

11-hidroksilasi progesteron oleh rhizopus stolonifer UICC 137, aspergillus niger, dan 11 μ -hidroksilasi korteksolon oleh curvularia lunata

Nuki Bambang Nugroho, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=81505&lokasi=lokal>

Abstrak

Beberapa senyawa steroid yang aktif farmakologik mempunyai atom oksigen pada atom karbon posisi sebelas (C-11), misalnya : kortison, kortikosteron, prednison, dan prednisolon. Senyawa-senyawa tersebut dapat diproduksi melalui sintesis parsial (semisintesis) kortisol dari progesteron atau korteksolon. Kesulitan utama pada sintesis kortisol secara kimiawi adalah memasukkan satu atom oksigen pada posisi C-11 dalam cincin steroid. Kesulitan ini dapat diatasi dengan penggunaan mikroorganisme.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari kemampuan tiga kultur kapang lokal yaitu dua jenis kapang (*Rhizopus stolonifer* UICC 137 dan *Aspergillus niger*) untuk melakukan transformasi progesteron, serta *Curvularia lunata* untuk melakukan transformasi korteksolon.

Percobaan yang dilakukan terhadap *R. stolonifer* dan *A. niger* berdasarkan metode transformasi progesteron menjadi 11 μ -hidroksiprogesteron, sedangkan terhadap *C. lunata* berdasarkan metode transformasi 11-deoksikortisol menjadi kortisol. Penelitian dilakukan dengan memvariasikan 5 parameter percobaan yaitu ; (1) saat penambahan substrat (pada percobaan dengan *C. lunata* parameter ini adalah waktu germinasi), (2) waktu inkubasi, (3) pH medium, (4) konsentrasi substrat, dan (5) laju pengadukan. Percobaan dilakukan dengan sistem "batch", di dalam labu-labu Erlenmeyer 100 ml (kecuali percobaan biotransformasi kondisi optimum memakai labu 500 ml) dan diinkubasi dalam bak air penggojog pada suhu 30°C.

Biotransformasi optimum oleh *Rhizopus stolonifer* berlangsung jika substrat (progesteron) ditambahkan setelah pertumbuhan kapang mencapai pertengahan fasa eksponensial (14 jam setelah inokulasi kapang ke dalam medium). Medium biotransformasi terdiri dari campuran glukosa, ekstrak khamir, beberapa garam mineral, dan unsur runut.

Medium dengan tingkat keasaman (pH) awal 5 memberikan transformasi optimum. Kondisi optimum lainnya adalah inkubasi selama 8 jam di dalam medium sambil digojog 100 gojogan/menit dan konsentrasi awal substrat g/liter. Rendemen produk biotransformasi oleh *R. stolonifer* adalah 49,88% transformasi. Biotransformasi optimum oleh *Aspergillus niger* mempunyai kondisi optimum penambahan substrat pada saat pertumbuhan kapang mencapai fasa eksponensial (26 jam setelah inokulasi kapang ke dalam medium), konsentrasi awal substrat 0,6 g/l, penggunaan pH awal medium 6, dan inkubasi selama 20 jam sambil digojog 100 gojogan/menit. Produk biotransformasi oleh *A. niger* memiliki rendemen sebesar 46,03% transformasi.

Biotransformasi korteksolon oleh *Curvularia lunata* mempunyai rendemen produk terlalu kecil (19,31% transformasi). Kondisi optimumnya adalah proses germinasi spora selama 36 jam dan proses biotransformasi memakai substrat 1,5 g/l dalam medium dengan pH awal 6 sambil digojog 120 gojogan/menit selama 50 jam.

Several pharmacological active steroid compounds have an oxygen atom attached to the 11th carbon atom on steroid ring (C-11), such as : cortisone, corticosterone, prednisone, and prednisolone. These compounds could be produced through a cortisol partial synthesis from progesterone or cortexolone. If

cortisol synthesized chemically, it is difficult to introduce an oxygen atom to C-11 in steroid ring but this process could be conducted by using microorganism.

The aim of this study is to determine the ability of *Rhizopus stolonifer* UICC 137 and *Aspergillus niger* to transform progesterone, and the ability of *Culvularia lunata* to transform cortexolone.

The experiments for *Rhizopus stolonifer* UICC 137 and *Aspergillus niger* based on progesterone transformation to 11 μ -hydroxyprogesterone and for *Culvularia lunata* based on cortexolone transformation to cortisol. The biotransformations were varied with five experiment parameter, i.e. : (1) time interval of substrate addition (substrate addition at different growth phase), in *C. lunata* this parameter is germination time, (2) incubation time, (3) medium acidity (pH), (4) substrate concentration, and (5) stirring rate.

Biotransformation process was carried out on batch system in 100 ml Erlenmeyer flasks (for optimum conditions of biotransformation, 500 ml Erlenmeyer flasks were used) then these flasks were incubated in a shaking waterbath with temperature maintained at 30°C.

The optimum biotransformation for *R. stolonifer* was reached when the substrate (progesterone) was added to the middle of the exponential growth phase (14 hours after spores inoculation). Biotransformation medium contained glucose, yeast extract, some mineral salts, and trace elements. The medium with pH 5 gave the optimum transformation. The Optimum transformation were also found after 8 hours incubation at 100 stroke/minute shaking with the initial substrate concentration of 1 g/l, The result for *R. stolonifer* was 49.88% transformation.

The optimum biotransformation conditions for *A. niger* were found as follows : substrate addition to the initial of the exponential growth phase (26 hours after spores inoculation), initial substrate concentration of 0.6 g/l, medium with pH 6, and 100 stroke/minute shaking for 20 hours incubation. The result for *A. niger* was 46.03% transformation.

Cortexolone biotransformation by using *Curvularia hrnata* gave a very low product yield (19.31% transformation). The optimum conditions for cortexolone biotransformation were found as follows : spores germination for 36 hours, biotransformation process in a liquid medium with the initial pH 6, substrate concentration of 1,5 g/l, and 50 hours incubation time at 120 stroke /minute shaking.