



LIPI

Berita Biologi

Jurnal Ilmiah Nasional

ISSN 0126-1754

Volume 8, Nomor 2, Agustus 2006

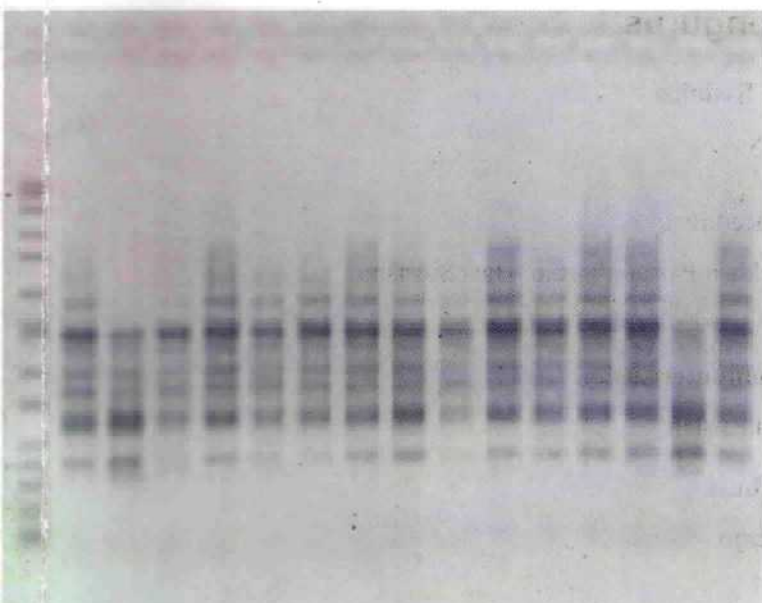


Terakreditasi Peringkat A

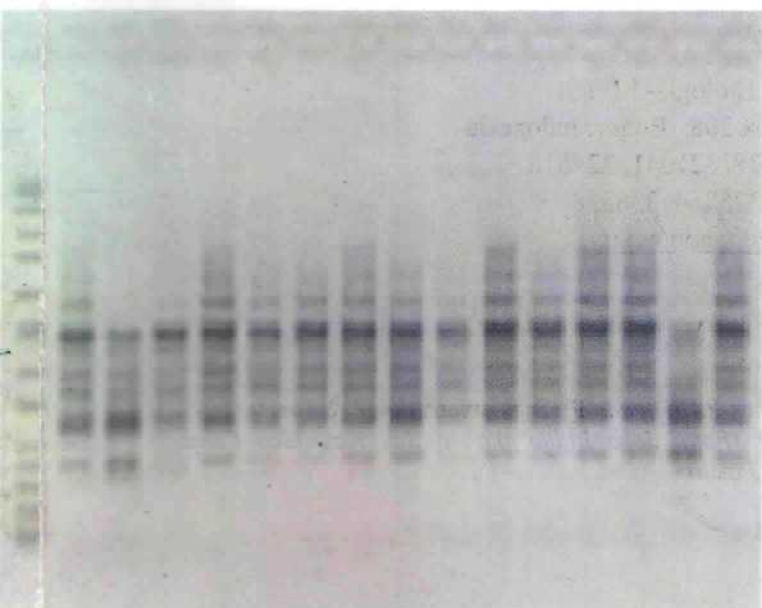
SK Kepala LIPI

Nomor 14/Akred-LIPI/P2MBI/9/2006

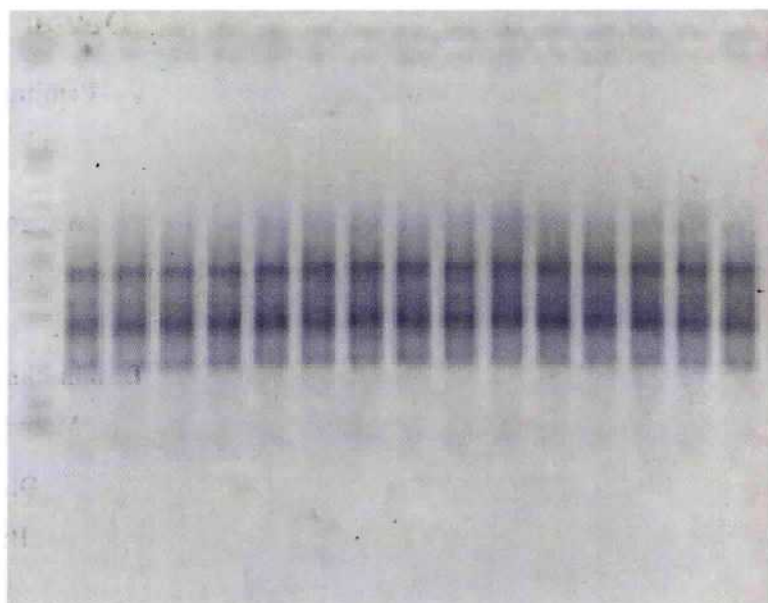
M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



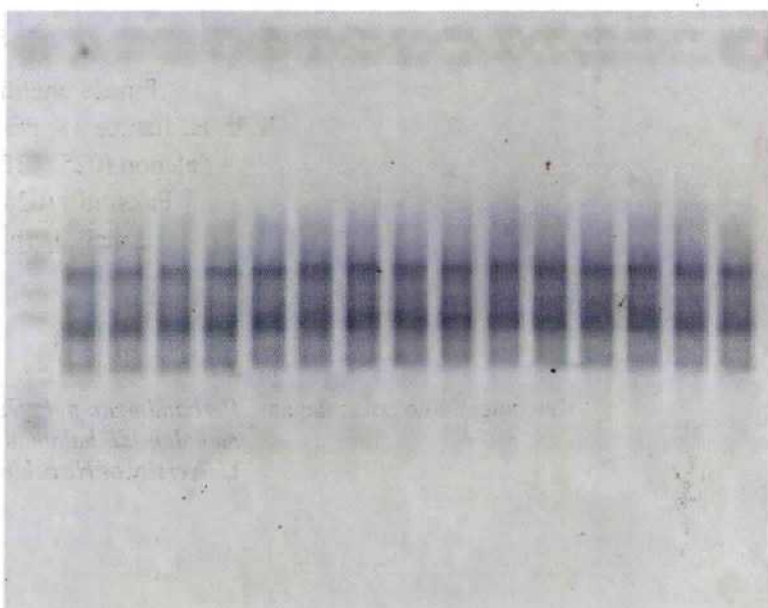
M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



**Diterbitkan Oleh
Pusat Penelitian Biologi - LIPI**

Berita Biologi merupakan Jurnal Umiah Nasional yang dikelola oleh Pusat Penelitian Biologi - Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), untuk menerbitkan hasil karya-penelitian dan karya pengembangan, tinjauan kembali (review) dan ulasan topik khusus dalam bidang biologi. Disediakan pula ruang untuk menguraikan seluk beluk peralatan laboratorium yang spesifik dan dipakai secara umum, standard dan secara internasional. Juga uraian tentang metode-metode berstandar baku dalam bidang biologi, baik laboratorium, lapangan maupun pengolahan koleksi biodiversitas. Kesempatan menulis terbuka untuk umum meliputi para peneliti lembaga riset, pengajar perguruan tinggi (dosen) maupun pekarya-tesis sarjana semua strata. Makalah harus dipersiapkan dengan berpedoman pada ketentuan-ketentuan penulisan yang tercantum dalam setiap nomor.

Diterbitkan 3 kali dalam setahun bulan April, Agustus dan Desember. Satu volume terdiri dari 6 nomor.

Surat Keputusan Ketua LIPI

Nomor: 1326/E/2000, Tanggal 9 Juni 2000

Dewan Pengurus

Pemimpin Redaksi

B Paul Naiola

Anggota Redaksi

Andria Agusta, Iwan Saskiawan, Tukirin Partomihardjo, Hari Sutrisno

Desain dan Komputerisasi

Muhamad Ruslan

Distribusi-

Budiarjo

Sekretaris Redaksi/Korespondensi Umum

(berlangganan dan surat-menyurat)

Enok

Pusat Penelitian Biologi - LIPI

Jl. Ir. H. Juanda 18, PO Box 208, Bogor, Indonesia

Telepon(0251)321038, 321041, 324616

Faksimili (0251) 325854; 336538

Email: herbogor@indo.net.id

Keterangan foto cover depan: *Perbandingan pola fragmen RAPD pada Pinanga javana dan P. coronata, sesuai makalah di halaman 91 (Foto: Joko Ridho Witono dan Katsuhiko Kondo, University of Hiroshima, Japan)*



LIPI

Berita

Biologi

Jurnal Ilmiah Nasional

ISSN 0126-1754

Volume 8, Nomor 2, Agustus 2006

Terakreditasi Peringkat A

SK Kepala LIPI

Nomor 14/Akred-LIPI/P2MBI/9/2006

**Diterbitkan oleh
Pusat Penelitian Biologi - LIPI**

KATA PENGANTAR

Jurnal Ilmiah "Berita Biologi" Nomor ini yang tampil sebagai Volume 8 Nomor 2, Agustus 2006, memuat berbagai bahasan terutama dari hasil penelitian maupun tinjauan ulang (review) para peneliti dari berbagai institusi.

Orasi pengukuhan Ahli Peneliti Utama (APU), kali ini kami pilih dari dunia samudera, yakni karya Dr. Ir. Ngurah Nyoman Wiadnyana yang disampaikan pada tanggal 15 September 2005. Peneliti Senior yang membangun karier penelitiannya di Lembaga Penelitian Oseanografi-LIPI ini mengayakan kita dengan suatu topik yang sangat menarik: plankton dan "red tide" di ekosistem perairan (marine) Indonesia. Pemrasaran secara jelas mengemukakan topik yang belum banyak diteliti di Indonesia. Selain pengayaan pengetahuan tentang plankton, meliputi klasifikasi dan peran ekologis serta manfaat, secara khusus dibahas tentang red tide: fenomena, penyebab dan dampak yang ditimbulkannya. Dr. Wiadnyana mengangkat sebuah tantangan, khususnya bagi para peneliti: akankah Indonesia menjadi lautan red tide?; yang jika tidak dikelola secara bijaksana pertanyaan ini mungkin saja dapat menjadi suatu realita di masa depan, karena permasalahan fenomena red tide, menurutnya tampak semakin meluas di perairan Indonesia. Sementara kita tahu bahwa kehidupan marine adalah juga kehidupan kita masa lalu, sekarang dan masa depan!. Pada salah satu bagian orasinya, ditulis ".....harapan saya semoga apa yang saya uraikan ini dapat dijadikan buah pemikiran dalam upaya terus mengembangkan ilmu planktonologi yang pada umumnya kurang mendapat minat dari para ilmuan muda....".

Masih dari Jepang, sebagai kelanjutan studi tentang *Pinanga*, dibahas aspek modifikasi protokol isolasi DNA dari jaringan daun yang dikeringkan dengan silica gel. Hasil penelitian ini merupakan bagian dari program doktor JRW di University of Hiroshima, Jepang. Sementara itu, informasi karakter kimia dari kekayaan keanekaragaman hayati Indonesia tercermin dalam hasil penelitian spesies *Hopea*. Laporan dari dunia hewan ternak tentang imunologi resistensi domba ekor tipis terhadap infeksi cacing hati. Pulau yang dikenal berpotensi sebagai tumbuhan obat dipelajari aspek kultur jaringannya, meliputi penyimpanan dan regenerasi. Selanjutnya masih dalam studi kultur jaringan, dilakukan terhadap jahe sebagai tanaman obat maupun industri, yakni pengaruh perlakuan-perlakuan spesifik terhadap induksi kalusnya. Studi tentang benalu memberikan gambaran ancaman potensial terhadap koleksi Kebun Raya. Suatu tinjauan ulang (review) membahas makluk hidup sebagai sumber obat anti-infeksi, dengan penekanan khusus pada aspek diversitas jalur biosintesis senyawa terpena.

Selamat membaca.

Salam Iptek,

Redaksi

Ketentuan-ketentuan untuk Penulisan dalam Berita Biologi

1. Karangan Ilmiah asli, *hasil penelitian* dan belum pernah diterbitkan atau tidak sedang dikirim ke media lain.
2. Bahasa Indonesia. Bahasa Inggris dan asing lainnya, dipertimbangkan.
3. Masalah yang diliput, diharapkan aspek "baru" dalam bidang-bidang
 - Biologi dasar (*pure biology*), meliputi turunan-turunan (mikrobiologi, fisiologi, ekologi, genetika, morfologi, sistematik dan sebagainya).
 - Ilmu serumpun dengan biologi: pertanian, kehutanan, peternakan, perikanan dan biologi laut, agrobiologi, agro bioklimatologi, kesehatan, kimia, lingkungan, agroforestri. *Aspek/pendekatan biologi* harus tampak jelas.
4. Deskripsi masalah: harus jelas adanya tantangan ilmiah (*scientific challenge*).
5. Metode pendekatan masalah: standar, sesuai bidang masing-masing.
6. Hasil: hasil temuan harus jelas dan terarah.
7. Kerangka karangan: standar.

Abstrak dalam bahasa Inggris, maksimum 200 kata, spasi tunggal, ditulis miring, isi singkat, padat yang pada dasarnya menjelaskan masalah dan hasil temuan. *Hasil dipisahkan dari Pembahasan.*
8. Pola penyusunan makalah: spasi ganda (kecuali abstrak), pada kertas berukuran A4 (70 gram), maksimum 15 halaman termasuk gambar/foto; tidak diperkenankan mencantumkan lampiran.

Gambar dan foto: maksimum 4 buah dan harus bermutu tinggi, gambar pada kertas kalkir (bila manual) dengan tinta cina, berukuran kartu pos, foto berwarna akan dipertimbangkan; sebutkan programnya bila gambar dibuat dengan komputer. Versi terakhir (sesudah perbaikan berdasarkan rekomendasi para penilai/referee), harus disertai disket yang ditulis dengan program WP atau Microsoft Word 97 ke atas.
9. Kirimkan 2 (dua) eksemplar makalah ke Redaksi (alamat pada cover depan-dalam): satu eksemplar tanpa nama dan alamat penulis (-penulis)nya.
10. Cara penulisan sumber pustaka: tuliskan nama jurnal, buku, prosiding atau sumber lainnya secara lengkap, jangan disingkat. Nama inisial pengarang tidak perlu diberi tanda **titik** pemisah.
 - a. Jurnal

Premachandra GS, Saneko H, Fujita K and Ogata S. 1992. Leaf Water Relations, Osmotic Adjustment, Cell Membrane Stability, Epicuticular Wax Load and its Growth as Affected by Increasing Water Deficits in Sorghum. *Journal of Experimental Botany* 43,1559-1576.
 - b. Buku

Kramer PJ, 1983. *Plant Water Relationship*. Academic, New York, 76.
 - c. Prosiding atau hasil Simposium/Seminar/Lokakarya dan sebagainya

Hamzah MS dan Yusuf SA. 1995. Pengamatan Beberapa Aspek Biologi Sotong Buluh (*Sepioteuthis Lessoniana*) di Sekitar Perairan Pantai Wokam Bagian Barat, Kepulauan Maluku Tenggara. *Prosiding Seminar Nasional Biologi XI*, Ujung Pandang 20-21 Juli 1993. M. Hasan, A. Mattimu, JG Nelwan dan M. Littay (Penyunting). Perhimpunan Biologi Indonesia, 769-777.
 - d. Makalah sebagai bagian dari buku

Leegood RC and Walker DA. 1993. Chloroplast and Protoplast. Dalam: *Photosynthesis and Production in a Changing Environment*. DO Hall, JMO Scurlock, HR Bohler Nordenkamp, RC Leegood and SP Long (Editor). Chapman and Hall. London, 268-282.
11. Kirimkan makalahnya ke Redaksi. Sertakan alamat Penulis yang jelas, juga meliputi nomor telepon (termasuk HP) yang mudah dan cepat dihubungi dan alamat elektroniknya (E-mail).

Penilai (Referee) Nomor ini

BP Naiola

D Widyatmoko

D Siti Hazar Hoesen

Fadjar Satrija

Ika Mariska

DAFTAR ISI

ORASI PENGUKUHAN AHLI PENELITIAN UTAMA

PERANAN PLANKTON DALAM EKOSISTEM PERAIRAN: INDONESIA, LAUTAN RED TIDE?

[The Role of Plankton in Aquatic Ecosystem: Indonesia, Red Tide Ocean?]

Ngurah Nyoman Wiadnyana.....vii

MAKALAH HASIL RISET (ORIGINAL PAPERS)

MODIFICATION OF DNA ISOLATION PROTOCOL FROM SILICA GEL DRIED-LEAF TISSUES OF *Pinanga* (PALMAE)

Joko Ridho Witono and Katsuhiko Kondo.....91

MEKANISME IMUNOLOGI DARI RESISTENSI DOMBA EKOR TIPIS TERHADAP INFEKSI *Fasciola gigantica*

[Immunological Resistance of Indonesian Thin-Tailed Sheep (ITT) to *Fasciola gigantica*]

Ening Wiedosari.....99

KAJIAN FITOKIMIA *Hopea mengarawan* DAN IMPLIKASINYA PADA KEMOTAKSONOMI HOPEA

[Phytochemical Screening of *Hopea mengarawan* and Its Implication Against Chemotaxonomy
of *Hopea*]

Sahidin, Euis H Hakim, Yana M Syah, Lia D Juliawaty, Sjamsula Achmad,
Laily Bin Din, Jalifah Latip.....107

PENGARUH 2,4-D DAN BA TERHADAP INDUKSI KALUS EMBRIOGENIK PADA KULTUR MERISTEM JAHE (*Zingiber officinale* Rosc.)

[The Effect of 2,4-D and BA of Embryogenic Callus Induction of Meristem Culture
of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.)]

Rama Riana Sitinjak, Oti Rostiana, Karyono, dan Tiin Supriatun115

PENYIMPANAN DAN REGENERASI TANAMAN PULAI {*Alstonia scholaris* (L.) R.Br.}

MELALUI KULTUR *IN VITRO*

[Preservation and Regeneration of Pulai {*Alstonia scholaris* (L.) R.Br.} Through *In Vitro* Culture] 121

Ragapadmi Purnamaningsih, flea Mariska dan SriHutami.....

KERUSAKAN MORFOLOGI TUMBUHAN KOLEKSI KEBUN RAYA PURWODADI OLEH BENALU (LORANTHACEAE DAN VISCACEAE)

[Morphological Damage of Plants Collections in Purwodadi Botanic Gardens
by Mistletoe {Loranthaceae and Viscaceae}]

Sunaryo, Erlin Rachman dan Tahan Uji.....129

TINJAUAN ULANG:

DIVERSITAS JALUR BIOSINTESIS SENYAWA TERPENA PADA MAKHLUK HIDUP SEBAGAI TARGET OBAT ANTIINFEKTIF

[Diversity of the Terpene Biosynthetic Pathways in Living Organisms
as Antiinfective Drug Targets]

Andria Agusta.....141

TINJAUAN ULANG (REVIEW)

DIVERSITAS JALUR BIOSINTESIS SENYAWA TERPENA PAD A MAKHLUK HIDUP SEB AGAI TARGET OBAT ANTTINFEKTIF [Diversity of the Terpene Biosynthetic Pathways in Living Organisms as Antiinfective Drug Targets]

AndriaAgusta

Laboratorium Fitokimia, Bidang Botani, Pusat Penelitian Biologi-LIPI
Jl. Ir. H. Juanda 22, Bogor 16122. E-mail: bislunatin@yahoo.com

ABSTRACT

Terpenoid is a fundamental cells constituent in living organisms. In living organisms, terpenoid biosynthesize via classical pathway of mevalonate and via deoxyxylulose diphosphate (DXP). The distribution patterns of both pathways are unique and specific in living organisms. In human and animal, terpenoid biosynthesize via mevalonate and IPP isomerase type I enzyme system. In plant, terpenoid biosynthesize via combination of the mevalonate and DXP pathways with IPP isomerase type I enzyme system. In parasitic protozoa like *Plasmodium falciparum* and in major human bacterial pathogen such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi* and *Helicobacter pylori*, terpenoid biosynthesize via DXP and repeatitive IPP isomerase type II enzyme system. The specific diversity of the terpenoid biosynthetic pathways in living organisms can use as targets for development of novel antiinfective drugs.

Kata Kunci: Makhluk hidup, biosintesis terpena, jalur mevalonat, jalur DXP, distribusi, obat antiinfeksi.

Seluruh senyawa terpenoid yang ada di alam dibangun dari kondensasi unit isoprena aktif yang disebut isopentenil pirofosfat (IPP) dan dimetilalil pirofosfat (DMAPP). Pada era sebelum tahun 1990-an, biosintesis IPP dan isomemnya DMAPP secara luas dipercaya hanya terjadiOvia asam mevalonat pada semua organisme hidup. Akan tetapi hasil penelitian di laboratorium, sering memperlihatkan hasil yang tidak konsisten terhadap kaidah tersebut. Dalam percobaan pemberian asam asetat-¹³C, yaitu prekursor jalur biosintesis asam mevalonat pada *Streptomyces chromofuscus*, memperlihatkan tidak terdapatnya isotop ¹³C pada seskiterepena pentalenolakton yang diproduksi oleh mikroba tersebut (Kuzuyama *et al.*, 2003). Dilain pihak, pemberian glukosa[U-¹³] pada *Streptomyces exfoliatus* memperlihatkan pola pelabelan isotop yang tidak konsisten dengan jalur biosintesis asam mevalonat (Kuzuyama and Seto, 2003). Hal tersebut menjelaskan bahwa adanya dualisme pada jalur biosintesis isoprena pada makhluk hidup, yaitu via jalur lidasik mevalonat dan via jalur non-movalonat atau disebut juga jalur biosintesis *via* deoksisilulosa difosfat(DXP).

Dan pada kenyataanya, jalur biosintesis unit isoprena memiliki distribusi yang unik dan menarik pada berbagai jenis makhluk hidup. Jamur, arkea dan hewan/manusia hanya memiliki jalur biosintesis isoprena *via* mevalonat. Kelompok protozoa, bakteri dan alga memiliki kedua jalur biosintesis tersebut, akan tetapi setiap individu hanya memiliki satu jenis jalur biosintesis isoprena, *via* mevalonat atau *via* DXP. Uniknya, tumbuhan memiliki kedua jalur biosintesis isoprena tersebut dalam setiap individunya, perbedaannya hanyalah pada organ sel tempat berlangsungnya proses reaksi biosintesis tersebut seperti terlihat pada Tabel 1 (Lange *et al.*, 2000; Eisenriche *et al.*,2001).

JALUR BIOSINTESIS ISOPRENA VIA MEVALONAT

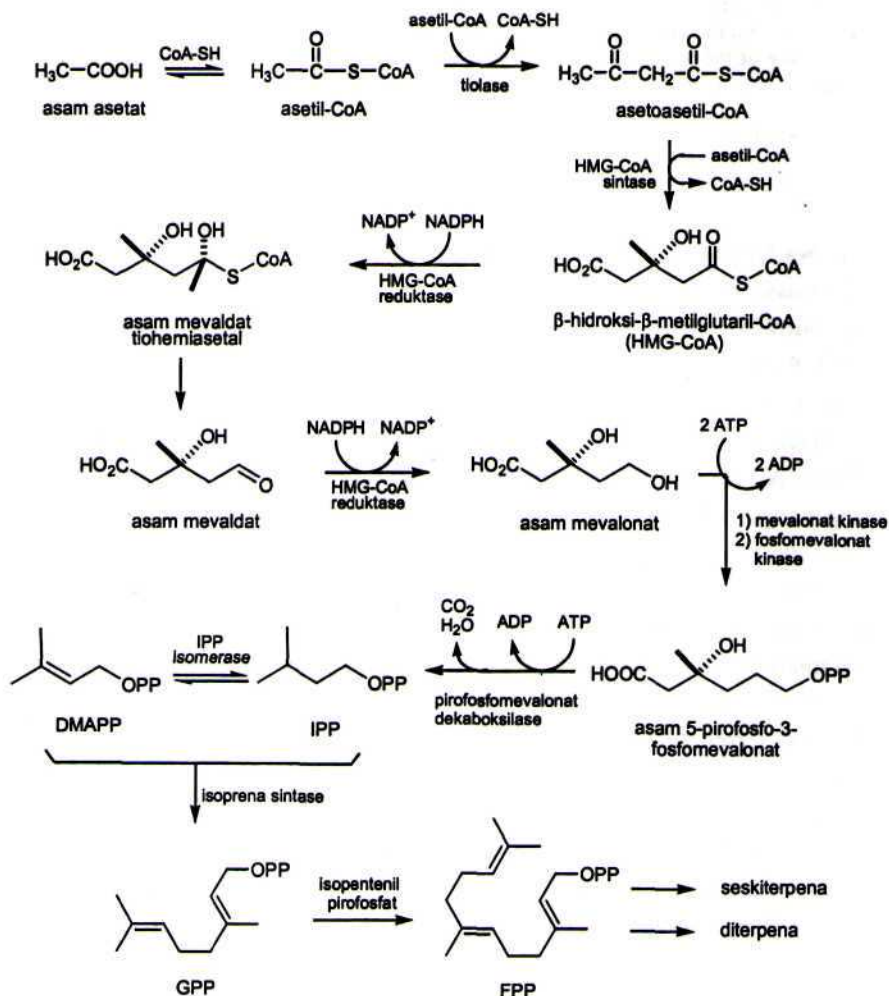
Biosintesis senyawa terpena *via* mevalonat secara garis besar dapat dibagi ke dalam empat tahapan proses yang meliputi biosintesis prekursor dasar untuk pembentukan isopentenil pirofosfat (IPP), kedua adalah penambahan IPP secara repetitif membentuk prekursor perantara untuk berbagai macam kelas terpenoid

Tabel 1. Distribusi jalur biosintesis via mevalonat dan DXP pada organisme hidup

organisme	mevalonat	DXP
tumbuhan tinggi	-	+
plastida	+	-
sitosol	+	atau
bakteria	+	+
arkea	+	-
jamur	+	-
alga	+	dan/atau
protozoa	+	+
hewan	+	-

(Gambar 1). Ketiga, elaborasi alilik prenil difosfat oleh enzim terpenoid sintase yang spesifik untuk menghasilkan kerangka karbon dari terpenoid itu sendiri, dan yang terakhir, modifikasi kerangka karbon secara enzimatis untuk menghasilkan diversitas struktur dan aktivitas biologinya sebagai senyawa bahan alam. Beberapa data baru memperlihatkan bahwa proses biosintesis isoprena *via* mevalonat lebih aktif terjadi pada sitosol dan retikulum endoplasmid (ER) untuk menghasilkan seskiterpena dan diterpena (Croteau et al., 2000).

Proses pertama meliputi reaksi kondensasi dua molekul asetil-coenzim A (asetil-CoA) menjadi



Gambar 1. Mekanisme biosintesis senyawa terpena melalui jalur asam mevalonat

asetoasetil-CoA yang dikatalisasi oleh enzim asetil-CoA asetiltransferase. Selanjutnya asetoasetil-CoA berkondensasi lagi dengan satu unit asetil-CoA lainnya untuk membentuk molekul p-hidroksi-P-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) yang dikatalisasi oleh enzim HMG-CoA sintase (Goldstein and Brown, 1990). Proses kedua adalah reduksi HMG-CoA oleh NADPH dengan katalisasi oleh enzim HMG-CoA reduktase menjadi asam mevalonat (MVA, Dewick, 1997).

Enzim HMG-CoA adalah salah satu enzim yang memiliki regulasi paling tinggi pada hewan dalam proses pembentukan kolesterol. Pada tumbuhan, enzim ini terdapat pada retikulum endoplasmid yang regulasinya dapat dipicu oleh adanya luka pada organ tumbuhan tersebut atau terjadinya infeksi oleh patogen (Choi *et al.*, 1992; Newmann and Chappel, 1999; Schnee *et al.*, 2002). Hal ini dapat menjelaskan mengapa biosintesis terpenoid fitoaleksin lebih intensif dilakukan oleh tumbuhan pada saat terjadinya luka atau infeksi pathogen tersebut sebagai reaksi untuk mempertahankan diri atau *selfdefense*.

Pada proses berikutnya, dengan bantuan enzim mevalonat kinase dan enzim fosfomevalonat kinase, asam mevalonat dikonversi menjadi asam-5-pirofosfo-3-fosfomevalonat. Selanjutnya enzim pirofosfo mevalonat dekarboksilase akan bekerja untuk merubah asam-5-pirofosfo-3-fosfomevalonat menjadi isopentenilpirofosfat (IPP). Enzim pirofosfomevalonat dekarboksilase ini membutuhkan ATP dan ion metal divalent dalam reaksinya. Dalam proses selanjutnya IPP dengan bantuan enzim IPP isomerase akan membentuk reaksi kesetimbangan menjadi dimetilalipirofosfat (DMAPP). Kondensasi IPP dan DMAPP yang akan membentuk geranilpirofosfat (GPP, C-10) dan farnesilpirofosfat (FPP, C-15) yang dikatalisasi oleh geranilpirofosfat sintase dan farnesilpirofosfat sintase berturut-turut (Burke *et al.*, 1999).

JALUR BIOSINTESIS ISOPRENA VIA DXP

Seperti telah disinggung di atas tentang beberapa hasil penelitian di laboratorium yang memperlihatkan bahwa pelabelan isotop terhadap prekursor pada jalur biosintesis *via* asam mevalonat sering tidak sejalan dengan apa yang telah dipahami

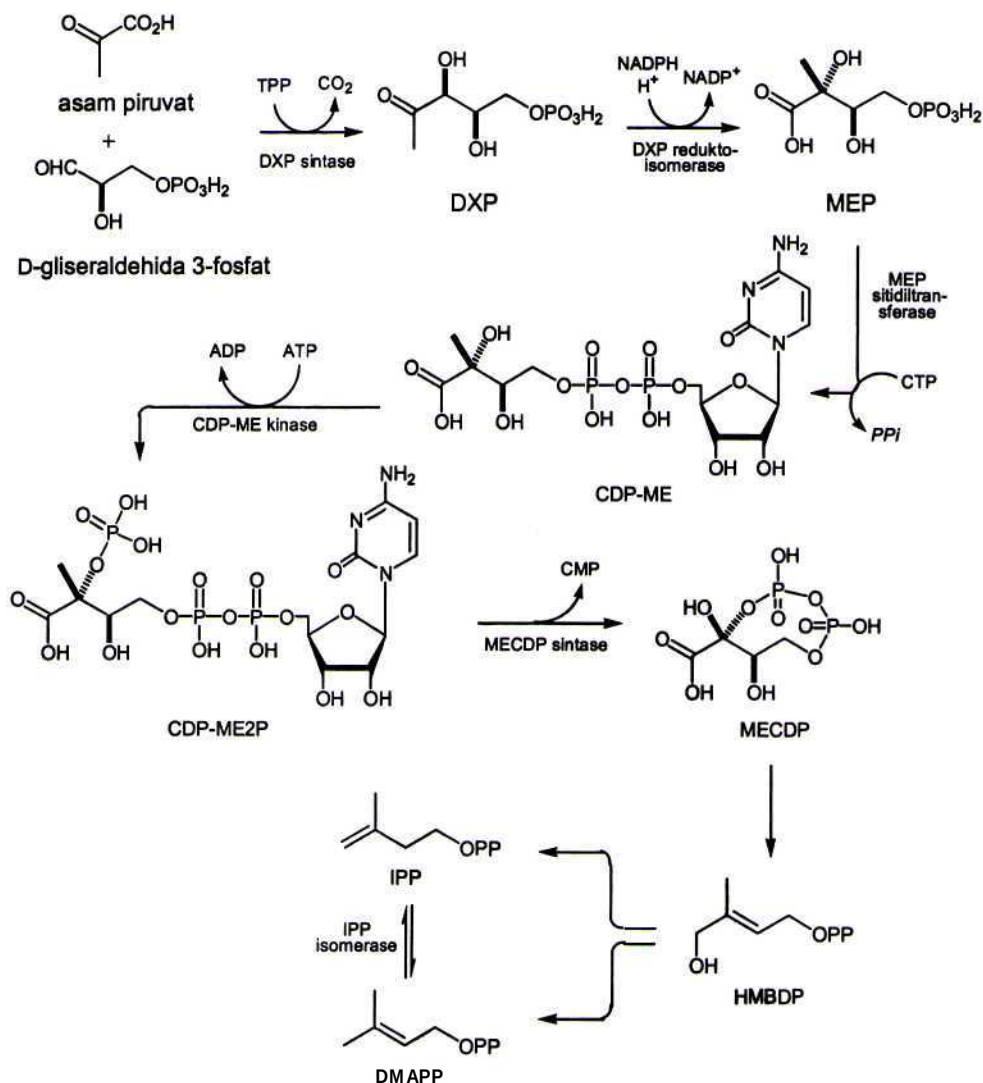
oleh para ahli selama beberapa dekade tentang jalur biosintesis senyawa terpenoid. Elusidasi jalur biosintesis isoprena *via* DXP baru dikembangkan semenjak pertengahan tahun 1990-an, namun keberadaannya telah terdeteksi pada awal tahun 1950-an. Penemuan ini berawal dari penggunaan mevinolin, yaitu suatu senyawa yang bersifat sebagai inhibitor enzim HMG-CoA reduktase yang tidak berpengaruh terhadap perkembangan bakteri *Escherichia coli* (Rohmer *et al.*, 1993; Zhou and White, 1991). Hal ini mengindikasikan bahwa mevinolin tidak berpengaruh terhadap biosintesis senyawa-senyawa terpenoid pada *E. coli*, dengan kata lain terpenoid pada *E. coli* dibiosintesis tanpa melibatkan aktivitas HMG-CoA yang berarti juga tidak melibatkan asam mevalonat. Di samping *E. coli*, seluruh jenis Actinomycetes memproduksi senyawa terpenoid yang dikandungnya *via* jalur biosintesis DXP (Kazuyama and Seto, 2003).

Pada tumbuhan, biosintesis isoprena *via* DXP tidak terjadi pada sitosol ataupun retikulum endoplasmid seperti halnya jalur biosintesis *via* mevalonat, akan tetapi terjadi pada plastida dan menghasilkan monoterpena dan triterpena (Kazuyama and Seto, 2003; Croteau, 2000). Secara keseluruhan, biosintesis isoprena *via* jalur DXP ini dibagi ke dalam 6 tahapan reaksi (Gambar 2). Tumbuhan *Arabidopsis thaliana*, *Perilla frutescens*, daun poko (*Mentha piperita*) dan cabe (*Capsicum annum*) menggunakan 1-deoksi-D-silulosa (DX) sebagai *starting material* dalam biosintesis ini (Kazuyama and Seto, 2003; Lange *et al.*, 1998; Lois *et al.*, 1998; Sprenger, 1997). DX akan diubah menjadi DXP dengan bantuan enzim D-silulokinase yang disandi oleh gen *xylB*. Selanjutnya akan terjadi pembentukan 1-deoksi-D-silulosa 5-fosfat (DXP) dari reaksi kondensasi asam piruvat dan tiamina pirofosfat (TPP) serta D-glyseraldehid 3-fosfat yang dikatalisasi oleh enzim DXP sintase. DXP sintase disandi oleh gen *dxs* (Rohmer, 1996; Lung *et al.*, 1998; Lois *et al.*, 1998). Di samping bekerja untuk pembentukan isoprena, enzim DXP sintase juga berperan aktif dalam biosintesis tiamina dan piridoksol (Kuzuyama and Seto, 2003).

Pada reaksi tahap kedua terjadi reduksi DXP menjadi 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfat (MEP) dengan zat antara 2-C-metileritrosa 4-fosfat (MEOP) yang dikatalis

oleh enzim DXP reduktoisomerase dengan sandi genetik pada gen *dxr* (Takahashi *et al*, 1998). Pada suatu penelitian yang dilakukan oleh Kuzuyama *et al*. (1998), yaitu dengan cara menginkubasi DXP dengan enzim DXP reduktoisomerase, memperlihatkan bahwa MEP dibiosintesis pada satu tahap reaksi dengan jalan penataan ulang kerangka karbon DXP menjadi zat antara MEOP, dan diikuti reaksi reduksi oleh DADPH (Eisenreich *et al*, 2001). Reaksi yang melibatkan enzim DXP reduktoisomerase ini disinyalir sebagai tahap pertama untuk reaksi spesifik biosintesis isoprena via jalur DXP (Kuzuyama and Seto, 2003).

Pada reaksi tahap ketiga akan terjadi reaksi antara MEP dan sitidiltrifosfat (CTP) menjadi zat antara 4 (sitidina 5' difosfo) 2 C metil D eritritol (CDP ME) dengan bantuan katalisator enzim MEP sitidiltransferase. Enzim ini memiliki sandi genetik pada Ogen *ygbP*. Mekanisme reaksi katalisasi oleh MEP sitidiltransferase ini terjadi melalui interaksi agrinin 20 dengan α dan γ fosfat pada CTP, 01isin 27 memainkan peran yang sangat penting sebagai katalis dan lisin 213 berfungsi sebagai pemandu elektrostatik untuk gugus fosfat pada MEP sebelum terjadi serangan nukleofilik pada CTP (Kuzuyama *et al*, 2000; 2002;



Gambar 2. Biosintesis isoprena via jalur DXP

Takagiet al.,2000).

Pada tanaman transgenik *A. Thaliana* yang mengekspresikan *antisense* gen *ygbP* memperlihatkan penurunan akumulasi diterpena ewf-kaurena, yaitu prekursor hormon tumbuh giberelin dibanding tumbuhan liar (Okada *et al.*, 2002). Hal ini mengindikasikan bahwa ent-kaurena lebih banyak dibiosintesis melalui jalur DXP pada plastida.

Pada reaksi tahap keempat yang berperan adalah *genychB* yang menyandi enzim CDP-ME kinase. Enzim ini akan mengkatalisasi reaksi konversi CDP-ME menjadi 2-fosfo-4-(sitidina 5'-difosfo)-2-C-metil-D-eritritol (CDP-ME2P) dengan ketersediaan ATP (Kuzuyama *et al.*, 2002).

Pada tahap reaksi kelima akan terjadi konversi CDP-ME2P menjadi 2-C-metil-D-eritritol 2,4-siklodifosfat (MECDP) dengan katalisasi oleh enzim MECDP sintase. Enzim ini memiliki sandi genetik pada gen *ygbB*. Pembentukan MECDP ini terjadi secara bersamaan dengan proses pelepasan sitidina monofosfat (CMP). Penggunaan enzim yang diproduksi oleh *genychB* (Rohdich *et al.*, 1999), >'cA5 (Luttgen *et al.*, 2000), *ygbB* (Herz *et al.*, 2000) dan enzim MECDP sintase telah terbukti efisien untuk pembentukan fitoena pada kromoplas tumbuhan cabe (*C. Annuum*, Fellemeier *et al.*, 2001). Sekali lagi, kenyataan ini membuktikan bahwa pada tumbuhan terdapat dualisme jalur biosintesis isoprena.

Tahap akhir dari biosintesis isoprena via DXP adalah konversi MECDP menjadi IPP atau DMAPP. Pada tahap ini MECDP akan diubah menjadi zat antara 1-hidroksi-2-metil-2-(ϵ)-butenil 4-difosfat (HMBDP, Jooma *et al.*, 1999; Missinou *et al.*, 2002). Akan tetapi sampai saat ini gen yang bertanggung jawab untuk memproduksi enzim yang mengkatalis reaksi ini belum diketahui secara jelas. Begitu juga dengan enzim yang berperan dalam konversi HMBDP menjadi IPP dan DMAPP belum sepenuhnya terkarakterisasi. Gen yang dinamai dengan *gcpE*, dalam suatu penelitian secara *in-vivo* (Wungsintaweekul *et al.*, 2001) menunjukkan aktivitas untuk memproduksi enzim yang berperan dalam merubah MECDP menjadi HMBDP, akan tetapi tidak memperlihatkan hasil yang konsisten dalam penelitian secara *in-vitro*. Hal yang sama juga terjadi pada aktivitas enzim yang diproduksi oleh gen *lytB*

(Altincicek *et al.*, 2002; Rohdich *et al.*, 2002) yang tidak konsisten dalam merubah HMBDP menjadi IPP dan DMAPP. Di samping itu, kenyataan bahwa fungsi dari enzim IPP isomerase bukanlah suatu hal yang sangat mendasar bagi kehidupan bakteri *E. Coli*, mengindikasikan bahwa pembentukan DMAPP pada jalur DXP bukan semata-mata hasil satu jenis reaksi isomerisasi dari IPP. Pada jalur biosintesis DXP ini sebagian DMAPP disintesis melalui jalur yang terpisah dari IPP (Adam *et al.*, 2002; Kuzuyama, 2002).

Di atas telah disinggung bahwa pada tumbuhan, jalur biosintesis isoprena via mevalonat dan via DXP terdapat secara bersamaan, dan terjadi pada organ sel yang berbeda. Data terbaru memperlihatkan bahwa ekspresi enzim (E)-p-osisena sintase, mirsena sintase, dan linalool sintase dari tumbuhan *snapdragon* (*Anthirrinum majus*) dan pada *E. coli* juga menghasilkan suatu senyawa seskuiterpena nerolidol (Duradeva *et al.*, 2003). Begitu juga pada studi biosintesis 4-nerolidilkatekol pada tumbuhan *Potomorphe umbelata* (Piperaceae) dengan pelabelan isotop ^{13}C yang memperlihatkan bahwa seskuiterpena ini juga bisa dibentuk melalui jalur biosintesis DXP (Croteau *et al.*, 2000). Kenyataan ini mengindikasikan bahwa keberadaan IPP pada plastid dan sitosol bukanlah terisolir satu sama lain, akan tetapi terjadi juga transfer IPP dari plastid ke sitosol untuk membentuk FPP yang merupakan zat antara bagi pembentukan seskuiterpena.

TARGET OBAT ANTITUMOR

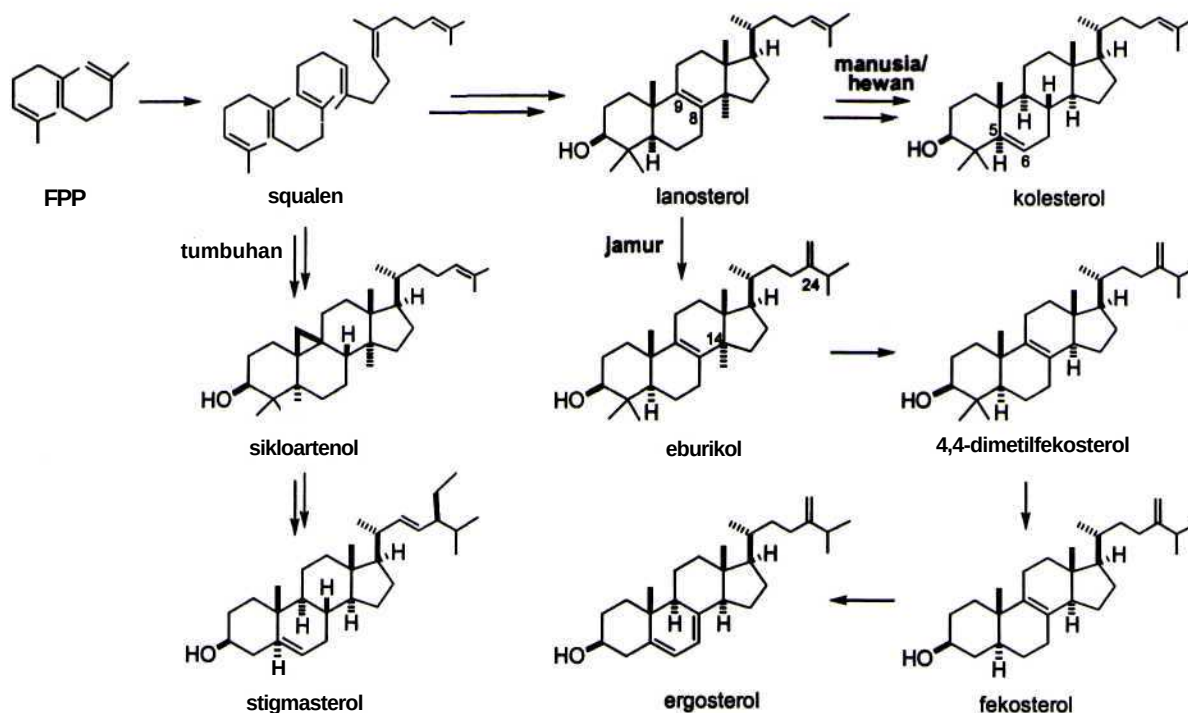
Senyawa terpena adalah komponen kimia fundamental yang dibutuhkan oleh makhluk hidup dalam mempertahankan kehidupannya dan dalam berkembang biak. Pada sel-sel makhluk hidup, steroid yang terbentuk melalui jalur biosintesis isoprena, merupakan komponen pembentuk membran sel yang sangat vital. Pada manusia dan hewan, kolesterol sebagai salah satu produk pada jalur biosintesis isoprena, mengambil peran sebagai *intracellular signaling* dan sebagai prekursor untuk hormon steroid dan senyawa aktif biologi lainnya. Di samping itu, beberapa jenis vitamin juga dibentuk melalui jalur biosintesis isoprena, seperti vitamin A, D, E dan vitamin K. Arthropoda membutuhkan kolesterol untuk

membentuk membran dan ekdisteroid yang berperan untuk mengontrol perkembangannya (Rohmer, 1999; Lodish et al 2004).

Pada tumbuhan, yang berperan penting pada pembentukan sel adalah stigmasterol, di samping klorofil yang merupakan komponen kunci pada proses fotosintesis. Berbeda halnya dengan hewan dan tumbuhan, jamur membutuhkan ergosterol sebagai komponen fundamental dalam pembentukan sel-selnya (Rohmer, 1999; Lodish *et al.* 2004).

Kolesterol, stigmasterol dan ergosterol adalah tiga senyawa golongan terpena yang dibiosintesis melalui kondensasi unit-unit isoprena pada jalur biosintesis asam mevalonat (Gambar 3). Walaupun secara struktur kimia, kolesterol, stigmasterol dan ergosterol memiliki kemiripan, namun ketiga senyawa ini dibentuk melalui jalur biosintesis yang berbeda. Perbedaan jalur biosintesis ergosterol (steroid pada jamur) dan kolesterol (steroid pada hewan dan manusia)

ini merupakan peluang untuk memerangi jenis-jenis jamur patogen yang menginfeksi hewan ataupun manusia. Penghambatan aktivitas enzim-enzim yang berperan dalam pembentukan ergosterol dapat dijadikan target untuk menghambat pertumbuhan ataupun perkembangan jamur. Ada dua tahap reaksi yang dapat dijadikan sebagai target obat antijamur. Pertama adalah penghambatan reaksi demetilasi eburikol menjadi 4,4-dimetilfekosterol (Gambar 3). Ketokonazol dan mikonazol adalah dua inhibitor 14-demetilasi yang spesifik, dan kedua golongan senyawa ini telah terbukti tidak berpengaruh pada proses 14-demetilasi pada jalur biosintesis kolesterol pada hewan dan manusia (Dewick, 1999, Goldstein and Brown, 1990; Lodish *et al.*, 2004). Tahap reaksi kedua yang bisa dijadikan target obat antijamur adalah penghambatan reaksi C-24 alkilasi yaitu penghambatan proses alkilasi lanosterol untuk menghalangi terbentuknya eburikol.



Gambar 3. Diversitas jalur biosintesis steroid pada hewan, jamur dan tumbuhan

TARGET PADA JALUR BIOSINTESIS VIA DXP

Seperti telah diuraikan di atas bahwa selain jalur biosintesis *via* mevalonat (Gambar 1), pada beberapa organisme hidup, isoprena dibiosintesis *via* jalur biosintesis DXP (Gambar 2). Seperti terlihat pada Tabel 1, bakteri memiliki jalur biosintesis *via* mevalonat atau *via* DXP, bergantung kepada setiap spesiesnya. Saat ini telah diidentifikasi bahwa sebagian besar bakteri yang bersifat patogen terhadap manusia memiliki jalur biosintesis isoprena *via* DXP (Tabel 2) dan ini sangat berbeda dengan hewan atau manusia yang memiliki jalur biosintesis isoprena *via* mevalonat. Hal yang sangat menarik untuk dicermati adalah kenyataan bahwa bakteri patogen yang banyak menyerang manusia memiliki jalur biosintesis *via* DXP. Salah satunya adalah *Mycobacterium* yang merupakan penyebab TBC yang menyerang sekitar 1/3 penduduk bumi (Rohdich *et al.*, 2005). Tidak hanya itu, *Plasmodium*, yaitu protozoa parasit penyebab malaria yang menginfeksi sekitar 300 - 550 juta penduduk bumi (Schwikkard and van-Heerden, 2002) juga memiliki jalur biosintesis isoprena *via* DXP (Jooma *et al.*, 1999; Rohdich *et al.*, 2001; Missinou *et al.*, 2002; Gabrielsen *et al.*, 2004). Penghambatan aktivitas enzim-enzim yang terlibat dalam jalur biosintesis DXP ini, terutama enzim DXP-reduktoisomerase (Kuzuyama, 1998) akan mengakibatkan gagalnya pembentukan senyawa-senyawa terpena fundamental bagi pembentukan sel-sel pada organisme tersebut. Sehingga infeksi bakteri patogen dan infeksi *Plasmodium* akan dapat dikendalikan. Sampai saat ini baru antibiotik fosmidomisin, yang telah digunakan untuk pengobatan malaria dengan mekanisme sebagai inhibitor spesifik untuk konversi HMBDP menjadi IPP atau DMAPP (Missinou *et al.*, 2002; Lell *et al.*, 2003).

ENZIM IPP ISOMERASE

Katalisasi reaksi IPP menjadi DMAPP oleh enzim **IPP** isomerase merupakan suatu hal yang sangat fundamental dalam biosintesis senyawa terpenoid. Gen penyandi IPP isomerase dari berbagai organisme seperti manusia, *Saccharomyces cerevisiae* dan *E. Coli* telah dikloning. Kenyataan yang sangat menarik bahwa IPP isomerase yang telah dikloning tersebut sangat berbeda dengan IPP isomerase yang terdapat pada

beberapa jenis eubakteria dan seluruh arkaebakteria. Kaneda *et al.* (2001) membandingkan semua sekuens asam amino IPP isomerase yang telah pernah dilaporkan dalam berbagai publikasi, juga memberikan gambaran terdapatnya dua jenis sekuens yang berbeda satu sama lain. Kenyataan ini mengindikasikan bahwa adanya variasi jenis IPP isomerase pada organisme hidup yaitu IPP isomerase tipe I dan IPP isomerase tipe II. Dalam prakteknya, untuk melakukan konversi IPP menjadi DMAPP, enzim **IPP** isomerase tipe II membutuhkan kofaktor flavina mononukleotida (FMN), NADPH dan ion metal divalent seperti Mg^{2+} , Mn^{2+} atau Ca^{2+} .

Tipe-tipe enzim IPP isomerase pada beberapa bakteri patogen juga telah dieksplorasi seperti terlihat pada Tabel 2. Beberapa jenis bakteri gram negatif yang banyak menginfeksi manusia seperti *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* memperlihatkan kombinasi jalur biosintesis *via* mevalonat dengan IPP isomerase tipe II, dan ini berbeda dengan yang ada pada hewan manusia yaitu kombinasi antara jalur biosintesis *via* mevalonat dan enzim IPP isomerase tipe I. Dan penghambatan aktivitas enzim IPP isomerase tipe II tidak akan berpengaruh terhadap aktivitas enzim IPP isomerase tipe I, sehingga menjadikannya sebagai salah satu target ideal untuk memerangi infeksi bakteri patogen tersebut.

KESIMPULAN

Alam telah menciptakan jalur biosintesis senyawa-senyawa terpena fundamental bagi kehidupan yang berbeda-beda untuk setiap spesies makhluk hidup. Adanya diversitas pada jalur biosintesis senyawa-senyawa terpena dapat kita jadikan sebagai peluang untuk memerangi mikroba patogen dan protozoa parasit yang menggerogoti kesehatan tubuh manusia. Penghambatan pembentukan ergosterol dapat dijadikan senjata untuk memerangi infeksi jamur. Sedangkan penghambatan pembentukan isoprena *via* DXP dan penghambatan aktivitas enzim IPP isomerase tipe II dapat dijadikan senjata untuk memerangi infeksi bakteri patogen dan protozoa parasit, dan tidak akan memberikan efek terhadap pembentukan isoprena pada tubuh manusia yang terbentuk *via* mevalonat dengan

Tabel 2. Distribusi biosintesis isoprena pada patogen terhadap manusia (Kuyuzama *et al.*, 2003; Rohdich *et al.*, 2005), DXP: deoksisilulosa difosfat, MEV: mevalonat

mikroba	DXP	MEV	IPP isomerase	penyakit yang ditimbulkan
<i>S. aureus</i>	-	+	tipe II	impetigo follicularis, furunculasis, abscesses
<i>S. epidermidis</i>	-	+	tipe II	infeksi luka
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	tipe II	impetigo contagiosa, toxic-shock syndrome, acute rheumatic fever, scarlet fever
<i>S. agalactiae</i>	-	+	tipe II	neonatal septicaemia, meningitis and pneumonia
<i>S. viridans</i>	-	+	tipe II	endocarditis lenta
<i>S. pneumoniae</i>	-	+	tipe II	pneumonia, bacteraemia, otitis media, meningitis, sinusitis, peritonitis dan arthritis
<i>Neisseria meningitis</i>	+	-	-	meningitis, waterhouse-friderichsen syndrome
<i>N. gonorrhoea</i>	+	-	-	gonorrhoea
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	+	-	tipe I	difteria
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	tipe II	listeriosis
<i>Actinomyces israeli</i>	+	-	tipe I	keratoactinomycosis
<i>Nocardia sp.</i>	+	-	tipe I	branchopneumonia
<i>Bacillus anthracis</i>	+	-	tipe II	anthrax
<i>Clostridium histalycum</i>	+	-	-	gas gangrene
<i>C. diffile</i>	+	-	-	colitis
<i>C. botulinum</i>	+	-	-	botulism
<i>C. tetani</i>	+	-	-	tetanus
<i>E. coli</i>	+	-	tipe I	enterocolitis, infeksi saluran kencing
<i>Salmonella typhi</i>	+	-	tipe I	tifus
<i>S. paratyphi</i>	+	-	tipe I	bacteraemia
<i>Shigella sonnei</i>	+	-	tipe I	tifus
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	-	-	enterocolitis, penyakit diare
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	+	-	-	gastroenteritis
<i>Y. pestis</i>	+	-	-	plague
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	-	-	pneumonia
<i>K. azaenae</i>	+	-	-	ozena, atrophic rhinitis
<i>K. rhinoscleromatis</i>	+	-	-	rhinoscleroma
<i>Citrobacter freundii</i>	+	-	tipe I	infeksi luka
<i>Serratia marcescens</i>	+	-	-	infeksi luka, sepsis
<i>Proteus sp.</i>	+	-	-	infeksi luka, sepsis
<i>Pseudomonas sp.</i>	+	-	-	infeksi luka, sepsis
<i>Brucella abortus</i>	+	-	-	morbus bang
<i>B. melitensis</i>	+	-	-	malta fever
<i>Francisella tularensis</i>	+	-	-	tularaemia
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	-	-	pneumonia, meningitis
<i>H. ducreyi</i>	+	-	-	ulcus molle
<i>Pasteurella sp.</i>	+	-	-	infeksi luka, sepsis
<i>Bordetella pertussis</i>	+	-	-	pertusis
<i>Vibrio cholerae</i>	+	-	tipe I	kolera
<i>Helicobacter pylori</i>	+	-	-	gastritis type B
<i>Campylobacter jejuni</i>	+	-	-	enterocolitis
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-	+	tipe II	erythema chronicum migrans, lyme disease

Tabel. 2 Sambungan

mikroba	DXP	MEV	IPP isomerase	penyakit yang ditimbulkan
<i>Treponema pallidum</i>	+	-	-	sifilis
<i>T. vincenti</i>	+	-	-	necrotizing gingivitis
<i>Leptospira icterohaemorrhagica</i>	+	-	-	marbus weil
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	+	-	tipe I	tuberculosis
<i>M. bovis</i>	+	-	tipe I	tuberculosis
<i>M. avium-intracellulare</i>	+	-	tipe I	tuberculosis, cervical adenitis
<i>M. kansasii</i>	+	-	tipe I	pulmonary tuberculosis
<i>M. leprae</i>	+	-	tipe II	leprosy
<i>Rickettsia prowazeki</i>	-	+	tipe II	tifus
<i>R. rickettsii</i>	-	+	tipe I	rocky mountain spotted fever
<i>C. burnetti</i>	-	+	-	Q fever
<i>Chlamydia psittaci</i>	+	-	-	psitacosis
<i>C. trachomatis</i>	+	-	-	chlamydia
<i>C. pneumoniae</i>	+	-	-	pneumonia
<i>C. lymphogranulomatosis</i>	+	-	-	lymphogranulomatosis
<i>Mycoplasma penetrans</i>	+	-	-	infeksi urogenital
<i>Plasmodium falciparum</i>	+	-	-	malaria
Manusia dan hewan	-	+	tipe I	
Tumbuhan	+	+	tipe I	

enzim IPP isomerase tipe I.

PUSTAKA

- Adam P, Hecht S, Eisenreich W, Kaiser J, Grawert T, Arigoni D, Bacher A and Rohdich F. 2002. Biosynthesis of Terpenes: Studies on 1-Hydroxy-2-methyl-2-methyl-2-(E)-butenyl 4-diphosphate Reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99,12108-12113.
- Altincicek B, Duin EC, Reichenberg A, Hedderich R, Kollas AK, Hintz M, Wagner S, Weisner J, Beck E and Jooma H. 2002. LytB Protein Catalyzes the Terminal Step of the 2C-methyl-D-erythritol-4-phosphate Pathway of Isoprenoid Biosynthesis. *FEBS Lett*, 532,437-440.
- Burke CC, Wildung MR and Croteau R. 1999. Geranyl Diphosphate Synthase: Cloning, Expression, and Characterization of this Prenyltransferase as a Heterodimer. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96: 13063-13067.
- Choi D, Ward BL and Bostock RM. 1992. Differential Induction and Suppression of Potato 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase genes in Response to *Phytophthora infestans* and to Its Elicitor Arachidonic Acid. *Plant Cell*, 4,1333-1334.
- Croteau R, Kutchan TM and Lewis NG 2000. *Natural Products (Secondary Metabolites)*, in Biochemistry & Molecular Biology of Plants, B Buchanan, W Gruissem, R Jones, Eds., American Society of Plant Physiologists, h. 1250-1318.
- Dewick PM. 1997. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons, New York.
- Dewick PM. 2002. The Biosynthesis of C5-C25 Terpenoid Compounds. *Nat. Prod. Rep.*, 19,181-222.

- Dudareva N, Anderson S, Orlova I, Gatto N, Reichelt M, Rhodes D, Boland W and Gershenzon J. 2005.** The Nonmevalonate Pathway Supports Both Monoterpene and Sesquiterpene Formation in Snapdragon Flowers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**: 935-938.
- Eisenreich W, Rohdich F and Bacher A. 2001.** Deoxyxylulose Phosphate Pathway to Terpenoids. *TRENDS in Plant Science*, **6**, 78-84.
- Fellermeier M, Raschke M, Sagner S, Wungsintaweeikul J, Schuhr CA, Hectat S, Kis K, Radykewicz T, Adam P, Rohdich F, Eisenreich W, Bacher A, Arigoni D and Zcnk MH. 2001.** Studies on the Nonmevalonate Pathway of Terpene Biosynthesis: The Role of 2C-Methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate in Plants. *Eur. J. Biochem.*, **268**, 6302-6310.
- Gabrielsen M, Rohdich F, Eiseureich W, Grawert T, Hecht S, Bacher A and Hunter WN. 2004.** Biosynthesis of Isoprenoids: A Bifunctional IspDF Enzyme from *Campylobacter jejuni*. *Eur. J. Biochem.*, **271**, 3028-3035.
- Goldstein JL and Brown MS. 1990.** Regulation of the Mevalonate Pathway. *Nature*, **343**, 425-430.
- Herz S, Wungsintaweeikul J, Schuhr CA, Hecht S, Luttgen H, Sagner S, Fellermeier M, Eisenreich W, Zenk MH, Bacher A and Rohdich F. 2000.** Biosynthesis of Terpenoids: YgbB Protein Converts 4-Diphosphocytidyl 2,4-cyclodiphosphate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 2486-2490.
- Jooma H, Wiesner J, Sanderbrand S, Altinicek B, Weidemeyer C, Hintz M, Turbachova I, Eberl M, Zeidler J, Lichrenthaler HK, Soldati D and Beck E. 1999.** Inhibitors of the Nonmevalonate Pathway of Isoprenoid Biosynthesis as Antimalarial Drugs. *Science*, **285**, 1573-1576.
- Kuzuyama T. 2002.** Mevalonate and Nonmevalonate Pathways for the Biosynthesis of Isoprene Units. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **66**, 1619-1627.
- Kuzuyama T and Seto H. 2003.** Diversity of the Biosynthesis of the Isoprene Units. *Nat. Prod. Rep.*, **20**, 171-183.
- Kuzuyama T, Takagi M, Kaneda K, Dairi T and Seto H. 2000.** Formation of 4-(Cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-erythritol from 2-C-Methyl-erythritol 4-phosphatase cytidyltransferase, a New Enzyme in the Nonmevalonate Pathway. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 703-706.
- Kuzuyama T, Takagi M, Kaneda K, Dairi T and Seto H. 2000.** Studies on Nonmevalonate Pathway: Conversion of 4-(cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-erythritol to Its 2-Phospho Derivate by 4-(Cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-erythritolkinase. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2925-2928.
- Kuzuyama T, Takashi S, Watanabe H and Seto H. 1998.** Direct Formation of 2-C-Methyl-D-erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate by 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate Reductoisomerase. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4509-4513.
- Lange BM, Rujan T, Martin W and Croteau R. 2000.** Isoprenoid Biosynthesis: The Evolution of Two Ancient and Distinct Pathways across genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **97**: 13172-13177.
- Lange BM, Wildung MR, McCaskill D and Croteau R. 1998.** A Family of Transketolases that Directs Isoprenoid Biosynthesis via a Mevalonate-Independent Pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 2100-2104.
- Lange BM, Wildung MR, Stauber EJ, Sanehes C, Pouchnik D and Croteau R. 2000.** Probing Essential Oil Biosynthesis and Secretion by Functional Evaluation of Expressed Sequence Tags from Mint Glandular Trichomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 2934-2939.
- Lell B, Ruangweerayut R, Weisner J, Missinou MA, Schindler A, Baranek T, Hintz M, Hutchinson D, Jooma H and Kremsner PG. 2003.** Fosmidomycin, a Novel Chemotherapeutic Agent for Malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 735-738.
- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C A, Krieger M, Scott MP, Zipurski SL and Darnell J. 2004.** *Molecular Cell Biology*, 5th. WH Freeman and Co. New York.
- Lois LM, Campos N, Putra SR, Danielsen K, Rohmer M and Boronat A. 1998.** Cloning and Characterization of Gene from *Escherichia coli* Encoding a Transketolase-like Enzyme that Catalyzes the Synthesis of D-1-Deoxyxylulose 5-phosphate, a

- Common Precursor for Isoprenoid, Thiamine and Pyridoxol Biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95,2105-2110.
- Luttgen H, Rohdich F, Wungsintaweeikul J, Hecht S, Schuhr CA, Fellemeier M, Sagner S, Zenk MH, Bacher A and Eisenreich W. 2000.** Biosynthesis of Terpenoids: YchB Protein of *Escherichia coli* Phosphorylates the 2-Hydroxy group of 4-Diphosphocytidyl-2C-methyl-D-erythritol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97,1061-1067.
- Missinou MA, Borrmann S, Schinler A, Issifou S, Adegnika AA, Matsiegui PB, Binder R, Lell B, Wiesner J, Baranek T, Jooma H and Kremser PG 2002.** Fosmidomycin for Malaria. *Lancet*, 360, 1941-1942.
- Newman JD and Chappell J. 1999.** Isoprenoid Biosynthesis in Plants: Carbon Partitioning Within the Cytoplasmic Pathway. *Critical Rev. Biochem. Mol.Biol.*, 34,95-106.
- Okada K, Kawaide H, Kuzuyama T, seto H, Curtis IS and Kamiya Y. 2004.** Antisense and Chemical Suppression of the Nonmevalonate Pathway Affects ent-Kaurene Biosynthesis in *Arabidopsis*. *Planta*, 215, 339-344.
- Otrovski D, Diomina G, Lysak E, Matveeva E, Oqrel O and Trutko S. 1998.** Effect of Oxidative Stress on the Biosynthesis of 2C-methyl-D-erythritol 2,4-cyclopyrophosphate and Isoprenoids by Several Bacterial Strains. *Arch. Microbiol.*, 171,69-72.
- Rohdich F, Bacher A and Eisenreich W. 2005.** Isoprenoid biosynthesis pathways as anti-infective drug targets. *BiochemicalSoc. Trans.*, 33, 787-791.
- Rohdich F, Eisenreich W, Wungsintaweeikul J, Hecht S, Schuhr CA, Zenk MH, and Bacher A. 2001.** Biosynthesis of terpenoids. 2C-Methyl-D-erythritol 2,4-cyclodiphosphate Synthase (IspF) from *Plasmodiumfalciparum*. *Eur. J. Biochem.*, 268, 3190-3197.
- Rohdich F, Hecht S, Garner K, Adam P, Krieger C, Amslinger S, Arigoni D, Bacher A and Eisenreich W. 2002.** Studies on the Nonmevalonate Terpene Biosynthetic Pathway: Metabolic Role of IspH (LytB) Protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99,1158-1163.
- Rohdich F, Wungsintaweeikul J, Fellemeier M, Sagner S, Herz S, Kis K, Eisenreich W, Bacher A and Zenk MH. 1999.** Cytidine 5'-triphosphate-dependent Biosynthesis of Isoprenoids: YgbP Protein of *Escherichia coli* Catalyzes the Formation of 4-diphosphocytidyl-2C-methylerythritol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96,11758-11763.
- Rohmer M, Knani M, Simonin P, Sutter B and Sahm H. 1993.** Isoprenoid Biosynthesis in Bacteria: A Novel Pathway for the Early Steps Leading to Isopentenyl Diphosphate. *Biochem J.*, 295, 517
- Rohmer M. 1999.** The Discovery of a Mevalonate-independent Pathway for Isoprenoid Biosynthesis in Bacterial, Algae and Higher Plants, *Nat. Prod. Rep.*, 16: 565-574.
- Schnee C, Koller TG, Gershenzon J and Degenhardt J. 2002.** The Maize Gene terpene synthase 1 Encodes a Sesquiterpene Synthase Catalyzing the Formation of (E)-[3-Farnesene, (E)-Nerolidol, and (E,E)-Farnesol after Herbivore Damage. *Plant Physiol.*, 130, 2049-2060.
- Schwikkard S and van-Heerden FR. 2002.** Antimalarial Activity of Plant Metabolites. *Nat. Prod. Rep.*, 19, 675-692.
- Sprenger GA, Schorken U, Wiegert T, Grolle S, Graaf AA, Taylar SV, Begley TP, Bringer-Meyer S and Sahm H. 1997.** Identification of a Thiamine-Dependent Synthase in *Escherichia coli* Required for the Formation of the 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphate Precursor to Isoprenoids, Thiamine and Pyridoxol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 12857-12862.
- Takagi M, Kuzuyama T, Kaneda K, Dairi T and Seto H. 2000.** Studies on Nonmevalonate Pathway: Formation of 2-C-methyl-D-erythritol 2,4-Cyclodiphosphate from 2-Phospho-4-(cytidine 5'-diphospho)-2-C-methyl-D-erythritol. *Tetrahedron Lett.*, 41,3395-3398.
- Takahashi S, Kuzuyama T, Watanabe H and Seto H. 1998.** A 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase Catalyzing the Formation of 2C-methyl-D-erythritol 4-phosphate in an Alternative Nonmevalonate Pathway for Terpeneoid Biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95,9879-9884.
- Wungsintaweeikul J, Herz S, Hecht S, Eisenreich W,**

- Feicht R, Rohdich F, Bacher A and Zenk MH. 2001.** Phosphorylation of 1-Deoxy-D-xululose by D-Xylulokinase of *Escherichia coli*, *Eur. J. Biochem.*, 268, 310-316.
- Wolff M, Seemann M, Grosdemange-Billiard C, Tritscta D, Campos N, Rodriguez-Concepcion M, Boronat A and Rohmer M. 2002.** Isoprenoid Biosynthesis via the Methylerythritol Phosphate Pathway. (E)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl diphosphate: Chemical Synthesis and Formation from Methylerythritol Cyclodiphosphate by a Cell-free system from *Escherichia coli*. *Tetrahedron Lett.* 43,2SSS-2SS9.
- Zhou D and White RH. 1991.** Early Steps of Isoprenoid Biosynthesis in *Escherichia coli*. *Biochem. J.*, 273, 627-634.