panitia melaporkan tahun ini ada 60 lebih peserta yang ikut PPMI.

7. Terpilih Sebagai Pemenang, Misi dan Harapan

Saya bersyukur bisa mendapatkan pengalaman mengikuti PPMI ini. Karena keinginan utama saya adalah memperkenalkan bidang yang saya tekuni itu kepada peer/kolega yang lebih senior maupun masyarakat luas di Indonesia.

Sebab, saya perhatikan masih sangat sedikit orang yang menggelutinya di Indonesia. Ketika di Jepang, saya hampir pasti selalu menjadi orang Indonesia satu-satunya dalam setiap pertemuan ilmiah tahunan asosiasi profesi dalam bidang ini. Di dalam publikasi ilmiah internasional, sangat jarang juga saya temukan nama Indonesia.

Harapan saya, apa yang saya kerjakan itu ada manfaatnya di Indonesia, yang usahanya saya coba mulai dengan proses perkenalan tersebut. Mengenai dipilihnya saya menjadi pemenang itu hak prerogatif dewan juri dan saya bergembira ada apresiasi terhadap pekerjaan saya selama ini.

Adapun hadiah 20 juta rupiah, saya gunakan investasi masa depan. Saya ingin bereksperimen di luar lab, menjadi wirausaha dalam bidang bioteknologi protein. Saya prihatin, produk-produk protein baik dalam Industri pangan, kosmetik, kedokteran, dsb masih sangat bergantung dari pasokan impor. Tapi tentu saja, uang sebesar itu sangat kurang untuk bisnis seperti ini. Jadi kalau ada investor yang berminat, senang untuk berkenalan.

8. Peran Keluarga

Saya bisa berkonsentrasi hampir 100% di luar rumah dalam pekerjaan, mustahil tanpa dukungan dan perhatian istri serta anak-anak. Jadi peranan mereka sangat besar dan tak tergantikan.

9. Pesan dan Harapan pada Peneliti Muda Indonesia

Saya pikir, bangsa Indonesia yang telah terpuruk dalam berbagai sendi kehidupan ini, memerlukan "darah segar" untuk bangkit kembali yaitu dari kalangan muda. Mereka ini tidak hanya berprestasi dengan karya nyata, tapi juga

memberikan contoh kepada masyarakatnya. Dengan semuanya itu, mereka dapat membangkitkan semangat bangsa ini untuk maju kembali.

Manfaatkan waktu secara optimal dan strategis. Masa muda adalah masa yang paling menggairahkan untuk menerima tantangan apa pun juga. Kalau terlena, waktu demikian cepat menyita semua keutamaan masa itu.

Memperluas pergaulan juga salah satu cara memberikan rangsangan positif kepada otak dan seluruh indera kita. Membuat diri sibuk dengan berbagai aktivitas (termasuk yang diluar kampus/lab), akan memperkaya wawasan dan pengalaman yang kelak bakal sangat berguna untuk menentukan jalan hidup yang lebih pasti di masa berikutnya. .

Kekuatan kalangan muda ini telah terbukti sejak jaman proklamasi kemerdekaan. Saya berharap bisa menjadi bagian dari golongan ini.

Seperti dituturkan oleh Arief Budi Witarto kepada Agus Fanar Syukri dan Rudi Lumanto staff ISTECS Chapter Jepang.