

Kajian Sel dan Molekuler (Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia)

Salah satu cabang ilmu yang terus mengalami perkembangan adalah Biologi Sel dan Biologi Molekuler. Biologi sel adalah ilmu yang mempelajari sel, antara lain komposisi dan cara kerja sel yang merupakan dasar bagi semua bidang ilmu biologi. Sel adalah unit terkecil dari kehidupan yang memiliki bentuk dan ukuran yang berbeda-beda tergantung tempat dan fungsi dari jaringan yang disusunnya. Biologi sel banyak mengupas tentang struktur dan fungsi sel, yang terdiri atas sitoplasma dan organel-organel. Nukleus adalah organel yang paling besar di dalam sitoplasma dan memiliki fungsi utama mengendalikan semua aktivitas sel tubuh manusia, selain mengatur pewarisan karakter dari orang tua kepada anaknya melalui DNA. Mitokondria adalah organel yang memiliki struktur yang khas dan memiliki membran sendiri yang berfungsi sebagai tempat respirasi sel dan menghasilkan energi ATP. Lisosom adalah organel yang berfungsi memfagositosis mikroorganisme dan substansi lain yang masuk ke dalam sel dan menyebabkan kerusakan sel. Dan masih banyak lagi organel di dalam sitoplasma yang memiliki struktur dan fungsi tertentu, seperti retikulum endoplasma kasar, retikulum endoplasma halus, apparatus atau badan Golgi, peroksisom, ribosom dan lain-lain.

Biologi Molekuler adalah ilmu yang mempelajari kehidupan hingga tingkat molekuler, termasuk interaksi antara perbedaan jenis DNA, RNA, protein dan biosintesisnya. Cakupan ilmu biologi molekuler adalah biologi sel, biokimia dan genetika. Di dalam biologi molekuler salah satu proses yang paling penting untuk dipelajari adalah dogma sentral, yaitu proses penerjemahan protein menjadi karakter atau sifat melalui tahapan proses replikasi, transkripsi dan translasi. Terganggunya fungsi dan struktur sel maupun DNA dapat menyebabkan terjadinya kelainan atau penyakit pada manusia. Salah satu penyebab terjadinya kerusakan sel adalah mutasi. Aktivitas atau mekanisme yang terjadi pada tingkat molekuler sangat penting untuk dipelajari sehingga dapat menunjukkan gen-gen yang mempengaruhi suatu penyakit genetic, identifikasi gen, identifikasi DNA, identifikasi DNA forensik, terapi gen dalam mengobati serta mencegah penyakit yang muncul, khususnya pada manusia. Beberapa contoh penyakit yang disebabkan oleh mutasi dan menyebabkan kerusakan DNA adalah berbagai jenis kanker, sindrom yang tidak selamanya diwariskan dari orang tua kepada anaknya.

TENTANG PENULIS



Dr. Dra. Rina Priastini Susilowati, MKes adalah anak kedua dari tiga bersaudara yang menyelesaikan S1 nya di jurusan Biologi pada tahun 1992, serta menyelesaikan S2 serta S3 di bidang Biologi Kedokteran pada tahun 1998 dan 2016 di Universitas Airlangga Surabaya. Mulai bekerja sebagai dosen Biologi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana Jakarta sejak tahun 1998 hingga saat ini. Berdasarkan keilmuan yang diajarkan saat ini yaitu Biologi Sel, Biologi Molekuler dan Genetika maka telah banyak melakukan penelitian dengan topik tersebut dan selanjutnya lebih menekuni manfaat tanaman herbal Indonesia. Selama 10 terakhir banyak melakukan penelitian manfaat tanaman herbal Indonesia sebagai salah satu bahan insektisida dan larvasida yang efektif membunuh nyamuk *Aedes aegypti* dengan nama produk obat nyamuk MORIZENA. Beberapa publikasi naskah ilmiahnya telah dimuat beberapa jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional yang bereputasi. Serta menjadi pembicara di acara Seminar atau Kongres Biologi dan Biomedikal di tingkat nasional maupun internasional.

Kajian Sel dan Molekuler
(Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia)

Dr. Dra. Rina Priastini Susilowati, MKes



Dr. Dra. Rina Priastini Susilowati, MKes

Kajian Sel dan Molekuler

(Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia)



Kajian Sel dan Molekuler

(Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia)

Dr. Dra. Rina Priastini Susilowati, M.Kes



pena persada

PENERBIT CV. PENA PERSADA

Kajian Sel dan Molekuler

(Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia)

Penulis

Dr. Dra. Rina Priastini Susilowati, M.Kes

ISBN : 978-979-3025-78-0

Desain Sampul

Retnani Nur Brilliant

Penata Letak

Aan Saeful Islam

Penerbit CV. Pena Persada

Redaksi :

Jl. Gerilya No.292 Purwokerto Selatan, Kab. Banyumas

Jawa Tengah

Email : penerbit.penapersada@gmail.com

Website : www.penapersada.com

Phone : 0857-2604-2979

Anggota IKAPI

All right reserved

Cetakan Pertama : 2019

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan cara apapun
tanpa ijin dari penerbit.

Sekapur Sirih

Dalam peningkatan mutu Kurikulum Baru Fakultas Kedokteran yaitu Kurikulum Berbasis Kompetensi (KBK) FK 2006, yang merupakan tindak lanjut SK Dirjen Dikti No. 1348/DT/2004, Paradigma Baru Pendidikan Dokter dan Buku Panduan Dirjen Dikti Depdiknas RI, Februari 2005 mengenai Kurikulum Berbasis Kompetensi (KBK). Fakultas Kedokteran mengembangkan KBK dengan melengkapi kuliah-kuliah pakar dengan modul-modul dari tiap blok yang telah disiapkan oleh para pemberi kuliah pakar agar mempermudah para mahasiswa untuk mencari bahan-bahan lebih luas melalui literatur, internet dan lain-lain, sebagai usaha mendalami materi setiap modul, disamping itu tiap bagian melengkapi buku ajar.

Dengan adanya buku teks bagian terkait modul tersebut maka akan memperlancar diskusi tutorial kelompok maupun pleno. Buku *Kajian Sel dan Molekuler* ini terutama mencakup hubungannya dengan penyakit yang dapat ditimbulkan pada manusia. Buku ini disusun untuk menambah wawasan pembaca pentingnya mengetahui struktur dan fungsi sel dalam proses metabolisme organisme, serta perkembangannya di tingkat molekuler. Dengan membaca buku ini diharapkan bahwa pembaca, khususnya mahasiswa kedokteran dan setarafnya dapat memperlancar proses tutorial dalam PBL /Problem Based Learning dan Training Skill, serta masyarakat umum yang ingin mengetahui lebih lanjut tentang hubungan antara sel, protein dan penyakit pada manusia. Diharapkan dengan terbitnya *Buku Kajian Sel dan Molekuler: Hubungannya Dengan Penyakit Pada Manusia* juga dapat membantu para tutor membimbing diskusi kelompok, training skill dan melakukan evaluasi terhadap proses pembelajaran dengan modul-modul terkait dengan Biologi Kedokteran.

Tentunya *Buku Kajian Sel dan Molekuler* ini masih jauh dari sempurna. Saran dan kritikan pembaca sangat diharapkan untuk dapat memperbaiki dan menyempurnakan buku ini.

Semoga *Buku Kajian Sel dan Molekuler* ini dapat bermanfaat dan membantu meningkatkan prestasi pembaca serta menambah wawasan perkembangan ilmu Biologi yang terus mengalami perbaikan dan penemuan baru. Kiranya Tuhan memberkati usaha-usaha kita dalam memajukan pengetahuan akan Biologi Sel dan Molekuler, serta aplikasinya dalam kehidupan kita sehari-hari.

Jakarta, November 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Bab 1 Asal Usul Kehidupan	1
1.1 Definisi	2
1.2 Evolusi Kimia dan Biologi	4
1.3 Bentuk Kehidupan Pertama Di Bumi	6
1.4 Konsep Abiogenesis dan Biogenesis	8
Studi Kasus 1.1: Radikal Bebas Penyebab Penuaan	14
Ringkasan	16
Latihan Soal	17
Referensi	18
Bab 2 Asal Usul Sel dan Perkembangan Molekuler	20
2.1 Ilmu Biologi dan Perkembangannya	21
2.2 Asal Usul Sel (Evolusi Sel)	26
2.3 Komponen Kimia Sel	31
2.4 Perkembangan Mikroskop	38
2.5 Sejarah Sitologi	44
2.6 Biologi Molekuler dan Manfaatnya	49
Studi Kasus 2.1: Prospek Terapi Penggantian Sel	51
Studi Kasus 2.2: Pelipatan Protein Yang Salah Dapat Menyebabkan Kematian	54
Ringkasan	56
Latihan Soal	57
Referensi	58
Bab 3 Sel : Struktur dan Fungsi	61
3.1 Penemuan Sel	62
3.2 Struktur Umum Sel	63
3.3 Dua Kelompok Sel	67
3.4 Organel Sel	70
Studi Kasus 3.1: Mempelajari Asal Usul Terbentuknya Mitokondria	82

Studi Kasus 3.2: Penyakit Penyimpanan Lisosomal	84
Ringkasan	87
Latihan Soal	87
Referensi	88
Bab 4 Nukleus dan Kromosom	92
4.1 Nukleus (Inti Sel)	94
4.2 Pembelahan Sel	98
4.3 Kromosom	100
4.4 DNA dan RNA Dalam Sistem Penyampaian Informasi	103
Studi Kasus 4.1: Telomer, Aging, Karsinogenesis	108
Ringkasan	111
Latihan Soal	112
Referensi	113
Bab 5 Membran Sel dan Transportasi Sel	117
5.1 Membran Sel/Membran Plasma	119
5.2 Komposisi Kimia Membran Sel	121
5.3 Transportasi Seluler	125
Studi Kasus 5.1: Kerusakan Pada Saluran Ion Dan Transporter Sebagai Penyebab Penyakit Keturunan	137
Studi Kasus 5.2: Tekanan Osmotik dan Proses Cuci Darah (Dialisis)	139
Studi Kasus 5.3: Kerusakan Pada Saluran Ion dan Transporter Sebagai Penyebab Penyakit Keturunan (Hereditas)	141
Ringkasan	143
Latihan Soal	144
Referensi	145
Bab 6 Enzim dan Metabolisme Sel	147
6.1 Enzim	148
6.2 Metabolisme Sel	152
6.3 Respirasi Seluler	155
Studi Kasus 6.1: Rantai Transport Elektron dan Karsinogenesis	166

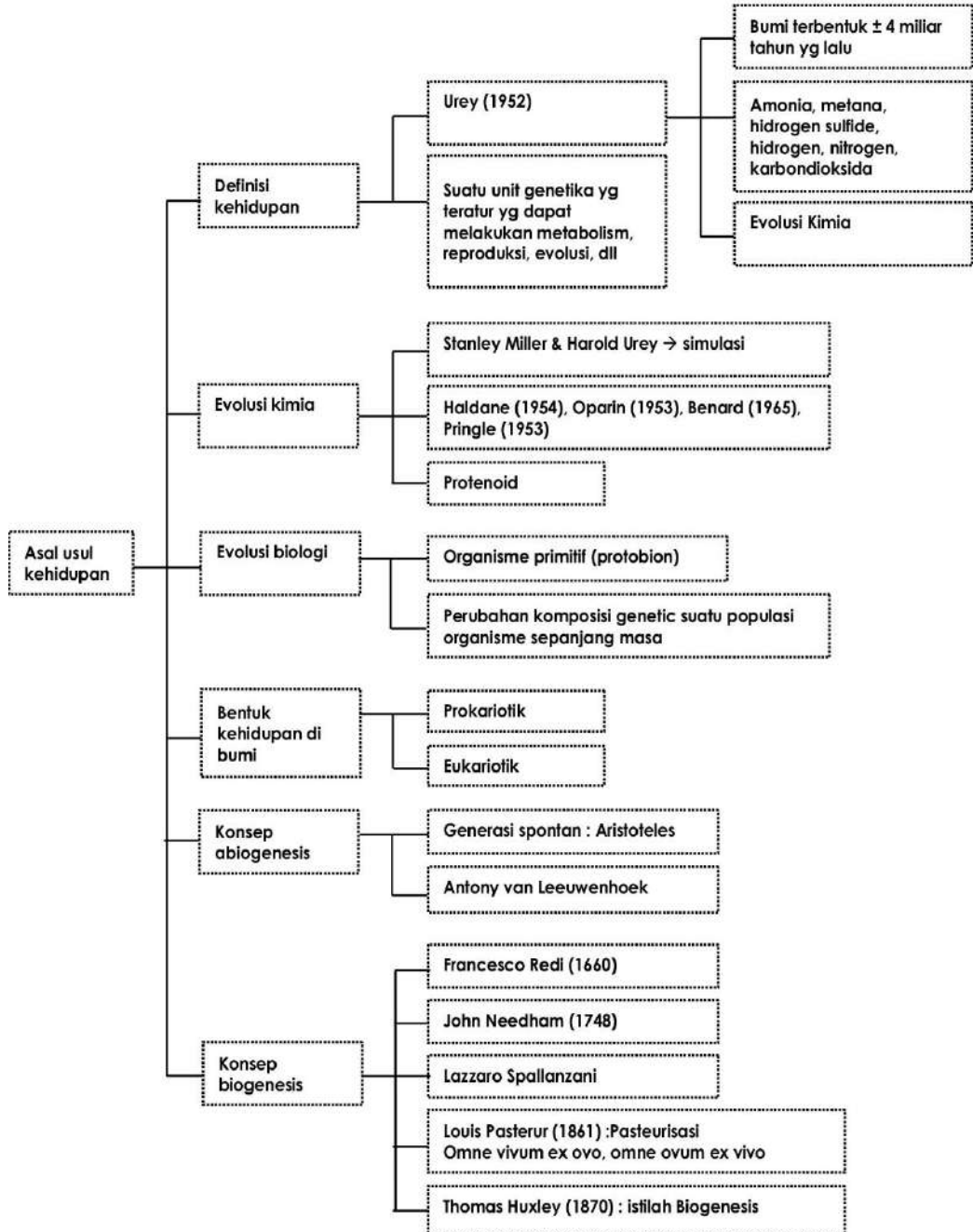
Ringkasan	168
Latihan Soal	169
Referensi	169
Bab 7 Pensinyalan Sel dan Komunikasi Antara Sel	172
7.1 Bahan Dasar Sistem Pensinyalan Sel	173
7.2 Bentuk Komunikasi Sel	176
7.3 Tahapan Proses Pensinyalan Sel	177
7.4 Macam Reseptor Sinyal	179
7.5 Transduksi Sinyal	181
7.6 Respon Seluler terhadap Sinyal	182
Studi Kasus 7.1: Kelainan Yang Berhubungan Dengan Reseptor Protein G (Retinitis Pigmentosa)	184
Ringkasan	187
Latihan Soal	188
Referensi	189
Bab 8 Siklus Sel dan Pembelahan Sel	191
8.1 Siklus Sel	193
8.2 Pembelahan Sel	196
8.3 Kariokinesis dan Sitokinesis	197
8.4 Mitosis	198
8.5 Meiosis	201
Studi Kasus 8.1: Kerusakan DNA Karena Kegagalan Mitosis Dan Sitokinesis	205
Ringkasan	209
Latihan Soal	209
Referensi	210
Bab 9 Biologi Molekuler dan Teknik Dasar Pemeriksaan	212
9.1 Struktur Bahan Genetik	213
9.2 Replikasi DNA	220
9.3 Aliran Informasi Genetik : DNA - RNA - Protein	221
9.4. Teknik Dasar Pemeriksaan Biologi Molekuler	230

Studi Kasus 9.1: Virus Bermutasi Dapat Mengganggu Kesehatan Manusia	241
Studi Kasus 9.2: Ekspresi Molekuler dan Fenilketonuria	243
Studi Kasus 9.3: Gen, Struktur Protein dan Anemia Sel Sabit	245
Ringkasan	246
Latihan Soal	247
Referensi	248
Bab 10 Genetika Mendel dan Perkembangannya pada Manusia	253
10.1 Sejarah Informasi dan Pewarisan	254
10.2 Genetika Klasik	259
10.3 Genetika Molekuler	262
10.4 Hukum Mendel	266
10.5 Pewarisan Gen Tunggal	277
10.6 Aplikasi Genetika pada Manusia	280
Studi Kasus 10.1 : Terapi Gen pada Diabetes	282
Ringkasan	286
Latihan Soal	287
Referensi	288
Bab 11 Kelainan Pewarisan dan Perubahan Materi Genetik	291
11.1 Pandangan Baru Genetika Mendelian	293
11.2 Interaksi Gen	298
11.3 Gen Letal	307
11.4 Linkage dan Sex Linkage	314
11.5 Pewarisan Autosom	323
11.6 Terangkai Alel Ganda (Multiple Alel)	326
Studi Kasus 11.1 Huntington Disease	331
Studi Kasus 11.2 Achondroplasia	332
Studi Kasus 11.3 Penyakit Vitamin D Resistant Ticketsia	334
Studi Kasus 11.4 Polidaktili	335
Studi Kasus 11.5 Bisu Tuli	336
Studi Kasus 11.6 Duchene Muscular Dystrophy (DMD)	337

Studi Kasus 11.7 Hemofilia	340
Ringkasan	341
Latihan Soal	343
Referensi	345

Bab 1

Asal Usul Kehidupan



Asal usul kehidupan menjadi pertanyaan bagi ilmuwan dan masyarakat umum hingga saat ini, meskipun selama ratusan tahun ilmuwan telah mengetahui bahwa makhluk hidup yang ada di bumi beraneka ragam tanpa mengetahui dengan pasti bagaimana awal terjadinya kehidupan di bumi ini. Dalam keanekaragaman yang muncul tersebut ilmuwan menemukan bahwa pada beberapa makhluk hidup ditemukan juga beberapa kesamaan di samping adanya beberapa perbedaan. Hal inilah yang menyebabkan munculnya berbagai pertanyaan dengan maksud yang sama yaitu bagaimana kehidupan berasal atau berawal? Untuk menjawab pertanyaan tersebut banyak ilmuwan yang mengemukakan berbagai teori disertai bukti-bukti yang mendukung teori tersebut. Meskipun demikian pertanyaan yang muncul tersebut belum dapat sepenuhnya dapat dijelaskan oleh teori-teori yang telah dikemukakan oleh para ahli, oleh karena ternyata teori-teori tersebut sulit dibuktikan.

1.1 Definisi Kehidupan

Dalam kehidupan yang ada di bumi, bahasan yang pertama muncul adalah segala sesuatu yang ada di alam semesta. Salah satunya yang mulai banyak diperbincangkan adalah bintang. Bintang adalah sumber energi yang universal, diciptakan dalam reaksi inti, dan sebagai energi foton. Meskipun energi inti terdapat pada jumlah yang tidak sesuai yang digunakan untuk terjadinya reaksi kimia, bumi di awal pembentukan ternyata memiliki banyak bahan kimia yang termasuk golongan radioisotop seperti uranium, torium, dan kalium, yang tercipta pada ledakan supernova yang telah terjadi seperti yang dijelaskan pada **teori ledakan big bang**. Berdasarkan terjadinya teori ledakan big bang maka para ilmuwan meyakini

adanya kemungkinan memunculkan beberapa reaksi kimia yang bersifat radiasi yang berperan penting dalam perkembangan asal usul kehidupan. Bahan kimia yang termasuk radioisotop di bumi tidak berada dalam keadaan kesetimbangan termodinamika sehingga dapat berkontribusi pada terciptanya ketidakseimbangan di lingkungan, artinya adalah kejadian ini merupakan keadaan kunci bagi penciptaan kehidupan kembali. Terjadinya proses pembusukan inti bumi dapat mendorong kejadian tektonik dan vulkanik di bumi, serta secara protektif pada benda-benda yang terdapat di sekitar tata surya atau diluarnya, dan bahkan kemungkinan dapat memberikan energi untuk menciptakan dan mempertahankan kehidupan, terlepas dari ada atau tidak adanya bintang sebagai sumber energi, seperti yang telah disebutkan sebelumnya.

Energi foton yang berasal dari matahari, dan dari semua bintang meskipun dipancarkan dalam rentang spektrum yang luas, termasuk salah satu sumber yang berguna dalam proses atransformasi atau perubahan bahan-bahan kimia yang ada di bumi. Untuk menahan agar energi ini tetap ada di bumi maka dibutuhkan suatu sistem pengumpulan dan tautan ke proses konversi energi itu sendiri. Sistem fotosintesis yang terjadi di bumi merupakan salah satu proses kehidupan yang sebagian besar berasal dari sistem penyediaan pangan untuk sejumlah makhluk hidup yang mengisi bumi. Selain energi yang telah ada di bumi bersumber dari tata surya, energi juga diproduksi dalam proses pernafasan. Energi yang telah dikumpulkan atau diproduksi, hampir selalu dalam bentuk ATP (adenosin trifosfat), dimana penggunaannya dapat dimungkinkan secara termodinamik, yang akan dijelaskan pada bab berikutnya.

Berdasarkan pemaparan asal usul energi di bumi, maka dapat dinyatakan bahwa terdapat dua sumber energi utama untuk menciptakan dan mempertahankan kehidupan, dimana

proses awal pembentukannya melalui foton, kemudian diikuti oleh sumber energi yang berasal dari makanan melalui kehidupan itu sendiri seperti terjadinya proses fotosintesis.

Asal usul kehidupan juga dapat ditelusuri dari energi yang terdapat di kedalaman lautan, dimana di kedalaman lautan juga dijumpai makhluk hidup primitif (dalam kegelapan total) yang memiliki sumber energi yang bersifat organik dan anorganik. Salah satu makhluk hidup primitif yang dijumpai di kedalaman lautan adalah bakteri, yang menyukai lingkungan gelap serta mampu mengekstraksi atau mengubah energi dari batu. Selain itu, bakteri mampu mengubah materi anorganik dan bukan materi yang bersifat organik. Teori inilah yang pada saat itu dapat diterima oleh akal sehat para ahli, dan menyatakan bahwa situasi ini yang paling umum dan yang dapat menjelaskan tentang terbentuknya kehidupan di tata surya. Seiring dengan perkembangan tahun dan teknologi, para ahli menyatakan bahwa eksplorasi tata surya di masa depan akan menguji konsep-konsep ini di tempat yang jauh dari bumi (planet lain).

Para ahli mulai menguraikan bagaimana asal usul kehidupan terjadi di bumi berdasarkan teori Big Bang. Teori tersebut menjabarkan bahwa meteorit-meteorit yang jatuh ke bumi, seperti halnya mikrometeorit, dan partikel debu antar planet, serta dampak dengan asteroid dan komet, merupakan sumber bahan kimia dasar yang ada di bumi. Bahan-bahan kimia tersebut dan bahan prebiotik lainnya dengan adanya perubahan cuaca di bumi seperti petir, hujan, kemarau panjang akan mengubah bahan-bahan kimia tersebut menjadi senyawa yang lebih maju disebut asam amino dan asam nukleat, yang dikatakan oleh para ahli merupakan salah satu bahan kimia penyusun kehidupan awal di bumi.

Isi bumilah yang merupakan pabrik-pabrik kimia yang dapat menyebabkan

terjadinya reaksi-reaksi kimia hingga dapat menciptakan molekul-molekul tertentu yang tidak dapat dihancurkan, terutama dalam bentuk foton. Foton adalah suatu partikel yang bermuatan yang dapat menginduksi secara murni fase gas atau dalam reaksi simbiotik gas-gas yang ada di permukaan bumi. Oleh karena itu, di bumi akan terjadi proses kimia sintesis lebih lanjut dari molekul-molekul organik yang ada dengan bantuan ventilasi hidrotermal menjadi bahan-bahan kimia yang dapat memunculkan kehidupan.

Air adalah molekul kunci dalam menopang kehidupan di bumi. Air ada dimana-mana di alam semesta, tetapi pertanyaan yang muncul adalah darimana asal air tersebut? Karena telah dijelaskan oleh para ahli sebelumnya, bahwa isi bumi di awal adalah gas-gas yang bersifat racun. Awalnya air terbentuk melalui reaksi kimia sebagai H_2O^+ , yang bukan merupakan air yang murni yang kemudian akan bereaksi dengan H_2 yang ada di alam sehingga membentuk ion H_3O^+ yang kemudian menciptakan H_2O netral dengan rekombinasi disosiatif dengan bantuan adanya electron-elektron bebas.

Air memiliki beberapa sifat unik yang membantunya mempertahankan kehidupan. Air selain berfungsi sebagai pelarut, juga dapat menimbulkan efek manipulatif pada struktur dan reaktivitas saat berinteraksi dengan zat kimia lainnya yang terlarut. Selain itu, air memainkan peranan penting dalam pelipatan protein untuk menentukan jalur dalam ruang konformasi yang mengarah pada pembentukan konfigurasi protein yang stabil.

Dari banyak teori mengenai asal usul kehidupan di bumi terdapat dua teori utama yang dapat diterima secara luas yaitu teori **evolusi kimia** dan teori **evolusi biologi**. Selain kedua teori tersebut, dijelaskan pula sejarah munculnya teori **abiogenesis** dan teori **biogenesis** yang merupakan awal pemikiran manusia mengenai asal usul kehidupan.

Asal usul kehidupan atau **biopoiesis** tidak dapat dijelaskan secara kasat mata, kecuali dapat dijabarkan melalui sejarah terbentuknya bumi yang dapat diterima oleh akal sehat manusia, seperti yang telah diuraikan oleh **Harold Urey** melalui percobaannya pada tahun 1952. Urey meyakini bahwa bumi terbentuk sekitar 4 miliar tahun yang lalu, yang berasal dari panas luar biasa yang dihasilkan bumi dan adanya atmosfer dengan gas-gas beracunnya diperkirakan akan membentuk air, amonia, metana, hidrogen sulfida, hidrogen, nitrogen dan karbondioksida. Gas-gas tersebut secara bertahap mengalami proses pendinginan sehingga sebagian dari gas-gas yang memiliki berat kecil seperti hidrogen, ammonia, dan metana akhirnya menghilang atau lenyap. Namun, ternyata penyelidikan lebih lanjut menyatakan bahwa gas-gas tersebut tidak hilang namun melalui proses evolusi kimia saling bergabung sehingga membentuk senyawa organik yang selanjutnya akan membentuk struktur kehidupan pertama dan sederhana di bumi. Berdasarkan hal tersebut maka kehidupan dapat didefinisikan sebagai suatu unit genetik yang teratur yang dapat melakukan metabolisme, reproduksi dan evolusi.

1.2

Evolusi Kimia & Evolusi Biologi

Evolusi kimia yang terjadi di bumi telah banyak diperdebatkan oleh ilmuwan diantaranya Haldane (1954), Oparin (1953), Bernard (1965), dan Pringle (1953). Awal bumi diperkirakan mengandung gas oksigen dalam jumlah yang sedikit dan karbon, kemudian mengalami reaksi kimia dengan logam inti bumi sehingga menjadi senyawa hidrogen oksida. **Radiasi sinar matahari diduga yang menyebabkan pemisahan air dan senyawa lain menjadi senyawa yang bersifat radikal**

bebas. Reaksi selanjutnya adalah hidrogen bebas menjadi hilang ke atmosfer sedangkan oksigen dan peroksida bebas di bumi berikatan dengan adanya kelembaban. **Haldane menyatakan bahwa produksi senyawa kompleks organik di bumi merupakan hasil kerja secara langsung dari radiasi sinar matahari.**

Pringle berpendapat lain dan menyatakan bahwa atmosfer bumi tidak dapat menangkap radiasi gelombang pendek sehingga hasilnya terbatas yaitu hanya menyediakan sejumlah kecil oksigen yang ada di air hujan. Adanya hujan yang merupakan salah satu sumber proses pendinginan akan memungkinkan terjadinya oksidasi hidrokarbon.

Banyak penelitian yang telah dilakukan oleh para ahli dan membuktikan bahwa senyawa organik yang ada di bumi terbentuk dari senyawa anorganik di atmosfer bumi yang terpapar oleh radiasi ultraviolet matahari. Pada proses ini reaksi oksidasi berjalan lambat yaitu pada suhu rendah, sehingga menghasilkan reaksi berantai secara spontan atau secara fitokimia. Reaksi berantai antara molekul senyawa organik yang larut dalam lautan primitif merupakan langkah awal terjadinya proses sintesis organik yang akan menghasilkan organisme primitif yang disebut **protenoid**. Protenoid selanjutnya akan berkembang menjadi organisme **protobion**.

Disamping itu, melalui proses ini asam amino dan prekursor sederhana lainnya membentuk polipeptida antara lain asam nukleat, glukosa dan lipid. Berdasarkan proses ini maka dapat dinyatakan bahwa **asal usul kehidupan merupakan suatu proses yang bertahap dan lambat serta terjadi dalam waktu yang lama.**

Pada tahun 1938, **Oparin** menyatakan bahwa **kehidupan di bumi ada dalam bentuk molekul-molekul di laut prebiotik melalui suatu proses seleksi alam**. Oparin menyatakan bahwa agregat molekul yang stabil berasal dari struktur agregat yang tidak stabil. Agregat yang

stabil terakumulasi atau terkumpul dalam lautan prebiotik yang selanjutnya akan membentuk partikel-partikel bersifat koloid. Partikel-partikel ini juga bersifat mikroskopik terdiri dari dua atau lebih koloid yang disebut **koaservat**. Koaservat-koaservat terkumpul dan memunculkan agregat-agregat yang lebih besar lagi. Sifat dari agregat yang stabil akan mengalami seleksi alam yang selanjutnya akan membentuk senyawa organik.

Ide-ide yang dimunculkan Oparin dapat diterima dengan baik di komunitas ilmiah. Pada tahun 1952, **Stanley Miller** dan **Harold Urey** merancang percobaan simulasi kondisi prebiologi bumi yang menghasilkan molekul kompleks. Alat-alat yang dibutuhkan terdiri dari paparan uap air, sengatan listrik sebesar 75000 volt, ammonia dan metana atmosfer yang mewakili suasana awal bumi. Percobaan berlangsung selama dua minggu. Produk akhir dianalisis kromatografi dan ditemukan bahwa senyawa organik yang terbentuk adalah asam amino dan karbohidrat yang berfungsi sebagai bahan metabolisme yang penting bagi organisme hingga saat ini. Percobaan Miller dan Urey membuktikan bahwa untuk menghasilkan molekul biologis aktif ada tiga faktor yang diperlukan yaitu sumber energi yang tinggi, kondisi yang sesuai (amonia adalah agen yang homolog dengan NADH atau sitokrom saat ini) dan media air yang sama dengan komposisi laut di awal bumi terbentuk.

Saat ini keanekaragaman kehidupan di bumi adalah hasil dari evolusi, baik itu evolusi kimia maupun evolusi biologi. Kehidupan di bumi dimulai setidaknya 4 miliar tahun yang lalu dan telah berkembang setiap tahunnya.

Beberapa ilmuwan melaporkan terbentuknya polimer ketika asam amino dipanasi atau terpapar oleh muatan listrik. **Sidney Fox** dan rekan-rekannya melakukan percobaan dengan memanaskan campuran 20 asam amino pada suhu 70°C di atas batu vulkanik selama beberapa jam kemudian didinginkan dengan memercikkan air di atas

batu vulkanik. Sisa atau residu yang masih ada di atas batu vulkanik diperiksa di bawah mikroskop dan dijumpai adanya jutaan bola yang memiliki struktur dan ukuran yang bervariasi. Bentuk bola yang terlihat menyerupai sel ragi (yeast). Fox memberi nama struktur bola tersebut sebagai **protenoid**.

Pada pemeriksaan kimia ternyata **protenoid** mengandung polipeptida yang pada saat dihidrolisis menghasilkan asam amino. Disamping itu protenoid juga mengandung beberapa komponen non asam amino yang terbentuk sebagai produk sampingan selama proses polimerisasi. Protenoid mampu melaksanakan berbagai reaksi enzimatik seperti oksidasi, dekarboksilasi, aminasi dan hidrolisis. Struktur protenoid dikelilingi oleh selaput membran ganda yang sifatnya seperti membran semipermeabel. Setelah ditemukan protenoid yang disusun oleh protein maka ilmuwan mulai mengamati asal usul terbentuknya DNA yang merupakan pusat pengatur kehidupan. **Evolusi biologi** adalah suatu perubahan komposisi genetik populasi organisme sepanjang waktu. Berdasarkan teori evolusi biologi tersebut para ahli menyatakan adanya perubahan struktur dan bentuk protenoid menjadi **protobion**. **Teori Charles Darwin** menyatakan **seleksi alam** terbagi dalam tiga pengamatan yang sederhana dan dapat disimpulkan bahwa "setiap sifat diwariskan atau diturunkan yang akan meningkatkan probabilitas makhluk hidup dapat bertahan hidup dan melakukan reproduksi yang pada akhirnya dapat diwariskan kepada keturunannya.

Asal usul kehidupan adalah salah satu topik yang paling menarik untuk diperdebatkan oleh manusia sejak jaman dahulu kala. Pengaturan struktur yang sangat baik terjadi sehingga makhluk hidup dapat muncul di permukaan bumi dan mampu menyesuaikan diri serta melestarikan dirinya sebagai suatu wujud kejadian alam yang luar

biasa. Pertanyaan yang muncul adalah bagaimana dan kapan kehidupan muncul pertama kali di bumi? Dapatkah digambarkan kejadian munculnya kehidupan di bumi sebagai suatu proses yang spontan? Untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut maka perlu dipelajari sejarah kimia awal bumi dan kondisi yang diperlukan untuk pembentukan senyawa organik yang merupakan awal yang baik untuk terjadinya evolusi biologi.

1.3

Bentuk Kehidupan Pertama di Bumi

Kehidupan muncul dari sesuatu yang tidak hidup sekitar 4 miliar tahun yang lalu berdasarkan evolusi kimia. Evolusi biologi dimulai sekitar 3,8 miliar tahun yang lalu ketika sistem interaksi molekul-molekul yang tertutup di dalam membran yang selanjutnya membentuk sel-sel.

Pada awalnya semua makhluk hidup di bumi adalah organisme bersel tunggal, setelah beberapa tahun dan melalui proses evolusi akan berubah menjadi organisme multiseluler yang menyebabkan munculnya keragaman kehidupan di bumi yang terus meningkat hari demi hari. Prokariotik primitif sering juga disebut prokariotik fotosintetik melepaskan sejumlah besar oksigen ke atmosfer bumi dan menyebabkan terjadinya metabolisme aerobik. Sel-sel eukariotik yang kompleks muncul berdasarkan gabungan sel-sel kecil yang bertahan hidup. Organisme multiseluler muncul ketika sel-sel uniseluler memiliki kemampuan untuk merubah dirinya sendiri dan bertahan bersama-sama serta berkomunikasi, selain mengalami pembelahan sel. Sel-sel organisme multiseluler mengalami modifikasi untuk melaksanakan berbagai macam fungsi yang terjadi di alam tubuhnya.

DNA (asam deoksiribonukleat) adalah struktur heliks ganda yang terdapat di dalam organisme multiseluler. Salinan duplikatnya memiliki informasi yang telah terkode melingkar di hampir semua sel dalam tubuh yaitu sekitar 100.000.000.000.000 (seratus triliun). Dalam DNA manusia memiliki 46 buah atau 23 pasang; dimana 23 buah diterima dari ayah dan 23 buah lainnya dari ibu. Setiap DNA berisi informasi eksklusif yang menentukan seperti apa penampilan kita, kepribadian kita, dan bagaimana sel tubuh kita berfungsi sepanjang hidup kita.

Jika di dalam satu sel, seluruh DNA tidak dilapisi (uncoiled) dan direntangkan maka kemungkinan panjangnya adalah enam kaki. Struktur detailnya tidak mungkin terlihat, bahkan untuk strukturnya yang sangat di bawah pengamatan dengan menggunakan mikroskop elektron.

Jika semua informasi di dalam satu sel telah terkode maka apabila akan dicetak menjadi buku akan terlihat bahwa buku-buku tersebut akan mengisi perpustakaan dengan jumlah buku sebanyak empat ribu dan jika DNA seluruh sel dalam tubuh diposisikan terus menerus, maka akan membentang dari tempat kita berdiri di bumi hingga ke Bulan yaitu lebih dari 500.000 kali. Jika satu set DNA dari masing-masing individu ditempatkan dalam suatu tumpukan, maka tumpukan terakhir akan lebih sedikit dari pada ketebalan satu obat aspirin. Ciri-ciri kehidupan dari bentuk yang sederhana hingga yang kompleks dapat dijabarkan sebagai berikut:

- Dapat mengatur atau mengorganisasi dirinya sendiri, yang berarti memiliki kemampuan untuk mengatur dirinya sendiri terutama pada proses metabolisme protein, dimana enzim dapat mensintesis dan mendegradasi polimer.
- Bentuk kehidupan organisme adalah memiliki struktur dan sistem metabolik yang teratur.

- Dapat mentransfer energi yaitu dengan mengikuti **hukum Termodinamika I dan II**. Hukum ini menjelaskan tentang kemampuan untuk membebaskan energi yang dihasilkan dari proses degradasi atau pemecahan bahan makanan yang hasil akhirnya berupa ATP.
- Dapat melestarikan diri atau meneruskan generasinya melalui proses reproduksi. Unsur utama dalam reproduksi adalah DNA yang terdapat di dalam sel spermatozoa maupun sel telur (ovum). DNA merupakan molekul informasi genetik yang diwariskan dari kedua orang tua kepada anak-anaknya.
- Sifat sistem kehidupan yang **isothermal** artinya makhluk hidup mampu bertukar materi dan energi dengan lingkungannya dan bersifat stabil pada suhu sekitar 37°C.
- Mampu beradaptasi terhadap lingkungan sekitarnya. Sistem kehidupan secara genetik dapat beradaptasi dengan lingkungan baru dan mampu meningkatkan efisiensinya di lingkungan yang sama dengan perubahan yang terjadi secara acak disebut perubahan evolusioner.

Dengan proses evolusi biologis, semua spesies dapat diketahui asal usulnya. Istilah spesies mengacu pada kelompok yang dapat mereproduksi keturunannya yang subur. Para ahli mengklasifikasikan spesies dengan dua nama ilmiah, dimana nama yang pertama adalah nama genus dan nama yang kedua adalah nama spesies. Salah satu contoh penamaan adalah nama latin manusia yaitu *Homo sapiens*.

Dalam populasi, dengan adanya evolusi maka terjadi variasi atau perbedaan antara anggota individu yang disebabkan dengan adanya keragaman gen (alel) yang muncul. Contohnya adalah warna kulit manusia, dan warna bulu pada rubah. Saat ada perubahan gen yang diwariskan dari orang tua kepada anak-anaknya dalam proporsi yang berbeda,

maka evolusi dapat terjadi. Variasi dalam gen ini muncul untuk baik (1) rekombinasi alel ketika terjadi proses reproduksi baik secara seksual atau (2) mutasi.

Mekanisme evolusi terjadi dengan berbagai cara, yaitu: 1. Seleksi alam, 2. Mutasi bias, 3. Penyimpangan genetik (*genetic drift*), dan 4. Aliran gen.

Menggabungkan kembali materi genetik dapat terjadi dalam tiga cara, yaitu: 1. Berpasangan secara bebas (*independent assortment*), 2. Pindah silang (*crossing over*) selama proses meiosis, dan 3. Menggabungkan sel telur dan sperma saat pembuahan terjadi (fertilisasi).

Mutasi biasanya bersifat netral atau berbahaya, namun terkadang mutasi juga dapat bermanfaat jika lingkungan dapat mengalami perubahan yang lebih baik. Beberapa jenis mutasi antara lain:

1. Mutasi titik, adalah jenis mutasi yang menyebabkan perubahan pada pasangan basa tunggal dalam DNA.
2. *Frame shift mutation*, adalah jenis mutasi yang terjadi dimana pasangan basa tunggal ditambahkan atau dihapus dari untai ganda DNA.
3. Mutasi kromosom, adalah mutasi yang terjadi karena kesalahan yang mempengaruhi keseluruhan kromosom.
4. Mutasi penghapusan (delesi), adalah jenis mutasi yang terjadi dimana potongan kromosom terputus dan tidak dapat dipasangkan kembali ke dirinya sendiri.
5. Duplikasi atau penyisipan (insersi) mutasi, adalah jenis mutasi dimana potongan kromosom menempel pada kromosom homolog yang telah kehilangan segmen komplementernya. Hasilnya satu kromosom membawa dua salinan dari satu gen.
6. Mutasi inversi, adalah jenis mutasi dimana potongan kromosom beristirahat dan kemudian menempelkan kembali dirinya sendiri ke ke kromosom aslinya.

7. Mutasi translokasi, adalah jenis mutasi dimana potongan kromosom menempelkan dirinya sendiri pada kromosom non homolog.

Terjadinya variasi pada organisme di habitatnya mengarah pada proses adaptasi. Proses adaptasi membantu peluang organisme dalam suatu populasi tertentu untuk bertahan hidup dan melakukan proses reproduksi.

Makhluk hidup tidak berubah banyak dengan adanya proses evolusi, dimana perubahan yang terjadi dengan cara pertumbuhan yang diwariskan dan yang ditentukan untuk keadaan populasi dimana makhluk hidup tersebut berada. Ketika orang tua mewariskan perubahan ini kepada keturunannya maka sebagai hasilnya anak akan mewarisi karakteristik genetik dari orang tuanya untuk bertahan hidup, kemampuan melahirkan, hingga kemampuan dalam bekerja sampai lingkungan mengalami perubahan kembali.

Akhirnya, perubahan genetik dapat memodifikasi suatu spesies secara keseluruhan terutama dalam cara hidup, seperti apa yang dimaknainya, bagaimana pertumbuhan terjadi, dan bagaimana proses kelangsungan hidupnya terjadi di dalam suatu populasi. Sebagai spesies baru hasil variasi genetik yang baru dalam populasi akan mempunyai kemampuan baru yang preferensial untuk menjadi terbiasa dengan perubahan lingkungan dan akibatnya yang dapat mengubah perilaku manusia yang menyebabkan terjadinya evolusi pada manusia itu sendiri.

1.4 Konsep Abiogenesis & Biogenesis

Otoritas **Aristoteles** memiliki pengaruh yang sangat kuat pada pandangan orang-orang yang belajar di abad pertengahan. Pada abad

pertengahan orang mempercayai yang dikatakan para ahli bahwa manusia awal berasal dari suatu bentuk yang disebut "**homunkulus**". Homunkulus adalah bentuk janin kecil yang melipat di dalam kepala spermatozoa. Ahli lain yang mendukung teori Aristoteles adalah van Helmont, seorang dokter dan ahli kimia yang melakukan percobaan dan mencoba membuktikan bahwa tikus dapat muncul dari tempayan atau tempat penyimpanan biji-biji padi yang lembab dan tertutup.

Konsep Abiogenesis

Menurut teori abiogenesis atau teori generasi spontan, makhluk hidup berasal dari benda tidak hidup atau dengan kata lain makhluk hidup ada dengan sendirinya atau tiba-tiba ada dengan sendirinya. Generasi spontan berarti penciptaan yang terjadi secara spontan. **Aristoteles** merupakan salah satu pelopor teori ini, yang diajukan pada tahun 384-322 SM. Teori ini dikemukakan oleh Aristoteles berdasarkan pengamatan adanya larva lalat yang muncul secara tiba-tiba pada daging yang busuk. Aristoteles berkesimpulan bahwa larva lalat tersebut berasal dari daging yang busuk. Contoh lain teori abiogenesis adalah bahwa setelah hujan hewan katak, serangga dan tanaman terlihat seperti muncul dari air kolam yang telah kering sebelumnya. Hingga tahun 1600-an sebagian besar orang menerima ide bahwa hewan dapat muncul dari bahan-bahan yang tidak hidup. Seorang dokter dari Belgia yang bernama **Jan Baptist van Helmont** bahkan menulis teori yang menyatakan bahwa tikus dapat muncul dari butir-butir kain yang sudah tua yang diletakkan begitu saja di pojok ruangan dalam waktu yang lama.

Teori abiogenesis diperkuat oleh penemuan mikroskop sederhana oleh **Antony van Leeuwenhoek** (1632-1723) yang menyatakan bahwa dari rendaman jerami dan kumpulan air hujan dapat dilihat berbagai macam makhluk hidup yang sangat kecil yang

saat ini dikenal dengan istilah (mikroorganisme). Penemuan Leeuwenhoek ini memunculkan kembali beberapa dugaan dari ilmuwan tentang asal usul kehidupan. Karena mikroorganisme yang ditemukan berasal dari air rendaman jerami maka muncullah dugaan bahwa makhluk hidup dapat berkembang dari benda mati. Pertanyaan yang coba dijawab adalah apakah makhluk hidup muncul dari benda yang sedang membusuk ataukah poses pembusukan yang terjadi dapat memunculkan makhluk hidup?

Konsep Biogenesis

Jika ditinggalkan sepotong roti, keju atau buah di tempat terbuka dalam waktu yang cukup lama, maka jamur pada akhirnya akan tumbuh didalamnya. Jamur seperti ini muncul darimana saja. Dengan adanya penemuan mikroskop maka mikroorganisme yang awalnya tidak dikenal menjadi dapat dilihat dan diketahui keberadaannya. Pada saat itu belum ada penjelasan ilmiah untuk munculnya jamur secara tiba-tiba. Hal ini menyebabkan orang percaya bahwa sesuatu yang tidak hidup dapat menghasilkan makhluk hidup. Kepercayaan ini muncul pada saat orang tidak dapat memahami perbedaan antara makhluk hidup dan sesuatu yang tidak hidup.

Pasca masa awal abad ke 17 para ahli mencoba membuktikan teori abiogenesis yang saat itu begitu dipercaya. Ilmuwan berlomba untuk membuktikan kebenaran teori abiogenesis meski hasilnya selalu menemui jalan buntu. Pembuktian ini dilakukan oleh sedikitnya 3 ahli biologi pada masa itu diantaranya Francesco Redi, Lazzaro Spallanzani dan Louis Pasteur.

Francesco Redi (1626-1697) adalah seorang dokter dari Italia yang mempertentangkan teori generasi spontan. Hal ini diawali dari rasa keingintahuan Redi atas pertanyaan "mengapa ulat atau belatung muncul di permukaan daging yang mulai membusuk". Untuk membuktikannya maka Redi mendesain suatu

percobaan dimana Redi membiarkan daging membusuk pada wadah yang terbuka dan setelah beberapa hari ulat atau belatung muncul pada permukaan daging.

Sebagian peneliti berhenti mengamati ulat atau belatung pada saat itu, tetapi Redi terus mengamati hingga 20 hari setelahnya. Hasilnya ulat membentuk cangkang yang keras yang mengelilingi seluruh tubuhnya. Beberapa minggu kemudian lalat dewasa muncul atau keluar dari cangkangnya. Redi kembali melihat jenis lalat yang sama pada daging di awal percobaannya. Dari percobaan ini, Redi menarik kesimpulan bahwa belatung dan lalat tidak mungkin tiba-tiba terbentuk dari daging yang membusuk saja tetapi dapat berasal dari telur lalat yang tertinggal pada daging dan kain kasa saat lalat hinggap. Dengan percobaan ini Redi menyatakan bahwa telur merupakan asal usul kehidupan.

Setelah percobaan dan penemuan yang dihasilkan, Redi mengusulkan suatu hipotesis alternatif untuk asal usul munculnya ulat atau belatung. Redi menyatakan bahwa belatung bukan merupakan generasi yang tiba-tiba muncul (spontan), tetapi berasal dari telur dimana lalat meletakkannya pada daging di wadah yang terbuka. Jika belatung berasal dari telur-telur lalat sebelumnya maka belatung hanya muncul pada wadah terbuka dimana lalat-lalat dapat meletakkan telurnya di permukaan daging. Jadi jika belatung muncul melalui generasi spontan maka belatung dapat muncul pada wadah yang terbuka atau tertutup. Redi tidak pernah menyimpulkan bahwa percobaannya dapat digunakan untuk mematahkan semua teori atau kemungkinan kasus yang terjadi pada generasi spontan. Redi hanya menyatakan bahwa "generasi spontan tidak menjelaskan secara spesifik larva yang muncul pada daging yang membusuk".

Seperti yang diharapkan oleh Redi, kesimpulannya berada di bawah kuatnya serangan dari para ilmuwan yang percaya pada generasi spontan. Salah satu pernyataan yang

utama adalah bahwa dengan menutup wadah akan mencegah masuknya beberapa kekuatan vital yang tidak dikenal itu diperlukan untuk kehidupan generasi spontan. Karena itu hidup tidak dihasilkan dalam wadah yang ditutup namun karena elemen 'alami' yang diperlukan ternyata kurang, dan bukan karena hidup diperlukan untuk menghasilkan kehidupan seperti yang diusulkan Redi. Untuk memenuhi keberatan ini, Redi menutup wadah kaca dengan kain katun halus yang akan membiarkan udara masuk, tetapi dapat menghentikan semua lalat untuk mencapai daging yang membusuk. Redi sekali lagi menemukan bahwa daging tidak menghasilkan belatung. Dengan pernyataan ini dan percobaan lainnya yang terus dilakukan, Redi meletakkan dasar untuk menyangkal keyakinan lama dalam generasi spontan. Dalam bukunya, *Experiments on the Generation of Insect* pertama kali diterbitkan pada tahun 1668, Redi mencatat hasil percobaannya yang akhirnya sebagian besar menyangkal teori generasi spontan dan memvalidasi fakta bahwa kehidupan hanya dapat datang dari kehidupan.

Dengan munculnya penemuan mikroba yang dikemukakan oleh Redi maka semua pernyataan yang bersifat kontroversi muncul lagi, dan percobaan yang lebih kritis diperlukan untuk menyelesaikan masalah yang muncul ini. Ilmuwan yang masih percaya pada generasi spontan merasakan itu, meskipun lalat atau hewan lain mungkin tidak secara spontan dihasilkan, mikroorganisme harus ada dengan cara ini. Teori dengan nama-nama seperti eobiogenesis atau biopoiesis dan neobiogenesis segera diusulkan, semua berbeda dengan teori biogenesis, artinya hidup hanya datang dari kehidupan. Penelitian yang dilakukan oleh **Louis Joblot (1645-1723)** memperkenalkan doktrin yang baru tentang generasi spontan. Pada tahun 1710 Joblot mengamati bahwa ketika jerami di lahan pertanian direndam dalam air dan dibiarkan begitu saja, akan

menimbulkan sejumlah besar mikroorganisme yang karena alasan ini pada waktu itu disebut **infusoria**.

Pada tahun 1745, seorang pastor Katolik-Inggris bernama **John T. Needham (1713-1781)** menyelesaikan sebuah penelitian yang banyak dilakukan orang sezamannya, dan ikut mendukung pandangan generasi spontan dan membantah hasil penelitian Redi. Needham memanaskan media kultur dan menemukan bahwa infusoria masih muncul. Karena "bukti ilmiah" -nya lagi-lagi kurang mendukung maka orang kembali menerina pandangan generasi spontan. Para ilmuwan selanjutnya terus mencari penjelasan yang alami, hingga penjelasan non-supranatural untuk menguraikan asal usul dan perkembangan kehidupan. Hingga hari ini diketahui bahwa infusoria muncul karena Needham tidak memanaskan jerami ke suhu yang cukup tinggi yang diperlukan untuk membunuh spora bakteri mikroskopis. Sekarang diketahui bahwa jerami itu membawa spora yang sangat tahan terhadap panas, dan harus dipanaskan sampai suhu yang sangat tinggi untuk membunuhnya.

Jhon Needham (1748) seorang ilmuwan Skotlandia melakukan suatu percobaan yang mirip dengan percobaan Redi, hanya bedanya pada percobaan Needham menggunakan perlakuan panas untuk membunuh mikroorganisme. Needham merebus dulu kaldu daging di dalam wadah dengan kaldu daging yang telah dipanaskan dalam keadaan terbuka atau bersentuhan dengan udara. Pada kedua wadah (terbuka dan tertutup) ternyata mikroorganisme tetap tumbuh.

Needham menyimpulkan bahwa semua mikroorganisme telah mati khususnya pada wadah yang tertutup rapat sehingga kemunculan mikroorganisme di dalam kaldu daging tetap bisa saja dimungkinkan. Ternyata hasil percobaannya masih mendukung teori generasi spontan.

Georges Louis Buffon (1707-1788) adalah seorang ilmuwan yang menerima pandangan

generasi spontan melalui 'unit menit kehidupan' yang dirasakan tersebar di seluruh alam semesta. Karena pandangan Buffon didukung oleh percobaan Needham, Buffon menulis naskah hasil penelitiannya dan mempublikasikannya untuk menggambarkan percobaan Needham secara lebih rinci. Buffon bahkan diundang oleh Needham untuk berkolaborasi dengannya dalam mempublikasikan hasil percobaannya di *Encyclopedia of Scientific Knowledge*.

Tidak semua ilmuwan saat itu menerima pandangan generasi spontan – salah seorang diantaranya yang memelopori ketidaksetujuannya adalah penemu mikroskop sederhana yang merupakan seorang ahli lensa dari Belanda yang bernama **Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723)**. Van Leeuwenhoek pertama kali mengamati banyak organisme mikroskopis yang disebut 'wretched beasties'. Meskipun Leeuwenhoek menentang gagasan generasi spontannya, namun Leeuwenhoek tidak pernah mengembangkan teori darimana hewan mikroskopis tersebut kemungkinan berasal. Selain memperlihatkan penemuan mikroorganismenya sebagai 'bukti' generasi spontan: para ilmuwan yang hidup di zaman Needham mempercayai bahwa bakteri adalah unit kehidupan yang sangat 'sederhana', dan ini merupakan sebagian alasan untuk menyimpulkan bahwa bakteri secara spontan berkumpul sendiri. Menjadi jelas, bahwa para ilmuwan saat itu tidak memahami kompleksitas yang luar biasa yang ada bahkan pada organisme paling kompleks seperti bakteri, atau sel hidup lainnya. Bahkan lalat dianggap sebagai hewan yang relatif 'sederhana' sampai beberapa waktu setelah penemuan mikroskop. Berdasarkan pernyataan-pernyataan para ahli tersebut, maka mulai dipahami tentang kompleksitas yang luar biasa dari bakteri dan semua kehidupan lainnya.

Ilmuwan lain yang masuk dalam kategori kontroversi dengan menentang generasi

spontan adalah ahli biologi Italia yang bernama **Lazaro Spallanzani (1729-1799)**. Lazaro Spallanzani yang juga seorang ahli biologi dari Italia mencoba mengetahui kekurangan dan kelemahan hasil percobaan Needham dan memutuskan untuk melakukan percobaan sendiri.

Spallanzani merancang suatu percobaan yang mirip dengan percobaan Needham namun merubah beberapa hal. Percobaan pertama Spallanzani memperlihatkan bahwa mendidihkan kaldu daging selama 5-10 menit tidak menghancurkan semua mikroorganisme, sehingga selanjutnya Spallanzani menggunakan metode yang sedikit berbeda yaitu dengan menggunakan wadah kaldu daging berupa tabung atau labu Erlenmeyer. Spallanzani yakin bahwa mikroorganisme terbawa di udara dan tidak sepenuhnya yakin bahwa penutup gabus untuk wadah kaldu daging yang digunakan oleh Needham benar-benar kuat.

Setelah kaldu daging dalam labu Erlenmeyer dipanaskan dengan waktu yang lebih lama (lebih dari satu jam), Spallanzani menutup labu Erlenmeyer dengan memanaskan labu sehingga gelasnya meleleh dan menutup ujung labu sepenuhnya. Pada saat Spallanzani merusak ujung labu yang telah ditutup ternyata masih ditemukan mikroorganisme dalam kaldu daging selama 1 jam. Dari hasil percobaan ini, Spallanzani menyatakan bahwa "mikroorganisme ada di udara dan mereproduksi dirinya sendiri pada saat masuk ke dalam kaldu daging". Meskipun Spallanzani telah mengontrol percobaannya dengan hati-hati, teori generasi spontan tidak dapat dihilangkan begitu saja. Bahkan pada kenyataannya perdebatan di antara ilmuwan tetap berlanjut hingga 100 tahun kemudian.

Dari percobaan tersebut, Spallanzani menarik kesimpulan bahwa mikroba pembusuk yang mendegradasi air kaldu dalam labu pertama bukanlah berasal dari air kaldu, melainkan dari mikroba yang sebelumnya

terdapat di udara yang masuk ke dalam labu. Hal ini dibuktikan dengan menyatakan bahwa bila labu ditutup rapat maka pembusukan air kaldu tidak akan terjadi. Dengan percobaan ini Spallanzani menyatakan bahwa "asal usul kehidupan dimulai dari telur.

Salah satu halangan terbesar percobaan Spallanzani adalah mirip dengan kesulitan yang dihadapi oleh Redi. Spallanzani yakin bahwa dengan memanaskan kaldu akan menghancurkan mikroorganisme yang aktif di udara, artinya Spallanzani yakin bahwa udara membawa mikroorganisme dan dengan memanaskannya dapat membunuh mikroorganisme yang masuk ke dalam kaldu daging. Spallanzani tidak dapat merancang suatu percobaan yang menggabungkan pernyataan bahwa mikroorganisme dalam kaldu daging dapat terbunuh dengan memanaskannya, namun tidak menghancurkan mikroorganisme yang ada di udara.

Hasil dan kesimpulan Spallanzani disering oleh Needham yang beralasan bahwa memanaskan daging untuk jangka waktu yang lama akan menghancurkan 'kekuatan vegetatif' yang misterius yang diperlukan bagi kehidupan untuk berkembang. Needham menuduh Spallanzani melakukan proses penyiksaan terhadap infusa vegetatif ke titik di mana semua bahan vital dilemahkan atau dihancurkan. Needham bahkan berpendapat bahwa udara yang tersisa di bagian kosong pembuluh akan tetap ada melalui perlakuan pemanasan. Kondisi yang dirasakan Needham adalah tidak dapat membunuh kekuatan vegetatif yang dilakukan oleh Spallanzani, namun juga tidak mempertimbangkan cukup atau tidaknya dalam menghancurkan semua organisme hidup yang ada di labu. Penganut paham Evolucionis saat itu menggunakan alasan yang sama seperti argumen sintrofi, yaitu suatu kekuatan tak terlihat yang mendorong evolusi ke pemahaman yang baru, seperti yang dibahas oleh **Albert Szent-Gyorgyi**.

Percobaan yang memperkuat pandangan Spallanzani dilakukan oleh ahli fisiologi Jerman yang bernama **Theodore Schwann (1810-1882)**. Pada tahun 1837, Schwann menggunakan sistem tabung untuk pompa udara yang dipanaskan sebelum dimasukkan ke dalam labu yang mengandung daging yang telah disterilkan. Alat ini sepertinya menyediakan kedua kondisi yang menurut Needham diperlukan untuk memungkinkan 'kekuatan vegetatif' menjadi ada, dan itu juga yang disimpulkan oleh Spallanzani apa saja yang diperlukan untuk menghancurkan organisme hidup.

Penelitian oleh ahli anatomi Jerman yang bernama **Max Johann Schultze (1825-1874)** juga mendukung percobaan Schwann. Dari pada memanaskan udara, Schultze melewatkannya melalui larutan kalium hidroksida dan asam sulfat, dan hasilnya tidak ada organisme hidup yang jelas muncul dalam daging. Dan tentu saja, beberapa ilmuwan masih keberatan dengan hasil percobaan-percobaan tersebut, dengan alasan bahwa asam sulfat dapat menghancurkan 'kekuatan vegetatif' di udara. Tidak sampai tahun 1854, ketika **Heinrich Schroeder (1810-1885)** dan **Theodor von Dusch (1824-1890)** menemukan metode penyaringan udara melalui wol kapas yang disterilkan yang sebelumnya telah dikemukakan oleh Spallanzani. Penyaringan tidak menghasilkan apa-apa di udara, dimana sebelumnya telah ditafsirkan sebagai penghancuran setiap kekuatan vegetatif yang tidak terlihat yang kemungkinan terkandung didalamnya, atau juga tidak mengubah sifat dasarnya. Terutama partikel debu yang disaring dari udara, sulit untuk membantah bahwa seharusnya 'kekuatan vegetatif' mengalami kehancuran.

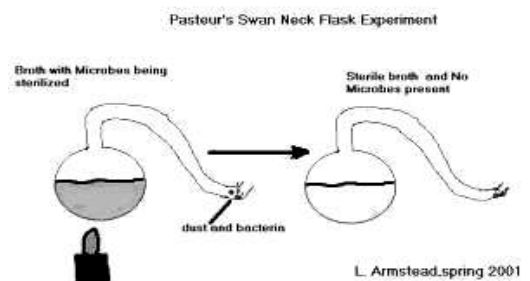
Hasil penelitian fisikawan Irlandia yang bernama **John Tyndall (1820-1893)** juga penting dalam menyangkal generasi spontan. Tyndall merancang metode untuk mengidentifikasi debu di udara bebas dengan

menggunakan lensa-lensa optik, dan memastikan bahwa udara adalah bebas dari kuman tanpa mengubahnya dengan pemanasan, bahan kimia atau cara lain. Tyndall memurnikan udara hanya dengan membiarkan partikel-partikel tersuspensi didalamnya yang selanjutnya menetap di kotak yang tertutup. Setelah menyelesaikan persiapan percobaan, Tyndall menggunakan cahaya yang akan dipantulkan dari setiap partikel yang tersuspensi. Tes ini digunakan untuk mengevaluasi udara terutama yang mengandung debu, yang arti utamanya bahwa bakteri yang ada di udara dapat ditransfer. Ketika kuman yang ada di udara bebas ini terdapat dalam media yang mampu mendukung kehidupan organisme, ternyata diperoleh kenyataan bahwa tidak ada organisme yang dihasilkan. Hal ini mendukung anggapan bahwa sumber kontaminasi adalah bakteri yang diangkut pada partikel-partikel debu di udara. Hal ini juga memberikan bukti yang bertentangan dengan pandangan bahwa substansi kehidupan yang misterius ada di udara.

Louis Pasteur (1822-1895) merupakan ahli biologi Perancis, yang juga mencoba untuk membuktikan ketidakbenaran teori abiogenesis melalui percobaan dengan berbagai jenis mikroorganisme. Percobaan dilakukan dengan meletakkan air kaldu yang sudah dipanaskan ke dalam tabung leher angsa (leher yang meski corongnya terbuka tetapi udara tidak dapat masuk). Air kaldu tersebut didiamkan selama beberapa waktu namun bakteri tidak dapat membusukkannya. Baru setelah tabung dimiringkan hingga kaldu mencapai ujung corong, bakteri pembusuk dapat membusukkan air kaldu. Dengan percobaan ini Pasteur menyatakan bahwa asal usul kehidupan dimulai dari kehidupan sebelumnya.

Pasteur menekankan bahwa, jika semua kuman makhluk hidup dihancurkan dan akses lebih lanjut ke kuman tersebut dicegah,

meskipun udara memiliki akses bebas masuk ke daging atau bahan organik, maka fermentasi atau pembusukan tidak dapat terjadi. Penemuan Pasteur menyatakan bahwa sepotong kapas, atau bahkan hanya sekedar lekukan leher labu, sudah cukup untuk mencegah sebagian besar kuman masuk ke dalam cawan labu dan larutan organik dapat dijaga tetap steril setelah proses sterilisasi. Berdasarkan hasil percobaannya, maka Pasteur dapat mengatakan bahwa generasi spontan hanyalah suatu mitos tentang asal usul kehidupan. Banyak ilmuwan lain yang beralasan bahwa teori yang dikemukakan hanya suatu alternatif dari ciptaan khusus, selama masih mempercayai teori generasi spontan. Pasteur mampu menunjukkan bahwa hasil-hasil percobaan yang berbeda diperoleh ketika udara diperoleh dari berbagai sumber. Beberapa ilmuwan bahkan segera menyimpulkan bahwa munculnya mikroorganisme bukan karena udara itu sendiri, tetapi sesuatu yang ada di udara (atau terbawa oleh udara) yang bertanggung jawab atas mikroorganisme yang selanjutnya tumbuh di dalam labu. Masalah utama saat ini adalah tingkat ketahanan yang luar biasa terhadap panas, dimana beberapa spora yang ada, terutama yang terdapat di dalam jerami, dan sejumlah jenis bakteri, yang ada didalamnya merupakan kelompok anaerob, yaitu organisme yang tidak membutuhkan oksigen bebas untuk metabolisme.



Gambar 1-1 Percobaan Pasteur. (Sumber: <http://facstaff.gpc.edu>)

Dari hasil percobaan yang dilakukan Redi, Spallanzani dan Pasteur inilah teori “asal usul kehidupan” muncul (biogenesis) dan mulai berkembang. Seiring dengan diterimanya teori biogenesis, maka teori abiogenesis mulai ditinggalkan. Dua puluh tahun setelah percobaan Louis Pasteur, teori generasi spontan telah ditinggalkan dan tidak digunakan lagi.

Barulah pada tahun 1870 seorang ilmuwan Inggris yang bernama **Thomas Henry Huxley** pertama kali menggunakan istilah **biogenesis** untuk menjelaskan konsep bahwa semua makhluk hidup hanya muncul dari makhluk hidup lainnya dari jenis yang sama yang telah ada sebelumnya.

Studi Kasus 1.1: Radikal Bebas Penyebab Penuaan

Rini sedang berbincang dengan neneknya yang seorang dokter. Saat memegang tangan neneknya, Rini menyadari bahwa kulit neneknya berbeda dengan kulitnya, yaitu ada tanda keriput pada kulit neneknya. Rini bertanya kepada neneknya kenapa orang semakin bertambah usia maka terjadi perubahan bentuk pada kulit, selain rambut yang sudah mulai memutih. Penuaan atau aging akan dialami oleh setiap orang yang bertambah usianya. Faktor yang menyebabkan penuaan tidak hanya usia, namun juga dapat disebabkan oleh faktor makanan yang dikonsumsi, gaya hidup seseorang seperti bekerja keras dan kurang beristirahat, banyak mengonsumsi alkohol dengan kadar yang tinggi, obat-obatan aditif, lingkungan yang sudah mulai tercemar dengan berbagai bahan polusi, dan masih banyak faktor yang lain. Selain itu, para ahli menyatakan bahwa bahan-bahan kimia yang dapat menyebabkan kerusakan sel di dalam tubuh disebut radikal bebas.

Banyak ahli biologi menyatakan bahwa penuaan atau *aging* dapat dihasilkan dari akumulasi besar dari kerusakan jaringan tubuh. Kerusakan yang paling parah kemungkinan terjadi pada DNA di dalam inti sel. Perubahan pada DNA tentunya akan mengarah pada produksi pesan genetik yang salah yang menyebabkan kerusakan sel secara bertahap. Muncullah pertanyaan, bagaimana kerusakan sel dapat terjadi, dan mengapa itu harus terjadi lebih cepat pada hewan yang berumur pendek, seperti simpanse, daripada manusia? Jawabannya mungkin berada di tingkat atom.

Atom distabilkan ketika cangkangnya diisi dengan elektron. Kulit elektron terdiri dari orbital, yang masing-masing dapat menampung maksimum dua elektron.

Atom atau molekul yang memiliki orbital yang mengandung satu elektron yang tidak berpasangan cenderung sangat tidak stabil disebut **radikal bebas**. Radikal bebas dapat terbentuk ketika ikatan kovalen terputus sehingga setiap bagian menjaga satu setengah dari elektron yang dibagi, atau dapat terbentuk ketika atom atau molekul menerima satu elektron yang ditransfer selama reaksi reduksi oksidasi. Sebagai contoh, air dapat diubah menjadi radikal bebas ketika terkena radiasi dari matahari.

Radikal bebas sangat reaktif dan mampu mengubah banyak jenis molekul secara kimia, termasuk protein, asam nukleat, dan lipid. Pembentukan radikal hidroksil mungkin merupakan alasan utama bahwa sinar matahari sangat merusak kulit.

Pada tahun 1956, Denham Harman dari Universitas Nebraska mengusulkan bahwa penuaan disebabkan oleh kerusakan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas. Karena subjek radikal bebas bukanlah subjek yang akrab dengan para ahli biologi dan dokter, proposal tersebut gagal menghasilkan minat yang signifikan. Kemudian, pada tahun 1969, Joe McCord dan Irwin Fridovich dari Universitas Duke menemukan sebuah enzim yang disebut superoksida dismutase (SOD), yang satu-satunya fungsi adalah menghancurkan radikal superoksida, yaitu sejenis radikal bebas yang terbentuk ketika molekul oksigen mengambil elektron ekstra.

Hidrogen peroksida juga merupakan agen pengoksidasi yang berpotensi reaktif, itulah sebabnya senyawa ini sering digunakan sebagai agen desinfektan dan pemutih. Jika tidak cepat dihancurkan, H_2O_2 dapat terurai sehingga membentuk radikal hidroksil yang menyerang makromolekul sel. Hidrogen peroksida biasanya dihancurkan dalam sel oleh enzim katalase atau glutathion peroksidase.

Penelitian selanjutnya telah mengungkapkan bahwa radikal superoksida terbentuk di dalam sel selama metabolisme oksidatif normal dan enzim superoksida dismutase ada dalam sel-sel organisme mulai dari bakteri hingga manusia. Pada kenyataannya, hewan memiliki tiga versi SOD yang berbeda (isoform) yaitu: sitosolik, mitokondria, dan isoform ekstraseluler. Diperkirakan bahwa sebanyak 1-2 persen dari oksigen yang diambil dari mitokondria manusia dapat dikonversi menjadi hidrogen peroksida daripada menjadi air, yaitu produk akhir respirasi yang normal. Manfaat SOD paling jelas terungkap dalam percobaan dengan menggunakan bakteri mutan dan ragi yang kekurangan enzim; sel-sel ini tidak dapat tumbuh dengan adanya oksigen. Demikian pula, tikus yang tidak memiliki jenis enzim mitokondria (SOD2) maka tidak dapat bertahan lebih dari seminggu atau lebih setelah

kelahiran. Sebaliknya, tikus yang telah direkayasa secara genetik sehingga mitokondrianya mengandung peningkatan kadar enzim katalase yang merusak H_2O_2 memperoleh hidup 20 persen lebih lama daripada kontrol yang tidak diperlakukan. Temuan ini, dilaporkan pada tahun 2005, menandai demonstrasi pertama yang memperlihatkan bahwa peningkatan pertahanan oleh antioksidan dapat meningkatkan masa hidup mamalia. Meskipun potensi destruktif dari radikal bebas, seperti radikal superoksida dan hidroksil tidak perlu dipertanyakan lagi, namun manfaat agen ini sebagai faktor dalam penuaan masih merupakan hal yang kontroversial.

Masa hidup hewan dapat ditingkatkan dengan membatasi kalori yang ada dalam makanan. Seperti yang pertama kali diperlihatkan pada tahun 1930-an, tikus yang dipelihara dengan makanan yang sangat ketat (diet) biasanya dapat hidup sebanyak 30 hingga 40 persen lebih lama daripada hewan sejenisnya yang diberi makan dengan kandungan kalori normal. Kajian tentang tingkat metabolisme tikus-tikus ini telah menghasilkan data yang kontradiktif, tetapi ada kesepakatan umum bahwa hewan yang diberi diet dengan kalori menunjukkan penurunan yang nyata dalam produksi oksigen dan hidrogen peroksida, yang dapat menjelaskan meningkatnya umur yang semakin panjang.

Seperti yang dilaporkan dalam berbagai acara berita televisi, semakin banyak orang yang berharap untuk memperpanjang masa hidupnya dengan mempraktikkan pembatasan kalori, yang pada intinya berarti orang bersedia melakukan diet yang sangat terbatas, tetapi seimbang. National Institutes of Aging juga telah mempelajari (dinamakan CALERIE) pada subjek manusia yang kelebihan berat badan (tetapi tidak obesitas) yang menggunakan diet yang mengandung sekitar 25 persen lebih sedikit kalori daripada yang dibutuhkan untuk mempertahankan berat badan awalnya. Setelah

masa enam bulan pembatasan kalori, orang ini menunjukkan perubahan metabolisme yang luar biasa, yaitu memiliki suhu tubuh yang lebih rendah, insulin darah dan kadar kolesterol LDLnya lebih rendah, telah kehilangan berat badan seperti yang diharapkan, dan pengeluaran energi yang berkurang, melebihi yang diharapkan hanya karena berdasarkan massa tubuh bagian bawah. Selain itu, tingkat kerusakan DNA yang dialami oleh sel-sel dari individu ini berkurang, yang menunjukkan penurunan pada produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Kajian jangka panjang saat ini sedang berlangsung pada percobaan dengan melihat rhesus monyet apakah juga menyebabkan hidup lebih lama dan hidup lebih sehat bila dipelihara dengan diet yang dibatasi kalori. Meskipun penelitian ini belum dilakukan cukup lama untuk menentukan apakah rentang hidup maksimumnya (biasanya sekitar 40 tahun) meningkat, hewan-hewan ini juga memiliki kadar glukosa, insulin, dan trigliserida darah yang lebih rendah, yang membuatnya kurang rentan terhadap gangguan yang terkait usia, seperti diabetes dan penyakit arteri koroner.

Menurunkan kadar insulin-darah mungkin salah satu hal yang penting untuk memiliki umur yang panjang, karena penelitian sebelumnya pada nematoda dan lalat buah menunjukkan bahwa dengan mengurangi aktivitas hormon seperti insulin dapat secara dramatis meningkatkan masa hidup pada jenis invertebrata ini.

Bidang penelitian yang terkait menyangkut kajian zat-zat yang disebut **antioksidan** yang mampu menghancurkan senyawa yang bersifat radikal bebas. Zat-zat antioksidan banyak diperjualbelikan sebagai vitamin atau suplemen oleh industri. Antioksidan yang biasa ditemukan dalam tubuh antara lain glutathion, vitamin E dan C, dan beta-karoten (pigmen oranye pada wortel dan sayuran lainnya). Meskipun zat-zat ini terbukti bermanfaat karena kemampuannya

dalam menghancurkan senyawa radikal bebas, namun penelitian dengan tikus dan mencit telah gagal memberikan bukti yang meyakinkan bahwa zat-zat tersebut berfungsi memperlambat proses penuaan bahkan untuk meningkatkan masa hidup yang lebih lama. Salah satu jenis antioksidan yang memiliki manfaat besar adalah **resveratrol**, yaitu senyawa polifenol yang ditemukan pada konsentrasi tinggi di kulit anggur merah. Dipercaya secara luas bahwa resveratrol memiliki manfaat yang berhubungan dengan kesehatan. Resveratrol tampaknya bekerja dengan menstimulasi enzim (Sir2) yang berfungsi sebagai pemain kunci dalam memperpanjang usia yang pernah dilakukan pada hewan uji.

Ringkasan

- Asal usul kehidupan merupakan suatu proses yang bertahap dan lambat, serta terjadi dalam waktu yang lama yaitu melalui tahapan evolusi kimia dan evolusi biologi.
- Salah satu teori yang menjelaskan asal usul kehidupan adalah teori Big Bang, yaitu adanya meteor-meteor yang jatuh ke bumi memunculkan gas-gas beracun seperti hidrogen, metana, amonia, nitrogen, karbondioksida dan lain-lain yang melalui proses kondensasi akan menjadi asam amino (bahan dasar kehidupan yaitu protein). Proses ini disebut evolusi kimia.
- Radiasi sinar matahari diduga yang menyebabkan pemisahan air dan senyawa kimia lain menjadi senyawa yang bersifat radikal bebas.
- Hasil akhir dari evolusi kimia adalah protenoid berdasarkan hasil penelitian Sidney Fox dan rekan-rekannya, yaitu suatu sel disusun oleh protein.
- Protenoid seiring dengan evolusi biologi akan berkembang menjadi protobion.
- Stanley Miller dan Harold Urey merancang percobaan simulasi terbentuknya kehidupan primitive melalui senyawa anorganik (gas-

gas yang ada di bumi) menjadi senyawa organik yang disebut asam amino.

- Evolusi biologi adalah proses interaksi molekul-molekul yang tertutup di dalam membran yang selanjutnya membentuk sel-sel, diawali dari protobion, prokariotik dan selanjutnya menjadi eukariotik. Dari organisme uniseluler menjadi multiseluler.
- Berdasarkan hasil percobaan, Harold Urey menyatakan bahwa kehidupan adalah suatu unit pewarisan yang teratur yang dapat melakukan metabolisme, reproduksi dan evolusi.
- Teori seleksi alam dari Charles Darwin menyatakan bahwa setiap sifat diwariskan kepada keturunannya sehingga meningkatkan probabilitas makhluk hidup dalam bertahan hidup dan melakukan reproduksi.
- Menurut teori abiogenesis atau teori generasi spontan, makhluk hidup berasal dari benda tidak hidup atau dengan kata lain makhluk hidup ada dengan sendirinya atau tiba-tiba ada dengan sendirinya. Teori ini pertama kali digagas oleh Aristoteles.
- Thomas Henry Huxley pertama kali menggunakan istilah biogenesis untuk menjelaskan konsep bahwa semua makhluk hidup hanya muncul dari makhluk hidup lainnya dari jenis yang sama yang telah ada sebelumnya.

Latihan Soal

1. Panas yang luar biasa yang dihasilkan di bumi dan atmosfer terdiri dari:
 - a. Nitrogen
 - b. Amonia
 - c. Metana
 - d. Hidrogen
 - e. Semua jawaban benar
2. Evolusi kimia yang terjadi di bumi telah banyak diperdebatkan oleh ahli-ahli di bawah ini, kecuali:
 - a. Aristoteles
 - b. Haldane
 - c. Oparin
 - d. Miller dan Urey
 - e. Pringle
3. Ahli yang mengemukakan bahwa kehidupan di bumi muncul pada tingkat molekuler di lautan prebiotik melalui suatu proses seleksi alam adalah:
 - a. Aristoteles
 - b. Haldane
 - c. Oparin
 - d. Miller dan Urey
 - e. Pringle
4. Ahli yang merancang percobaan simulasi kondisi prebiologis bumi untuk mensintesis bentuk molekul kompleks adalah:
 - a. Aristoteles
 - b. Haldane
 - c. Oparin
 - d. Miller dan Urey
 - e. Pringle
5. Bentuk kehidupan primitif yang disusun oleh protenoid disebut:
 - a. Biotik
 - b. Abiotik
 - c. Protobion
 - d. Protein
 - e. Asam amino
6. Ahli yang menyatakan bahwa organisme primitif mungkin telah berevolusi pada kedalaman laut adalah:
 - a. Aristoteles
 - b. Haldane
 - c. Oparin
 - d. Miller dan Urey
 - e. Pringle
7. Komposisi kimia protein yang terdapat pada organisme prokariotik disebut:
 - a. Biotik
 - b. Abiotik
 - c. Protobion
 - d. Protenoid
 - e. Asam nukleat
8. Organisme yang tidak membutuhkan oksigen untuk kelangsungan hidupnya disebut:
 - a. Biotik
 - b. Abiotik
 - c. Aerob

- d. Anaerob
 - e. Generasi spontan
9. Teori yang menyatakan bahwa organisme hidup berasal atau muncul dari sesuatu/zat yang tidak hidup secara spontan disebut:
- a. Biogenesis
 - b. Abiogenesis
 - c. Koaservat
 - d. Protobion
 - e. Protenoid
10. Ahli yang menyatakan bahwa organisme hidup atau muncul dari zat yang tak hidup secara spontan disebut:
- a. Aristoteles
 - b. Haldane
 - c. Hipocrates
 - d. Miller dan Urey
 - e. Pringle

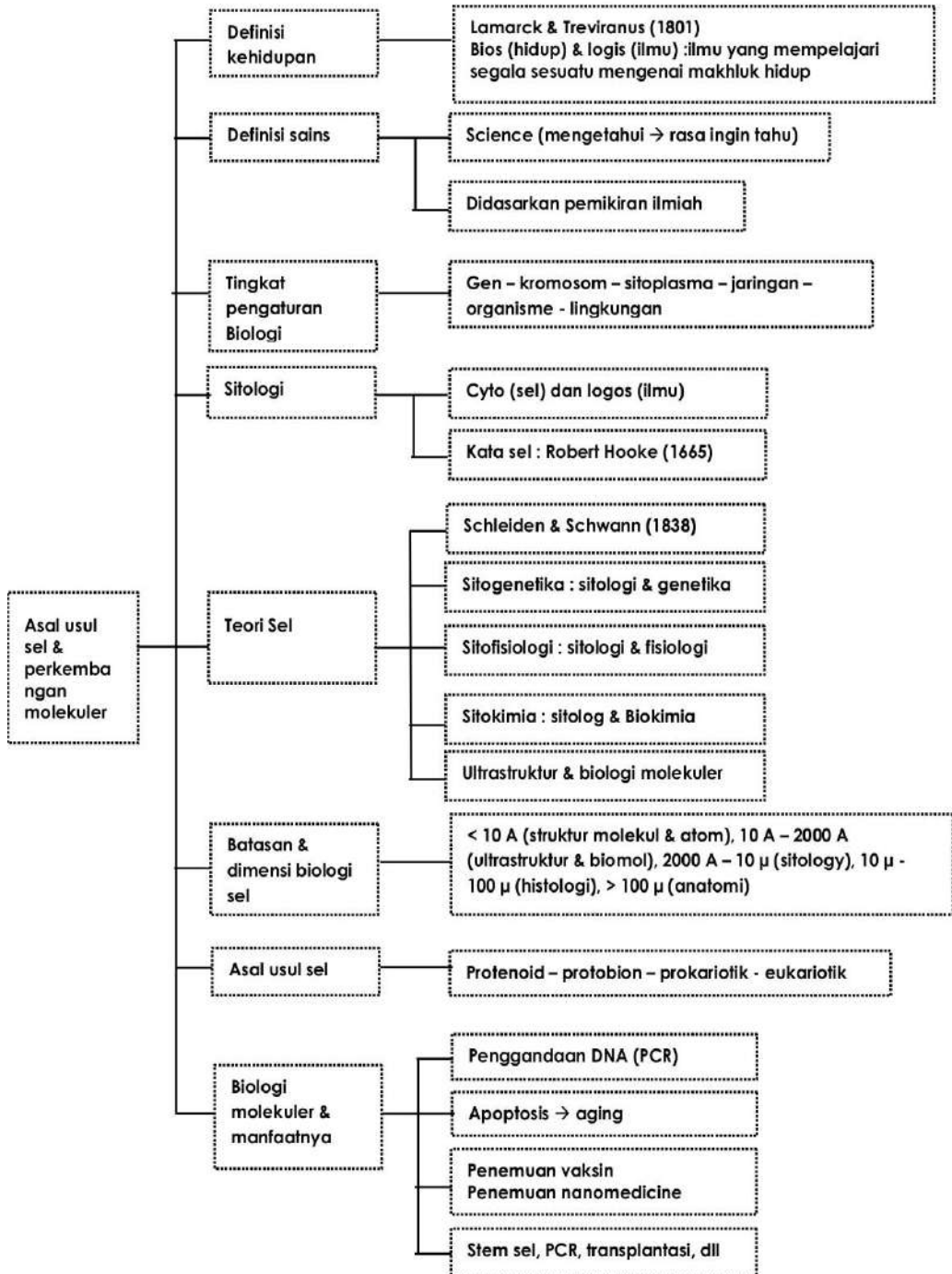
Referensi

- Anet FL. The place of metabolism in the origin of life. *Curr Opin Chem Biol.* 2004; 8: 654-659.
- Arendt D, Musser JM, Baker CVH, Bergman A, Cepko C, Erwin DH, Pavlicev M, Schlosser G, Widder S, Laubichler MD, Wagner GP. The origin and evolution of cell types. USA: Macmillan Publishers Limited; 2016.
- Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists Society,* 1998; 75(2): 199-212.
- Barzilai N, Guarente L, Kirkwood TB, Partridge L, Rando TA, Slagboom PE. The place of genetics in ageing research. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 589-594.
- Bergman J. A brief history of the theory of spontaneous generation. *CEN Tech J.* 1993; 7(1): 73-81.
- Bernstein M. Prebiotic molecules from on and off the early Earth. *Phil Trans R Soc.* 2006; B361: 1689-1702.
- Binder PM, Danchin A. Life 's demons: information and order in biology. What subcellular machines gather and process the information necessary to sustain life? *EMBO Rep.* 2011; 12: 495-499.
- Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle,* 2008; 7: 3344-3354.
- Blois MS. Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature,* 1958; (181): 1199-1200.
- Bonawitz ND, Chatenay-Lapointe M, Pan Y, Shadel GS. Reduced TOR signaling extends chronological life span via increased respiration and upregulation of mitochondrial gene expression. *Cell Metab.* 2007; 5: 265-277.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel Wissenschaft Und Technologie,* 1995; 28: 25-30.
- Cabreiro F, Ackerman D, Doonan R, Araiz C, Back P, Papp D, Braeckman BP, Gems D. Increased life span from overexpression of superoxide dismutase in *Caenorhabditis elegans* is not caused by decreased oxidative damage. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 1575-1582.
- Canuto VM, Levine JS, Augustsson TR, Imhoff CL. UV radiation from the young Sun and oxygen and ozone levels in the prebiological palaeoatmosphere, *Nature,* 1982; 296: 816-820.
- Chyba C, Sagan C. Endogenous production, exogenous delivery and impact-shock synthesis of organic molecules: an inventory for the origins of life, *Nature,* 1992; 355: 125-132.
- Cleland CE, Chyba CF. Defining 'life'. *Orig Life Evol Biosph.* 2002; 32: 387-393.
- Constant JB. (Ed.). Pasteur's and Tyndall's Study of Spontaneous Generation. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1953.
- Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, Walker GA, Houthoofd K, Back P, Matscheski A, Vanfleteren JR, Gems D. Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev.* 2008; 22: 3236-3241.
- Dyson F. Origin of Life. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
- Farley J. The Spontaneous Generation Controversy from Descartes to Oparin. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press; 1979.
- Gems D, Doonan R. Antioxidant defense and aging in *C. elegans*: is the oxidative damage theory of aging wrong? *Cell Cycle,* 2009; 8: 1681-1687.
- Gladyshev VN. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory. *Antioxidants & Redox Signaling,* 2014; 20(4): 727-731.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11: 298-300.
- Hartman H. The origin of the eukaryotic cell. *Speculation in Science and Technology,* 2014; 7(2): 77-81.
- Iacopini P, Baldi M, Storchi P, Sebastiani L. Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: content, in vitro antioxidant activity and interactions. *Journal of Food Composition and Analysis,* 2008; 21: 589-598.
- Imlay JA. Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol.* 2003; 57: 395-418.
- Jayaprakasha GK, Selvi T, Sakariah KK. Antibacterial and antioxidant activities of grape (*Vitis vinifera*) seed extracts. *Food Research International,* 2003; 36: 117-122.
- Jayaprakasha GK, Singh RP, Sakariah KK. Antioxidant of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. *Food Chemistry,* 2001; 73: 285-290.

- Katewa SD, Kapahi P. Dietary restriction and aging, 2009. *Aging Cell*, 2010; 9: 105-112.
- Kauffman S. Question 1: Origin of life and the living state. *Orig Life Evol Biosph*. 2007; 37: 315-322.
- Kenyon CJ. The genetics of aging. *Nature*, 2010; 464: 504-512.
- Kirkwood TB, Kowald A. The free-radical theory of ageing—older, wiser and still alive: modelling positional effects of the primary targets of ROS reveals new support. *Bioessays*, 2012; 34: 692-700.
- Koc A, Gasch AP, Rutherford JC, Kim HY, Gladyshev VN. Methionine sulfoxide reductase regulation of yeast lifespan reveals reactive oxygen species-dependent and -independent components of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 7999-8004.
- Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez PA, Culotta VC, Fink GR, Guarente L. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature*, 2002; 418: 344-348.
- Luisi PL. About various definitions of life, *Orig. Life Evol Biosph*. 28, 1998: 613-622.
- Martin W, Russell MJ. On the origin of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Phil Trans R Soc Lond*. 2003; B353: 59-85.
- Mitsui ML, Boroski M, Bulla MK, Donaduzzi CM, Kamei MS, Cortez LER, Cortez DAG. Trans-resveratrol and antioxidant activity of grape (*Vitis vinifera* sp) by products. *Brazilian Journal of Food Research*, 2016; 7(1): 66-81.
- Mockett RJ, Sohal BH, Sohal RS. Expression of multiple copies of mitochondrially targeted catalase or genomic Mn superoxide dismutase transgenes does not extend the life span of *Drosophila melanogaster*. *Free Radic Biol Med*. 2010; 49: 2028-2031.
- Morowitz HJ. Beginnings of cellular life: metabolism recapitulates biogenesis. New Haven/London: Yale University Press; 1992.
- Mulkidjanian AY, Galperin MY. Physicochemical and evolutionary constraints for the formation and selection of the first biopolymers: towards the consensus paradigm of the abiogenic origin of life. *Chem Diversity*, 2007; 4: 2003-2015.
- Pross A. Causation and the origin of life. *Metabolism or replication first? Orig Life Evol Biosph*. 2004; 34: 307-321.
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51: 327-336.
- Rode BM. Peptides and the origin of life. *Peptides*, 1999; 20: 773-786.
- Sartan G. *A History of Science*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1959; p. 176.
- Sheldon RB. Historical development of the distinction between bio- and abiogenesis. *Proceeding of SPIE - The International Society for Optical Engineering*; 2005.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 1996; 273: 59-63.
- Speakman JR, Selman C. The free-radical damage theory: accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan. *Bioessays*, 2011; 33: 255-259.
- Thompson B. *The Mythology of Science Spontaneous Generation*. Montgomery, Alabama: Apologetics Press; 1980.
- Vallery-Radot R. *The Life of Pasteur*. New York: The Sun Dial Press; 1937; p. 89.
- Van Rammendonk JM, Hekimi S. Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2009; 5: e1000361.
- Wald G. The origin of life. *Scientific American*, 1954; 191(2): 45-53.
- Wilson EB. *The Cell*. New York: McMillan Co; 1925.

Bab 2

Asal Usul Sel & Perkembangan Molekuler



Para ilmuwan seperti Aristoteles dan Paracelcus pada jaman Renaissance mengatakan bahwa semua makhluk hidup dibentuk oleh beberapa elemen yang mengalami pengulangan. Berabad-abad kemudian setelah penemuan lensa pembesar, bahkan mikroskop sederhana menyebabkan dapat ditemukannya sel tunggal yang nantinya akan mengalami perkembangan menjadi sel yang lebih kompleks karena terdiri dari banyak sel yang disebut **organisme multiseluler**.

Sel merupakan unit struktural dan fungsional dasar organisme, sama seperti atom dalam struktur kimia. Sel dapat dianggap sebagai organisme karena mengalami kekhususan dan terdiri dari banyak unsur. Meskipun sel-sel yang menyusun tubuh memiliki beberapa fungsi yang penting, makhluk hidup dapat bertahan hidup oleh karena adanya salah satu organel di dalam sitoplasma yang memiliki aktivitas enzimatik, yang nantinya juga akan menyebabkan kematian.

Perkembangan dan penyempurnaan mikroskop yang ditemukan sangat membantu dalam perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam mempelajari sel, sehingga makhluk hidup tidak lagi hanya dapat dipelajari dari tingkat seluler tetapi juga tingkat molekuler. Perkembangan ilmu biokimia telah menunjukkan bahwa materi hidup terdiri dari unsur-unsur yang sama yang membentuk molekul anorganik dan organik yang lebih kompleks seperti protein, lemak, polisakarida dan asam nukleat.

2.1

Ilmu Biologi & Perkembangannya

Istilah biologi muncul pada zaman peradaban Yunani. **Biologi** berasal dari kata *bios* yang

artinya hidup dan *logos* yang artinya ilmu. Jadi pada saat itu para ahli menyatakan bahwa biologi merupakan bidang studi yang khusus mempelajari makhluk hidup saja dan hubungannya dengan lingkungan dimana makhluk hidup tersebut berada. Istilah Biologi pertama kali digunakan pada tahun 1801 oleh **Lamarck dan Treviranus**. Aristoteles (184-322 SM) sekalipun seorang ahli yang mengatakan teori generasi spontan (abiogenesis) namun tetap dipandang sebagai tokoh perintis perkembangan ilmu pengetahuan tentang makhluk hidup.

Biologi juga dapat dikatakan sebagai ilmu yang mempelajari tentang makhluk hidup dan kehidupan disekitarnya. Ilmu kehidupan (*life sciences*) adalah cabang ilmu biologi yang mencoba untuk membuka misteri tentang makhluk hidup berdasarkan kerja mesin protein yang terdapat di dalam sel, sampai dengan pertumbuhan organisme dari satu sel makhluk hidup sebagai organisme penyusun seluruh ekosistem.

Perkembangan Biologi

Pertanyaan tentang ilmu kehidupan adalah beragam dan menarik untuk dipelajari seperti halnya kehidupan itu sendiri. Oleh karena itu, pada akhirnya muncul pertanyaan-pertanyaan di kalangan para ahli seperti bagaimana satu sel dapat membangun organisme yang kompleks? Bagaimana interpretasi informasi genetik dapat terjadi? Bagaimana sifat-sifat organisme dapat dipengaruhi oleh mutasi gen? Bagaimana ekosistem dapat berubah karena iklim? Apa yang bisa dikatakan oleh variasi genetik manusia tentang sejarah evolusi dan migrasi manusia?

Pertanyaan-pertanyaan yang muncul di seputar kehidupan dan makhluk hidup membuat para ahli mulai melakukan banyak percobaan yang menstimulasikan terbentuknya makhluk hidup setelah ada kehidupan di bumi ini. Salah satunya adalah

proses **evolusi**. Evolusi adalah perubahan sifat-sifat populasi biologis yang dapat diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya yang memunculkan variasi atau keanekaragaman karakter. Para ahli menyimpulkan bahwa proses evolusi menimbulkan keragaman di setiap tingkat pengaturan biologis makhluk hidup.

Semua kehidupan di bumi memiliki nenek moyang yang sama yang dikenal sebagai leluhur universal. Pada pertengahan abad ke-19, **Charles Darwin** merumuskan teori evolusi secara ilmiah melalui proses **seleksi alam**, sedangkan pada awal abad ke-20 sintesis evolusi modern terintegrasi dengan genetika klasik dengan **teori evolusi** Darwin melalui disiplin ilmu **genetika populasi**. Evolusi adalah landasan ilmu pengetahuan (sains) modern, yang diterima sebagai salah satu yang paling terpercaya dari semua fakta dan teori sains, berdasarkan bukti tidak hanya dari ilmu biologi tetapi juga dari ilmu yang lain seperti antropologi, psikologi, astrofisika, kimia, geologi, fisika, matematika, dan disiplin ilmu lainnya, seperti ilmu perilaku dan sosial.

Kepentingan dalam mempelajari biologi antara lain berhubungan dengan kehidupan manusia dan lingkungan sekitarnya. Pada beberapa hal, manusia berbeda dari makhluk hidup yang lainnya, salah satunya adalah rasa ingin tahu, yang tentu saja tidak dimiliki oleh makhluk hidup yang lainnya. Oleh karena rasa ingin tahu tersebut maka manusia disebut *Homo sapiens*. Lebih lanjut kepentingan mempelajari biologi adalah membantu perkembangan budidaya tanaman pangan, keunggulan hewan potong, perkembangan dan inovasi obat-obatan, industri makanan, pemeliharaan lingkungan hidup dan lain-lain. Biologi semakin banyak dipelajari setelah munculnya berbagai permasalahan yang terjadi dalam kehidupan manusia, antara lain untuk menghadapi masalah semakin terbatasnya jumlah makanan, semakin

beragamnya muncul jenis penyakit dan lain-lain.

Sains (Ilmu Pengetahuan): Ciri-Cirinya

Biologi adalah ilmu tentang alam dan kehidupan. *Science* berasal dari bahasa latin yang berarti tahu atau mengetahui. Maka dapat dijabarkan bahwa sains adalah salah satu cara untuk mengetahui yang terjadi di sekitar kita. Sains muncul dari rasa keingintahuan terhadap yang terjadi pada diri sendiri, dunia dan alam semesta. Dari rasa ingin tahu yang dimiliki akan membantu manusia untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan yang muncul tentang kehidupan di bumi dan makhluk hidup yang ada didalamnya.

Sains atau ilmu pengetahuan adalah kajian yang digunakan untuk mempelajari makhluk hidup dan lingkungan dimana makhluk hidup tersebut berada. Biologi merupakan salah satu cabang ilmu pengetahuan yang termasuk di dalam sains. Ilmu pengetahuan berdasarkan kejadian atau fenomena dibagi menjadi dua, yaitu kejadian yang terjadi begitu saja di alam disebut alamiah, maupun yang kejadian yang dapat dibuat sendiri yang disebut **artifisial** atau buatan. Kejadian atau fenomena tersebut dapat diamati dengan menggunakan alat bantu seperti penggunaan mikroskop, teleskop dan lain-lain. Sains adalah pengetahuan yang diperoleh dengan menggunakan metode ilmiah.

Pengetahuan adalah hasil dari apa yang ingin diketahui yang diperoleh dengan menggunakan kaidah-kaidah yang bersifat ilmiah. Metode ilmiah adalah metode yang digunakan untuk memecahkan masalah dengan langkah-langkah tertentu yang bersifat sistematis, logis dan empiris. Beberapa sifat atau ciri-ciri ilmu pengetahuan adalah:

- Didasarkan kepada pemikiran yang ilmiah, bukan merupakan suatu dugaan atau imajinasi.

- Sistematis artinya tidak acak-acakan. Hasil kajian dibuat dengan urutan yang sesuai.
- Logis adalah suatu cara dan kemampuan berfikir menurut beberapa aksioma dan dalil-dalil atau berdasarkan kaidah yang benar.
- Dapat dibuktikan kebenarannya oleh lebih dari satu pengalaman, atau berdasarkan hasil percobaan yang dilakukan.
- Obyektif artinya berdasarkan nilai-nilai keilmiah dan kebenaran serta tidak memihak. Jadi bukan berdasarkan subyektifitas.
- Kritis yaitu suatu kaidah yang tidak begitu saja menerima hasil suatu pengamatan, namun selalu mempertanyakan konsep yang digunakan dan dapat dipertanggungjawabkan hasilnya.

Langkah-langkah yang ditempuh ilmuwan dalam memecahkan suatu masalah pada umumnya dilakukan dengan metode ilmiah.

Semua kaidah ilmu pengetahuan dimulai dengan pengamatan fakta yang terjadi di alam. Usaha untuk menerangkan mengapa fakta tersebut dapat terjadi dinamakan **hipotesis**. Hipotesis adalah keterangan atau kesimpulan yang sifatnya sementara, yang dapat diuji pada situasi yang baru atau menggunakan metode yang baru yang lebih sesuai. Pengujian suatu hipotesis melibatkan perancangan dan pelaksanaan percobaan. Rancangan yang digunakan dalam melakukan percobaan hendaknya menggunakan kontrol sebagai pembanding dan pemilihannya pun dilakukan sesuai dengan kaidah ilmiah. Apabila hasil dari melakukan percobaan menghasilkan data kualitatif maka langkah selanjutnya adalah melakukan analisis statistik agar dapat dihitung probabilitasnya (kemungkinan) sehingga hasilnya bukan merupakan kebetulan atau tidak diduga. Apabila hipotesis diterima maka prediksi hasil percobaan yang diharapkan terwujud. Mengacu pada hipotesis maka dapat dimunculkan suatu teori atau bahkan suatu

hukum, seperti hukum Archimedes, hukum Mendel dan lain sebagainya. Hasil dari percobaan perlu ditulis dan dipublikasikan pada media atau jurnal yang diakui oleh masyarakat ilmiah. Berdasarkan hasil percobaan yang menggunakan metode ilmiah tersebut maka laporan yang dibuat dapat dibuat secara sistematis dimulai dari merumuskan masalah, hasil observasi dan orientasi di lapangan juga mencakup bahan bacaan (kepuustakaan), membuat hipotesis, pengumpulan data, pengujian hipotesis dapat dengan percobaan atau eksperimen dan terakhir dapat ditarik suatu kesimpulan.

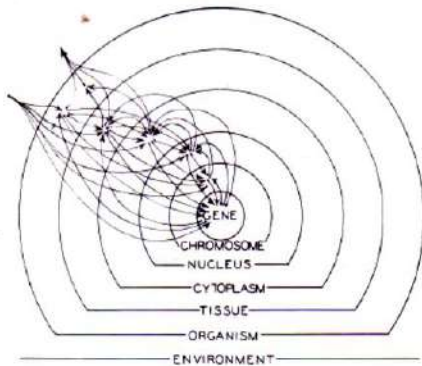
Sebagai landasan ilmu pengetahuan dan berdasarkan pengamatan secara ilmiah maka ilmu biologi dapat dikatakan sebagai cabang ilmu pengetahuan yang mengkaji atau mempelajari makhluk hidup dan hubungannya dengan lingkungan sekitarnya. Ilmu pengetahuan dapat dipelajari oleh manusia, karena manusia memiliki pola berfikir dan dapat menggunakan ilmu pengetahuan untuk kelangsungan hidupnya, dibandingkan makhluk hidup yang lainnya. Semua ilmu pengetahuan digali dan dikembangkan dengan tujuan utamanya adalah untuk kesejahteraan manusia itu sendiri.

Biologi Sel

Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa sel merupakan unit struktural dan fungsional yang fundamental dari organisme, seperti halnya atom dalam struktur kimia. Sel dapat dianggap sebagai organisme itu sendiri, oleh karena sel memiliki struktur dan fungsi yang khusus serta terdiri dari banyak elemen. Jumlah sel tidak hanya mencerminkan bahwa sifat sel merupakan unit seluler, tetapi memiliki signifikansi khusus dalam organisme secara keseluruhan. Jika secara mekanis atau cara lain pengaturan seluler dapat dihancurkan, maka akan menyebabkan fungsi seluler mengalami perubahan, dan meskipun beberapa fungsi

vital dapat bertahan (seperti aktivitas enzim), sel menjadi tidak teratur dan mati.

Perkembangan dan penyempurnaan teknik mikroskopis memungkinkan para ahli untuk memperoleh pengetahuan lebih lanjut tentang struktur seluler suatu organisme, tidak hanya seperti yang terlihat dalam sel yang telah difiksasi dan diwarnai, tetapi juga seperti yang terlihat dalam keadaan hidup. Kajian biokimia telah menunjukkan bahwa produk dari materi hidup itu sendiri, terdiri dari unsur-unsur yang sama yang membentuk kelompok materi anorganik. Ahli biokimia telah mengisolasi campuran kompleks konstituen untuk membuktikan bahwa sel tidak hanya merupakan komponen anorganik tetapi merupakan molekul yang jauh lebih kompleks seperti protein, lemak, polisakarida dan asam nukleat.



Gambar 2-1 Tingkat pengaturan biologi yang ditunjukkan oleh lapisan konsentris dan saling berhubungan (De Robertis et al., 1970)

Tingkat Pengaturan Dalam Biologi

Kemajuan pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang mikroskop, sangat membantu untuk mengetahui tentang komposisi sel - terutama yang dihasilkan dari penerapan metode fisik modern, seperti optik polarisasi, difraksi sinar-x dan mikroskop elektron yang telah menghasilkan perubahan mendasar dalam mengartikan struktur seluler.

Sebagai contoh, telah ditunjukkan sebelumnya bahwa di luar pengaturan yang terlihat dengan mikroskop cahaya adalah sejumlah struktur yang lebih elementer pada tingkat makromolekul yang membentuk struktur ultra sel, yaitu dengan menggunakan mikroskop elektron. Dengan semakin berkembangnya teknologi maka pengetahuan biologi sel bergeser ke kajian tingkat molekuler, yaitu studi tentang bentuk, agregasi dan orientasi molekul dan struktur intramolekul dari konstituen esensial yang menyusun sistem seluler sebagai satu unit. Penemuan dunia submikroskopik ini sangat penting dalam perkembangan ilmu biologi. Hal ini disebabkan karena di antara unsur-unsur yang menyusun sel, seperti makromolekul, enzim, substrat dan metabolit, serta semua transformasi kimia dan energi yang terjadi di dalam sel merupakan ciri fenomena yang vital, yang tidak dapat dilihat hanya dengan menggunakan mikroskop sederhana.

Kajian modern tentang makhluk hidup menunjukkan bahwa ada kombinasi tingkat pengaturan yang terintegrasi dan bahwa integrasi ini menghasilkan manifestasi vital bagi makhluk hidup itu sendiri. Konsep tingkat pengaturan dari sel hingga sistem organ, seperti yang telah dikembangkan oleh Needham dan kawan-kawan menyatakan bahwa di seluruh alam semesta, baik di dunia yang tidak hidup maupun yang hidup, ada berbagai tingkat kompleksitas yang berbeda sehingga "hukum atau aturan yang dihadapi pada satu tingkat kemungkinan tidak muncul di tingkat yang lebih rendah". Satu yang harus diingat bahwa zat atau bahan kimia yang menyusun sel secara keseluruhan akan lebih baik dibandingkan hanya merupakan sebagian dari jumlah bagian-bagiannya, misalkan natrium klorida memiliki karakteristik yang tidak dimiliki oleh natrium maupun klor. Demikian pula, sifat-sifat molekul besar seperti glikogen tidak dapat diprediksi dengan hanya mengetahui komponen-komponen penyusunnya. Konsep

ini dapat diterapkan pada konstituen struktural sel yang berbeda atau pada asosiasi dengan banyak sel dalam suatu jaringan.

Berbagai tingkat pengaturan biologis diwakili oleh adanya interaksi organel-organel di dalam sel maupun interaksi antara sel-sel, dimana masing-masing memiliki lingkungan terdekat yang sesuai. Kerumitan keterkaitan antara berbagai tingkat sel hingga system organ ditunjukkan oleh jaringan yang menghubungkan diantaranya, sehingga memberikan gagasan tentang kompleksitas yang terlibat dalam tubuh makhluk hidup.

Meskipun kedua materi penyusun sel yaitu anorganik dan organik pada makhluk hidup terbuat dari atom yang sama, ternyata tetap ada perbedaan yang mendasar di antara keduanya. Menurut konsep saat ini, di lingkungan yang tidak hidup ada kecenderungan terus-menerus untuk mencapai keseimbangan termodinamika dengan penyebaran materi dan energi secara acak. Pada organisme hidup tingkat tinggi, struktur dan fungsi dipertahankan oleh metode transformasi energi berdasarkan pada input dan output materi dan energi yang ada secara terus menerus.

Batasan Dan Dimensi Dalam Biologi

Dalam pengelompokan batas-batas dalam biologi antara berbagai tingkat pengaturan makhluk hidup dilakukan secara artifisial dengan menggunakan *resolving power* dari instrumen yang ada, dan dapat dilihat ternyata ada banyak hal yang tumpang tindih dalam pengaturan tersebut. Mata manusia tidak dapat membedakan dua titik yang dipisahkan kurang dari 0,1 mm (100 μ) (karena keterbatasan penglihatan mata manusia). Kebanyakan sel pada umumnya jauh lebih kecil, oleh karena itu hanya dapat dipelajari dengan menggunakan mikroskop dengan pembesaran yang kuat yaitu sekitar 0,2 μ . Salah satu jenis mikroskop yang dapat digunakan untuk melihat ukuran

sel yang sangat kecil adalah mikroskop elektron.

Salah satu cabang ilmu biologi adalah anatomi, yaitu cabang ilmu biologi yang khusus mempelajari komponen-komponen yang terdapat di dalam organ dan sistem organ. **Bennett** mengatakan bahwa pendekatan-pendekatan operasional terhadap cabang ilmu anatomi penting untuk diketahui. Salah satu cabang ilmu anatomi adalah anatomi mikroskopis biomolekuler yaitu proses pemisahan objek.

Tabel 2-1 Area Biologi Yang Berbeda

Dimensi	Bidang	Struktur	Metoda
0.1 mm (100 μ) dan lebih besar	Anatomi	Organ	Mata dan lensa sederhana
100 μ hingga 10 μ	Histologi	Jaringan	Berbagai jenis mikroskop
10 μ hingga 0.2 μ (2000 A)	Sitologi	Sel, bakteri	op cahaya, mikroskop sinar X
2000 A hingga 10 A	Morfologi submikroskopik Ultrastruktur Biologi molekuler	Komponen sel, virus	Mikroskop polarisasi, mikroskop elektron
Lebih kecil dari 10 A	Struktur molekul dan atomik	Pengaturan atom	Difraksi sinar X

Untuk mengetahui gambaran pengaturan molekul dalam sistem biologi diperlukan pengetahuan tentang berat molekulnya. Senyawa yang memiliki berat molekul tinggi

antara lain asam nukleat, protein dan polisakarida. Lipid atau lemak meskipun ukuran molekulnya lebih kecil juga memainkan peranan penting sebagai komponen sel. Seringkali molekul-molekul mengatur dirinya sendiri menjadi suatu struktur yang secara periodik berulang yang dapat dianalisis dengan teknik kristalografi. Resolusi yang tinggi dapat dihasilkan dengan menggunakan teknik difraksi sinar X yang dapat menentukan konfigurasi molekul kristal ke dalam disposisi tiga dimensi atom-atom dalam molekul. Pada beberapa tahun terakhir kemajuan besar telah dibuat untuk menentukan konfigurasi molekul protein, asam nukleat dan bahkan molekul kompleks yang lebih besar seperti jenis virus tertentu. Bidang yang mempelajari tentang molekul disebut **Biologi Molekuler**.

Setelah mikroskop sederhana ditemukan, maka perkembangan selanjutnya adalah penemuan mikroskop sederhana, mikroskop polarisasi hingga mikroskop elektron. Ilmuwan yang pertama kali menggunakan mikroskop elektron adalah ilmuwan dari Jerman yang bernama **Nageli**. Dengan menggunakan mikroskop elektron maka dapat diamati struktur yang berukuran antara 4-2000 Å atau lebih.

Ukuran sel yang berbeda seperti bakteri, virus dan molekul-molekul tertentu dapat ditunjukkan dengan skala logaritmik menggunakan mikroskop pada panjang gelombang radiasi yang berbeda. Resolusi dengan menggunakan mikroskop elektron jauh lebih besar dibandingkan mikroskop cahaya.

Pada gambar di atas juga ditunjukkan hubungan antara dimensi linear yang digunakan dalam sitologi dan berat bahan yang digunakan dalam berbagai bidang analisis kimia materi. Kedekatan hubungan ini sangat penting untuk mempelajari biologi sel dan biologi molekuler. Berat komponen sel dinyatakan dalam pikogram ($1 \text{ pg} = 1 \mu\text{g}$ atau

10^{-12} g atau dalam Dalton). Dalton adalah satuan berat molekul (molecular weight, mw). Satu Dalton sama dengan berat sebuah atom hidrogen. Sebagai contoh: berat molekul air adalah 18 dalton dan molekul hemoglobin beratnya 64.500 dalton. Beberapa struktur di dalam sel yang dapat diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya antara lain membran sel dan inti sel. Sedangkan struktur di dalam sel seperti organel sel hanya dapat diamati dengan menggunakan mikroskop elektron antara lain mitokondria, ribosom, anak inti sel atau nukleolus, miofilamen, mikrofilibril kromosom, mikrotubulus dan vesikel.

2.2

Asal Usul Sel (Evolusi Sel)

Asal usul sel tentu saja berhubungan dengan asal usul kehidupan di permukaan bumi ini. Sel muncul berdasarkan terjadinya evolusi kimia maupun evolusi biologi. Meskipun di awal munculnya kehidupan, terjadinya evolusi merupakan suatu peristiwa yang tidak memiliki bukti yang kuat saat itu. Berdasarkan hasil pengamatan dan percobaan para ahli maka dapat dikatakan bahwa evolusi adalah suatu peristiwa yang terjadi dalam waktu yang lama, bertahap dan mengembangkan bahan-bahan organik menjadi organisme yang sederhana. Organisme yang sederhana akan terus mengalami perkembangan menjadi organisme yang lebih kompleks. Sel sederhana yang ditemukan saat itu merupakan suatu struktur yang dilengkapi dengan organel didalamnya yang dapat melakukan aktivitas kehidupan. Organel pertama yang ditemukan pada organisme sederhana selain inti sel adalah ribosom. Dengan terjadinya evolusi biologi, maka organisme sederhana berkembang menjadi organisme yang lebih kompleks yang memiliki organel lain seperti mitokondria, lisosom, retikulum endoplasma, badan Golgi

dan yang lainnya. Penelitian lebih lanjut dan dengan ditemukannya mikroskop elektron, semakin diketahui fungsi inti sel yang mengandung DNA yang disebut sebagai materi genetik karena dapat mewariskan karakter dari sel induk kepada sel keturunannya, disamping fungsi utama inti sel yang mengendalikan semua aktivitas yang terjadi di dalam sel.

Berdasarkan percobaan yang telah dilakukan para ahli terhadap organisme dengan menggunakan mikroskop sederhana maka ditemukan organisme yang hanya memiliki satu sel atau disebut organisme **uniseluler**. Contoh organisme uniseluler antara lain *Paramecium*, *Euglena* dan sebagainya. **Alberts** pada tahun 1989 menyatakan bahwa setiap organisme dan semua sel yang membentuknya dipastikan berasal dari atau diturunkan oleh sejenis sel purba melalui evolusi.

Sel berasal dari kata Yunani *kytos* yang berarti sel dan *cella* yang berarti ruang kosong. Istilah sel pertama kali digunakan oleh **Robert Hooke** (1635-1703) yang mengamati gabus yang dipotong-potong dengan menggunakan mikroskop sederhana. Ilmuwan yang lain seperti Schleiden dan Schwann juga mengamati sel, dan mengatakan bahwa **sel adalah unit dasar kehidupan**, oleh karena itu dapat dikatakan bahwa tubuh makhluk hidup disusun oleh sel-sel. Dalam menjalankan fungsinya seperti pertumbuhan, perbaikan, reproduksi dan yang lainnya, sel mendapatkan energi dari luar. Ahli yang lain menyatakan bahwa sel merupakan suatu sistem yang memiliki mekanisme kerja yang sangat kompleks, dinamis dan berkelanjutan.

Sel adalah salah satu topik yang sangat menarik untuk dipelajari dan terus digali fungsinya yang mendukung kehidupan. Salah satu contohnya adalah ketika sel menanggapi stimuli atau rangsangan dari luar sel, maka sel akan segera mengaktifkan reseptor pada membran sel untuk merespon stimuli tersebut.

Zat yang menyusun sel adalah senyawa organik dan senyawa anorganik. Unsur anorganik yang menyusun sel adalah hampir 99% antara lain karbon, hidrogen, nitrogen, dan oksigen.

Berdasarkan struktur selnya, organisme dapat dibagi menjadi organisme prokariotik dan eukariotik. Prokariotik merupakan organisme bersel tunggal dengan inti sel yang tidak memiliki membran inti, perkembangbiakannya dengan biner, sehingga dalam waktu yang pendek dapat memiliki keturunan yang banyak. Organisme yang termasuk dalam prokariotik dapat hidup pada hampir semua habitat di bumi, yaitu di air panas, air asin, air dingin, tanah, udara, dan habitat ekstrim lainnya. Organisme prokariotik terus mengalami evolusi dalam waktu yang lama untuk berkembang menjadi organisme eukariotik. Berbeda dengan organisme prokariotik yang bersel tunggal, organisme eukariotik termasuk organisme yang memiliki sel banyak atau disebut organisme multiseluler, dengan inti yang sudah diselubungi oleh membran.

Perkembangan dari Prokariotik sampai Eukariotik

Sel yang memiliki struktur khas, dengan nukleus dan sitoplasma dan semua organel, bukan merupakan massa terkecil dari materi hidup atau protoplasma (dari bahasa Yunani kata *protos* artinya pertama dan *plasma* yang berarti pembentukan), atau merupakan unit kehidupan yang lebih sederhana atau lebih primitif. Dengan demikian, tidak seperti jenis sel yang lebih tinggi yang memiliki nukleus sejati (sel eukariotik), yang terdiri dari sebagian besar virus, bakteri, dan beberapa alga, tidak memiliki selaput inti, dan zat inti yang dicampur atau berada dalam kontak langsung dengan sisa protoplasma. Dari sudut pandang historis, menarik untuk diingat bahwa pada tahun 1868 Haeckel mendalilkan sebagai

bentuk paling primitif dari zat terorganisir yang disebut **Monera**, misalkan massa protein homogen, tanpa struktur dan amorf, yang menurut pendapatnya dibentuk langsung dari zat anorganik. Penemuan virus pada akhir abad ke-19 memberi cahaya baru pada pengetahuan tentang organisme yang lebih primitif. Awalnya diketahui oleh sifat yang melewati pori-pori filter porselen dan oleh perubahan patologis yang dihasilkan dalam sel, semua virus sekarang dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron. Virus dapat dikenali secara morfologis dan pengaturan makromolekulnya dapat dipelajari. Walaupun organisme tersebut memiliki sifat yang sama dengan organisme hidup, seperti autoreproduksi, keturunan dan mutasi, hidup virus adalah tergantung pada sel inang. Menjadi parasit adalah salah satu ciri utama organisme yang paling primitif.

Asal Usul Sel Prokariotik

Sel prokariotik merupakan sel yang memiliki struktur lebih sederhana dibandingkan dengan sel eukariotik, karena hanya memiliki sel tunggal atau uniseluler. Inti sel pada prokariotik tidak memiliki membran oleh karena itu disebut nucleoid. Para ahli menduga bahwa makhluk hidup yang pertama kali muncul di bumi adalah prokariotik, yang berkembang sebelumnya dari protobion. Seperti yang telah dijelaskan pada bab sebelumnya, bahwa asal usul organisme dimulai dari protein yang terbentuk melalui proses evolusi kimia. Protein yang menyusun sel akan berkembang menjadi proteneoid dan selanjutnya melalui evolusi biologi berkembang menjadi protobion dan selanjutnya prokariotik. Hal ini jelas mematahkan pendapat yang menyebutkan sebelumnya bahwa kehidupan muncul secara spontan dari materi yang tidak hidup.

Ketika sel purba baru seperti protobion terbentuk, maka reaksi metabolik yang rumit itu belum tentu dapat dilakukan oleh sel, atau lebih tepatnya sel belum memerlukan protein

seperti halnya organisme lain yang telah berkembang. Karena pada masa itu sel dapat mengambil molekul-molekul berbau organik yang diperlukan langsung dari lingkungannya. Akan tetapi lama kelamaan, seiring dengan waktu yang berjalan maka bahan organik di lingkungan semakin berkurang. Hal ini menyebabkan sebagian sel mulai membentuk enzim-enzim agar dapat mengambil molekul-molekul organik yang dibutuhkan. Sejalan dengan bertambahnya waktu, enzim-enzim di dalam sel semakin beragam jenisnya sehingga reaksi-reaksi metabolik di dalam sel juga berkembang menjadi semakin kompleks.

Bagian-bagian sel prokariotik terdiri dari protein yang menyusun inti sel dan ribosom, yang dianggap sebagai bahan dasar pembentuk sel purba atau disebut **progenot**. Organisme yang disebut progenot akan berkembang menjadi organisme prokariotik purba seperti *Archaeobacteria* dan *Eubacteria*. *Archaeobacteria* merupakan kelompok bakteri yang mampu beradaptasi terhadap suhu tinggi yaitu sekitar 100°C, di lingkungan dengan kadar garam tinggi, atau kadar asam tinggi. Selain itu, organisme prokariotik bersifat anaerob yaitu tidak tergantung pada ada tidaknya oksigen di lingkungan, memiliki dinding sel yang tersusun dari berbagai jenis protein, memiliki pigmen fotosintetik berupa bakteriorodopsin, dan mampu menghasilkan ATP. Kelompok *Eubacteria* merupakan bakteri yang hidup pada kondisi lingkungan yang tidak seekstrim pada kelompok *Archaeobacteria*. Kelompok *Eubacteria* memiliki sifat dapat hidup dalam kondisi anaerob dan aerob, memiliki dinding sel yang tersusun dari peptidoglikan, memiliki pigman fotosintetik berupa bakterioklorofil, dan memiliki DNA yang mampu menghasilkan ATP secara lebih efisien karena sistem transport elektronnya lebih berkembang.

Sel prokariotik yang terbentuk pertama kali diperkirakan sekitar 4 milyar tahun lalu,

merupakan sel heterotrof dengan ciri-ciri antara lain:

- Tidak memiliki membran inti.
 - Tidak memiliki organel yang kompleks, selain inti dan ribosom.
 - Melakukan respirasi anaerobik, yaitu respirasi yang tidak tergantung dengan adanya oksigen.
 - Mampu bereproduksi melalui pembelahan sel yaitu pembelahan biner.
- Sel prokariotik mengalami proses evolusi dari bentuk yang paling sederhana ke bentuk yang semakin kompleks.

Sel Bakteri

Salah satu contoh organisme prokariotik adalah bakteri. Di dalam sel bakteri, telah berlangsung reaksi-reaksi yang cukup rumit, bahkan memiliki tiga reaksi penting untuk memperoleh energi terjadi di dalam selnya. Respirasi dan fotosintesis yang berlangsung pada eukariotik juga dapat dilakukan sejumlah bakteri.

Bakteri merupakan organisme yang memiliki bentuk yang sangat sederhana dan dikelompokkan menjadi 3 berdasarkan struktur dasarnya, yaitu *bacillus* (jamak, *bacilli*) merupakan bakteri yang berbentuk lurus dan batang, *coccus* (jamak, *cocci*) adalah bakteri berbentuk bulat, dan *spirillus* (jamak, *spirals*) adalah bakteri berbentuk panjang dan heliks, juga disebut *spirochetes*. Bakteri *spirilla* umumnya tidak berhubungan dengan sel-sel yang lain dan dapat berenang sendirian di lingkungannya. Bakteri *spirilla* memiliki struktur yang kompleks di dalam membran selnya yang memungkinkannya untuk bergerak memutar sehingga terlihat seperti pembuka botol yang dapat membantu mendorong tubuhnya untuk bergerak. Beberapa bakteri yang berbentuk batang dan bakteri yang berbentuk bulat akan membentuk **koloni**, yaitu melekat antara ujung dengan ujungnya setelah mengalami proses pembelahan dan membentuk rantai. Beberapa

koloni bakteri berubah menjadi struktur yang terikat, tumbuh memanjang, memiliki filamen-filamen yang bercabang, atau membentuk struktur tegak yang melepaskan spora, sel tubuh tunggal yang tumbuh menjadi bakteri baru. Beberapa bakteri berfilamen mampu bergerak meluncur, sering dikombinasikan dengan adanya rotasi di sekitar sumbu memanjang. Ahli biologi belum menemukan bagaimana mekanisme pergerakan bakteri.

Dinding sel bakteri adalah struktur yang penting karena struktur tersebut yang mempertahankan bentuk sel dan melindungi sel dari keadaan bengkak dan pecah. Dinding sel bakteri biasanya terdiri dari peptidoglikan, yaitu suatu molekul polisakarida yang dihubungkan dengan polipeptida. Pada beberapa bakteri, peptidoglikan dapat membentuk jaringan yang tebal dan kompleks di sekitar permukaan luar selnya. Jaringan ini terhubung dengan rantai peptida. Pada bakteri yang lain, lapisan tipis peptidoglikan dapat ditemukan terjepit di antara dua membran plasma. Membran luar mengandung molekul besar lipopolisakarida, dan melekatnya lipid dengan rantai polisakarida.

Salah satu jenis bakteri yang umum dan mudah dikenali adalah *Escherichia coli* (*E. coli*). Seorang dokter hewan dari Jerman bernama **Theodor Escherich** pada tahun 1885 pertama kali mengidentifikasi jenis bakteri ini.

Sel bakteri seperti *E. coli* mudah dibiakkan dalam larutan air yang mengandung glukosa dan beberapa ion anorganik. Dalam media biakan ini, pada suhu 37°C, massa sel berlipat ganda dan membelah dalam waktu sekitar 60 menit. Waktu ini - yaitu waktu pembuatan - dapat dikurangi menjadi 20 menit jika basa purin dan basa pirimidin yang merupakan prekursor asam nukleat, ditambahkan ke medium.

E. coli memiliki panjang sekitar 2 μ (20.000 A) dan tebal 0,8 μ (8000 A). Selnya dikelilingi oleh dinding sel yang kaku, dengan ketebalan 100 A, mengandung protein, polisakarida dan

molekul lipid. Di dalam dinding sel ada sel sejati atau membran plasma, yang merupakan suatu struktur lipoprotein yang berfungsi sebagai pembatas molekul terhadap media di sekitarnya. Membran plasma ini, dengan mengendalikan pintu masuk dan keluar molekul dan ion kecil, berkontribusi pada pembentukan lingkungan internal khusus untuk protoplasma bakteri. Sangat menarik bahwa enzim yang terlibat dalam oksidasi metabolit, dan yang merupakan rantai pernapasan, terkait dengan membran plasma ini. Pada sel eukariotik, enzim ini terbatas pada organel khusus dalam sitoplasma yang disebut mitokondria. Di bawah mikroskop elektron dimungkinkan untuk mengenali organel yang disebut **nukleoid**, di mana kromosom bakteri, dibentuk oleh adanya molekul melingkar tunggal asam deoksiribonukleat (DNA). Penting untuk diingat bahwa DNA ini, yang panjangnya sekitar 1 mm (10^7 Å), mengandung semua informasi genetik organisme. Lebih jauh lagi, organel pada sel prokariotik terdapat bebas dalam protoplasma, dan tidak dipisahkan oleh selaput inti seperti pada sel eukariotik. Di sekitar DNA, di wilayah gelap protoplasma, terdapat 20.000 hingga 30.000 partikel, berdiameter sekitar 200 Å, yang disebut **ribosom** yang terdiri dari asam ribonukleat (RNA) dan protein. Partikel-partikel ini yaitu ribosom merupakan **tempat sintesis protein** berlangsung. Ribosom ada dalam kelompok yang disebut **poliribosom**, atau **polisom**, yang dibagi menjadi subunit besar dan kecil.

Sel juga diisi dengan air, molekul RNA dan protein yang berbeda (termasuk enzim) dan berbagai molekul yang lebih kecil. Sekitar 3000 hingga 6000 jenis molekul ada di dalam satu *E. coli*. Molekul DNA dalam bakteri ini mengandung informasi genetik yang cukup untuk mengkode 2.000 hingga 3.000 protein yang berbeda.

Asal Usul Sel Eukariotik

Berdasarkan evolusi biologi maka organisme prokariotik berkembang menjadi organisme eukariotik yang diduga muncul sekitar 1,5 milyar tahun yang lalu. Pada organisme eukariotik, membran inti sel yang disebut **nukleoplasma** mengalami pelelukan ke dalam sehingga mengelilingi DNA. Oleh karena pelelukan tersebut, maka terlihat bahwa membran bagian dalam bersatu membentuk membran inti sel bagian dalam, sedangkan pelelukan membran bagian luar menjadi membran inti sel luar. Maka dapat dikatakan bahwa membran inti sel merupakan membran rangkap atau ganda. Dengan menggunakan mikroskop elektron terlihat bahwa membran inti bagian luar berhubungan dengan retikulum endoplasma (RE). Dengan adanya membran inti pada organisme eukariotik maka inti sel disebut **nukleus**. Pada saat itu diyakini bahwa sel eukariotik merupakan hasil proses evolusi biologi dari sel prokariotik, dan pada akhirnya memiliki fungsi yang kompleks setelah ditemukan adanya DNA di dalam inti sel. Ahli yang menyatakan teori tersebut adalah **Lynn Margulis**.

Hipotesis Endosimbiosis

Organisme eukariotik memiliki sel dengan berbagai macam organel yang berbeda struktur dan fungsinya. Salah satu organel di dalam sel yang memainkan peranan yang sangat penting selain inti sel adalah mitokondria. Thorpe pada tahun 1984 menyatakan adanya persamaan antara mitokondria pada organisme eukariotik dengan sel bakteri aerob. Hal ini disebabkan karena pada mitokondria dan bakteri yang aerob memiliki DNA dan ribosom. DNA pada mitokondria memiliki bentuk sirkuler, seperti halnya DNA pada bakteri. Ukuran ribosom yang dihitung di antara keduanya juga hampir sama. Dengan menggunakan mikroskop elektron terlihat adanya lipatan-lipatan ke dalam membran dalam mitokondria yang

disebut *cristae* ternyata memiliki fungsi yang sama dengan lipatan ke dalam membran plasma pada sel bakteri yang disebut **mesosom**. Mitokondria dan sel bakteri dapat melakukan reproduksi melalui proses pembelahan.

Oleh karena persamaan-persamaan sifat yang dapat ditemui pada mitokondria maupun sel bakteri itulah yang menyebabkan munculnya dugaan asal usul mitokondria yang ada pada organisme eukariotik. Salah satu pendapat yang banyak diterima oleh para ahli adalah **hipotesis endosimbiosis**. Hipotesis endosimbiosis ini menjelaskan bagaimana mitokondria pada organisme eukariotik berasal dari sel prokariotik yang aerob. Organisme eukariotik juga ada yang tidak membutuhkan oksigen dalam hidupnya disebut eukariotik anaerob. Eukariotik anaerob ini diduga berkembang dari sel-sel anaerob yang berhasil bertahan hidup ketika oksigen di bumi mulai semakin banyak. Organisme eukariotik anaerob inilah yang menelan sel prokariotik yang aerob, dan menghasilkan mitokondria.

Salah satu contoh hipotesis endosimbiosis adalah adanya organisme eukariotik bersel tunggal yang tidak memiliki mitokondria di dalam usus hewan dan dapat hidup dengan kondisi kurang oksigen. Organisme eukariotik bersel tunggal atau yang bersifat anaerob yang dimaksud adalah *Pelomyxa palustris*, yaitu sejenis *Amoeba* meskipun tidak memiliki mitokondria namun tetap dapat melakukan oksidasi.

2.3

Komponen Kimia Sel

Sel disusun oleh banyak bahan atau zat seperti karbon, hidrogen, nitrogen dan oksigen yang mengisi sekitar 90% dari berat sel. Unsur kimia penyusun sel antara lain berupa senyawa anorganik seperti air dan ion mineral, serta

senyawa organik yang umum dijumpai seperti protein, karbohidrat, asam nukleat dan lipid. Komposisi kandungan sel antara lain air yang mengandung sekitar 75-85%, protein sebesar 10-20%, dan garam-garam anorganik sebesar 2-3%. Kecuali air, hampir semua molekul dalam sel merupakan senyawa organik. Berdasarkan struktur kimianya maka senyawa organik dibedakan atas mikromolekul dan makromolekul. **Mikromolekul** merupakan senyawa kimia yang terdiri dari ± 30 atom dengan berat molekul antara 100-1000. Jenis mikromolekul yang banyak terdapat di dalam sel antara lain gula sederhana, asam lemak, asam amino dan nukleotida. **Makromolekul** merupakan polimer dari molekul-molekul kecil dengan berat molekul antara 10.000-1 juta. Selain senyawa kimia yang telah disebutkan sebelumnya maka ada beberapa jenis polimer yang tidak kalah pentingnya di dalam sel, antara lain: asam nukleat yang merupakan polimer dari nukleotida, protein yang merupakan polimer dari asam amino, dan polisakarida yang merupakan polimer dari monosakarida seperti glukosa.

Air, Garam dan Ion-Ion

Komponen atau isi sel yang paling banyak adalah air, kecuali pada sel tulang dan email gigi. Air yang mengisi sel dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu air bebas dan air terikat. Konsentrasi air bebas di dalam sel sekitar $\pm 95\%$, sedangkan sisanya merupakan konsentrasi air yang terikat. Fungsi air di dalam sel adalah untuk membantu reaksi enzimatik di dalam proses metabolisme.

Di dalam sel, selain diisi oleh air juga dijumpai komponen garam-garam seperti ion Cl^- , ion Na^+ , dan ion K^+ yang berfungsi untuk mempertahankan tekanan osmotik dan keseimbangan asam basa di dalam sel. Sedangkan, beberapa ion anorganik yang menyusun sel seperti fosfat berfungsi untuk pembentukan adenosin trifosfat (ATP). Konsentrasi berbagai ion seperti K^+ dan Mg^{2+}

tinggi di dalam sel, sedang konsentrasi ion Na^+ , dan ion Cl^- lebih tinggi di luar sel. Di dalam sel anion yang terbanyak adalah fosfat.

Makromolekul

Sifat struktural dan sifat yang lainnya dari sel yang terkait erat dengan panjang molekul yang terbuat dari unit berulang yang dihubungkan oleh ikatan kovalen. Unit-unit ini disebut **monomer**, dan makromolekul yang dihasilkan disebut **polimer**. Molekul yang memiliki jumlah monomer semakin banyak memiliki karakteristik yang sangat berbeda. Sebagai contoh, hidrokarbon-metana dan etana adalah gas, sedangkan butana dan oktan adalah cairan, polimerisasi lebih lanjut (20 atau lebih monomer) menghasilkan minyak dan akhirnya padatan seperti parafin.

Tiga contoh utama polimer dalam biologi adalah sebagai berikut: (a) Asam nukleat dihasilkan dari pengulangan empat unit berbeda yang disebut **nukleotida**. Pengulangan empat nukleotida dalam molekul DNA adalah sumber utama informasi biologi seperti yang dijelaskan secara rinci dalam bab tentang genetika molekuler. (B) Polisakarida dapat menjadi polimer monosakarida, membentuk pati, selulosa atau glikogen, atau mungkin juga melibatkan pengulangan molekul lain, membentuk polisakarida yang lebih kompleks. (c) Protein dan polipeptida terdiri dari asosiasi dalam berbagai proporsi dari sekitar 20 asam amino yang berbeda yang dihubungkan oleh ikatan peptida. Urutan dengan 20 monomer ini dapat dihubungkan menghasilkan jumlah kombinasi yang luar biasa dalam berbagai molekul protein. Hal ini tidak hanya menentukan kekhususannya, tetapi dalam beberapa kasus aktivitas biologisnya.

Asam Amino

Bahan penyusun protein adalah asam amino. Pada dasarnya, asam amino merupakan

senyawa organik di mana hidrogen dalam posisi alfa digantikan oleh gugus amino ($-\text{NH}_2$). Sebagai contoh, asam asetat menghasilkan glisin dan asam propionat, alanin. Karena adanya terus menerus gugus asam karboksil ($-\text{COOH}$) dan amino dasar ($-\text{NH}_2$), molekul seperti itu disebut **amfoter**.

Asam amino bebas yang ada di dalam sel dapat terjadi akibat pemecahan protein atau dari penyerapan serum yang mengelilingi sel. Asam amino bebas membentuk kumpulan asam amino, yang darinya sel dapat membentuk blok pembangunnya untuk sintesis protein baru.

Kondensasi asam amino untuk membentuk molekul protein terjadi sedemikian rupa sehingga gugus asam dari satu asam amino bergabung dengan gugus dasar yang berdampingan, dengan hilangnya satu molekul air secara simultan.

Dalam rantai ini, R' , R'' dan sebagainya mewakili radikal asam amino yang berbeda. Hubungan $-\text{NH}-\text{CO}-$ dikenal sebagai tautan peptida atau ikatan peptida. Molekul yang terbentuk mempertahankan karakter amfoteriknya, karena gugus asam selalu di satu ujung dan gugus basa di ujung lainnya, di samping residu lateral (radikal) yang bisa basa atau asam. Kombinasi dua asam amino adalah **dipeptida**, tiga asam amino adalah **tripeptida**. Ketika beberapa asam amino dihubungkan bersama, strukturnya adalah **oligopeptida**. **Polipeptida** mengandung sejumlah besar asam amino.

Dari 20 macam asam amino yang menyusun protein terdapat struktur molekul umum berupa sebuah atom karbon (α -karbon) yang keempat tangannya masing-masing berikatan dengan gugus karboksil (COO^-), gugus amino (NH_3^+), proton (H) dan rantai samping (R), kecuali asam amino prolin. Selain pada glisin, atom α -karbon bersifat khiral (asimetrik) karena keempat tangannya mengikat gugus yang berbeda-beda. Pada

glisin gugus R-nya berupa proton sehingga dua tangan pada atom α -karbon mengikat gugus yang sama.

Protein

Komponen terbesar yang mengisi sel adalah zat-zat dengan jumlah lebih dari 50% berdasarkan berat kering. Protein adalah salah satu contoh makromolekul, maka protein juga dapat dikatakan sebagai polimer asam amino yang saling berikatan dengan ikatan sulfida. Unsur terbanyak yang mengusun protein antara lain karbon, hidrogen, oksigen, nitrogen, kadang-kadang juga sulfur.

Fungsi protein di dalam sel selain sebagai penyusun sel antara lain: 1) untuk proses fisiologi yang terjadi di dalam sel, 2) aktif membantu dalam pergerakan sel. Salah satu contoh protein yang aktif dalam pergerakan adalah aktin dan miosin yang dapat dijumpai di dalam sel otot dan sel-sel lain seperti mikrotubula pada silia dan flagella, 3) membentuk kerangka dalam sel (sitoskeleton), seperti protein pada mikrotubul dan mikrofilamen, dan 4) protein yang menyusun membran sel berfungsi untuk membawa materi melintasi membran sel tersebut.

Berdasarkan strukturnya, protein dapat dibedakan menjadi dua, yaitu **protein globular** dan **protein serabut**. Ciri dari protein globular adalah bentuknya yang kompak dan di dalam larutan berbentuk seperti partikel-partikel bulat. Hampir sebagian besar kelompok enzim disusun oleh protein globular. Sementara itu, protein serabut mempunyai nisbah aksial yang sangat tinggi dibandingkan dengan protein globular, dan seringkali merupakan protein struktur yang penting di dalam sel tubuh, misalnya fibroin pada sutera dan keratin pada rambut dan bulu domba.

Ukuran protein berkisar dari beberapa ratus hingga beberapa ribu **Dalton** (Da). Salah satu contoh protein yang ukurannya besar adalah hormon insulin yaitu berukuran 5734 Da hingga sekitar 5 juta Da. Jenis enzim lain

yang memiliki protein berukuran besar adalah enzim piruvat dehidrogenase. Berdasarkan sifatnya, beberapa protein dapat berikatan dengan materi nonprotein yaitu baik dalam bentuk **gugus prostetik** yang dapat bekerja sebagai kofaktor maupun dalam hubungannya dengan **lipoprotein** (dengan lemak) atau **glikoprotein** (dengan karbohidrat).

Protein disusun oleh sejumlah asam amino yang satu sama lain dihubungkan secara kovalen oleh ikatan peptida. Ikatan ini menghubungkan gugus α -karboksil pada satu asam amino dan dengan gugus α -amino pada asam amino lainnya, sehingga menghasilkan suatu rantai panjang molekul polipeptida linier yang mempunyai ujung N dan ujung C. Tiap polipeptida terdiri dari 100 hingga 1500 asam amino disebut **struktur primer**.

Polaritas yang tinggi pada gugus C=O dan N-H di dalam tiap ikatan peptida, selain menjadikan ikatan tersebut sangat kuat, juga memungkinkan terbentuknya sejumlah ikatan hidrogen di antara asam-asam amino pada jarak tertentu. Dengan demikian, rantai polipeptida dapat mengalami pelipatan menjadi suatu struktur yang dipersatukan oleh ikatan-ikatan hidrogen disebut **struktur sekunder**.

Struktur sekunder yang paling dikenal adalah **α -heliks**. Rantai polipeptida membentuk heliks (spiral) yang mengalami perputaran kanan dengan 3,6 asam amino per putaran. Hasilnya adalah terjadi ikatan hidrogen antara gugus N-H pada suatu residu asam amino (n) dan gugus C=O pada asam amino yang berjarak tiga residu dengannya (n+3). Struktur α -heliks banyak dijumpai terutama pada protein globular.

Disamping α -heliks, terdapat juga struktur sekunder lain yang dinamakan lembaran β (β -sheet). Struktur ini terbentuk karena gugus N-H dan C=O pada suatu rantai polipeptida dihubungkan oleh ikatan hidrogen dengan gugus komplementer pada rantai polipeptida lainnya. Jadi, gugus N-H berikatan dengan

C=O dan gugus C=O berikatan dengan N-H sehingga kedua rantai polipeptida tersebut membentuk struktur seperti lembaran dengan rantai samping (R) mengarah ke atas dan ke bawah lembaran. Jika kedua rantai polipeptida mempunyai arah yang sama, misalnya dari ujung N ke ujung C, maka lembarannya dikatakan bersifat **paralel**. Sebaliknya, jika kedua rantai polipeptida mempunyai arah berlawanan, maka lembarannya dikatakan bersifat **antiparalel**. Lembaran β merupakan struktur yang sangat kuat dan banyak dijumpai pada protein-protein structural seperti fibroin sutera.

Kolagen adalah suatu protein penyusun jaringan ikat, mempunyai struktur protein sekunder yang tidak umum yaitu bentuk heliks rangkap tiga. Kemampuan rantai polipeptida yang lebih dari satu dan saling berpilin akan membuat kolagen menjadi lebih kuat.

Beberapa bagian protein struktur sekunder dapat mengalami pelipatan sehingga terbentuk struktur tiga dimensi yang disebut **struktur tersier**. Sifat yang menentukan protein struktur tersier adalah protein yang telah ada di dalam struktur primernya. Setelah diperoleh kondisi yang sesuai, maka sebagian besar polipeptida akan segera melipat menjadi struktur tersier, yang merupakan konformasi dengan energi yang paling rendah. Akan tetapi, secara *in vivo* pelipatan struktur protein seringkali dibantu oleh protein-protein tertentu lainnya yang disebut **kaperon**.

Ketika pelipatan terjadi, asam-asam amino dengan rantai samping hidrofilik akan berada di bagian luar struktur dan asam-asam amino dengan rantai samping hidrofobik berada di dalam struktur. Hal ini menjadikan struktur tersier menjadi sangat stabil. Di antara sejumlah rantai samping asam-asam amino dapat terjadi berbagai macam interaksi non-kovalen antara lain melalui gaya van der Waals, ikatan hidrogen, jembatan garam elektrostatis antara gugus-gugus yang muatannya berlawanan, dan interaksi hidrofobik antara rantai samping

non-polar pada asam amino alifatik dan asam amino aromatik. Selain itu, ikatan disulfida atau disebut jembatan belerang dengan ikatan kovalen dapat terjadi antara dua residu sistein yang didalam struktur primernya terpisah jauh satu sama lain.

Banyak molekul protein yang tersusun dari dua atau lebih rantai polipeptida atau subunit. Subunit-subunit ini dapat berbentuk sama atau berbeda. Sebagai contoh, molekul hemoglobin mempunyai dua rantai α -globin dan dua rantai β -globin. Interaksi non-kovalen dan ikatan disulfida seperti yang dijumpai pada struktur tersier terjadi pula di antara subunit-subunit tersebut, menghasilkan struktur yang dinamakan **struktur kuaterner**. Dengan protein struktur kuaterner maka akan menyebabkan terbentuknya ukuran molekul protein yang sangat besar. Selain itu, fungsionalitas protein yang lebih besar juga dapat diperoleh karena adanya penggabungan sejumlah aktivitas yang berbeda. Modifikasi interaksi di antara subunit-subunit oleh pengikatan molekul-molekul kecil dapat mengarah kepada **efek alosterik** seperti yang terlihat pada regulasi atau pengaturan kerja enzim.

Pada rantai polipeptida dapat dijumpai adanya unit-unit struktural dan fungsional yang semi-independen disebut **domain**. Apabila dipisahkan dari rantai polipeptida, misalnya melalui proteolisis yang terbatas, domain dapat bertindak sebagai protein globuler tersendiri. Sejumlah protein baru diduga telah berkembang melalui kombinasi baru di antara domain-domain. Sementara itu, pengelompokan elemen-elemen struktural sekunder yang sering dijumpai pada protein globuler disebut **motif (struktur supersekunder)**. Contoh yang umum dijumpai adalah motif $\beta\alpha\beta$, yang terdiri atas dua struktur sekunder protein berupa lembaran β yang dihubungkan oleh sebuah α -heliks. Selain domain dan motif, ada pula **famili protein**, yang dihasilkan dari duplikasi dan evolusi gen seasal protein. Contoh mioglobin, rantai α - dan

β -globin pada hemoglobin orang dewasa, serta rantai γ -, ϵ -, dan ξ -globin pada hemoglobin janin merupakan polipeptida-polipeptida yang berkerabat di dalam famili globin.

Lipid (Lemak)

Lipid atau lemak merupakan senyawa yang bersifat **hidrofobik** yaitu tidak dapat larut dalam air, tetapi dapat larut dalam pelarut organik. Di dalam sel terdapat berbagai macam lipid antara lain **fosfolipid**, **glikolipid**, **lemak** dan **steroid**. Tiap molekul lemak terdiri dari 1 molekul gliserol dan 3 molekul asam lemak. Struktur asam lemak mempunyai 3 bagian yang berbeda, yaitu rantai hidrokarbon yang bersifat **hidrofilik** dan gugus asam karboksilat yang bersifat **hidrofobik**. Asam lemak jika dibongkar menghasilkan energi lebih banyak daripada glukosa. Pada berat molekul yang sama, asam lemak menghasilkan energi dua kali lebih banyak daripada glukosa. Asam lemak pada umumnya disimpan dalam sitosol dalam bentuk trigliserida.

Fungsi terpenting dari asam lemak adalah sebagai penyusun membran sel. Komponen kimia terbanyak yang menyusun membran sel maupun membran intra sel adalah fosfolipid yang tersusun dari asam lemak dan gliserol. Tiap molekul fosfolipid bersifat amfipatik, artinya terdiri dari dua bagian, yaitu bagian kepala yang bersifat hidrofilik dan bagian ekor yang bersifat hidrofobik. Pada membran sel, fosfolipid terdiri dari dua lapis molekul dengan bagian kepala yang mengandung fosfat menghadap ke air, sedang bagian ekor yang bersifat hidrofobik. Lipid lain yang juga terdapat pada membran sel adalah kolesterol yang mempengaruhi sifat keenceran membran.

Karbohidrat

Karbohidrat yang merupakan senyawa organik disusun oleh senyawa anorganik seperti karbon, hidrogen, dan oksigen. Karbohidrat merupakan salah satu senyawa kimia organik

yang merupakan sumber energi dan komponen penting untuk menyusun membran sel. Salah satu contoh karbohidrat adalah monosakarida. Monosakarida atau gula sederhana memiliki rumus kimia: $C_n(H_2O)_n$, dimana n merupakan jumlah C yang bervariasi yaitu antara 3-7. Jadi, berdasarkan pada jumlah atom C, karbohidrat dikelompokkan menjadi triosa, pentosa dan heksosa. Pentosa ribosa merupakan asam nukleat penyusun RNA dan deoksiribosa merupakan asam nukleat penyusun DNA. Karbohidrat atau glukosa merupakan sumber energi, dimana melalui reaksi oksidatif, glukosa dibongkar menjadi CO_2 dan H_2O dan menghasilkan energi.

Karbohidrat jenis **disakarida** terbentuk dari kondensasi dua monomer heksosa dengan melepaskan satu molekul air, sehingga formula umumnya menjadi $C_{12}H_{22}O_{11}$. Karbohidrat jenis lain adalah **sukrosa** yang terbentuk dari glukosa dan fruktosa; **laktosa** yang terbentuk dari galaktosa dan glukosa.

Polisakarida terbentuk dari kondensasi banyak monomer heksosa dengan melepaskan sejumlah molekul air, formula umumnya $(C_6H_{10}O_5)_n$. Polisakarida yang penting adalah glikogen pada sel hewan yang digunakan sebagai cadangan sumber energi. **Glikoprotein** adalah protein yang membentuk ikatan kovalen dengan gula. Glikoprotein ada dua macam, yaitu yang terdapat pada membran sel, dan yang dikeluarkan sebagai sekret. Misalnya tiroglobulin yang dihasilkan oleh sel-sel kelenjar tiroid, imunoglobulin yang dihasilkan oleh sel plasma.

Asam Nukleat

Asam nukleat adalah senyawa kimia yang paling penting secara biologis. Semua organisme hidup mengandung asam nukleat dalam bentuk asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA). Beberapa virus mungkin hanya mengandung RNA, seperti virus mosaik tembakau dan poliomielitis, dan

yang lainnya hanya mengandung DNA, seperti bakteriofag, vaccinia dan adenovirus. Pada bakteri dan sel yang lebih tinggi ditemukan kedua jenis asam nukleat. DNA terutama ada dalam nukleus dan membentuk bagian dari kromosom ketika sel membelah, selama interfase, DNA ada di dalam kromatin. Dalam nukleus, DNA dikombinasikan dengan protein yang membentuk **nukleoprotein**. DNA juga ada terdapat dalam mitokondria, kloroplas dan mungkin pada organel lain yang dapat bereplikasi sendiri. RNA ditemukan di dalam nukleus dan di sitoplasma. Dalam nukleus, DNA dapat dijumpai dalam nukleolus, nukleoplasma dan kromatin, dalam sitoplasma membentuk sebagian besar ribosom.

Fungsi dari DNA adalah menyimpan informasi genetik, yang nantinya akan diwariskan dari orang tua kepada anaknya. Pada sel eukariotik, DNA terutama terdapat di dalam inti sel dan bersama-sama dengan protein histon membentuk kromosom. Selain itu, DNA juga dapat dijumpai di luar inti sel, seperti di dalam mitokondria dan kloroplas. DNA yang terdapat di dalam inti sel berbentuk linier, sedangkan DNA yang terdapat di dalam mitokondria dan kloroplas berbentuk sirkuler. Sintesis RNA terjadi di dalam inti sel, kemudian dilepas ke dalam sitosol bila akan menjalankan sintesis protein.

Asam nukleat terdiri dari bagian gula (pentosa atau deoksi-pentosa), basa nitrogen (purin dan pirimidin) dan asam fosfat. Asam nukleat merupakan polinukleotida panjang, yang dihasilkan dari keterkaitan banyak unit, yaitu nukleotida. Selain asam nukleat, beberapa nukleotida sederhana yang penting secara biologis, seperti asam adenilat, guanilat dan isosinat, telah diisolasi dari jaringan. Nukleotida berperan penting sebagai koenzim.

Setiap monomer asam nukleat merupakan nukleotida dan dihasilkan dari kombinasi satu molekul asam fosfat, satu pentosa dan satu purin atau pirimidin. Pada nukleotida, kombinasi pentosa dengan basa nitrogen

merupakan nukleosida, misalnya deoksi timidin adalah nukleosida timin.

Asam fosfat. Asam fosfat menghubungkan nukleotida dengan menggabungkan pentosa dua nukleosida berturut-turut dengan ikatan ester-fosfat. Ikatan ini menghubungkan karbon 3' dalam satu nukleosida dengan karbon 5' di selanjutnya. Dengan cara ini asam fosfat menggunakan dua dari tiga kelompok asam. Gugus asam yang tersisa memungkinkan molekul untuk membentuk ikatan ionik dengan protein basa (contohnya histon dan protamin). Kelompok ini membuat nukleotida menjadi sangat basofilik, yaitu mudah diwarnai dengan pewarna dasar.

Pentosa. Ada dua pentosa, satu untuk setiap jenis asam nukleat: **ribosa** dalam RNA dan **deoksiribosa** dalam DNA. Pada deoksiribosa, oksigen pada karbon kedua (2') kurang. Baik ribosa maupun deoksiribosa memiliki cincin pentagonal dengan lima karbon, dua di antaranya (3' dan 5') dihubungkan dengan asam fosfat dan yang ketiga (karbon 1') ke basa. Deoksiribosa bertanggung jawab atas reaksi Feulgen, yang spesifik untuk DNA.

Basa pirimidin. Basa pirimidin terdiri atas adenin, sitosin, timin, dan urasil. Sitosin ditemukan pada DNA dan RNA, sedangkan timin adalah ciri khas DNA dan urasil adalah ciri khas RNA. 5-metilsitosin dapat ditemukan pada DNA dan 5-hidroksimetilsitosin pada DNA bakteriofag dalam jumlah yang jauh lebih kecil.

Poin penting untuk diingat adalah bahwa DNA dan RNA berbeda tidak hanya dalam struktur pentosa tetapi juga dalam basa pirimidin. Radioaktif timidin digunakan untuk memberi label DNA secara spesifik, dan radioaktif urasil dapat digunakan untuk RNA.

Basa Purin. Basa purin terutama terdiri dari adenin dan guanin, yang umum untuk DNA dan RNA.

Pada molekul RNA tertentu, khususnya yang disebut **RNA transfer** (tRNA), sebagian

besar basa dimetilasi (misalkan yang mengandung metiladenin, metilguanin atau metilsitosin).

Semua basa nitrogen memiliki ikatan rangkap antara karbon bergantian dengan ikatan tunggal. Ikatan ini dapat bertukar tempat secara terus menerus, menghasilkan fenomena yang dikenal sebagai resonansi, ini memungkinkan basa (dan dengan demikian asam nukleat) untuk menyerap sinar ultraviolet pada 2600 Å. Nukleolus, kromatin, dan semua bagian di sitoplasma yang mengandung RNA menyerap sinar ultraviolet secara intens.

Selain sebagai komponen asam nukleat, nukleotida juga berfungsi untuk menyimpan energi kimia, misalnya nukleotida adenosin trifosfat (ATP). Adenosin monofosfat (AMP) berfungsi sebagai pengendali reaksi-reaksi dalam sel.

Model DNA Watson-Crick. Ahli biologi menjadi sangat tertarik pada struktur DNA setelah mempelajari difraksi sinar-x yang ditemukan oleh Wilkins dan Franklin pada tahun 1953, Watson dan Crick mengusulkan model molekul spasial (*double helix*). Model semacam ini penting karena menjelaskan sifat fisikokimia dan biologis DNA yang lebih baik, khususnya duplikasi dalam sel. (a) Setiap molekul DNA terdiri dari dua rantai polinukleotida panjang yang berjalan dalam arah yang berlawanan, membentuk heliks ganda di sekitar sumbu pusat. (b) Setiap nukleosida dipindahkan ke ruang yang tegak lurus dengan rantai polinukleotida. (c) Kedua rantai disatukan oleh ikatan hidrogen yang terbentuk antara pasangan basa. (d) Pasangan ini sangat spesifik. Karena ada jarak tetap 11 Å antara dua bagian gula dalam nukleotida yang berlawanan, satu basa purin hanya dapat berpasangan dengan satu basa pirimidin. Dengan demikian pasangan A-T dan G-C adalah satu-satunya yang dapat dibentuk. Dua ikatan hidrogen terbentuk antara A dan T dan tiga ikatan hidrogen terbentuk antara C dan G. Pembentukan ikatan hidrogen ini menghalangi

pasangan A-C atau G-T. (e) Urutan aksial basa di sepanjang satu rantai polinukleotida dapat sangat bervariasi, tetapi pada rantai lainnya urutannya harus saling melengkapi.

Rantai 1 T, G, C, T, G, T, G, G, T, A

Rantai 2 A, C, G, A, C, A, C, C, A, T

Karena sifat ini, diberi urutan basa pada satu rantai, rantai lainnya saling melengkapi dengan tepat.

Selama replikasi DNA, kedua rantai berdisosiasi dan masing-masing berfungsi sebagai *template* atau cetakan untuk sintesis dua rantai yang saling melengkapi. Dengan cara ini dihasilkan dua molekul DNA yang memiliki konstitusi molekul yang persis sama. Urutan yang berbeda dari empat basa di sepanjang rantai DNA membentuk dasar untuk informasi genetik. Empat basa dapat menghasilkan ribuan karakter pewarisan yang berbeda, karena molekul DNA adalah polimer yang panjang di mana sejumlah besar kombinasi dapat dihasilkan.

Denaturasi dan Renaturasi DNA, Molekul Hibrid. Karena dua rantai polinukleotida DNA disatukan oleh ikatan hidrogen, dengan cara menaikkan suhu mendekati 100°C, dimungkinkan untuk memecah dan memisahkannya. Fenomena ini, yang disebut peleburan atau denaturasi DNA, tidak harus bersifat permanen. Jika didinginkan secara perlahan-lahan, kedua untai yang saling komplementer dapat bertemu dan membentuk kembali heliks ganda normal. Proses ini disebut **renaturasi** atau *annealing*. Peleburan atau denaturasi DNA disertai dengan peningkatan absorbansi pada 2600 Å, proses ini disebut **pergeseran hiperkromatik** dan dapat ditunjukkan dengan menggunakan spektrofotometer. Dengan meningkatkan suhu di atas titik leleh dan kemudian mengurangnya perlahan, mudah untuk mengikuti pelelehan dan *annealing* dari DNA

dengan pergeseran hiperkromatik. Karena suhu yang lebih tinggi diperlukan untuk memutus pasangan GC (tiga ikatan hidrogen) daripada pasangan AT, dapat dimengerti bahwa pergeseran leleh dan hiperkromatis akan bervariasi untuk DNA yang memiliki rasio AT / GC yang berbeda.

Kemampuan molekul DNA untuk melakukan denaturasi dan renaturasi dapat digunakan untuk membentuk molekul hibrida dengan DNA lain dan juga dengan RNA. Misalnya, DNA hibrid yang mengandung satu untai DNA manusia dan DNA tikus lainnya dapat dibentuk. Di antara kedua spesies tersebut hanya 25 persen dari DNA yang dapat berhibridisasi, yang mengindikasikan tingkat kesamaan genetik. Teknik hibridisasi DNA banyak digunakan dalam biologi molekuler.

Struktur Asam Ribonukleat. Struktur utama RNA mirip dengan DNA kecuali bahwa RNA mengandung ribosa dan urasil bukannya deoksiribosa dan timin. Molekul-molekul RNA mungkin untai tunggal atau untai dua seperti pada DNA. Tiga kelompok RNA sekarang diakui berdasarkan berat molekul dan sifat-sifat lainnya yaitu ribosom (rRNA), *messenger* (mRNA) dan larut atau transfer (tRNA). Ketiga jenis RNA ini berasal dari nukleus dan digunakan dalam sintesis protein dan enzim.

2.4

Perkembangan Mikroskop

Untuk dapat melihat sel bahkan jaringan dapat digunakan alat mikroskop. Dengan menggunakan mikroskop maka sediaan jaringan yang sangat kecil dapat dilihat dengan menggunakan pembesaran tertentu. Untuk melihat organel sel di dalam sitoplasma dapat digunakan mikroskop elektron. Dengan mikroskop diperoleh perbesaran sehingga memungkinkan untuk melihat

mikroorganisme dan struktur yang tak tampak dengan mata telanjang. Mikroskop memungkinkan perbesaran dalam kisaran luas seratus kali sampai ratusan ribu kali.

Sejarah Penemuan Mikroskop

Sekitar 1000 SM - Alat bantu penglihatan pertama ditemukan (penemu tidak dikenal) yang disebut batu bacaan. Itu adalah bola kaca yang diperbesar saat diletakkan di atas bahan bacaan.

Sekitar tahun 1284 - seorang Italia bernama **Salvino D'Armato** disebutkan karena menciptakan kacamata mata yang dapat dipakai pertama kali.

Pada tahun 1590 - Dua pembuat kaca mata dari Belanda bernama **Zaccharias Janssen** dan anak laki-laki **Hans Janssen** melakukan percobaan dengan beberapa lensa ditempatkan dalam sebuah tabung. Janssens mengamati bahwa objek yang dilihat di depan tabung muncul sangat besar (mengalami pembesaran), menciptakan asal usul dari mikroskop dan teleskop.

Pada tahun 1665, ahli Fisika dari Inggris yang bernama **Robert Hooke** memandang sepotong gabus melalui lensa mikroskop dan memperhatikan beberapa "pori-pori" atau "sel" di dalamnya.

Pada tahun 1674, **Anton van Leeuwenhoek** membuat mikroskop sederhana dengan hanya satu lensa untuk memeriksa darah, ragi, serangga, dan banyak benda kecil lainnya. Leeuwenhoek adalah orang pertama yang menggambarkan bakteri, dan yang menemukan metode baru untuk menggiling dan memoles lensa mikroskop yang memungkinkan kelengkungannya memberikan perbesaran hingga diameter 270, lensa terbaik yang tersedia saat itu.

Abad ke-18, inovasi teknis untuk meningkatkan mikroskop, sehingga mikroskop menjadi populer di kalangan ilmuwan. Lensa yang menggabungkan dua jenis kaca mengurangi "efek kromatik" yang

mengganggu lingkaran cahaya yang dihasilkan dari perbedaan dalam pembiasan atau refraksi cahaya.

Pada tahun 1830, **Joseph Jackson Lister** mengurangi aberasi bola atau efek kromatik dengan menunjukkan beberapa lensa lemah yang digunakan bersama pada jarak tertentu dapat memberikan pembesaran yang baik tanpa mengaburkan gambarnya. Ini adalah prototipe untuk mikroskop majemuk.

Pada tahun 1872, **Ernst Abbe**, yang saat itu menjadi direktur penelitian Zeiss Optical Works, menulis rumus matematika yang disebut "Abbe Sine Condition". Rumusnya memberikan perhitungan yang memungkinkan untuk memaksimalkan resolusi dalam mikroskop.

Pada tahun 1903, **Richard Zsigmondy** mengembangkan ultramikroskop yang dapat mempelajari objek di bawah panjang gelombang cahaya, yang memenangkan Hadiah Nobel Kimia tahun 1925.

Pada tahun 1932, **Frits Zernike** menemukan mikroskop fase kontras yang memungkinkan untuk kajian sediaan yang tidak berwarna dan bahan-bahan biologi transparan yang memenangkan Hadiah Nobel Fisika pada tahun 1953.

Pada tahun 1931 - **Ernst Ruska** ikut menciptakan mikroskop elektron dan memenangkan Hadiah Nobel Fisika pada tahun 1986. Sebuah mikroskop elektron lebih bergantung pada elektron daripada cahaya untuk melihat suatu objek, elektron dipercepat dalam ruang hampa hingga panjang gelombangnya sangat pendek, hanya seperseratus ribu cahaya putih. Mikroskop elektron memungkinkan untuk melihat objek yang sangat kecil sebesar diameter atom.

Pada tahun 1981, **Gerd Binnig** dan **Heinrich Rohrer** menemukan mikroskop *scanning tunneling* yang memberi gambar tiga dimensi objek ke tingkat atom. Binnig dan Rohrer memenangkan hadiah Nobel bidang Fisika pada tahun 1986.

Jenis-Jenis Mikroskop

Instrumen dasar mikroskop telah dimodifikasi dengan berbagai cara, sehingga selain mikroskop cahaya yang umum, juga ada jenis mikroskop yang lain seperti mikroskop kontras fase, mikroskop interferensi, mikroskop polarisasi, mikroskop fluoresensi, dan mikroskop ultraviolet. Berdasarkan kemampuannya dalam melihat objek, maka mikroskop dapat dibedakan menjadi mikroskop dua dimensi yang disebut **mikroskop cahaya**, dan mikroskop tiga dimensi yang disebut **mikroskop stereo**. Sedangkan berdasarkan pemanfaatan sumber cahaya dalam memantulkan objek, mikroskop dibedakan menjadi mikroskop cahaya dan **mikroskop elektron**. Masing-masing memiliki kelebihan tersendiri untuk tujuan khusus dan keterbatasannya. Ini akan dipertimbangkan di bawah ini setelah diskusi awal tentang prinsip-prinsip umum analisis mikroskopis.

Pancaran dengan panjang gelombang yang berbeda dari berbagai segmen spektrum radiasi elektromagnetik dapat dianggap sebagai *probe* optik dengan tingkat kecerahan atau kehalusan yang bervariasi. Pertimbangan utama dalam analisis struktur mikroskopis adalah bahwa (1) *probe* yang digunakan tidak boleh lebih besar daripada detail yang harus dilihat; (2) *probe* dan objek yang diselidiki harus berinteraksi; (3) harus mungkin untuk mengamati dan menafsirkan interaksi ini. Dalam hal apapun gambar yang terbentuk dalam mikroskop tidak pernah sama persis dengan objek dari mana ia berasal. Aturan dan pertimbangan umum tertentu yang mengatur hubungan antara objek dan gambar berlaku untuk metode analisis mikroskopis yang sangat beragam, yang pada pandangan pertama tidak berhubungan.

Untuk memulainya, istilah resolusi dan pembesaran, yang digunakan untuk mengkarakterisasi kinerja mikroskop, harus dibedakan secara hati-hati. Dari keduanya, resolusi, atau *resolving power*, sejauh ini adalah

kriteria yang lebih penting. *Resolving power* dari sistem analitik adalah ukuran, umumnya dalam hal jarak linier, dari tingkat pemisahan terkecil dimana dua detail masih dapat dibedakan satu sama lain. Pembesaran, yang merupakan rasio ukuran gambar terhadap ukuran objek, cukup memberi kita skala di mana kita menghubungkan dimensi objek dengan dimensi gambar. Pembesaran adalah kriteria yang berguna untuk memastikan bahwa gambar dibawa ke ukuran yang cukup sehingga semua detail yang diselesaikan dapat dengan mudah dilihat. Jelas, gambar apa pun mampu melakukan perbesaran tak terbatas (transparansi fotografi dapat diproyeksikan pada layar sebesar yang kita pilih), tetapi setelah gambar cukup besar sehingga semua detail yang diselesaikannya dapat dilihat dengan nyaman, lebih jauh pembesaran menjadi kosong daripada pembesaran yang berguna.

Mikroskop Cahaya

Mikroskop cahaya mempunyai pembesaran hingga 1000x, mempunyai kaki yang berat dan kokoh dengan tujuan agar dapat berdiri dengan stabil. Mikroskop cahaya memiliki dua sistem lensa yaitu: **lensa obyektif** yang berfungsi untuk memperbesar objek agar terlihat oleh lensa okuler dan **lensa okuler** yang berfungsi untuk memperbesar gambar objek dari lensa objektif sehingga terlihat oleh mata. Berdasarkan jumlah lensanya, maka lensa okuler pada mikroskop dapat dibedakan menjadi lensa tunggal yang disebut **monokuler**, dan lensa ganda disebut **binokuler**. Pada ujung bawah mikroskop terdapat tempat kedudukan lensa objektif yang dapat dipasang tiga lensa atau lebih (multilens).

Di bawah tabung mikroskop terdapat meja mikroskop yang merupakan tempat preparat atau sediaan. Sistem lensa yang ketiga adalah kondensor yang berfungsi untuk menerangi objek dan lensa-lensa mikroskop lainnya.

Pada mikroskop cahaya konvensional (tidak menggunakan listrik), sumber cahaya

berasal dari matahari yang dipantulkan dengan cermin datar ataupun cekung yang terdapat di bawah kondensor. Cermin akan mengarahkan cahaya dari luar ke dalam kondensor. Pada mikroskop cahaya yang sudah modern digunakan lampu sebagai pengganti sumber cahaya matahari. Bagian yang terdapat pada mikroskop cahaya antara lain: lensa objektif, pemutar lensa objektif, lensa okuler, diafragma, cermin, mikrometer, makrometer, dan kondensor.

Lensa objektif berfungsi membentuk bayangan pertama sediaan, yang akan menentukan struktur dan bagian renik yang akan terlihat pada bayangan akhir melalui lensa okuler. Fungsi utama lensa objektif adalah memperbesar bayangan objek dan mempunyai **nilai aperture (NA)**. Nilai apertur adalah ukuran daya pisah lensa objektif yang akan menentukan daya pisah spesimen, sehingga mampu menunjukkan struktur renik yang berdekatan sebagai dua benda yang terpisah.

Selain lensa objektif, juga ada pemutar lensa objektif yang berfungsi mengatur fokus bayangan benda agar terlihat lebih jelas.

Lensa okuler merupakan lensa mikroskop yang terdapat di bagian ujung atas tabung yang berdekatan dengan mata pengamat. Fungsi lensa okuler adalah untuk memperbesar bayangan yang dihasilkan oleh lensa objektif dan perbesaran bayangan yang terbentuk berkisar antara 4-25 kali.

Lensa kondensor berfungsi untuk mendukung terciptanya pencahayaan pada objek yang akan dilihat, sehingga bila pengaturannya tepat akan diperoleh daya pisah maksimal. Jika daya pisah kurang maksimal dua benda akan tampak menjadi satu (sulit dibedakan). Perbesaran akan kurang bermanfaat jika daya pisah mikroskop kurang baik.



Gambar 2-2 Mikroskop cahaya dua lensa (binokuler) dengan bagian-bagiannya

Mikroskop Fase Kontras

Hal ini pada dasarnya adalah perangkat optik untuk mengubah perbedaan kecil dalam indeks bias yang tidak dapat dilihat oleh mata ke dalam perbedaan intensitas yang dapat dilihat. Oleh karena mikroskop jenis ini membuat komponen-komponen tertentu dari sel-sel hidup yang terlihat yang biasanya hanya dapat dilihat dalam bahan yang terwarnai mati. Pada bidang gambar mikroskop cahaya, cahaya yang datang dari daerah yang sesuai dengan daerah transparan spesimen dengan indeks bias yang berbeda dari sekitarnya akan keluar dari fase dengan cahaya sekitarnya. Namun, mikroskop cahaya biasa tidak sensitif terhadap perbedaan fasa seperti itu dan karena itu tidak akan menunjukkan perbedaan intensitas antara berbagai daerah ini, dan karenanya tidak ada perbedaan. Mikroskop fase kontras dilengkapi dengan lubang khusus dan dengan penyerap dan pelat pergeseran fase. Ini berfungsi (1) untuk memisahkan sebagian dari iluminasi latar cahaya terdifraksi yang tersebar pada sudut lebar dari detail spesimen transparan kecil, dan (2) untuk menggeser fase dan intensitas dari dua komponen cahaya ini sedemikian rupa sehingga mereka berinteraksi dalam bidang gambar untuk menghasilkan perbedaan intensitas dan kontras di mana hanya perbedaan fase yang telah ada sebelumnya.

Mikroskop fase kontras memiliki beberapa kekurangan antara lain: (1) ada lingkaran cahaya di sekitar gambar karena pemisahan

yang tidak lengkap dari cahaya latar belakang dari cahaya yang terdifraksi; (2) hanya perbedaan fasa dari benda-benda kecil atau dari daerah perbatasan retardasi yang berubah dengan cepat diubah menjadi perbedaan intensitas; dan (3) dalam mikroskop fase yang umum digunakan, setiap tujuan kontras fase dirancang untuk bekerja secara optimal hanya untuk rentang yang sangat terbatas.



Gambar 2-3 Mikroskop interferens (sumber: <http://indonesian.iqualitrol.com/sale-9240218-metallurgical-differential-interference-contrast-microscope-with-uis-optical-system.html>)

Mikroskop Interferens

Mikroskop interferensi dirancang untuk mengamati jenis yang sama dari detail refraktif dalam spesimen seperti mikroskop fase kontras, tetapi menggunakan prinsip yang lebih lurus ke depan untuk mengirim dua pancaran cahaya yang terpisah melalui spesimen. Kedua sinar ini kemudian digabungkan satu sama lain dalam bidang gambar. Satu sinar difokuskan melalui detail di bawah pengamatan dan yang lainnya, sinar pembanding, difokuskan di area netral, di samping atau di atas atau di bawah detail yang diamati. Instrumen ini memungkinkan pengukuran langsung kekurangan kuantitatif dan jumlah indeks bias dan ketebalan yang terkait, tanpa kehadiran lingkaran cahaya dan dengan independensi ukuran detail.

Mikroskop Stereo

Mikroskop stereo adalah jenis mikroskop yang hanya dapat digunakan untuk benda yang berukuran relatif besar, sehingga

membutuhkan pembesaran hanya 7 hingga 30x. Sediaan yang diamati dengan mikroskop stereo akan memperlihatkan sediaan dalam bentuk tiga dimensi. Komponen utama mikroskop stereo hampir sama dengan mikroskop cahaya, antara lain memiliki lensa okuler dan lensa objektif. Beberapa perbedaan dengan mikroskop cahaya antara lain: ketajaman lensa mikroskop stereo jauh lebih tinggi dibandingkan sehingga dapat terlihat bentuk tiga dimensi sediaan yang diamati, sumber cahaya dapat berasal dari atas sehingga objek yang tebal dapat diamati.



Gambar 2-4 Mikroskop stereo dengan bagian-bagiannya (sumber: <https://www.kompasiana.com/alatlabor/552e26096ea834080d8b4577/mikroskop-stereo>)

Perbesaran lensa okuler biasanya 10x, sedangkan lensa objektif menggunakan sistem zoom dengan pembesaran antara 0,7 hingga 3x, sehingga pembesaran total maksimal adalah 30x. Pada bagian bawah mikroskop terdapat meja preparat. Di dekat lensa objektif terdapat lampu yang dihubungkan dengan transformator yaitu suatu pengatur fokus objek yang terletak di samping tangkai mikroskop. Pengatur pembesaran terletak di atas fokus.

Mikroskop Elektron

Mikroskop elektron dapat digunakan untuk melihat sediaan dengan pembesaran sampai 100.000x. Pada mikroskop electron, digunakan elektron sebagai pengganti cahaya. Berdasarkan fungsinya, maka mikroskop elektron dibedakan menjadi dua, yaitu

mikroskop elektron *scanning* (SEM) dan mikroskop elektron transmisi (TEM).

Mikroskop Elektron Scanning (SEM). Mikroskop elektron *scanning* digunakan untuk mempelajari detail struktur permukaan sel atau struktur jasad renik lainnya dimana objek yang diamati dapat memperlihatkan bentuk tiga dimensinya. Publikasi pertama kali yang menjabarkan tentang jenis mikroskop ini adalah seorang ilmuwan Fisika dari Jerman yang bernama **Max Knoll** pada tahun 1935. Sedangkan seorang ilmuwan fisika lainnya yang bernama **Manfred von Ardenne** melakukan percobaan dengan SEM pada tahun 1937. Pada tahun 1942 tiga orang ilmuwan dari Amerika yang bernama **Vladimir Kosma Zworykin, James Hillier** dan **Snijder** membuat sebuah mikroskop elektron *scanning* dengan resolusi hingga 50 nm atau pembesaran (magnifikasi) hingga 8.000x. Sebagai perbandingan SEM modern saat ini mempunyai resolusi hingga 1 nm atau pembesaran 400.000x. Mikroskop elektron jenis ini bekerja dengan memfokuskan sinar elektron di permukaan objek dan mengambil gambarnya dengan mendeteksi elektron yang muncul dari permukaan objek.

Cara terbentuknya gambar pada SEM berbeda dengan apa yang terlihat pada mikroskop optik dan TEM. Pada SEM, gambar dibuat berdasarkan deteksi elektron baru yaitu elektron sekunder, atau disebut elektron pantul yang muncul dari permukaan sediaan ketika permukaan sediaan tersebut dipindai dengan sinar elektron. Elektron sekunder atau elektron pantul yang terdeteksi selanjutnya diperkuat sinyal dan amplitudonya untuk selanjutnya ditampilkan dalam gradasi gelap-terang pada layar monitor CRT (*cathode ray tube*). Di layar CRT inilah gambar struktur objek yang sudah diperbesar dapat dilihat. Pada proses penggunaannya, SEM tidak memerlukan sediaan yang ditipiskan, sehingga dapat digunakan untuk melihat objek dari sudut pandang 3 dimensi.



Gambar 2-5 Mikroskop elektron dengan bagian-bagiannya (sumber: <https://satujam.com/jenis-jenis-mikroskop/>)

Mikroskop Elektron Transmisi (TEM).

Mikroskop elektron transmisi adalah sebuah mikroskop elektron yang cara kerjanya mirip dengan cara kerja proyektor slide, dimana elektron ditembuskan ke dalam objek pengamatan dan selanjutnya dapat diamati hasil tembusannya pada layar.

Seorang ilmuwan dari Berlin yang bernama **Ernst Ruska** berusaha menggabungkan penemuan ini dan membuat mikroskop elektron transmisi yang pertama kali pada tahun 1931. Untuk hasil karyanya ini, maka dunia ilmu pengetahuan memberi Ruska hadiah Nobel dalam bidang fisika pada tahun 1986. Mikroskop yang pertama kali diciptakannya adalah dengan menggunakan dua lensa medan magnet, namun hasilnya kurang memuaskan. Maka tiga tahun kemudian Ruska menyempurkan mikroskopnya dengan menambahkan lensa ketiga dan mendemonstrasikan kerjanya yang menghasilkan resolusi hingga 100 nm (dua kali lebih baik dari mikroskop cahaya pada masa itu).

Mikroskop Medan Terang. Pada mikroskop medan terang, medan yang mengelilingi preparat terlihat terang, sedangkan objek yang diamati tampak gelap dari latar belakangnya. Hal tersebut disebabkan adanya cahaya yang datang dari suatu sumber

yang masuk melalui sistem lensa tanpa perubahan hingga medan yang terang. Lensa kondensor memusatkan cahaya pada preparat, dan berkas cahaya dalam kerucut cahaya langsung menembus lensa objektif untuk membentuk latar belakang. Berkas cahaya menjadi bengkok dan membentuk bayangan objek. Bayangan tersebut kemudian diperbesar dengan menggunakan lensa okuler. Sebagian besar mikroskop medan terang menghasilkan pembesaran hingga sekitar 1000x.



Gambar 2-6 Mikroskop medan gelap, (sumber: <https://satujam.com/jenis-jenis-mikroskop/>)

Mikroskop Medan Gelap. Mikroskop medan gelap memiliki fungsi yang sama dengan mikroskop medan terang, yaitu untuk mengamati objek yang berukuran mikro atau renik. Perbedaannya lebih pada prinsip kerjanya, dimana mikroskop medan gelap memiliki kondensor khusus yang berfungsi untuk memantulkan cahaya, sehingga membentuk ruang gelap dan titik-titik cahaya yang terkumpul akan mengenai objek. Penampakan objek akan terlihat terang dengan bagian sekelilingnya gelap.

Mikroskop Pendar. Mikroskop pendar digunakan untuk melihat benda asing berukuran mikroskopis, seperti virus dan bakteri yang memiliki ciri terselip dalam protein sel. Prinsip kerjanya adalah mempersiapkan sediaan yang maksimal, yaitu sel akan ditetesi dengan cairan pendar atau serum yang akan bereaksi dengan bakteri atau virus yang diamati. Pengamatan di bawah mikroskop

akan memperlihatkan warna pendar dari objek yang diamati, sehingga dapat diketahui bentuknya dengan pasti.



Gambar 2-7 Jenis mikroskop pendar (atas) dan mikroskop ultraviolet (bawah), (sumber: <https://satujam.com/jenis-jenis-mikroskop/>)

Mikroskop Ultraviolet. Jenis mikroskop ini mirip dengan mikroskop cahaya, tetapi cahaya yang digunakan bukan cahaya matahari melainkan sinar ultraviolet. Manfaat penggunaan sinar ultraviolet pada mikroskop ini adalah karena memiliki panjang gelombang yang pendek, sehingga hasil pengamatan dapat mencapai dua kali lipatnya.

2.5

Sejarah Sitologi

Sitologi (atau sekarang disebut biologi sel) adalah salah satu cabang termuda dari ilmu

kehidupan. Biologi sel diakui sebagai salah satu disiplin ilmu yang terpisah pada akhir abad terakhir. Sejarah awal sangat erat hubungannya dengan pengembangan lensa optik dan kombinasinya dalam pembuatan mikroskop.

Sitologi adalah cabang ilmu biologi yang khusus mempelajari tentang sel. Sejarah awal perkembangan sitologi erat kaitannya dengan pengembangan lensa optik dan mikroskop. **Mikroskop** berasal dari kata *micro* yang berarti kecil dan *skopein* yang berarti untuk melihat. Istilah **sel** pertama kali digunakan oleh **Robert Hooke** pada tahun 1665, yaitu berasal dari kata *cella* yang artinya rongga kosong. Hooke melakukan percobaan dengan menggunakan potongan-potongan gabus yang dilihat dengan menggunakan lensa pembesar. Pengamatan Hooke dilanjutkan oleh **Grew dan Malpighi** yang mengamati potongan-potongan tipis tanaman yang berbeda, ditemukan rongga utrikles atau vesikel dinding selulosa. Pada awal abad ke 16 yaitu tahun 1674, **Antony van Leeuwenhoek** menemukan mikroskop sederhana, dan digunakan untuk melihat organisme yang bergerak-gerak di dalam ember yang berisi air hujan.

Teori Sel

Lebih langsung terkait dengan asal usul biologi sel adalah pembentukan teori sel, salah satu generalisasi biologi yang paling luas dan paling mendasar. Selanjutnya dinyatakan dalam bentuknya yang sekarang bahwa semua makhluk hidup seperti hewan, tumbuhan atau protozoa, terdiri dari sel dan produk sel.

Teori ini dihasilkan dari berbagai penelitian yang dimulai pada awal abad ke-19 (Mirbel, 1802; Oken, 1805; Lamarck, 1809; Dutrochet, 1824; Turpin, 1826), dan akhirnya mengarah pada ahli botani Schleiden (1838) dan ahli zoologi Schwann (1839), yang menetapkan teori dalam bentuk yang pasti.

Teori sel telah menerangi semua bidang penelitian biologi. Sebagai konsekuensi

langsung ditetapkan bahwa setiap sel dibentuk oleh pembelahan sel lainnya. Selanjutnya, dengan kemajuan biokimia, ditunjukkan bahwa ada persamaan mendasar dalam komposisi kimia dan aktivitas metabolisme semua sel. Fungsi organisme secara keseluruhan juga dikenali sebagai hasil dari jumlah kegiatan dan interaksi unit sel.

Teori sel selanjutnya diaplikasi untuk patologi oleh **Virchow** (1858), dan **Kolliker** memperluasnya ke embriologi setelah didemonstrasikan bahwa organisme berkembang dari penggabungan dua sel, spermatozoa dan sel telur.

Kesimpulan yang lebih umum dicapai pada saat yang sama oleh para peneliti seperti **Brown** pada tahun 1831, yang menetapkan bahwa nukleus adalah komponen sel yang bersifat fundamental dan konstan. Ilmuwan yang lainnya seperti Dujardin, Schultze, Purkinje, dan von Mohl berkonsentrasi pada deskripsi kandungan sel yang disebut **protoplasma**.

Dengan demikian gagasan primitif sel diubah menjadi konsep massa protoplasma yang dibatasi ruang oleh membran sel dan memiliki nukleus. Protoplasma yang mengelilingi nukleus dikenal sebagai **sitoplasma** untuk membedakannya dari **karioplasma**, yaitu protoplasma nukleus.

Setelah teori-teori dasar dan konsep tentang sel ditetapkan, maka kemajuan sitologi menjadi sangat cepat. Perubahan yang luar biasa yang terdapat di inti sel pada saat pembelahan menarik perhatian sejumlah besar ilmuwan. Sebagai contoh, fenomena **amitosis**, atau pembelahan secara langsung (**Remark**), dan pembelahan tidak langsung yang ditemukan oleh **Flemming** pada hewan dan oleh **Strasburger** pada tanaman. Pembelahan secara tidak langsung juga disebut **kariokinesis** atau **mitosis**. Hal ini telah terbukti bahwa dasar untuk mitosis adalah pembentukan filamen inti, atau **kromosom**, dan pembagian yang sama antara inti (sel anak). Penemuan penting

lainnya adalah pembuahan sel telur dan penggabungan dua pronuklei. Dalam sitoplasma sel pusat (van Beneden, Boveri), mitokondria (Altmann, Benda) dan aparatus retikular (Golgi) telah ditemukan.

Saat mempelajari jaringan sebagai agregat seluler, ahli biologi semakin berkonsentrasi pada sel sebagai unit kehidupan yang mendasar. Pada tahun 1892, **O. Hertwig** berusaha untuk mendapatkan sintesis umum pada fenomena biologis, berdasarkan karakteristik sel, struktur dan fungsinya. Hertwig menunjukkan bahwa pemecahan untuk masalah biologis dapat ditemukan dalam proses seluler, sehingga menciptakan sitologi sebagai cabang biologi yang terpisah.

Jika mengikuti perkembangan biologi sel pada abad ini, terbukti bahwa ada dua alasan utama untuk kemajuan pengetahuan sitologi: (1) meningkatnya daya penyelesaian analisis instrumen, pada dasarnya pengenalan mikroskop elektron dan teknik difraksi sinar-x, dan (2) konvergensi dengan bidang penelitian biologi lainnya, terutama dengan genetika, fisiologi dan biokimia. Hal ini telah menghasilkan penerapan metode gabungan fisika dan kimia untuk mempelajari sel dan dalam integrasi konsep-konsepnya. Aplikasi dan integrasi ini akhirnya mematahkan batasan artifisial di antara ilmu-ilmu ini. Sebagai konsekuensi langsung, pengetahuan biologi telah lebih mapan atas dasar sel dan bahan penyusun molekulnya.

Pada bagian berikut ini disajikan secara umum hasil dari dampak konvergensi bidang ini dalam aspek modern dan orientasi sel serta biologi molekuler.

Sitologi dan Genetika: Sitogenetika

Pada pertengahan abad ke-19 secara luas dinyatakan bahwa pembelahan sel sebagai kejadian utama dalam proses reproduksi makhluk hidup. **Virchow** menyatakan *omnis cellula e cellula*. Sejak saat ini pembelajaran

tentang sel, hereditas dan konvergensi evolusi merupakan pewarisan yang muncul melalui pembelahan sel.

Pengamatan pada sel-sel germinal dilakukan oleh **van Beneden, Flemming, Strasburger, Boveri** memberikan dukungan atas teori kelangsungan hidup plasma nutfah yang sebelumnya telah diusulkan oleh **Weissman** pada tahun 1883 untuk menjelaskan mekanisme pewarisan karakter. Teori ini menyatakan bahwa pemindahan faktor pewarisan dari satu generasi ke generasi berikutnya terjadi melalui kelangsungan plasma germinal (plasma nutfah) yang terdapat di sel gamet yaitu spermatozoa dan sel telur dan tidak melalui sel somatik.

Fertilisasi pada hewan sebelumnya telah diamati oleh **O. Hertwig** yang selanjutnya diamati secara langsung oleh **H. Fol** pada tahun 1879 dan pada tanaman oleh **Strasburger** yang menyatakan bahwa inti sel adalah pembawa dasar fisik hereditas. Selanjutnya **Roux** menyatakan bahwa kromatin adalah substansi inti yang terdapat pada kromosom. Weissman sendiri menyatakan bahwa unit pewarisan atau hereditas terdapat di kromosom.

Hukum dasar hereditas ditemukan oleh **Gregor Mendel** pada tahun 1865, tetapi pada saat itu perubahan sitologi yang dihasilkan dalam sel-sel seks tidak cukup diketahui untuk memungkinkan interpretasi segregasi yang terpisah dari karakter herediter. Selanjutnya karya Mendel dilupakan sampai akhirnya ahli Botani yang bernama **Correns, Tschermack** dan **Hugo de Vries** pada tahun 1901 menemukan kembali hukum Mendel. Pada saat ini sitologi sudah cukup maju sehingga mekanisme distribusi unit pewarisan yang didalilkan oleh Mendel dapat dipahami dan dijelaskan. Telah diketahui bahwa sel somatik memiliki bahan pewarisan yang ganda, atau diploid, sedangkan dalam sel-sel reproduksi atau gamet, bahan pewarisannya adalah tunggal, atau haploid. Selain itu, para ahli sitologi telah mengamati bahwa siklus yang

dialami kromosom dalam meiosis sel-sel germinal adalah berhubungan dengan fenomena pewarisan.

Sesuai langsung dengan temuan ini, McClung (1901-1902) mengemukakan bahwa penentuan jenis kelamin berhubungan dengan beberapa kromosom khusus, teori ini kemudian dikuatkan oleh Stevens dan Wilson (1905). Demonstrasi eksperimental teori kromosom pewarisan akhirnya ditetapkan oleh Boveri dan Baltzer, tetapi Morgan dan rekan-rekannya, Sturtevant dan Bridges, yang mengerjakan gen (Johannsen), atau unit pewarisan, lokus tertentu dalam kromosom. Setelah itu penelitian eksperimental pada pewarisan dan evolusi menjadi cabang biologi yang terpisah, dimana **Bateson** pada tahun 1906 menyebutnya **genetika**. Namun, hampir sejak awal ilmu genetika mempertahankan hubungan dekat dengan sitologi, dan dari konvergensi kedua sitogenetika berasal. Dalam dekade terakhir kajian genetika telah dikaitkan dengan biokimia dan telah mencapai tingkat molekuler, dan dengan demikian bidang baru biokimia dan genetika molekuler ditetapkan.

Sitologi dan Fisiologi: Sitofisiologi

Sebagian besar awal pengetahuan sitologi didasarkan pada pengamatan sel dan jaringan yang terfiksasi dan terwarnai, hal ini mengarah pada pembentukan teori yang berbeda mengenai struktur fisikokimia protoplasma. Pada tahun 1899, minat bergeser ke arah studi sel hidup terutama karena hasil penelitian Fischer dan Hardy yang menunjukkan bahwa beberapa struktur yang diamati dalam sel tetap dapat direproduksi dengan memberikan larutan fiksatif pada model koloid. Berbagai jenis gerakan, seperti siklosis (*cytoplasmic streaming*), gerakan ameboid, dan silia, flagella dan kontraksi otot, dipelajari pada tingkat sel.

Pada akhir abad ke-19, **Overton** menyatakan bahwa membran sel bersifat lipid. **Michaelis** membuat model membran

untuk mempelajari bahan-bahan yang melaluinya, dan untuk pertama kalinya mencoba melakukan pewarnaan pada organel mitokondria. Teknik pewarnaan dengan biru metilen diperkenalkan oleh **Ehrlich** pada tahun 1881. Konsep dasar terjadinya iritabilitas sel dan fungsi sel saraf dikemukakan oleh **Du Bois-Reymond** pada pertengahan abad ke-19. Teknik fisiologis kemudian dikembangkan untuk membantu mempelajari sel-sel dan untuk mengukur potensi kerja dan aliran saraf.

Cara untuk mempelajari sel dilakukan pada tahun 1909 oleh **Harrison** yang menunjukkan bahwa sel-sel saraf embrio dapat tumbuh dan dibedakan secara *in vitro*. Hal ini menyebabkan munculnya teknik kultur jaringan yang merupakan hasil penelitian **Carrel** dari biakan jantung embrio yang telah disimpan sejak tahun 1912. Teknik ini sampai saat ini masih digunakan dan telah diperluas untuk mencakup berbagai aspek. Salah satu hasil utama dari teknik ini adalah untuk menunjukkan bahwa, seperti pada Protozoa, sel-sel Metazoa berpotensi abadi. Faktanya, biakan Carrel tentang jantung embrionik telah dipertahankan sejak tahun 1912 hingga ribuan generasi sel. Dengan isolasi strain sel murni, kultur jaringan menjadi teknik yang ideal untuk mempelajari struktur dan perilaku sel hidup. Analisis ini sangat ditingkatkan dengan pengenalan mikroskop fase kontras dan dengan menggunakan pewarnaan vital dan mikrokineografi.

Metode lain yang digunakan untuk mempelajari fisikokimia sel adalah pembedahan mikro (*microsurgery*) pada bakteri. Pada awal abad ke-20, **Schouten dan Barber** telah menggunakan mikropipet yang digerakkan oleh instrumen untuk mengisolasi dan membiakkan bakteri bersel tunggal. Pada tahun 1911, **Kite** mengadaptasikan metode ini yaitu tetap menggunakan jarum mikro (*microneedle*) antara dua pronukleus sel telur yang telah dibuahi yang selanjutnya diamati bahwa pronukleus berfungsi untuk mengatasi

terjadinya resistensi pada saat proses konjugasi. Levi, Peterfi, Chambers dan ilmuwan yang lainnya menyempurnakan teknik-teknik operasi intraseluler dan memperoleh data dengan viskositas, konsentrasi hidrogen, potensial redoks, hubungan nukleositolasmik dan masalah-masalah fisikokimia yang lainnya.

Di antara fenomena penting yang dipelajari dalam cabang biologi sel ini adalah, sifat membran sel dan transpor aktif melintasi membran, reaksi sel terhadap perubahan lingkungan, dan mekanisme dasar rangsangan dan kontraksi sel, nutrisi sel, pertumbuhan, sekresi dan bentuk lain dari aktivitas seluler.

Sitologi dan Biokimia: Sitokimia

Cabang lain dari biologi sel yang juga mempelajari biokimia adalah **Sitokimia**, yaitu cabang ilmu yang khusus mempelajari analisis kimia dan fisikokimia materi hidup. Kajian biokimia sebelumnya dilakukan oleh Fischer dan Hofmeister pada tahun 1902 yang menyatakan bahwa molekul protein terdiri dari sejumlah kecil asam amino yang disatukan oleh ikatan peptida. Perkembangan biologi sel juga tidak lepas dari percobaan yang dilakukan oleh **Miescher** (1869) dan **Kossel** (1891) yaitu dengan menganalisa sel-sel nanah, spermatozoa, eritrosit burung yang telah mengalami hemolisa dan jenis sel lainnya, mengisolasi asam nukleat yang berperan dalam pewarisan dan sintesis protein.

Percobaan lain dilakukan oleh **Ostwald** yang menjelaskan tentang konsep aktivitas katalitik dan penemuan enzim yang digunakan oleh sel untuk menghasilkan berbagai jenis transformasi energi yang diperlukan untuk mempertahankan aktivitas kehidupan. Jenis oksidasi seluler ditemukan oleh **Wieland** (1903) dan **Warburg** (1908) serta **Keilin** (1934). **Altman** telah memprediksikan hubungan antara mitokondria dan oksidasi seluler. **Batelli dan Stern** (1912) dan **Warburg** (1913) telah mengamati enzim-enzim pernafasan yang terdapat dalam partikel-partikel sitoplasmik.

Karena penekanan pada morfologi, ahli sitologi pada awalnya sangat lambat dalam memahami pentingnya pendekatan biokimia, di sisi lain, ahli biokimia, karena penekanan pada kimia organik, tidak tertarik pada kultur sel dan lebih sibuk mengisolasi komponen kimia dan mempelajari reaksi enzim elementer. **FG Hopkins** menunjukkan bahkan pada awal abad ini ada kebutuhan bagi ahli biokimia untuk bekerja sebagai ahli biologi dan ahli kimia pada saat yang sama. Titik konvergensi dapat ditelusuri kembali ke tahun 1934, ketika **Bensley dan Hoerr** mengisolasi mitokondria dari sel dengan cara homogenisasi dan sentrifugasi diferensial dalam jumlah yang cukup besar untuk memungkinkan analisis dengan metode kimia dan fisikokimia.

Percobaan yang dilakukan oleh **Claude dan Hogeboom** menghasilkan kesimpulan bahwa mitokondria adalah pusat oksidasi seluler. Perkembangan metode fraksinasi sel menyebabkan dihasilkannya temuan besar bagi bidang ilmu biologi dan biokimia, terutama dalam pengembangan teknik-teknik perunut radioaktif untuk mempelajari metabolisme sel. Kemajuan besar yang serupa adalah penggunaan mikroskop elektron untuk pengamatan dan karakterisasi fraksi sel. Kemajuan ini baru-baru ini menyebabkan isolasi dari banyak sel yang berbeda tidak hanya dari mitokondria, tetapi juga dari kloroplas, nukleolus, ujung saraf, kompleks Golgi, inti, kromosom, ribosom, aparatus mitosis dan komponen sel lainnya.

Sitokimia modern juga telah berkembang sejalan dengan analisis mikrokimia dan ultramikrokimia melalui teknik untuk pengujian jumlah menit materi dan isolasi sel tunggal dan bahkan bagian sel. Analisis kimia dapat dilakukan dengan sitofotometri yang memfasilitasi studi tentang penempatan asam nukleat dan protein dalam bagian-bagian dari sel tunggal. Teknik lain yang didasarkan pada sifat fisik, yaitu fluorometri dan penyerapan

sinar-x, telah menghasilkan hasil yang menarik dan penting.

Cabang penting lain dari sitokimia muncul dari penerapan berbagai reaksi enzim yang dapat diamati di bawah mikroskop cahaya dan elektron. Pendekatan terakhir ini sangat menarik karena menggabungkan sitokimia dan ultrastruktur dan dengan demikian memungkinkan studi penempatan enzim pada tingkat resolusi mikroskop elektron. Yang sama pentingnya adalah studi autoradiografi pada penempatan pelacak radioaktif dalam struktur seluler yang berbeda.

Ultrastruktur dan Biologi Molekuler

Dalam mempelajari batas dan dimensi dalam biologi, dampak analisis instrumental disebutkan dan bidang modern ultrastruktur dan biologi molekuler digambarkan. Ini adalah cabang biologi yang paling maju di mana penggabungan sitologi dengan biokimia, fisikokimia, dan terutama kimia makromolekul dan koloid menjadi semakin kompleks. Ini adalah cabang biologi yang paling maju di mana penggabungan sitologi dengan biokimia, fisikokimia, dan terutama kimia makromolekul dan koloid menjadi semakin kompleks. Pengetahuan tentang pengaturan submikroskopik atau ultrastruktur sel sangat penting karena pada dasarnya semua transformasi fungsional dan fisiokimia berlangsung dalam bangunan molekul sel dan pada tingkat molekuler.

Di sisi lain, seperti yang telah dinyatakan dengan baik oleh **Heller** dan kawan-kawan bahwa biologi molekuler tidak dapat dianggap sebagai sesuatu yang terpisah dari biokimia dan biofisika. Tidak ada masalah dalam biologi molekuler yang tidak dapat diselesaikan oleh biofisika dan biokimia dan yang tidak memerlukan metode biofisika atau biokimia untuk pemecahannya. Namun, berikut ini memiliki dampak yang luar biasa pada biologi: penemuan bahwa dalam struktur molekul protein dengan sekuens asam amino yang tepat

dan susunan tiga dimensi rantai polipeptida berjalan beriringan dengan sifat biologis tertentu, studi tentang aktif kelompok dalam enzim yang berbeda, model molekul DNA yang disarankan oleh Watson dan Crick pada tahun 1953, serta semua pengetahuan terkini tentang stereokimia makromolekul. Biologi molekuler dengan demikian menerangi bidang genetika (melalui genetika molekuler), biokimia dan bahkan patologi yang terakhir dengan pembentukan penyakit molekuler. Dua ulasan yang mendorong pencapaian utama biologi molekuler dan sel telah dilakukan oleh Stent (1968) dan Herrmann (1968).

Baik dalam ultrastruktur maupun biologi molekuler, integrasi antara morfologi dan fisiologi menjadi begitu dekat sehingga tidak mungkin untuk memisahkannya, dan konsep-konsep dari bentuk dan fungsi melebur menjadi satu kesatuan yang tidak terpisahkan.

Biologi berkembang sangat pesat dengan bantuan ilmu lain seperti biokimia dan fisika, setelah ditemukan mikroskop elektron dan teknik-teknik biologi yang canggih, khususnya biologi sel, biologi molekuler dan bioteknologi. Temuan ultrastruktur sel dan penampakkannya dengan bantuan mikroskop elektron (SEM dan TEM) mengubah cara menafsirkan hasil observasi dan pemotretan atau perekamannya. Temuan adanya sel-sel prokariotik dan komposisi dinding yang berbeda pada jamur dan tumbuhan mengubah cara berfikir dan klasifikasi organisme yang ada di bumi. Kriteria sebagai dasar pengelompokan mengalami perkembangan, sehingga organisme tidak lagi hanya dikategorikan dengan tumbuhan dan hewan, melainkan menjadi beberapa dunia (kingdom) yang secara jelas memisahkan jamur dari tumbuhan sebagai dunia tersendiri. Sekarang rRNA digunakan sebagai kriteria atau dasar pengelompokan lintas dunia, bahkan lintas domain.

Sebagai ringkasan, dapat dikatakan bahwa biologi sel modern mendekati masalah sel di semua tingkat pengaturan struktur molekul.

Karena itu merupakan landasan bersama di mana konvergensi genetika, fisiologi, dan biokimia terjadi. Ahli biologi sel modern, tanpa kehilangan pandangan sel sebagai unit morfologis dan fungsional dalam organisme, harus siap untuk menggunakan semua metode, teknik dan konsep ilmu-ilmu lain dan untuk mempelajari fenomena biologis di semua tingkatan. Ini adalah tantangan besar, tetapi tidak ada cara lain jika kehidupan sel dan organisme harus ditafsirkan secara mekanis, yaitu pada dasar kombinasi dan asosiasi atom dan molekul.

2.6

Biologi Molekuler dan Manfaatnya

Biologi molekuler merupakan cabang ilmu pengetahuan yang mempelajari hubungan antara struktur dan fungsi molekul-molekul hayati serta kontribusi hubungan tersebut terhadap pelaksanaan dan pengendalian berbagai proses biokimia. Dapat dikatakan bahwa biologi molekuler mempelajari dasar-dasar molekuler di setiap fenomena kehidupan. Bahasan yang dipelajari dalam biologi molekuler antara lain asam nukleat, proses pemeliharaan, transmisi dan ekspresi informasi kehidupan yang meliputi replikasi, transkripsi dan translasi.

Meskipun sebagai cabang ilmu pengetahuan tergolong relatif masih baru, biologi molekuler telah mengalami perkembangan yang sangat pesat. Perkembangan ini terjadi ketika berbagai sistem biologi, khususnya mekanisme alih informasi kehidupan, pada bakteri dan bakteriofag dapat dijelaskan. Begitu pula berkembangnya **teknologi DNA rekombinan** atau dikenal sebagai **rekayasa genetika**, pada tahun 1970an telah memberikan kontribusi yang sangat besar bagi perkembangan biologi molekuler. Pada kenyataannya berbagai teknik eksperimental baru yang ada hubungannya dengan

manipulasi DNA menjadi landasan bagi perkembangan ilmu ini.

Biologi molekuler sebenarnya merupakan ilmu multidisiplin yang melintasi sejumlah disiplin ilmu terutama biokimia, biologi sel dan genetika. Akibatnya, seringkali terjadi tumpang DNA adalah salah satu bahan utama yang akan dibahas dalam mempelajari biologi molekuler. Misalnya untuk mempelajari replikasi DNA, diperlukan pemahaman tentang mekanisme pembelahan sel. Namun, sebaliknya, alangkah baiknya apabila pengetahuan tentang replikasi DNA dipahami terlebih dahulu sebelum mempelajari pembelahan sel. Teknologi kedokteran (biomedik) yang didukung oleh pengetahuan biologi molekuler dan biokimia menghasilkan terobosan terapeutik antara lain meliputi pemanfaatan sel punca (*stem cell*) yang bersifat totipoten atau memiliki multi potensialitas. Pemetaan pola-pola penyakit dan peta genom mikroorganisme sangat membantu dunia kedokteran memahami patogenesitas dan penyebab munculnya kemampuan virulensi mikroorganisme. Di sisi lain biologi molekuler juga memberi pengetahuan yang komprehensif tentang sistem adaptasi dan kemampuan untuk mengembangkan sifat toleransi terhadap sumber patogen.

Adanya pengetahuan imunologi yang komprehensif dengan dukungan biologi molekuler membuka wawasan ilmiah kedokteran saat mengenali pembentukan sistematis dasar pengenalan antigen dan proses pembentukan responnya. Mekanisme ini meliputi tahapan maturasi dan pemberian kemampuan pemilahan kepada calon-calon sel limfosit T di kelenjar timus. Dasar biologi molekuler dan bioteknologi dapat dipelajari dengan merujuk pada kasus keganasan atau kanker. Kanker atau neoplasma adalah suatu kelainan di tingkat molekuler dan seluler yang mengakibatkan terjadinya iregularitas atau ketidakteraturan sel-sel tubuh.

tindih di antara materi-materi yang dibahas meskipun seharusnya ada batas-batas yang memisahkannya. Sebagai contoh, reaksi metabolisme yang diatur oleh konsentrasi reaktan dan produk merupakan kajian biokimia. Apabila reaksi ini dikatalisis

Pada kondisi normal, sel-sel tubuh baik yang merupakan sel somatik (penyusun jaringan, organ dan sistem tubuh) maupun sel germinal (sel reproduksi) memiliki mekanisme fungsional yang sangat teratur.

Sel memiliki sistem yang amat canggih mulai dari penentuan usia biologis, siklus sel, regenerasi, adaptasi dengan lingkungan (komunikasi), pemenuhan kebutuhan untuk bertahan hidup, aktifasi jalur metabolisme sampai dengan pengaturan kematian. Keteraturan ini bahkan meliputi setiap sudut struktur molekul di setiap tingkatan. Bila terjadi perubahan arah atau sudut sedikit saja maka hal itu akan berdampak kepada terjadinya perubahan fungsional sel.

Demikian juga, struktur komponen intrasel dipelajari di dalam biologi sel, tetapi keterkaitannya dengan struktur dan fungsi molekul kimia di dalam sel merupakan cakupan kajian biologi molekuler. Komponen dan proses replikasi DNA dipelajari di dalam **genetika molekuler**, tetapi macam-macam enzim DNA polimerase beserta fungsinya masing-masing dipelajari di dalam biokimia.

Studi Kasus 2.1: Prospek Terapi Penggantian Sel

Adri membaca berita di koran bahwa penderita luka bakar saat ini dapat dipulihkan bentuk kulitnya melalui proses yang disebut transplantasi atau masyarakat mengenalnya dengan istilah terapi penggantian sel. Proses transplantasi dapat dilakukan dengan dukungan penggantian sel-sel yang disebut dengan stem cell atau sel induk (sel punca). Teknologi kedokteran yang terus berkembang, tidak hanya menggunakan stem cell untuk memperbanyak sel-sel dan digunakan untuk transplantasi. Bahkan bagi seseorang yang gagal jantung atau gagal hati tidak lagi hanya tergantung pada transplantasi organ donor, tetapi dapat menggunakan transplantasi yang menggunakan stem cell. Jenis-jenis sel yang digunakan untuk stem cell sangat beragam, tergantung pada jenis sel pada organ apa yang akan digunakan.

Bagi seseorang yang gagal jantung atau gagal hati, transplantasi organ adalah harapan terbaik untuk bertahan hidup dan kembali ke kehidupan normal. Transplantasi organ adalah salah satu keberhasilan besar kedokteran modern, tetapi cakupannya sangat dibatasi oleh ketersediaan organ donor dan risiko penolakan imunologis yang tinggi. Bayangkan kemungkinan jika kita dapat menumbuhkan sel dan organ di laboratorium dan menggunakannya untuk mengganti bagian yang rusak atau tidak berfungsi di dalam tubuh kita. Kajian-kajian terbaru memberi para peneliti harapan bahwa suatu hari terapi jenis ini akan menjadi hal yang biasa. Untuk lebih memahami konsep terapi penggantian sel (*cell replacement therapy*), kita dapat mempertimbangkan prosedur saat ini yang dikenal sebagai transplantasi sumsum tulang di mana sel-sel diekstraksi dari bagian dalam tulang panggul donor dan dimasukkan ke dalam tubuh penerima.

Transplantasi sumsum tulang (*bone marrow transplantation*) paling sering digunakan untuk mengobati limfoma dan leukemia, yang merupakan kanker yang mempengaruhi sifat dan jumlah sel darah putih. Untuk melakukan prosedur ini, pasien dipapar pada radiasi tingkat tinggi dan/atau bahan kimia beracun,

yang membunuh sel kanker, tetapi juga membunuh semua sel yang terlibat dalam pembentukan sel darah merah dan sel darah putih. Perlakuan ini memiliki efek ini karena sel-sel pembentuk darah sangat sensitif terhadap radiasi dan bahan kimia beracun. Begitu sel-sel pembentuk darah seseorang telah dihancurkan, maka akan digantikan oleh sel-sel sumsum tulang yang telah ditransplantasikan dari donor yang sehat. Sumsum tulang dapat meregenerasi jaringan darah penerima transplantasi karena mengandung sebagian kecil sel yang dapat berkembang biak dan mengisi kembali jaringan sumsum tulang pembentuk darah pasien. Sel-sel pembentuk darah di sumsum tulang ini disebut sel-sel induk hematopoietik (*Hematopoietic Stem Cells-HSC*), dan sel-sel ini biasanya bertanggung jawab untuk menggantikan jutaan sel darah merah dan putih yang menua dan mati setiap menit dalam tubuh kita. Hebatnya, satu HSC mampu menyusun kembali seluruh sistem hematopoietik (pembentuk darah) dari tikus yang diiradiasi. Semakin banyak orang tua yang menyelamatkan darah dari tali pusat bayinya yang baru lahir sebagai jenis "polis asuransi sel induk" dimana anak harus mengembangkan penyakit yang mungkin dirawat dengan pemberian HSC.

Stem cells atau sel punca (sel induk) didefinisikan sebagai sel yang tidak berdiferensiasi yang (1) mampu memperbarui diri, yaitu memproduksi lebih banyak sel seperti dirinya sendiri, dan (2) multipoten, yaitu mampu berdiferensiasi menjadi dua atau lebih tipe sel dewasa. HSC sumsum tulang hanya satu jenis sel induk. Sebagian besar, jika tidak semua, organ pada manusia dewasa mengandung sel-sel induk yang mampu menggantikan sel-sel tertentu dari jaringan di mana mereka ditemukan. Bahkan otak orang dewasa, yang tidak dikenal karena kemampuannya untuk regenerasi, mengandung sel-sel punca yang dapat menghasilkan neuron baru dan sel glial (sel-sel pendukung otak).

Serangkaian penelitian yang menarik baru-baru ini telah dilakukan pada anjing strain golden retriever yang menderita penyakit bawaan yang sangat mirip dengan gangguan otot rangka manusia-penyakit distrofi muskular (DMD). Para peneliti telah mengisolasi sel punca dari otot-otot anjing ini, mengoreksi kelainan genetik pada sel yang terisolasi, dan memperluas jumlah sel yang dimodifikasi secara genetik yang harus dikerjakan dengan menumbuhkannya dalam kultur. Ketika sel-sel induk ini disuntikkan kembali ke hewan yang sakit, banyak dari antaranya kembali ke otot rangka tempatnya berada. Setelah kembali ke jaringan otot, sel-sel satelit yang dikoreksi membelah dan berdiferensiasi menjadi sel-sel otot baru dan, dengan demikian, berkontribusi pada peningkatan nyata dalam mobilitas dan kerja hewan yang sakit. Ada optimisme yang cukup besar bahwa jenis pendekatan terapi yang serupa dapat digunakan untuk manusia. Jantung manusia, misalnya, mengandung sel punca jantung yang mampu berdiferensiasi menjadi sel-sel yang membentuk jaringan otot jantung (kardiomyosit dari miokardium) dan pembuluh darah jantung. Sel induk ini mungkin memiliki potensi untuk meregenerasi

jaringan jantung yang sehat pada pasien yang telah mengalami serangan jantung serius atau menderita gagal jantung kongestif. Sel induk dewasa adalah sistem yang ideal untuk terapi penggantian sel karena sel tersebut dapat diisolasi langsung dari pasien, ditumbuhkan dalam media kultur, dan diperkenalkan kembali ke pasien yang sama.

Walaupun sel punca dewasa mungkin terbukti menjadi sumber yang tak ternilai dalam terapi penggantian sel, studi klinis yang dilakukan sampai saat ini masih mengecewakan. Banyak kegembiraan yang telah dihasilkan di lapangan selama dekade terakhir yang berasal dari kajian tentang sel punca embrionik (ES), yang merupakan jenis sel punca yang diisolasi dari setiap embrio mamalia muda. Ini adalah sel-sel dalam embrio awal yang memunculkan berbagai struktur janin mamalia. Tidak seperti sel induk dewasa, sel ES bersifat pluripoten, yaitu, sel yang mampu berdiferensiasi menjadi setiap jenis sel dalam tubuh. Pada kebanyakan kasus, sel-sel ES manusia telah diisolasi dari embrio yang disediakan oleh klinik fertilisasi *in vitro*. Di seluruh dunia, lusinan garis sel ES manusia yang berbeda secara genetik, masing-masing berasal dari embrio tunggal, tersedia untuk penyelidikan eksperimental.

Tujuan jangka panjang dari para peneliti klinis adalah belajar bagaimana menggunakan sel-sel ES untuk berdiferensiasi dalam media kultur menjadi masing-masing dari banyak jenis sel yang mungkin digunakan untuk terapi penggantian sel. Banyak kemajuan telah dicapai dalam tujuan ini, dan banyak penelitian menunjukkan bahwa transplantasi sel-sel yang mengalami diferensiasi, sel-sel yang berasal dari ES dapat memperbaiki kondisi hewan yang sakit atau organ yang rusak. Uji coba pertama pada manusia cenderung memanfaatkan sel, yang disebut oligodendrosit, yang menghasilkan selubung mielin yang membungkus sel-sel saraf. Telah ditemukan, melalui percobaan dan kesalahan (*trial and*

error), bahwa koloni murni oligodendrosit akan berdiferensiasi dari sel ES manusia yang dikultur dalam medium yang mengandung insulin, hormon tiroid, dan kombinasi faktor pertumbuhan tertentu. Ketika implan oligodendrosit manusia ini ditransplantasikan ke tikus dengan melumpuhkan cedera tulang belakang, hewan-hewan itu mendapatkan kembali motilitas yang cukup besar. Pada tahun 2009, FDA menyetujui uji klinis pertama di mana oligodendrosit yang merupakan turunan-ES ini akan ditanamkan ke pasien yang mengalami kerusakan pada sumsum tulang belakangnya. Uji klinis juga direncanakan untuk pengobatan diabetes tipe 1 dan degenerasi makular penyakit mata. Risiko utama dengan jenis prosedur ini adalah adanya sel ES yang tidak terdiferensiasi di antara populasi sel yang berbeda. Sel-sel ES yang tidak berdiferensiasi mampu membentuk sejenis tumor jinak, yang disebut teratoma, yang mungkin mengandung massa yang besar dari berbagai jaringan berbeda, termasuk rambut dan gigi. Pembentukan teratoma dalam sistem saraf pusat dapat memiliki konsekuensi yang parah. Selain itu, kultur sel ES pada saat ini melibatkan penggunaan bahan biologis non-manusia yang juga berpotensi menimbulkan risiko penyakit.

Meskipun sel-sel induk dewasa tidak memiliki kapasitas diferensiasi tak terbatas yang merupakan karakteristik sel ES, sel-sel induk memiliki keunggulan dibandingkan sel-sel ES dimana sel-sel tersebut dapat diisolasi dari individu yang sedang dirawat dan, dengan demikian, tidak akan menghadapi penolakan imunologis ketika digunakan pada tahap penggantian sel berikutnya. Namun, dimungkinkan untuk menyesuaikan sel-sel ES sehingga sel-sel tersebut memiliki susunan genetik yang sama dari individu yang sedang dirawat, dan dengan demikian tidak akan terkena serangan oleh sistem kekebalan penerima. Hal ini kemungkinan dapat dicapai dengan prosedur bundaran yang disebut

transfer inti sel somatik (SCNT), yang dimulai dengan sel telur yang tidak dibuahi - sel yang diperoleh dari ovarium pada donor perempuan yang tidak berhubungan. Dalam pendekatan ini, nukleus dari telur yang tidak dibuahi akan diganti oleh nukleus sel dari pasien yang akan dirawat, yang akan menyebabkan telur memiliki komposisi kromosom yang sama dengan yang dimiliki pasien. Sel telur kemudian dibiarkan berkembang ke tahap awal embrionik, dan sel-sel ES akan dihilangkan, dikultur, dan diinduksi untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel yang dibutuhkan oleh pasien. Karena prosedur ini melibatkan pembentukan embrio manusia yang hanya digunakan sebagai sumber sel ES, ada pertanyaan etis utama yang harus diselesaikan sebelum dapat dipraktikkan secara rutin. Selain itu, proses SCNT sangat mahal dan secara teknis bersifat menuntut sehingga sangat tidak mungkin dilakukan sebagai bagian dari perawatan medis rutin apa pun. Lebih mungkin bahwa, jika terapi berdasarkan sel ES pernah dipraktikkan, itu akan tergantung pada penggunaan bank ratusan atau ribuan sel ES yang berbeda. Bank semacam itu dapat berisi sel-sel yang cukup dekat sebagai jaringan yang cocok untuk digunakan pada sebagian besar pasien.

Sudah lama dipikirkan bahwa proses diferensiasi sel pada mamalia tidak dapat dipulihkan, begitu sebuah sel menjadi fibroblast, atau sel darah putih, atau sel tulang rawan, maka sel tersebut tidak akan pernah dapat kembali ke jenis sel lainnya. Konsep ini hancur pada tahun 2006 ketika Shinya Yamanaka dan rekan-rekannya dari Universitas Kyoto mengumumkan penemuan yang menakjubkan, laboratoriumnya telah berhasil memprogram ulang sel tikus yang sepenuhnya terdiferensiasi, dalam hal ini sejenis jaringan ikat fibroblast menjadi sel induk pluripoten. Yamanaka dan kawan-kawan mencapai prestasi dengan memasukkan, ke dalam fibroblas tikus, gen yang mengkodekan

empat protein utama yang merupakan karakteristik sel ES. Gen-gen ini (Oct4, Sox2, Klf4, dan Myc) dianggap memainkan peran kunci dalam mempertahankan sel-sel dalam keadaan yang tidak terdiferensiasi dan memungkinkannya untuk terus memperbarui diri. Gen-gen tersebut dimasukkan ke dalam fibroblas yang dibiakkan menggunakan gen pembawa virus, dan sel-sel langka yang diprogram ulang dipilih dari yang lain dalam kultur dengan teknik khusus. Yamanaka dan kawan-kawan menyebut jenis sel baru yang diinduksi pluripoten dengan menyuntikkannya ke dalam blastosit tikus dan menemukan bahwa mereka berpartisipasi dalam diferensiasi semua sel tubuh, termasuk sel telur dan sperma. Dalam tahun berikutnya atau lebih, pemrograman kembali yang sama telah dilakukan di beberapa laboratorium dengan sel manusia, dan itu menunjukkan bahwa sel-sel iPS manusia hampir tidak dapat dibedakan dari sel-sel ES manusia otentik. Yang berfungsi sebagai target untuk menguji efek dari obat yang baru.

dengan berbagai kriteria. Artinya, para peneliti sekarang telah menyediakan sel pluripoten yang tidak terbatas yang dapat diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel tubuh menggunakan protokol eksperimental yang serupa dengan yang sudah dikembangkan untuk sel ES. Sel-sel iPS telah digunakan untuk memperbaiki kondisi penyakit tertentu pada hewan percobaan, termasuk anemia sel sabit pada tikus. Sel iPS juga dibuat dari sel-sel dewasa yang diambil dari pasien dengan kelainan genetik, seperti penyakit Huntington dan diabetes tipe 1. Para peneliti akan dapat mengikuti diferensiasi sel-sel iPS ini menjadi jenis sel yang sakit dalam media kultur. Diharapkan bahwa kajian-kajian tersebut akan mengungkapkan mekanisme pembentukan penyakit karena terungkap dalam cawan biakan seperti yang biasanya terjadi dengan cara yang tidak teramati jauh di dalam tubuh.

Studi Kasus 2.2: Pelipatan Protein Yang Salah Dapat Menyebabkan Kematian

Seorang ibu harus mengalami kehilangan bayi yang baru saja dilahirkan. Setelah melalui pemeriksaan yang panjang dan mendetail dokter mengatakan bahwa bayi ibu tersebut menderita sindrom Creutzfeldt Jacob (CJD) yang disebabkan oleh karena pelipatan protein yang salah saat proses sintesis protein (dogma sentral). CJD adalah salah satu jenis kelainan atau gangguan langka yang fatal yang menyerang otak dan menyebabkan hilangnya koordinasi motorik. Penyakit ini dapat terjadi karena pewarisan atau mutasi yang terjadi pada saat pembuahan atau fertilisasi. Bahan mutasi atau mutagen yang menyebabkan kelainan ini antara lain virus jenis prion. Berdasarkan penelitian para ahli biologi molekuler, kesalahan pada saat proses pelipatan protein dapat menyebabkan kematian.

Proses pemrograman ulang terjadi secara langsung, dalam hitungan beberapa hari, tanpa sel-sel melewati keadaan sel punca intermediet - dan itu terjadi ketika sel-sel

tetap di keadaan normal dalam pankreas tikus hidup. Prestasi ini dicapai dengan menyuntikkan ke dalam hewan virus yang membawa tiga gen yang dikenal penting dalam diferensiasi sel beta dalam embrio. Dalam hal ini, penerima injeksi adalah tikus diabetes, dan

transdifferensiasi sejumlah besar sel asinar menjadi sel beta yang memungkinkan hewan untuk mengatur kadar gula darahnya dengan dosis insulin yang jauh lebih rendah. Juga patut dicatat bahwa adenovirus yang digunakan untuk mengirimkan gen dalam percobaan ini tidak menjadi bagian permanen dari sel penerima, yang menghilangkan beberapa kekhawatiran tentang penggunaan virus sebagai pembawa gen pada manusia. Masih terlalu dini untuk berspekulasi apakah jenis strategi pemrograman ulang langsung ini memiliki potensi terapeutik yang nyata, tetapi tentu saja meningkatkan prospek bahwa sel yang sakit yang perlu diganti mungkin dibentuk langsung dari jenis sel lain dalam organ yang sama.

Pada bulan April 1996 sebuah makalah diterbitkan dalam *Medical Journal Lancet* yang menghasilkan peringatan luas pada populasi masyarakat di Eropa. Makalah ini menggambarkan penelitian terhadap 10 orang yang menderita *Creutzfeldt Jacob Disease* (CJD), suatu jenis gangguan langka yang fatal yang menyerang otak dan menyebabkan hilangnya koordinasi motorik serta demensia. Seperti banyak penyakit lainnya, CJD dapat terjadi sebagai penyakit bawaan yang terjadi di keluarga tertentu atau sebagai bentuk sporadis yang muncul pada individu yang tidak memiliki riwayat penyakit di dalam keluarga. Tidak seperti hampir semua penyakit bawaan lainnya, CJD juga dapat muncul. Sampai baru-baru ini, ditemui suatu kasus dimana orang yang menderita CJD adalah penerima organ atau produk organ yang disumbangkan oleh orang dengan CJD yang tidak terdiagnosis. Kasus yang dideskripsikan dalam jurnal *Lancet* 1996 juga telah dipublikasikan sebelumnya, tetapi sumber nyata dari penyakit ini adalah daging sapi yang terkontaminasi yang dimakan oleh individu yang terinfeksi bertahun-tahun sebelumnya. Daging sapi yang telah terkontaminasi berasal dari sapi yang dipelihara di Inggris yang menderita penyakit

neurodegeneratif yang menyebabkan hewan kehilangan koordinasi motorik dan menyebabkan perilaku gila. Penyakit ini kemudian dikenal sebagai "**penyakit sapi gila**". Pasien yang mendapatkan CJD dari makan daging sapi yang terkontaminasi dapat dibedakan dengan beberapa kriteria dari individu yang menderita bentuk klasik penyakit ini. Hingga saat ini, sekitar 200 orang telah meninggal karena CJD yang diperoleh dari daging sapi yang terkontaminasi, namun jumlah kematian tersebut telah menurun.

Penyakit yang terjadi dalam keluarga selalu dapat ditelusuri ke gen yang salah, sedangkan penyakit yang diperoleh dari sumber yang terkontaminasi selalu dapat ditelusuri ke agen infeksi. Bagaimana penyakit yang sama dapat diturunkan dan menular? Jawaban atas pertanyaan ini telah muncul secara bertahap selama beberapa dekade terakhir, dimulai dengan pengamatan oleh **D Carleton Gajdusek** pada tahun 1960-an tentang penyakit aneh yang pernah menimpa penduduk asli Papua Nugini. Gajdusek menunjukkan bahwa penduduk pulau ini terjangkit penyakit neurodegeneratif yang fatal yang disebut "kuru", selama ritual pemakaman di mana penyakit tersebut memakan jaringan otak orang yang baru saja meninggal. Autopsi otak pasien yang telah meninggal karena kuru menunjukkan patologi yang berbeda, disebut sebagai *spongiform encephalopathy*, daerah otak tertentu dipenuhi dengan lubang mikroskopis (vakuola) sehingga menyebabkan jaringan menyerupai spons.

Segara ditunjukkan bahwa otak penduduk pulau yang menderita kuru sangat mirip dalam penampilan mikroskopis dengan otak orang yang menderita CJD. Pengamatan ini menimbulkan pertanyaan penting: apakah otak seseorang yang menderita CJD, yang dikenal sebagai penyakit bawaan, mengandung agen infeksi? Pada tahun 1968, Gajdusek menunjukkan bahwa ketika ekstrak dibuat dari biopsi otak seseorang yang telah meninggal

karena CJD disuntikkan ke hewan laboratorium yang sesuai, hewan tersebut dapat mengembangkan ensefalopati spongiform mirip dengan kuru atau CJD. Jelas, bahwa ekstrak mengandung agen infeksi, yang pada waktu itu dianggap sebagai virus.

Pada tahun 1982, Stanley Prusiner dari University of California, San Fransisco, menerbitkan sebuah makalah yang menunjukkan bahwa, tidak seperti virus, agen infeksi yang bertanggung jawab untuk CJD tidak memiliki asam nukleat dan sebagai gantinya hanya terdiri dari protein. Stanley menyebut protein tersebut sebagai **prion**. Hipotesis prion saja, pada awalnya ditanggapi dengan skeptis yang cukup besar, tetapi kajian berikutnya oleh Prusiner dan yang lainnya telah memberikan dukungan berlebih untuk proposal tersebut. Awalnya dianggap bahwa protein prion adalah agen eksternal dari beberapa jenis partikel seperti virus yang tidak memiliki asam nukleat. Bertentangan dengan harapan ini, protein prion segera terbukti dikodekan oleh gen yang disebut PRNP dalam kromosom sel itu sendiri. Gen diekspresikan dalam jaringan otak normal dan mengkodekan protein yang ditunjuk Pr^{PC} (singkatan dari prion protein seluler) yang berada di permukaan sel-sel saraf. Fungsi tepat Pr^{PC} tetap menjadi misteri. Versi protein yang dimodifikasi (ditunjuk Pr^{Sc}, singkatan dari *prion protein scrapie*) ada di otak manusia dengan CJD. Tidak seperti Pr^{PC} yang normal, versi protein yang dimodifikasi terakumulasi dalam sel-sel saraf, membentuk agregat yang membunuh sel-sel.

Dalam keadaan murninya, Pr^{PC} dan Pr^{Sc} memiliki sifat fisik yang sangat berbeda. Pr^{PC} tetap sebagai molekul monomer yang larut dalam larutan garam dan mudah dihancurkan oleh enzim pencernaan protein.

Sebaliknya, molekul Pr^{Sc} berinteraksi satu sama lain untuk membentuk fibril yang tidak larut yang tahan terhadap pencernaan enzimatis. Berdasarkan perbedaan-perbedaan

ini, orang mungkin berharap kedua bentuk protein Pr^P ini terdiri dari sekuens asam amino yang sangat berbeda, tetapi ini tidak terjadi. Kedua bentuk tersebut dapat memiliki urutan asam amino yang identik, tetapi berbeda dalam cara rantai polipeptida terlipat untuk membentuk molekul protein tiga dimensi. Sementara molekul Pr^{PC} sebagian besar terdiri dari segmen α -heliks dan *coil* yang saling berhubungan, inti dari molekul Pr^{Sc} sebagian besar terdiri dari lembar β .

Tidak sulit untuk memahami bagaimana polipeptida mutan mungkin kurang stabil dan lebih mungkin terlipat ke dalam konformasi Pr^{Sc} yang abnormal, tetapi bagaimana protein seperti itu dapat bertindak sebagai agen infeksi? Menurut hipotesis yang berlaku, molekul prion abnormal (Pr^{Sc}) dapat mengikat molekul protein normal (Pr^{PC}) dan menyebabkan protein normal terlipat ke dalam bentuk abnormal. Konversi ini dapat ditunjukkan terjadi pada tabung reaksi: penambahan Pr^{Sc} ke preparasi Pr^{PC} dapat mengubah molekul Pr^{PC} menjadi konformasi Pr^{Sc}. Menurut hipotesis ini, penampakan protein abnormal dalam tubuh - apakah sebagai akibat peristiwa salah lipatan yang jarang terjadi dalam kasus penyakit sporadis atau oleh paparan daging sapi yang terkontaminasi, memulai reaksi berantai di mana molekul protein normal dalam sel secara bertahap dikonversi ke bentuk prion abnormal. Mekanisme persisnya yang menyebabkan prion mengarah pada neurodegenerasi masih belum jelas.

Ringkasan

- Makhluk hidup yang ada di permukaan bumi dibedakan berdasarkan jumlah sel penyusunnya, yaitu uniseluler dan multiseluler.
- Sel merupakan unit struktural dan fungsional dasar organisme, sama seperti atom dalam struktur kimia.

- Perkembangan dan penyempurnaan mikroskop yang ditemukan sangat membantu perkembangan ilmu pengetahuan dalam mempelajari sel, sehingga makhluk hidup tidak hanya dapat dipelajari dari tingkat seluler tetapi juga tingkat molekuler.
- Proses evolusi menimbulkan keragaman di setiap tingkat pengaturan biologis makhluk hidup.
- Sains muncul dari rasa keingintahuan terhadap yang terjadi pada diri sendiri, dunia dan alam semesta.
- Sains adalah pengetahuan yang diperoleh dengan menggunakan metode ilmiah, antara lain: didasarkan pada pemikiran yang ilmiah, sistematis (tidak acak-acakan), logis, yaitu cara dan kemampuan berfikir menurut beberapa aksioma dan dalil-dalil, berdasarkan pada kaidah yang benar, dapat dibuktikan kebenarannya oleh lebih dari satu pengalaman, objektif yang artinya berdasarkan nilai-nilai keilmiah dan kebenaran serta tidak memihak, dan bersifat kritis, yaitu selalu mempertanyakan konsep dan tidak menerima sesuatu begitu saja.
- Zat atau bahan kimia yang menyusun sel secara keseluruhan akan lebih baik dibandingkan hanya merupakan sebagian dari jumlah bagian-bagiannya.
- Setiap organisme dan semua sel yang membentuknya dipastikan berasal dari atau diturunkan oleh sejenis sel purba melalui evolusi.
- Prokariotik adalah organisme uniseluler yang intinya belum bermembran (nukleoid), memiliki DNA singular dan memiliki organel ribosom selain inti sel (nukleus)
- Eukariotik adalah organisme multiseluler dengan inti sudah memiliki membran (nukleoplasma), memiliki organel yang lengkap dengan struktur dan fungsi yang berbeda.
- Organel di sel eukariotik antara lain: nukleus, nukleolus, ribosom, mesosom, mitokondria, retikulum endoplasma, sentriol, apparatus Golgi, lisosom.
- Biologi molekuler merupakan cabang ilmu pengetahuan yang mempelajari hubungan antara struktur dan fungsi molekul-molekul hayati serta kontribusi hubungan tersebut terhadap pelaksanaan dan pengendalian berbagai proses biokimia

Latihan Soal

1. Suatu unit struktural dan fungsional dasar dari organisme hidup yang terkecil disebut:
 - A. Gen
 - B. DNA
 - C. Sel
 - D. Genom
 - E. Jaringan
2. Ilmu yang mempelajari segala sesuatu mengenai makhluk hidup disebut:
 - A. Evolusi
 - B. Fisiologi
 - C. Genetika
 - D. Biologi
 - E. Ekologi
3. Pernyataan dibawah ini adalah ciri-ciri ilmu pengetahuan, kecuali:
 - A. Didasarkan pada pemikiran ilmiah
 - B. Bersifat sistematis
 - C. Bersifat logika dan kritis
 - D. Dapat dibuktikan kebenarannya
 - E. Bersifat subyektif
4. Salah satu cabang termuda dari ilmu biologi yang khusus mempelajari tentang sel disebut:
 - A. Genetika molekuler
 - B. Evolusi
 - C. Biokimia
 - D. Sitologi
 - E. Mikrobiologi
5. Istilah sel yang mengacu pada irisan gabus pertama kali diperkenalkan oleh:
 - A. Robert Brown
 - B. Grew
 - C. Malphigi
 - D. Robert Hooke
 - E. Antonie van Leeuwenhoek
6. Ahli yang mengemukakan tentang teori sel yang melandasi semua metabolisme sel adalah:
 - A. Schleiden dan Schwann

- B. Robert Brown
 - C. Kolliker
 - D. Gregor Mendel
 - E. Waldeyer
7. Ahli yang menerapkan teori sel untuk menjelaskan terjadinya peleburan atau fusi sel spermatozoa dan sel telur adalah:
- A. Schleiden dan Schwann
 - B. Robert Brown
 - C. Kolliker
 - D. Gregor Mendel
 - E. Waldeyer
8. Ahli yang menemukan organel terbesar di dalam sel yang disebut nukleus adalah:
- A. Schleiden dan Schwann
 - B. Robert Brown
 - C. Kolliker
 - D. Gregor Mendel
 - E. Waldeyer
9. Ahli yang membuktikan bahwa struktur fundamental dalam proses pembelahan sel (mitosis) adalah kromosom (filamen inti sel) yaitu:
- A. Schleiden dan Schwann
 - B. Robert Brown
 - C. Kolliker
 - D. Gregor Mendel
 - E. Waldeyer
10. Ahli yang pertama kali menyatakan tentang hukum dasar hereditas atau pewarisan berdasarkan pada percobaannya yang menggunakan kacang ercis adalah:
- A. Schleiden dan Schwann
 - B. Robert Brown
 - C. Albert Kolliker
 - D. Gregor Mendel
 - E. Waldeyer

Referensi

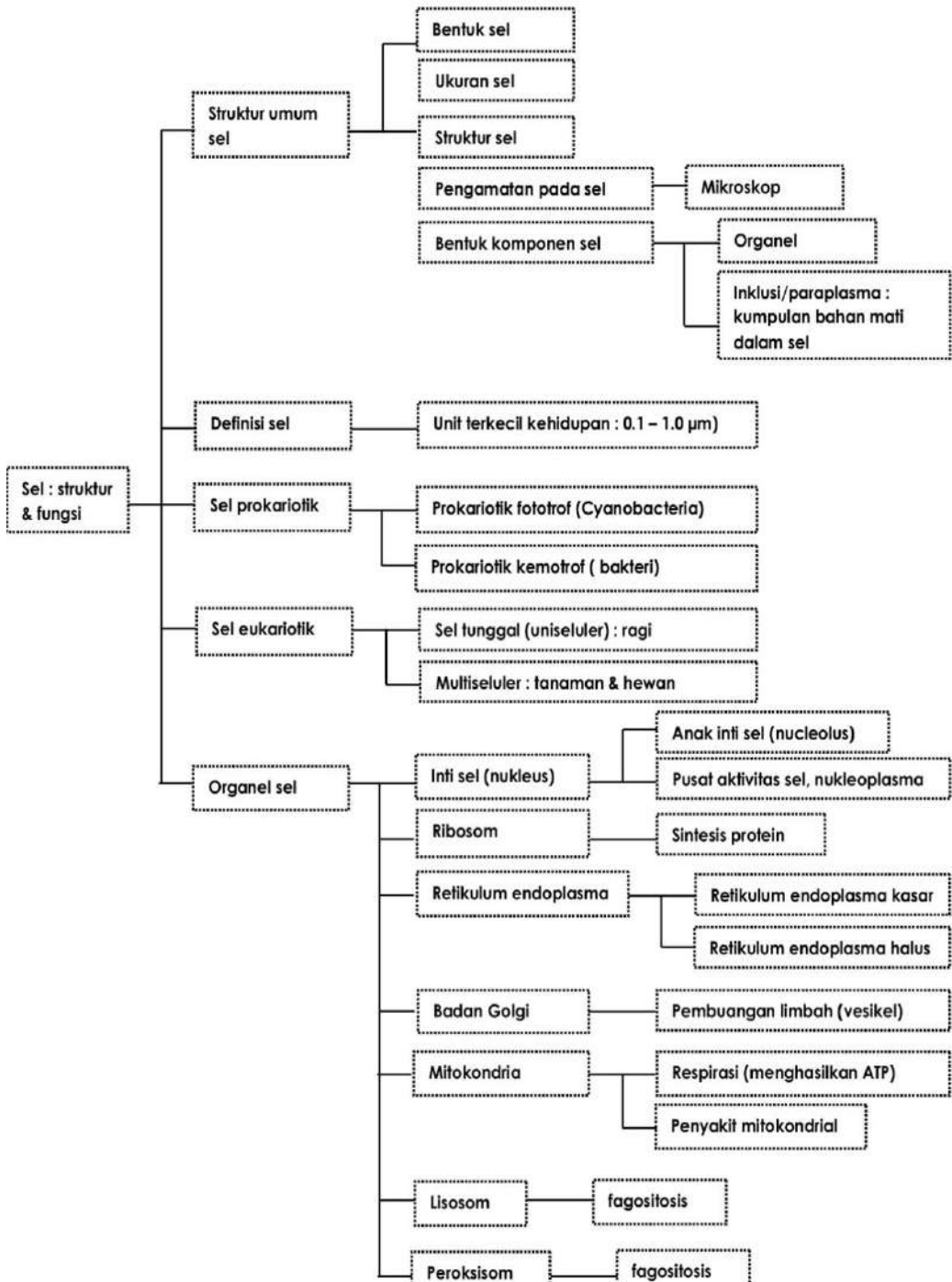
- Aiuti A, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science*, 2013; 341.
- Alberts B, et al. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing, Inc; 1989.
- Alexander J. *Life: Its Nature and Origin*. New York: Reinhold Publishing Corp. 1948.
- Amabile G, et al. In vivo generation of transplantable human hematopoietic cells from induced pluripotent stem cells. *Blood*, 2013; 121, 1255-1264.
- Anfinsen CB. The formation and stabilization of protein structure. *Biochemical Journal*, 1972; 128: 737-749.
- Anfinsen CB. Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, 1973; 181:223-30.
- Araki R, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. *Nature*, 2013; 494: 100-104.
- Arendt D, Musser JM, Baker CVH, Bergman A, Cepko C, Erwin DH, Pavlicev M, Schlosser G, Widder S, Laubichler MD, Wagner GP. The origin and evolution of cell types. *Nature Review Genetics*; 2016.
- Ashraf MA, Sarfraz M. Biology and evolution of life science. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2016; 23: S1-S5.
- Atorino L, Silvestri L, Koppen M, Cassina L, Ballabio A, et al. Loss of m-AAA protease in mitochondria causes complex I deficiency and increased sensitivity to oxidative stress in hereditary spastic paraplegia. *J. Cell Biol.* 2003; 163:777-87.
- Baillie M. A series of engravings with explanations, which are intended to illustrate the morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. W Bulmer & Co, London, 1799.
- Baker JR. Five articles evaluating the cell theory. *Quart J Micr Sci.* 1948; 89: 103.
- Barber AC, et al. Repair of the degenerate retina by photoreceptor transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110: 354-359.
- Beadle GW, Tatum EL. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *PNAS*, 1941; 27: 499-506.
- Ben-David U, et al. Selective elimination of human pluripotent stem cells by an oleate synthesis inhibitor discovered in a high-throughput screen. *Cell Stem Cell*, 2013; 12: 167-179.
- Bernal JD. The Structure of Molecules. In: *Comprehensive Biochemistry*. Florin M, Stotz E, Eds. Amsterdam: Elsevier; 1962.
- Bertalanffy LV. *Problems of Life*. New York: John Wiley & Sons; 1952.
- Biasco L, et al. Retroviral integrations in gene therapy trials. *Mol Ther.* 2012; 20: 709-716.
- Bossy-Wetzel E, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med.* 2004; 10(Suppl.): S2-S9.
- Bradbury S. Landmarks in biological light microscopy. *Journal of Microscopy*, 1989; 155(3): 281-305.
- Chargaff EE. Of nucleic acids and nucleoproteins. *Harvey Lect.* 1956; 52.
- Chong JJ, et al. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature*, 2014; 510: 273-277.
- Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual Review of Biochemistry*, 2006; 75: 333-366.

- Clay RS, Court TH. *The History of the Microscope*. London: Charles Griffin and Company, Limited; 1932
- Coleman WB. An Overview of Nucleic Acid Chemistry, Structure and Function. In: *Molecular Diagnostics: For the Clinical Laboratorium*. Second Edition. WB Coleman, GJ Tsongalis Ed. Totowa NJ: Humana Press Inc.; 2014.
- Corti S, et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain*, 2010; 133: 465-481.
- Crick FHC. *Nucleic acids*. Scient Amer. 1957; 197: 188.
- DeKaveler RC, et al. Functional genomics, proteomics, and regulatory DNA analysis in isogenic settings using zinc finger nuclease-driven transgenesis into a safe harbor locus in the human genome. *Genome Res*. 2010; 20: 1133-1142.
- Davidson JN. *The Biochemistry of the Nucleic Acids*. 4th Ed. New York: John Wiley and Sons; 1960.
- Dayhoff MO, Eck RV. *Atlas of protein sequences and structures*. Natl Biomed Res Found, 1968.
- De Koning J, et al. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*, 1969; 1: 1223-1227.
- De Robertis EDP, Nowinski WW, Saez FA. *Cell Biology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1970.
- Dobell C. *Anthony van Leeuwenhoek and his 'Little animals'*. New York: Dover Publications; 1960.
- Dobson CM. Protein folding and misfolding. *Nature*, 2003; 426: 884-890.
- Dobson CM. Protein misfolding diseases: getting out of shape. *Nature*, 2002; 418: 729-730.
- Fandrich M, Dobson CM. The behaviour of polyamino acids reveals an inverse side chain effect in amyloid structure formation *The EMBO Journal*, 2002; 21: 5682-5690.
- Faulkner-Jones A, et al. Development of a valve-based cell printer for the formation of human embryonic stem cell spheroid aggregates. *Biofabrication*, 2013; 5: 015013.
- Filareto A, et al. An ex vivo gene therapy approach to treat muscular dystrophy using inducible pluripotent stem cells. *Nat. Commun*. 2013; 4: 1549.
- Ford BJ. *Single Lens, the Story of the Simple Microscope*. New York: Harper & Row, Publishers; 1985.
- Gardner E. *History of Biology*. 3rd edition. Minneapolis, Minnesota: Burgess Publishing Company; 1972. p. 333.
- Gore A, et al. Somatic coding mutations in human induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2011; 471: 63-67.
- Gregersen N, Bross P, Vang S, Christensen JH. Protein misfolding and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7: 103-24.
- Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature* 215, 1967; 1043-1044.
- Guha P, et al. Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013; 12: 407-412.
- Gupta N, et al. Neural stem cell engraftment and myelination in the human brain. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 155ra137.
- Hadju SI. A note from history: the first use of the microscope in medicine. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2002; 32(3): 309-310.
- Hartman H. The origin of the eukaryotic cell. *Speculations in Science and Technology*, 1984; 7(2): 77-81.
- Heller J, Mochancka J, Szafranski P, Szarkowski JW. *Molecular biology*. Kosmos Ser A. 1962; 11: 305.
- Hopkins FG. *Biological Thought and Chemical Thought. A Plea for Unification*. In: Hopkins and Biochemistry. Needham and Baldwin Eds. Cambridge: Heffer; 1947.
- Horwitz EM, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 1999; 5: 309-313.
- Huang JK, Franklin RJ. (). Current status of myelin replacement therapies in multiple sclerosis. *Progress Brain Res*. 2012; 201: 219-231.
- Hughes A. *History of Cytology*. London and New York: Abelard-Schuman; 1959.
- Hussein SM, et al. Copy number variation and selection during reprogramming to pluripotency. *Nature*, 2011; 471: 58-62.
- Kasten FH. *The Origins of Modern Fluorescence Microscopy and Fluorescence Probes*. In: Kohen E and Hirschberg JG (eds) *Cell Structure and Function by Microspectrofluorometry*. San Diego: Academic Press; 1989; pp. 3-50.
- Kaufman RJ, et al. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002; 3: 411-421.
- Kazuki Y, et al. Complete genetic correction of iPS cells from Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther*. 2010; 18: 386-393.
- Keirstead HS, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2005; 25: 4694-4705.
- Kimball JW. *Biologi*. Jilid 3. Terjemahan oleh Tjitrosomo SS, Sugiri N. Jakarta: Penerbit Erlangga; 1991.
- Kobayashi T, et al. Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell*, 2010; 142: 787-799.
- Kolli S, et al. Successful clinical implementation of corneal epithelial stem cell therapy for treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Stem Cells*, 2010; 28: 597- 610.
- Land MH, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 908-915.
- Leeuwenhoek A van. Some microscopical observations, about animals in the scurf of the teeth. *Phil Trans*, 1684; 14: 568-574.

- Leeuwenhoek A van. Microscopical observations concerning blood, milk, bone, the brain, spittle, and cuticula, etc. *Phil Trans*, 1674,9:121-128.
- Levinthal C. Are there pathways for protein folding? *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 1968; 65: 44-45.
- Lin MY, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006; 443: 787- 795.
- Lindvall O, Bjorklund A. Cell therapy in Parkinson's disease. *NeuroRx*, 2004; 1: 382-393.
- Markert ML, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Medicine*, 1999; 341: 1180-1189.
- Masters BR. Selected Papers on Confocal Microscopy, Milestone Series MS 131. Bellingham, WA: SPIE Optical Engineering Press; 1996.
- Masters BR. Selected Papers on Multiphoton Excitation Microscopy, Milestone Series, MS175. Bellingham, WA: SPIE Optical Engineering Press; 2003.
- Masters BR, So PTC. The antecedents of two-photon excitation laser scanning microscopy. *Microscopy Research and Techniques*, 2004; 63: 3-11.
- Masters BR. Confocal Microscopy and Multiphoton Excitation Microscopy: The Genesis of Live Cell Imaging. Bellingham, WA: SPIE Optical Engineering Press; 2006.
- Masters BR. Ernst Abbe and the Foundation of Scientific Microscopes, Optics and Photonics News. Washington, DC. Optical Society of America, 2007; 18(2): 18-23.
- Masters BR. History of the Optical Microscope in Cell Biology and Medicine. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. USA: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
- Masters BR, So PTC. Handbook of Biomedical Nonlinear Optical Microscopy. New York: Oxford University Press; 2008.
- Mavilio F, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med*. 2006; 12: 1397-1402.
- Mikkers HM, Feund C, Mummery CL, Hoeber RC. Cell replacement therapies: is it time to reprogram? *Human Gene Therapy*, 2014; 25: 866-874.
- Needham J. Order and Life. New Haven, Conn: Yale University Press; 1936.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982; 216: 136-144.
- Reynaud E. Protein misfolding and degenerative diseases. *Nature Education*, 2010; 3(9): 28.
- Rezania A, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes*, 2012; 61: 2016-2029.
- Robertis EDP, Robertis EMF. Cell and Molecular Biology. Eight Edition. Hongkong: Info-Med; 1988.
- Schellfrateus. Description of a new microscope made by Joseph Campani. *Acta Eruditorum*. Leipzig, 1686 p.372.
- Schwartz SD, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet*; 2012.
- Smith AJ, et al. Apoptotic susceptibility to DNA damage of pluripotent stem cells facilitates pharmacologic purging of teratoma risk. *Stem Cells Transl Med*. 2012; 1: 709-718.
- Smith MA, et al. Effect of polyadenylic acid chain length on the size distribution of lysine peptides. *Acta Biochimica Polonica*, 1966; 13: 361-365.
- Sun X, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells into thymic epithelial progenitor-like cells reconstitutes the thymic microenvironment in vivo. *Cell Stem Cell*, 2013; 13: 230-236.
- Suzuki N, et al. Generation of engraftable hematopoietic stem cells from induced pluripotent stem cells by way of teratoma formation. *Mol Ther*. 2013; 21: 1424-1431.
- Taiani JT, et al. Embryonic stem cell therapy improves bone quality in a model of impaired fracture healing in the mouse; tracked temporally using in vivo micro-CT. *Bone*, 2014; 64: 263-272.
- Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131: 861-872.
- Taylor CJ, et al. Banking on human embryonic stem cells: estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching. *Lancet*, 2005; 366: 2019-2025.
- Techni-Tool. History of the Microscope. USA: Worcester, PA; 2000.
- Teng YD, et al. Multimodal actions of neural stem cells in a mouse model of ALS: a meta-analysis. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 165ra164.
- Thorpe NO. Cell Biology. New York: John Wiley & Sons; 1984.
- Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. *Am Soc Hematol Educ Prog*. 2011; 280-284.
- Uchida N, et al. Human neural stem cells induce functional myelination in mice with severe dysmyelination. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 155ra136.
- van Bakkum DW, Mikkers HM. Prospects and challenges of induced pluripotent stem cells as a source of hematopoietic stem cells. *Ann NY Acad Sci*. 2012; 1266: 179-188.
- Wagner JE, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2010; 363: 629-639.
- Warmflash A, et al. A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells. *Nat Methods*, 2014; 11: 847-854.
- Weiss P. From Cell to Molecule. In: *Molecular Control of Cell Activity*. Allen JM Ed. New York: McGraw-Hill Book Co. 1962.
- Widodo. Teori Evolusi Biologis. Malang: IKIP Malang; 1989.

Bab 3

Sel : Struktur dan Fungsi



Sel adalah suatu unit zat hidup yang pasti, terdiri dari massa kecil protoplasma, sitoplasma, dan mengandung nukleus yang dikelilingi oleh membran plasma. Sel-sel organisme multiseluler bervariasi dalam bentuk dan struktur dan dikondisikan terutama oleh karena proses adaptasi dengan fungsi spesifiknya di jaringan dan organ yang berbeda. Karena spesialisasi fungsional ini maka semua sel memiliki karakteristik khusus. Namun, karakteristik umum untuk semua sel selalu bertahan, misalnya dapat ditemukan dalam sel yang sedikit terdiferensiasi, seperti blastomer atau sel germinatif, sel meristematik tanaman, dan lainnya yang memiliki pengaturan yang relatif sederhana, seperti beberapa dari sel jaringan epitel atau ikat.

Sel dan strukturnya terlalu kecil untuk dilihat, didengar, atau disentuh secara langsung. Oleh karena itu dibutuhkan mikroskop untuk dapat mengamatinya. Terlepas dari sifatnya yang luar biasa ini, sel-sel adalah subyek dari ratusan ribu publikasi setiap tahun, dengan hampir setiap aspek strukturnya yang sangat kecil terlihat dibawah pengamatan dengan menggunakan mikroskop.

Sel adalah unit terkecil yang memiliki struktur dan fungsi tertentu yang dapat melaksanakan kehidupan. Sel disebut juga sebagai unit terkecil karena tidak dapat dibagi-bagi lagi lagi menjadi bagian yang lebih kecil yang berdiri sendiri. Secara struktural, tubuh makhluk hidup tersusun atas sel-sel sehingga sel disebut satuan struktural makhluk hidup. Secara fungsional, tubuh makhluk hidup dapat menyelenggarakan kehidupan jika sel-sel penyusun itu berfungsi. Karena itu sel juga disebut satuan fungsional makhluk hidup. Sel disusun oleh sitoplasma dan organel-organel seperti inti sel, mitokondria, lisosom dan organel lainnya serta dikelilingi oleh membran plasma. Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa organisme multiseluler memiliki jumlah

sel-sel yang sangat bervariasi dalam bentuk dan struktur karena mengalami proses adaptasi terhadap fungsi spesifiknya dalam berbagai jaringan dan organ. Selain itu, sel mengandung materi genetik, yaitu materi penentu sifat-sifat makhluk hidup. Dengan adanya materi genetik tersebut maka sifat makhluk hidup dapat diwariskan dari kedua orangtuanya kepada keturunannya.

3.1

Penemuan Sel

Karena ukurannya yang sangat kecil maka sel hanya dapat diamati dengan bantuan mikroskop, yaitu alat yang menyediakan gambar yang dapat memperbesar objek kecil menjadi terlihat oleh mata. Tidak diketahui dengan pasti kapan manusia pertama kali menemukan kemampuan luar biasa dari permukaan kaca melengkung untuk membelokkan cahaya dan membentuk gambar tersebut. Penemuan ini diawali dari kacamata yang pertama kali dibuat di Eropa pada abad ketiga belas, dan mikroskop cahaya (lensa ganda) dibuat pada akhir abad keenam belas. Pada pertengahan tahun 1600-an, beberapa ilmuwan perintis telah menggunakan mikroskop buatan tangan untuk mengungkap dunia yang tidak akan pernah diungkapkan dengan mata telanjang.

Dengan menggunakan tumpukan lensa yang sederhana, yang saat itu belum disebut mikroskop, penemuan sel telah dilakukan oleh **Robert Hooke**, seorang ahli mikroskopis Inggris, pada usia 27 tahun, yang berdasarkan penemuannya pada akhirnya dianugerahi posisi kurator Royal Society of London, yaitu suatu akademi ilmiah terkemuka di Inggris. Salah satu dari banyak pertanyaan yang coba dijawab Hooke adalah mengapa sumbat yang terbuat dari gabus (bagian dari kulit pohon) sangat cocok untuk menahan udara dalam

botol. Hooke menyebut sel-sel pori karena mengingatkannya pada sel-sel yang dihuni oleh biarawan yang tinggal di biara. Selanjutnya, Hooke mengamati dinding sel kosong dari jaringan tanaman mati, dinding yang semula diproduksi oleh sel-sel hidup yang mengelilinginya.

Sementara itu, **Anton van Leeuwenhoek**, seorang pria Belanda yang mencari nafkah dengan menjual pakaian dan kancing, menghabiskan waktu luangnya dengan membuat lensa dan mikroskop sederhana dengan kualitas yang luar biasa. Leeuwenhoek adalah orang pertama yang memeriksa setetes air kolam di bawah mikroskop dan, yang mengherankannya, terlihat hewan-hewan mikroskopik yang padat yang melesat maju dan mundur di depan matanya. Leeuwenhoek juga yang pertama untuk menggambarkan berbagai bentuk bakteri, yang diperolehnya dari air yang merupakan rendaman dari kerokan giginya sendiri.

Pada tahun 1838, **Matthias Schleiden**, seorang pengacara Jerman menjadi ahli botani, menyimpulkan bahwa, meskipun ada perbedaan dalam struktur berbagai jaringan, tumbuhan dibuat dari sel dan bahwa embrio tanaman muncul dari satu sel. Pada tahun 1839, **Theodor Schwann**, ahli zoologi dari Jerman dan kolega dari Schleiden, menerbitkan laporan komprehensif tentang dasar seluler kehidupan binatang. Schwann menyimpulkan bahwa sel-sel tumbuhan dan hewan adalah struktur yang sama dan mengusulkan dua prinsip teori sel ini:

- Semua organisme terdiri dari satu sel atau lebih.
- Sel adalah unit struktural kehidupan.

Ide Schleiden dan Schwann tentang asal sel terbukti kurang berwawasan; keduanya sepakat bahwa sel-sel dapat muncul dari bahan non-seluler. Mengingat keunggulan yang dimiliki oleh dua ilmuwan ini di dunia ilmiah, diperlukan beberapa tahun sebelum pengamatan oleh ahli biologi lain diterima oleh masyarakat sebagai suatu teori yang

menunjukkan bahwa sel-sel tidak muncul dengan cara ini, melainkan merupakan suatu organisme yang muncul oleh generasi spontan, yang sebelumnya telah dikemukakan oleh Aristoteles. Pada tahun 1855, Rudolf Virchow, seorang ahli patologi dari Jerman, telah menyelesaikan sebuah kasus melalui suatu penelitian yang meyakinkan untuk semakin menguatkan prinsip ketiga teori sel yang telah disebutkan di atas, yaitu sel hanya dapat muncul hanya dengan pembelahan dari sel yang sudah ada sebelumnya.

3.2

Struktur Umum Sel

Bentuk Sel

Beberapa sel, seperti amuba dan leukosit, sering berubah bentuk. Sementara itu, beberapa sel yang lain sudah memiliki bentuk yang tetap dan khas, seperti spermatozoa, infusoria, eritrosit, sel epitel, dan sel saraf.

Bentuk sel terutama tergantung pada adaptasi fungsional dan sebagian tergantung pada tegangan permukaan, viskositas protoplasma, kerja mekanis yang dilakukan oleh sel yang berdampingan dan kekakuan membran sel. Mikrotubulus, salah satu jenis organel sel yang dapat mempengaruhi bentuk sel. Ketika diisolasi dalam cairan, banyak sel bentuknya menjadi bulat, hal ini disebabkan karena sesuai dengan hukum tegangan permukaan. Sebagai contoh, leukosit dalam darah yang beredar berbentuk bulat, tetapi dalam lingkungan ekstrasvaskularnya akan bergerak dengan pesudopodia (gerakan amuboid) dan menjadi tidak teratur bentuknya.

Sel-sel dari banyak jaringan hewan memiliki bentuk polihedral yang ditentukan oleh tekanan timbal balik. Bentuk bola adalah bentuk sel-sel yang sebenarnya telah dimodifikasi oleh kontak dengan sel-sel lain, seperti halnya setiap gelembung dalam busa sabun yang ditekan oleh sel-sel tetangganya.

Sel-sel individual dalam massa besar tampak berperilaku seperti padatan polihedral dengan permukaan minimal yang dikemas tanpa celah. Meskipun berbentuk polihedral, sel-sel dapat terdiri dari empat, enam dan dua belas sisi yang dapat dikemas tanpa celah, polihedron empat belas sisi (tetraikadekahedron) memenuhi kondisi permukaan minimal yang paling dekat. Studi tentang gelembung dalam busa sabun dilakukan oleh Plateau dan Lord Kelvin yang menunjukkan bahwa kondisi permukaan minimal gelembung rata-rata memiliki 14 sisi.

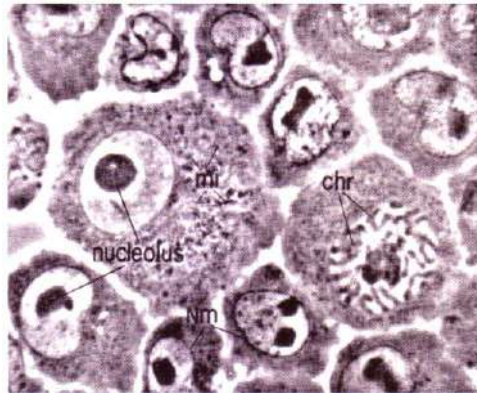
Ketika mengamati sel-sel di bawah mikroskop, maka diperlukan pemahaman dalam artian tiga dimensi dan mengamati bagian-bagian dari beragam orientasi. Cara terbaik untuk belajar tentang bentuk sel yang sebenarnya adalah dengan membuat bagian serial dari ketebalan yang diketahui, menggambar semuanya dan membuat rekonstruksi dalam lilin, sebuah prosedur yang mirip dengan yang digunakan dalam rekonstruksi anatomi.

Ukuran Sel

Ukuran sel memiliki rentang atau kisaran yang bervariasi. Beberapa sel dapat terlihat dengan mata telanjang, seperti telur burung tertentu yang memiliki diameter beberapa sentimeter dan setidaknya pada awalnya terdiri dari sel tunggal. Namun, ini merupakan pengecualian, oleh karena sebagian besar sel hanya dapat dilihat dengan mikroskop, karena diameternya hanya beberapa mikron. Sel-sel hewan terkecil memiliki diameter 4 μ .

Pada jaringan tubuh manusia, dengan pengecualian beberapa sel saraf, volume sel bervariasi antara 200 μ^3 dan 15.000 μ^3 . Secara umum, volume sel cukup konstan untuk jenis sel tertentu dan tidak tergantung pada ukuran organisme. Sebagai contoh, sel-sel ginjal atau hati memiliki ukuran yang sama pada sapi jantan, kuda dan tikus, perbedaan dalam total massa organ adalah karena jumlah sel dan

bukan volume sel. Ini kadang-kadang disebut **hukum volume konstan**.



Gambar 3-1 Fotomikrograf fase kontras sel tumor asites, chr. Kromosom, mi. mitokondria, Nm. membran inti (Sumber: N. Takeda)

Struktur Sel

Sel hidup dapat dipelajari hanya dengan mikroskop cahaya, karena dengan menggunakan mikroskop elektron jaringan harus dalam ruang hampa. Banyak sel yang dapat diamati dengan cara diisolasi dalam cairan isotonik, seperti serum darah, larutan air atau larutan garam fisiologis, atau dalam kultur jaringan. Sel-sel tersebut muncul sebagai massa sitoplasma yang tidak teratur dan tembus cahaya yang mengandung nukleus. Sebagian besar sel berada dalam fase interfase, yaitu tahap tidak membelah atau tahap istirahat, dan menunjukkan nukleus yang jelas memiliki satu atau lebih nukleolus dan dipisahkan dari sitoplasma oleh membran inti (selaput inti) yang disebut nukleoplasma. Ketika sel-sel akan membelah, beberapa tubuh refraktif yang disebut kromosom muncul di nukleus.

Sitoplasma muncul sebagai zat yang amorf, homogen, di dalam sitoplasma mengandung partikel-partikel refraktif dengan berbagai ukuran, di antaranya yang paling mencolok adalah mitokondria. Seringkali dijumpai lapisan perifer sitoplasma yang disebut **ektoplasma**, bersifat relatif lebih kaku dan tanpa butiran. Ektoplasma sering berperilaku sebagai koloid dan mengalami

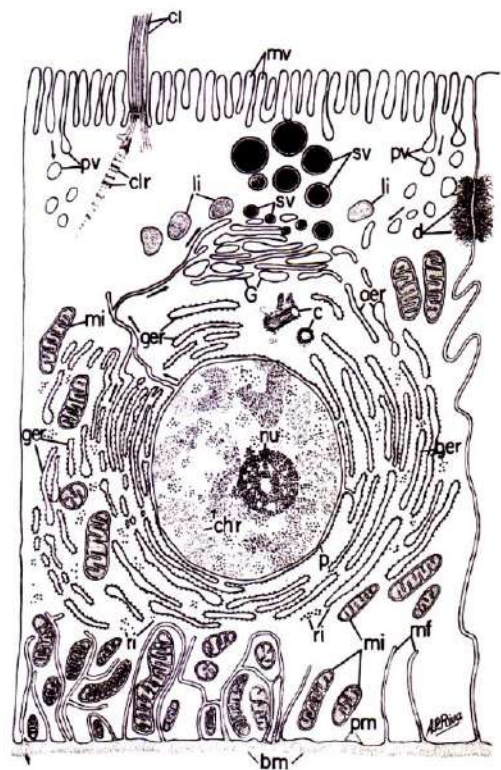
gelasi reversibel dan solasi. Transformasi atau perubahan ini dapat dilihat dengan sangat jelas pada amuba, dimana perpanjangan pseudopodianya adalah suatu mekanisme yang umumnya ditemukan di semua sel. Sitoplasma internal disebut **endoplasma** yang mengandung butiran berbeda dan bersifat kurang kental dari ektoplasma.

Untuk sel hidup dapat disentrifugasi dan efeknya pada komponen sel dapat diamati dalam mikroskop sentrifugasi khusus. Misalnya, jika telur bulu babi (*sea urchin*) mengalami sentrifugasi yang terus menerus dan berkepanjangan, maka akan terlihat komponen endoplasma yang berbeda menjadi meningkat sesuai dengan kepadatannya, dan dasar sitoplasma dipisahkan, walaupun tidak sepenuhnya, dari komponen lainnya. Telur memanjang dan kemudian mengerut di tengah. Tetesan lemak menumpuk di kutub sentripetal. Di bawahnya adalah zona yang jelas dan luas, di bagian dasar sitoplasma mengandung nukleus. Mitokondria dan kuning telur membentuk lapisan berikutnya. Butiran-butiran pigmen terakumulasi di kutub sentrifugal. Ektoplasma tidak tergeser oleh sentrifugasi, karena viskositas dan kekakuannya yang lebih besar. Sifat ini tampaknya bergantung pada keberadaan ion kalsium, karena korteks mencair ketika telur diberi dengan zat yang mengikat Ca^{2+} , seperti oksalat.

Kajian menarik tentang sifat koloid sitoplasma dan pada kekuatan fisikokimia yang terlibat telah dilakukan. Dengan meningkatkan tekanan hidrostatis maka korteks dapat dicairkan dan sel tidak lagi dapat mengubah bentuknya. Efek ini dapat dibalik dalam batas tertentu. Bahan dasar sitoplasma memiliki sifat yang umum sebagai sistem koloid sel-gel yang reversibel. Perubahan ini kadang-kadang dapat dihasilkan oleh kerja mekanis, yaitu suatu sifat yang umumnya disebut **thixotropism**.

Selain mitokondria, partikel lain yang diamati dalam sel selain tetesan lipid yang

sangat refraktif, badan kuning telur dan butiran pigmen dan sekresi, adalah produk yang dielaborasi oleh sel dan ditemukan dalam berbagai jumlah yang disebut **inklusi**, atau **deutoplasma**, atau **paraplasma**. Dalam sel tanaman, butiran yang disebut **plastida** dapat diamati selain mitokondria. Di antaranya adalah kloroplas, yang mengandung pigmen hijau yang disebut **klorofil**. Fungsi klorofil adalah **fotosintesis** yaitu suatu proses yang sangat penting dalam dunia biologi. Selain itu ada **leukoplastida** (plastida yang tak berwarna), yang dalam kondisi tertentu dapat diubah menjadi kloroplas atau **kromoplas** (plastida berwarna lain), **amiloplas** (untuk penyimpanan pati) dan plastida untuk menyimpan minyak atau melakukan fungsi lainnya.



Gambar 3-2 Diagram umum ultrastruktur sel hewan, aer. retikulum endoplasma agranular, bm. membran basal, c. sentriol, chr. kromosom, ci. silia, clr. Akar silia, d. desmosom, G. kompleks Golgi, ger. retikulum endoplasma granular, ll. Lisosom, mf. membran yang melipat, mi. mitokondria, mo. mikrovili, na. nukleolus, r. pori-pori, pm.

membran plasma, pd. vesikel pinositik, ri. ribosom, so. vesikel sekresi. (Sumber: E. De Robertis dan A. Pellegrino de Iraldi)

Pada sel hewan yang lainnya yang lebih umum seperti dalam sel tanaman adalah vakuola cairan yang dikelilingi oleh membran. Ketika vakuola, plastida atau mitokondria diisolasi dari selnya, maka sel akan mengembang atau menyusut sesuai dengan perubahan tekanan osmotiknya. Fenomena ini tergantung pada keberadaan membran antar lapisan yang berfungsi mengatur pertukaran osmotik.

Mitokondria dianggap sebagai organoid sel, atau organel, karena memiliki struktur tertentu dan fungsi pentingnya dalam sel. Beberapa organel sel lainnya, seperti Golgi dan sentriol lebih jarang dijumpai di dalam sel. Organel yang dapat dilihat dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran hingga 1000x hanyalah inti sel atau nukleus. Untuk organel yang lain seperti mitokondria, lisosom, ribosom, retikulum endoplasma hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron.

Pengamatan Pada Sel Yang Terwarnai

Seperti telah disebutkan, pemeriksaan sel terbatas pada penggunaan mikroskop cahaya dan terutama didasarkan pada perbedaan indeks bias dari komponen sel yang berbeda. Kadang-kadang penggunaan pewarna yang bekerja pada sel organisme hidup (pewarnaan vital) dapat memudahkan pengamatan pada sel itu sendiri. Namun yang lebih penting dalam mempelajari morfologis sel adalah berdasarkan pada struktur fisiologis dan komposisi kimianya. Pandangan tentang penggunaan larutan fiksasi terus dikembangkan hingga akhir abad 19 yaitu dengan bekerja pada model koloid, dan hasilnya sekarang diakui bahwa pemeriksaan sel dengan struktur yang tetap dapat

menghasilkan data penting pada pengamatan struktur seluler.

Kompleksitas pengaturan struktur dalam sel organisme tingkat tinggi adalah sangat mengesankan. Namun meskipun ada perbedaan besar antara bentuk sel di kehidupan primitif, dan sel organisme yang lebih tinggi, kesamaan antara sel primitif dan sel yang lebih tinggi tingkatannya juga penting. Sel-sel eukariotik ditandai oleh adanya nukleus yang sebenarnya dengan membran atau selaput inti yang membagi sel menjadi dua bagian utama: nukleus dan sitoplasma. Sitoplasma dibatasi oleh **membran plasma**. Pada sel tanaman, membran plasma ditutupi dan dilindungi dari luar oleh dinding sel yang lebih tebal yang melaluinya dan terdapat celah yang disebut **plasmodesmata**, di mana sel dapat saling berkomunikasi dengan sel-sel yang ada disebelahnya. Pada sel hewan, bagian dari membran plasma ditutupi oleh bahan lapisan yang tipis, yang umumnya digambarkan sebagai lapisan luar membran plasma.

Zat kromatin (disebut karena sifat pewarnaannya yang kuat), yang selama pembelahan kromosom, nampak terdistribusi secara tidak teratur dalam serpihan atau filamen melalui kantung inti (*nuclear sap*). Beberapa potongan kromatin yang lebih besar disebut **kromosenter**, **kariosom**, atau nukleoli palsu karena secara morfologis mirip dengan beberapa nukleolus. Selain dua komponen ini, ada satu atau lebih benda berbentuk bola, yang disebut **nukleolus**, yang berbeda dari kromosenter dalam beberapa sifat pewarnaan dan dalam komposisi kimia.

Setelah mengamati sebuah sel di bawah mikroskop elektron, maka akan terlihat struktur yang lebih detail dibandingkan dengan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya. Pada pengamatan dengan menggunakan mikroskop elektron, membran yang mengelilingi intis membentuk suatu penghalang luar sel (selaput inti) dan

mengandung banyak lipatan dan diferensiasi. Selain itu, pengaturan membran dasar ditemukan dalam organel sel yang lain, seperti pada lisosom dan mitokondria, di mana satu dan dua membran memisahkan matriks interior dari sitoplasma disekitarnya. Sejumlah vesikel, vakuola, dan tetesan sekresi yang ditemukan di sitoplasma juga dikelilingi oleh membran.

Suatu sistem membran sel yang kompleks, yang bervariasi dalam perkembangannya dalam berbagai jenis sel dan sesuai dengan diferensiasi sel, yang menyelubungi sitoplasma, membentuk banyak ruangan dan subruangan. Sistem membran sel bersifat sangat polimorfik sehingga sulit untuk dideskripsikan dan mencakup satu denominasi tunggal. Istilah **sistem vakuolar** merupakan gambaran yang paling umum yang berfungsi memisahkan sitoplasma menjadi dua bagian, yang satu terkandung di dalam sistem dan yang lainnya, **matriks sitoplasma** tetap berada di luar. Pada sistem vakuolar ini terdapat organel sel yang diwakili oleh **kompleks Golgi** dan selaput inti, tetapi bagian-bagian utamanya dibentuk oleh retikulum endoplasma, yang pada saatnya dapat dibedakan menjadi **retikulum endoplasma granular** (retikulum endoplasma kasar) yang mengandung ribosom, dan **retikulum endoplasma agranular** (retikulum endoplasma halus).

Organel sel lainnya yang penting adalah **sentriol** yang terlibat dalam pembelahan sel. Selama pembelahan sel, dua sentriol terdapat dalam zona yang jelas, seperti gel, yang merupakan **sentrosfer** dimana radiasi sitoplasma fibrilar, **astrosfer**, meluas. Pada tahap perkembangan yang maksimal, organel ini juga bisa disebut **pusat sel**. Sentriol juga ada hubungannya dengan diferensiasi **silia** dan **flagela**, keduanya merupakan tambahan sel yang motil atau membantu pergerakan sel.

Terlepas dari pengaturan struktur yang kompleks ini, isi sitoplasma yang paling penting adalah **matriks** yang terletak di luar

sistem vakuolar. Matriks ini merupakan lingkungan internal yang sebenarnya dari sel dan berisi **ribosom** yang merupakan bagian utama dari mesin biosintesis sel, partikel glikogen, enzim terlarut, protein struktur dan semua komponen yang ditemukan dalam organisme primitif, tidak termasuk DNA. Selain itu, sitoplasma adalah tempat aktivitas koloid protoplasma dan memproduksi banyak diferensiasi sitoplasma, seperti serat keratin, miofilamen, dan mikrotubulus.

Sel, khususnya struktur sel dapat dilihat di bawah mikroskop setelah dilakukan proses pewarnaan dan fiksasi, antara lain dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) yang disebut pewarnaan rutin, *Periodic Acid Schiff* (PAS) dan jenis pewarnaan yang lainnya. Karena sel yang mati dapat menyerap zat warna dengan baik. Pengetahuan tentang fiksasi dipertahankan hingga saat ini, bahkan terus mengalami beberapa modifikasi, tergantung pada jenis sel yang akan diamati.

Ciri Dasar Sel

Kehidupan adalah ciri paling dasar dari sel, dan sel adalah unit terkecil untuk menunjukkan ciri ini. Sel yang telah diisolasi dari suatu organisme dapat dibiakkan secara *in vitro* di dalam laboratorium, yang tentunya membutuhkan waktu tertentu, tergantung dari jenis selnya. Sel-sel dalam tubuh dapat mengalami kematian dengan sendirinya, yaitu karena adanya program internal yang menyebabkan kematian sel-sel yang tidak lagi diperlukan lagi yang disebut apoptosis, atau sel-sel yang berubah menjadi smenjadi sel kanker juga menyebabkan kematian sel di dalam tubuh.

Dua Kelompok Sel

Sel merupakan unit terkecil dari suatu organisme. Kehidupan dimulai di dalam sel. Sel dapat dikatakan sebagai suatu "pabrik" yang

didalamnya dapat disintesis ribuan molekul yang sangat dibutuhkan untuk kelangsungan hidup organisme. Ukuran sel bervariasi tergantung fungsinya. Bentuk sel juga tergantung pada tempat dan fungsinya. Garis tengah sel bervariasi antara 0,1 - 1,0 μm . Sel paling besar adalah sel telur, sedangkan sel terpanjang adalah sel otot dan sel saraf. Berdasarkan jumlah sel penyusunnya, organisme dibedakan menjadi organisme **uniseluler** yaitu organisme yang terdiri dari satu sel dan organisme **multiseluler** yaitu organisme yang tubuhnya terdiri dari banyak sel.

Bentuk dan ukuran sel bermacam-macam, tergantung pada tempat dan fungsi jaringan yang disusunnya. Organel di dalam sel mempunyai fungsi yang berbeda antara satu dan lainnya. Berdasarkan ada tidaknya membran atau selaput yang mengelilingi inti sel maka organisme dapat dibedakan menjadi prokarioti, yaitu organisme yang inti selnya tidak mempunyai membran inti sel atau nukleoplasma sehingga inti sel disebut **nukleoid**, dan eukariotik, yaitu organisme yang inti selnya memiliki nukleoplasma sehingga disebut **nukleus**.

Sel Prokariotik

Salah satu organisme yang termasuk di dalam prokariotik adalah bakteri. Sel bakteri seperti *Escherichia coli* mudah dibiakkan atau dikultur dalam larutan berair (media) yang mengandung glukosa dan beberapa ion-ion anorganik. Dalam media biakkan dengan suhu 37°C, massa sel bakteri akan mengganda dan membelah dalam waktu sekitar 60 menit. Waktu generasi dapat dikurangi sampai 20 menit jika basa purin dan basa pirimidin yang merupakan prekursor asam nukleat ditambahkan ke medium. Ukuran *E. coli* memiliki panjang 20.000 Å (2 μ) dan tebal 8000 Å (0,8 μ). Tubuh *E. coli* dikelilingi oleh dinding sel yang kaku dan tebal, dimana ketebalannya adalah sebesar 100 Å yang mengandung

molekul protein polisakarida dan lipid. Selain itu, di dalam dinding sel atau membran sel mengandung molekul protein lipoprotein yang merupakan penghalang molekul terhadap medium yang mengelilinginya. Dinding sel berfungsi sebagai perlindungan dan pemberi bentuk yang tetap. Pada dinding sel terdapat pori-pori sebagai jalan keluar masuknya molekul

Membran sel atau membran plasma berfungsi mengontrol masuk dan keluarnya molekul-molekul kecil dan ion-ion, memberikan kontribusi terhadap pembentukan lingkungan internal yang khusus untuk protoplasma bakteri. Selain itu di dalam sel juga dijumpai banyak enzim yang terlibat dalam oksidasi metabolit dan pada proses pernafasan yang berhubungan dengan membran sel. Pada sel eukariotik, enzim terdapat pada organel tertentu saja, antara lain pada mitokondria. Di bawah mikroskop elektron, inti sel prokariotik belum memiliki membran inti sehingga disebut **Nukleoid**, yang berisi kromosom yang disusun oleh asam deoksiribonukleat (DNA). Panjang DNA bakteri *E. coli* sekitar 1 mm (10⁷Å), yang berisi semua informasi genetik. Selain inti sel yang disebut nukleoid, pada bakteri juga dijumpai organel ribosom yang terdiri dari asam ribonukleat (RNA) dan protein. Ribosom merupakan organel yang berfungsi sebagai tempat sintesis protein. Ribosom dapat berjumlah banyak dan membentuk suatu kelompok yang disebut **poliribosom** atau **polisom** yang dibagi menjadi subunit besar dan kecil.

Selain dinding sel dan membran sel, sel bakteri memiliki:

- Sitoplasma yang tersusun atas air, protein, lemak, mineral dan enzim-enzim. Enzim-enzim digunakan untuk mencerna makanan secara ekstraseluler dan untuk melakukan proses metabolisme sel.
- Mesosom berfungsi sebagai penghasil energi.

- Ribosom merupakan organel tempat berlangsungnya sintesis protein.
- DNA (asam deoksiribonukleat) merupakan persenyawaan yang tersusun atas gula deoksiribosa, fosfat dan basa nitrogen.
- RNA (asam ribonukleat) merupakan persenyawaan hasil transkripsi (hasil cetakan) DNA.

Sel Eukariotik

Membran Sel (Membran Plasma)

Membran sel atau membran plasma tersusun atas molekul-molekul lemak dan protein. Molekul lemak tersusun atas dua lapis, terdapat di bagian tengah membran. Di sebelah luarnya terdapat lapisan protein porifer (protein tepi), yang menyusun tepi luar dan dalam membran. Protein yang masuk ke lapisan lemak disebut **protein integral**. Tebal membran sel antara 5-10 nm. Fungsi membran sel antara lain:

- Melindungi isi sel dan mempertahankan isi sel.
- Mengatur keluar masuknya molekul-molekul. Membran sel bersifat **semipermeabel (selektif permeabel)**, artinya ada zat-zat tertentu yang dapat melewati membran dan ada pula yang tidak.
- Sebagai reseptor (penerima) rangsangan dari luar. Rangsangan itu berupa zat-zat kimia, misalnya hormon, racun, rangsangan listrik dan rangsangan mekanik, seperti tusukan dan tekanan.

Sitoplasma

Matriks sitoplasma merupakan bagian terpenting dari sel dan lingkungan internalnya. Sitoplasma melakukan fungsi biosintesis sel dan mengandung enzim yang diperlukan untuk produksi energi, terutama oleh glikolisis anaerob. Sifat koloid dari sel, yang mendasari untuk transformasi sol-gel, perubahan viskositas, gerakan intraseluler (cyclosis),

gerakan ameboid, pembentukan spindle dan pembelahan sel, sebagian besar bergantung pada matriks sitoplasma. Lebih jauh, matriks sitoplasma adalah tempat dari banyak diferensiasi fibrilar yang ditemukan dalam sel-sel khusus, seperti serat keratin, miofibril, mikrotubulus dan filamen.

Sitoplasma artinya plasma sel, yaitu cairan yang berada di dalam sel, selain **nukleoplasma** (plasma inti). Sitoplasma tersusun atas cairan dan padatan. Cairan sitoplasma disebut **sitosol**. Padatan sitoplasma adalah organel-organel. Sitosol tersusun atas air, protein, asam amino, vitamin, nukleotida, asam lemak, gula dan ion-ion. Sitosol disebut pula matriks sitoplasma.

Sifat fisik sitosol dapat berubah-ubah karena mengandung protein. Pada kondisi tertentu, sitosol berada pada fase sol (cair) dan pada saat yang lain berada dalam fase gel (gelatin, padat). Sitosol yang berada di dekat membran sel (**ektoplasma**) biasanya bersifat gel, sedangkan sitosol yang berada pada bagian dalam sel (**endoplasma**) bersifat sol. Contohnya adalah putih telur. Sitoplasma berfungsi sebagai tempat penyimpanan bahan-bahan kimia yang penting bagi metabolisme sel, seperti enzim-enzim, ion-ion, gula, lemak dan protein.

Tabel 3-2 Perbandingan beberapa karakteristik sel eukariotik dan sel prokariotik

Karakteristik	Prokariota (bakteri, ganggang hijauau biru)	Eukariota (protozoa, ganggang, metazoa, metafita)
Ukuran dan bentuk sel	Kecil, berbentuk batang atau sphere, nucleoid, tanpa membran inti, biasanya memiliki beberapa	Besar, biasanya berbentuk sferoid dengan membran inti

	nucleoid per sel	
Kromosom	Tidak ada kromosom, memiliki molekul DNA individu	Memiliki kromosom ganda
Pembelahan sel	Tidak ada mitosis, pembelahan dengan membelah (fision)	Terjadi mitosis dan meiosis
Endomembran	Tidak ada	Ada
Mitokondria	Tidak ada	Ada
Kloroplas	Tidak ada	Hanya ada pada sel tanaman kecuali selulosa
Dinding sel	Non-selulosa	Hanya ada pada sel tanaman
DNA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tidak terikat pada histon ▪ Lebih pendek dan molekul sirkular ▪ DNA menyambung kembali dengan cepat setelah denaturasi ▪ DNA memiliki sedikit reduksi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terikat pada histon ▪ Panjang dan linear ▪ DNA menyambung kembali dengan perlahan setelah denaturasi ▪ DNA memiliki redundansi sekuens

	ncy per kromosom	basa per kromosom
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DNA polimerase sensitif terhadap pethidiu m bromida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DNA polimerase tidak sensitif terhadap pethidiu m bromida
RNA polimerase	Sensitif terhadap famycin	Tidak sensitif terhadap rifamycin
Ribosom	70S (50S + 30S)	80S (60S + 40S)
RNA ribosomal	16S, 23S	18S dan 28S
tRNA	Distinct tRNA	Distinct tRNA
tRNA sintetase	Ada	Ada
Sintesis protein	Dihambat oleh chloramphenicol	Dihambat oleh cycloheximida
Pergerakan	Flagela dengan adanya satu fibril	Adanya silia dan flagella
Eksositosis	Tidak ada	Ada

3.4

Organel Sel

Organel adalah tempat struktur intraseluler kompleks yang memiliki proses yang dibutuhkan untuk terjadinya kehidupan seluler. Sebagian besar organel memiliki struktur yang ditutupi oleh membran. Membran sel atau membran plasma

membentuk batas luar sel. Bersamaan dengan sitosol (bagian cair sitoskeleton), organel membantu membentuk sitoplasma yang terdiri dari semua bahan yang dibutuhkan. Organel yang tidak mengapung secara bebas dalam sitosol saling berhubungan dan bergabung dengan kerangka yang disusun oleh protein disebut **sitoskeleton**.

Setiap organel melaksanakan fungsi tertentu. Contohnya inti sel berfungsi untuk mengekspresikan gen-gen dalam DNA yang akan membentuk protein yang dibutuhkan oleh organel yang lain. Selain itu, sintesis protein juga dapat dilakukan di ribosom dan hasil proteinnya disalurkan oleh retikulum endoplasma kasar ke organel lain atau sel lain yang membutuhkannya. Organel lainnya ditemukan di berbagai lokasi dalam sitoplasma dan memiliki fungsi yang sama pentingnya untuk terlibat dalam pengolahan protein. Contoh lain adalah mitokondria yang menghasilkan energi untuk menjalankan proses metabolisme sel. Beberapa organel lain terlibat dalam proses pencernaan dan detoksifikasi.

Lisosom mengandung enzim yang dapat memecah makromolekul atau menghancurkan mikroorganisme yang dapat mengganggu kehidupan sel, sementara itu peroksisom bertanggungjawab terhadap detoksifikasi peroksida yang dapat merusak sel.

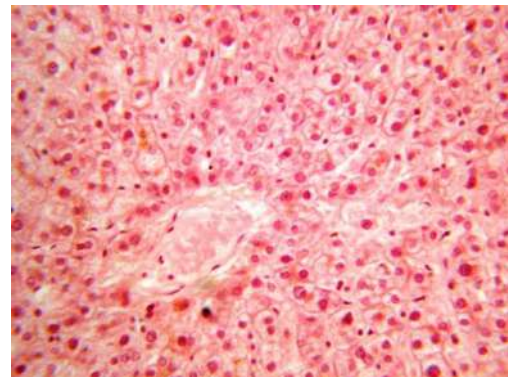
Inti Sel (Nukleus)

Inti sel atau nukleus merupakan organel terbesar yang berada di dalam sel. Nukleus berdiameter sekitar 10 μm (mikrometer). Nukleus biasanya terletak di tengah sel dan berbentuk oval atau bulat. Inti sel adalah komponen sel yang mengandung materi hereditas yaitu DNA. DNA mengandung kode genetis dan diatur menjadi kromosom, dimana satu kromosom mengandung banyak gen.

Selain itu, pada sel dapat ditemukan satu atau lebih nukleolus yang merupakan tempat pembuatan ribosom. Inti sel juga merupakan

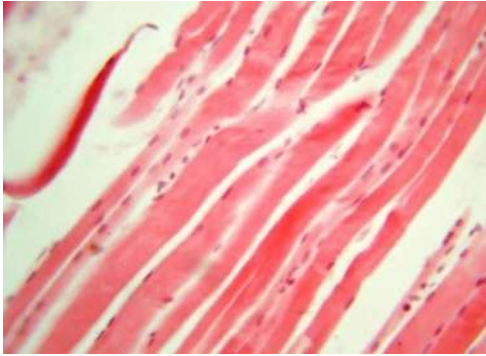
tempat berlangsungnya proses transkripsi, yaitu suatu proses dimana DNA membentuk cetakan dari gen yang disebut mRNA, untuk menghasilkan protein tertentu. Sebagian besar sel hanya mengandung satu inti sel. Beberapa sel dapat memiliki lebih dari satu inti sel, seperti pada sel hati dan sel otot rangka. Sel eritrosit atau sel darah merah mamalia dewasa kehilangan komponen sel ini.

Nukleus diselubungi oleh membran rangkap yang terdiri atas membran luar dan membran dalam. Membran luar berhubungan langsung dengan retikulum endoplasma dan membran dalam berhubungan dengan nucleolus. Matriks nukleus yang berisi cairan disebut **nukleoplasma** yang juga berfungsi sebagai membran nukleolus.



Gambar 3-3 Fotomikroskopis sel hati atau hepatosit pada hati mencit jantan, pewarnaan HE dan pembesaran 400x. Terlihat inti sel yang besar dan berbentuk bulat

Nukleoplasma tersusun atas air, protein, ion, enzim dan asam inti. Nukleoplasma bersifat gel. Didalam nukleus terdapat **benang-benang kromatin** (benang penyerap warna) yang ikut berperan dalam proses pembelahan sel. Pada proses pembelahan sel mitosis, benang kromatin itu tampak memendek dan disebut **kromosom**. Benang kromatin tersusun atas protein dan DNA. Di dalam benang DNA inilah tersimpan informasi kehidupan.



Gambar 3-4 Fotomikroskopis sel otot rangka pada trakea mencit jantan, pewarnaan HE dan pembesaran 400x. Terlihat inti sel yang banyak tersebar di antara serat otot

Nukleolus atau anak inti terbentuk pada saat terjadi proses transkripsi (sintesis RNA) di dalam nukleus. Nukleus memiliki arti penting bagi sel antara lain:

- Pengendali seluruh kegiatan sel, seperti memasukkan RNA dan unit ribosom ke dalam RNA.
- Pengaturan pembelahan sel.
- Pembawa informasi genetik.

Ribosom

Ribosom adalah organel sel dengan diameter sekitar 15 nm, yang berdasarkan bentuknya dibagi dua yaitu subunit besar dan subunit kecil yang mengandung kurang lebih 65% RNA dan 35% protein. Ribosom merupakan organel yang berfungsi sebagai tempat berlangsungnya sintesa protein, yaitu jenis protein seperti:

- Protein sitoplasma (Hb), protein peroksisom dan protein mitokondria disintesa pada organel yang bebas.
- Protein hormon, protein lisosom dan protein membran disintesa pada organel ini yang melekat pada retikulum endoplasmik.

Ribosom tersusun atas RNA ribosom (rRNA) dan protein. Ribosom tidak memiliki membran. Menurut bentuknya, ribosom terdiri dari unit besar dan unit kecil yang masing-masing berbentuk bulat.

Ribosom ada yang menempel pada membran retikulum endoplasma, ada pula yang melayang-layang di dalam sitoplasma. Fungsinya sama yaitu untuk mensintesis protein. Hanya saja, umumnya ribosom yang menempel pada retikulum endoplasmalah yang berfungsi mensintesis protein untuk dibawa keluar sel melalui retikulum endoplasma dan kompleks Golgi. Sedangkan ribosom yang melayang mensintesis protein untuk keperluan di dalam sel.

Sintesis Protein Dan Segregasi Produk

Sintesis protein memiliki hubungan yang erat dengan ribosom. Keberadaan retikulum endoplasma kasar, yaitu retikulum yang tertempel ribosom memainkan peranan dalam penyaluran protein hasil sintesis protein di ribosom. Protein yang telah disintesis di robosom memiliki jenis yang beraneka ragam, salah satunya adalah hemoglobin dan protein berserat. Membran sistem vakuolar tidak terlibat dalam sintesis ini dan produk yang dihasilkan disimpan dalam matriks sel. Sistem vakuolar tampaknya aktif dalam kegiatan-kegiatan di mana protein dibuat untuk dieksport ke bagian lain yang membutuhkan, contoh sintesis tropokolagen, protein serum dan butiran sekresi. Susunan dua dimensi poliribosom pada permukaan retikulum endoplasma kemungkinan mempercepat aktivitas *messenger* RNA (mRNA) dan sintesis protein. Molekul protein yang dikeluarkan dari ribosom menembus ke dalam rongga retikulum endoplasma kasar dan disimpan serta dipisahkan untuk dibawa ke luar sel. Pada kasus dimana beberapa protein serum (khususnya γ -globulin) yang disintesis dalam sel plasma, dimungkinkan untuk mengikuti proses penyimpanan dengan cara antibodi yang dikonjugasikan menjadi feritin atau dengan antibodi yang diproduksi melawan enzim.

Sangat menarik untuk dicatat bahwa pengangkutan (transportasi) material melalui

rongga retikulum endoplasma kasar mungkin jauh lebih cepat daripada sintesis yang sebenarnya dan aliran membran yang berfungsi sebagai tempat untuk material tersebut. Selama pengangkutan produk-produk ini, tiga jenis membran (retikulum endoplasma → membran Golgi → membran plasma) harus berinteraksi, dan ketiga bagian ini harus dihubungkan dan diputuskan oleh fusi dan fisi membran.

Retikulum Endoplasma (RE)

Bersamaan dengan kajian penggunaan mikroskop elektron, banyak ilmuwan menyarankan bahwa sistem vakuolar adalah artefak yang terfiksasi. Hal ini telah dibantah oleh ilmuwan yang lainnya, karena struktur retikulum endoplasma telah diamati dalam banyak penelitian yang menggunakan fiksatif selain osmium tetroksida, termasuk fiksasi dengan pengeringan beku. Lebih jauh, pada beberapa sel cisternae besar selain menggunakan mikroskop elektron, juga dapat diamati dengan menggunakan mikroskop fase kontras. Juga, pada gambaran sinematografi sel yang dibiakkan, telah diamati struktur yang memiliki bentuk karakteristik suatu retikulum endoplasma.

Perkembangan retikulum endoplasma sangat bervariasi pada jenis sel yang berbeda. Seringkali retikulum endoplasma tidak dijumpai dalam sel telur dan juga dalam sel embrionik atau sel yang tidak berdiferensiasi tetapi dapat mengalami diferensiasi karena perlakuan tertentu. Pada sel spermatisit hanya dapat dijumpai beberapa vakuola. Retikulum endoplasma ditemukan dalam sel-sel yang terlibat dalam metabolisme lipid, seperti sel adiposa, lemak coklat, dan adrenokortikal. Pada sel-sel interstitial testis *Opossum* dapat dijumpai sejumlah besar retikulum endoplasma agranular (halus). Sebaliknya, pada sel yang aktif terlibat dalam sintesis protein, seperti sel asinus pankreas dan pangkal sel mucipar (piala), sistem ini sangat

berkembang dan terdiri dari sistem besar yang tertutup oleh ribosom (retikulum endoplasma granular atau retikulum endoplasma kasar).

Retikulum berasal dari kata retikular yang berarti anyaman benang atau jala. Karena letaknya memusat pada bagian retikulum endoplasma (RE). Retikulum endoplasma hanya dijumpai di dalam sel eukariotik, baik sel hewan maupun sel tumbuhan. Retikulum endoplasma memiliki banyak bentuk (polimorfik).

Retikulum endoplasma terlihat seperti serangkaian bumbung atau tubulus yang diratakan dan saling berhubungan. Selain itu, struktur retikulum endoplasma mengelilingi nukleus. Pada sel otot, retikulum endoplasma disebut **retikulum sarkoplasma**.

Retikulum Endoplasma Kasar

Retikulum endoplasma kasar (REK) merupakan retikulum yang dilekati oleh ribosom pada permukaannya. Struktur retikulum endoplasma kasar merupakan jaringan besar vesikel dan tubulus. Permukaan retikulum endoplasma kasar ini terhubung dengan membran inti (nukleoplasma). Fungsi dasar dari retikulum endoplasma kasar adalah memfasilitasi tempat untuk menyalurkan hasil sintesis protein, pembentukan enzim lisosom dan cadangan membran sel. Selain itu fungsi retikulum endoplasma kasar adalah:

- Menjadi tempat penyimpanan kalsium, jika berkontraksi maka kalsium akan dikeluarkan dari retikulum endoplasma dan menuju ke sitosol.
- Mampu mensintesis kolesterol dan lemak yang terjadi di hati.
- Mampu menetralkan racun atau detoksifikasi.
- Mampu memodifikasi protein yang disintesis oleh ribosom.
- Mampu mentransportasi atau menyalurkan molekul dan bagian sel yang satu ke sel yang lainnya.

Retikulum Endoplasma Halus

Berbeda dari retikulum endoplasma kasar, retikulum endoplasma halus tidak memiliki bintik-bintik ribosom dipermukaannya. Retikulum endoplasma halus berfungsi dalam beberapa proses metabolisme yaitu sintesis lipid, metabolisme karbohidrat dan konsentrasi kalsium, detoksifikasi obat-obatan serta tempat melekatnya reseptor pada protein membran sel.

Retikulum endoplasma halus menyediakan luas permukaan untuk tindakan dan penyimpanan enzim serta produknya. Retikulum endoplasma halus menempelkan reseptor ke membran sel yang dilekati protein dan menyimpan kalsium dalam sel otot. Dengan melepaskan ion kalsium, retikulum endoplasma halus juga mengatur kontraksi otot.

Retikulum endoplasma halus banyak dijumpai dalam sel berbagai organ seperti sel otot pada rangka, tubulus pada ginjal dan juga kelenjar steroid. Jadi retikulum endoplasma halus memainkan peran penting dalam berbagai proses metabolisme. Keberadaannya sangat penting untuk beberapa proses mempertahankan hidup seperti transportasi protein, karbohidrat, sintesis lipid dan detoksifikasi obat.

Sintesis Lipid. Sementara retikulum endoplasma granular (kasar, REK) mendominasi dalam sel-sel yang secara aktif mensintesis protein, tipe agranular (halus, REH) banyak terlibat dalam sintesis lipid. Hubungan timbal balik dari komponen membran dari sistem vakuolar telah diamati selama sintesis trigliserida dan juga selama pembentukan kompleks lipoprotein. Keterkaitan ini tampaknya terkait terutama dengan retikulum endoplasma halus dan kompleks Golgi.

Sintesis Glikogen. Pada hewan yang dipuaskan ditemukan bahwa sisa glikogen tetap terkait dengan tubulus dan vesikel retikulum endoplasma. Ketika pemberian makan dilanjutkan ada peningkatan retikulum endoplasma halus yang mempertahankan

hubungannya dengan akumulasi glikogen. Juga, dalam sel tanaman retikulum endoplasma halus berkembang di sepanjang permukaan di mana dinding selulosa sedang terbentuk. Upaya untuk melokalisasi enzim UDPG-glikogen transferase, yang secara langsung terlibat dalam sintesis glikogen dengan menambahkan glukosa uridin difosfat (UDPG) ke glikogen primer, telah menunjukkan bahwa enzim ini terikat pada partikel glikogen daripada ke komponen membran. Ini menunjukkan bahwa retikulum endoplasmik halus berhubungan dengan glikogenolisis, bukan glikogenesis.

Menurut beberapa pandangan para ahli, penarikan glukosa dari endapan glikogen di luar sel dapat dimediasi oleh retikulum endoplasma halus di mana ada glukosa-6-fosfatase. Dengan demikian fosfatase ini akan aktif dalam pengangkutan glukosa melintasi membran. Dengan mekanisme ini retikulum endoplasma dapat terlibat dalam sekresi glukosa ke luar dan juga terlibat dalam perlindungannya dari kerja enzim glikolitik dalam matriks sitoplasma, sehingga mengatur jalur metabolisme glukosa dalam sel.

Detoksifikasi. Sejumlah besar obat, seperti fenobarbital, yang diberikan kepada hewan menghasilkan peningkatan aktivitas enzim yang berkaitan dengan detoksifikasi, serta enzim lainnya, dan hipertrofi yang cukup besar dari retikulum endoplasma halus. Mekanisme dasar untuk detoksifikasi ini juga berlaku untuk hormon endogen atau hormon steroid yang diberikan. Karsinogen seperti *3-methylcholantrene* dan *3A-benzopyrene* adalah salah satu penginduksi obat yang memetabolisme enzim yang paling kuat. Efek induksi lebih spesifik dengan steroid dibandingkan dengan fenobarbital, dan salah satu cara untuk menentukannya adalah dengan mengukur peningkatan penyerapan pada 450 m μ , ketika hemoprotein yang ada dalam mikrosom terikat dengan karbon monoksida. Ini yang disebut **P450 hemoprotein**. Efek

pemicu menyiratkan sintesis protein dan dapat dihambat oleh kerja simultan puromisin.

Konduksi Impuls Intraseluler. Keberadaan sistem vakuolar yang memisahkan sitoplasma menjadi dua bagian memungkinkan adanya gradien ionik dan potensi listrik di seluruh membran intraseluler ini. Konsep ini telah diterapkan terutama pada retikulum sarkoplasma, bentuk khusus retikulum endoplasma (terutama khusus, REH) yang ditemukan dalam serat otot lurik, yang sekarang dianggap sebagai sistem konduksi intraseluler. Atas dasar beberapa bukti percobaan dan pengamatan morfologis, telah dipostulatkan bahwa retikulum sarkoplasma mentransmisikan impuls dari membran permukaan ke daerah yang dalam dari serat otot.

Badan Golgi

Mikroskop elektron telah mengungkapkan bahwa kompleks Golgi terutama terdiri dari membran yang termasuk dalam sistem vakuolar sel. Salah satu ciri utama kompleks Golgi adalah tidak adanya ribosom. Untuk alasan ini tidak ada sintesis protein dalam organel ini. Penempatan dan pengaturan membran Golgi dan sifat sitokimia dan biokimia tertentu dengan jelas membedakan kompleks Golgi dari retikulum endoplasma.

Kompleks Golgi terdiri dari komponen morfologis berikut: kantung pipih (sisterna) yang tampak pada bagian sebagai membran paralel padat, kumpulan vesikel padat berdiameter sekitar 600 Å yang berhubungan erat dengan sisterna, dan vakuola besar dan bening umumnya ada di tepi kompleks Golgi. Dalam beberapa sel, vakuola yang melebar ini mungkin mengandung massa padat atau butiran. Hal ini sangat jelas di hati tikus di mana partikel lipoprotein menumpuk di dalam rongga Golgi.

Pemberian etanol pada tikus akan mempercepat penumpukan partikel-partikel ini dengan memperlambat transportasi

lipoprotein. Sisterna yang dikemas sering tersusun secara konsentris, melingkupi daerah sitoplasma yang diisi dengan banyak vesikel besar.

Cetakan yang mengalami fenestrasi di mana struktur tubular bertemu telah dijelaskan dalam kompleks Golgi yang terwarnai negatif. Beberapa elemen vesikular atau tubular transisional yang terhubung ke retikulum endoplasma kadang-kadang diamati. Namun, hubungan ini mungkin terputus-putus di beberapa sel dan berhubungan dengan pengangkutan material antara dua bagian ini.

Secara umum, tumpukan sisterna di kompleks Golgi terpolarisasi sedemikian rupa sehingga kutub proksimal dihubungkan dengan retikulum endoplasma atau selaput inti, dan kutub distal dihubungkan dengan pembentukan vesikel sekretori. Variasi dalam ketebalan membran telah diamati di tumpukan sehingga pada kutub proksimalnya lebih tipis dan secara morfologis lebih mirip dengan retikulum endoplasma, dan pada kutub distal, ketebalan dan penampilan umumnya lebih mirip dengan membran plasma.

Pada sel tanaman dan jaringan invertebrata, kompleks Golgi tersebar di seluruh sitoplasma dalam tubuh yang disebut diktiosom, yang hampir secara eksklusif dibentuk oleh kantung yang diratakan dengan kelompok vesikel kecil di tepinya.

Penempatan, ukuran dan perkembangan kompleks Golgi bervariasi dari satu jenis sel ke sel yang lain dan juga pada tahap fisiologis sel. Posisi ini relatif tetap. Dalam sel sekresi, kompleks Golgi terpolarisasi dan sering tidak terlihat antara nukleus dan kutub apikal.

Badan Golgi muncul sebagai bentuk yang datar, bertumpuk, memiliki kantung membran. Tiga bagian dalam kompleks Golgi adalah *cis* yang terdekat dari retikulum endoplasma, medial dan trans Golgi yang terletak di dekat membran plasma. Fungsi badan Golgi antara lain: glikosilasi (penambahan karbohidrat), fosforilasi (penambahan fosfat) atau proteolisis

(enzim termediasi untuk memecah protein) dengan protein yang baru disintesis menjadi protein fungsional.

Sel Sekresi dan Kompleks Golgi

Sejumlah penelitian dengan mikroskop cahaya menunjukkan bahwa berbagai zat yang diserap, contoh senyawa trypan biru, besi atau tembaga, dapat terakumulasi di bagian ini. Hasil awal ini menunjukkan bahwa kompleks Golgi bertindak sebagai membran kondensasi untuk konsentrasi menjadi butiran atau butiran produk yang diuraikan di lokasi lain yang berdifusi melalui sitoplasma. Produk-produk ini dapat berupa lipid, kuning telur, komponen empedu, enzim, hormon dan sebagainya.

Mikroskop elektron telah membawa bukti baru tentang hubungan morfologis antara kompleks Golgi dan sekresi, yang didalilkan oleh Cajal pada tahun 1914 dalam studinya pada sel goblet. Pada tipe sel ini, kantung kompleks Golgi berhubungan dengan sisterna retikulum endoplasma dan dengan tetesan sekresi. Pada membran sel, kompleks Golgi menempati bagian besar di dekat nukleus dan retikulum endoplasma kasar yang mengelilingi kompleks Golgi. Vesikel yang lebih kecil di pusat sesuai dengan area sentrosfer. Dalam hal ini kompleks Golgi secara topografi berhubungan dengan sentriol.

Contoh kompleks Golgi yang sangat dapat dilihat pada proses perkembangan sel spermatid mamalia. Di sini kompleks Golgi berhubungan dengan pembentukan akrosom.

Pada contoh yang telah diberikan sebelumnya, polaritas kompleks Golgi yang disebutkan sebelumnya dapat diamati. Salah satu permukaan (permukaan proksimal atau pembentuk permukaan) menunjukkan kantung kosong yang datar, sementara yang lain (permukaan distal atau maturasi) berubah menjadi vesikel dengan ukuran berbeda. Kompleks Golgi memusatkan produk sekresi yang berasal dari retikulum endoplasma dalam bentuk yang lebih encer. Fungsi ini dapat

ditunjukkan oleh radioautografi pada tingkat mikroskopis optik dan mikroskop elektron. Juga berhubungan dengan fungsi untuk mengkonsentrasikan produk sekresi yaitu homologi yang telah disarankan antara kompleks Golgi dan vakuola kontraktil yang ditemukan pada hewan yang lebih rendah dan protozoa, di sekitar tempat ditemukannya tubuh mirip diktiosom. Vakuola semacam itu, dengan kontraksi, mengeluarkan air dari sitoplasma ke dalam medium.

Badan Mikro (Peroksisom)

Badan mikro memiliki ukuran yang kecil, dengan diameter sekitar 0,3-1,5 μm . Badan mikro sering juga disebut **peroksisom** yaitu organel yang bentuk fisiknya mirip lisosom, mengandung enzim oksidase yang berperan mengoksidasi bahan-bahan yang berbahaya bagi kesehatan seperti alkohol.

Dengan metode fraksinasi sel yang lebih baik, kelompok partikel kedua, selain lisosom, telah diisolasi dari sel-sel hati. Partikel-partikel ini kaya akan enzim peroksidase, katalase, asam amino D-oksidase dan pada tingkat lebih rendah adalah urat oksidase. Di masa lalu, enzim-enzim ini dianggap berhubungan dengan lisosom tetapi dengan penggunaan gradien yang mengandung air atau glikogen, selain sukrosa, telah ditunjukkan bahwa enzim-enzim ini dapat dipisahkan hampir sepenuhnya dari hidrolase lisosom.

Kajian dengan menggunakan mikroskop elektron menunjukkan bahwa secara morfologis partikel-partikel ini sesuai dengan apa yang disebut **badan mikro**, yang ditemukan dalam sel ginjal dan hati. Badan mikro atau peroksisom, adalah granula berbentuk ovoid yang dibatasi oleh membran tunggal, yang mengandung zat granular halus yang dapat mengembun di pusat membentuk inti yang buram dan homogen.

Pada penelitian kuantitatif baru-baru ini pada sel hati tikus, diperoleh diameter rata-rata

peroksisom sebesar 0,6 hingga 0,7 μ . Jumlah peroksisom per sel bervariasi antara 70 dan 100, sementara 15 sampai 20 lisosom ditemukan per sel hati. Mikrobodi tampaknya berasal dari retikulum endoplasma, seperti halnya lisosom. Pembentukan organel ini dapat dilihat dalam hepatosit tikus embrionik dengan menggunakan mikroskop elektron dan reaksi histokimia yang melibatkan oksidasi 3'-3' diaminobenzidine (DAB).

Peroksisom mengandung enzim katalase. Enzim katalase berfungsi menguraikan hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi oksigen dan air. Hidroperoksida merupakan senyawa hasil sampingan dari proses pernafasan (oksida) sel yang bersifat meracuni sel. Peroksisom terdapat pada sel hewan dan tumbuhan. Sel yang banyak mengandung peroksisom adalah sel yang banyak melakukan oksidasi, misalnya sel hati, ginjal dan sel otot. Disamping itu, enzim katalase juga berperan dalam metabolisme lemak dan fotorespirasi.

Peroksisom menyerupai lisosom dalam ukuran dan strukturnya, memiliki membran tunggal yang menutupinya dan mengandung enzim hidrolitik. Peroksisom terbentuk dari RE dan berlawanan dengan kompleks Golgi. Enzim yang berfungsi pada peroksisom disintesis pada ribosom bebas dan tidak dimodifikasi di RE atau kompleks Golgi. Pada peroksisom, asam lemak dan purin (AMP dan GMP) rusak. Hidrogen peroksida bersifat toksik atau racun dari reaksi metabolik yang banyak didetoksifikasi di peroksisom. Pada sel hati (hepatosit) peroksisom berpartisipasi dalam sintesis kolesterol dan asam empedu. Peroksisom juga terlibat dalam sintesis myelin yaitu substansi yang membentuk selubung pelindung di sekitar neuron. Beberapa penyakit pewarisan yang langka disebabkan oleh fungsi peroksisom yang terganggu dapat menyebabkan kematian pada anak-anak. Misalnya *adrenoleukodystrophy* yang terangkai X ditandai oleh kerusakan selubung mielin neuron karena kegagalan metabolisme asam lemak. **Sindrom**

Zellweger disebabkan oleh cacat dalam mengangkut enzim peroksisomal ke dalam peroksisom di hati, ginjal dan otak. Individu yang terkena biasanya tidak bertahan lebih dari usia 6 bulan.

Mitokondria

Mitokondria (dari bahasa Yunani *mito* yang berarti **benang** dan *chondrion* yang berarti **granula**), organel yang bergranular atau berfilamen yang terdapat dalam sitoplasma sel protozoa dan sel hewan dan tumbuhan, ditandai oleh serangkaian sifat morfologis, biokimia, dan fungsional. Di antaranya adalah ukuran dan bentuknya, visibilitas *in vivo* dan sifat pewarnaan khusus, pengaturan struktural yang spesifik, komposisi lipoprotein dan kandungan "baterai" besar enzim dan koenzim yang bekerja secara terpadu untuk menghasilkan transformasi energi seluler. Dari sudut pandang fisiologis, mitokondria adalah mesin biokimia yang memulihkan energi yang terkandung dalam bahan makanan (melalui siklus Krebs dan rantai pernapasan), dan mengubahnya dengan fosforilasi menjadi ikatan fosfat energi tinggi dari adenosin trifosfat (ATP). Jadi mitokondria adalah pembangkit listrik yang menghasilkan energi dalam bentuk ATP yang diperlukan untuk banyak fungsi seluler.

Mitokondria pertama kali diamati pada akhir abad terakhir dan digambarkan sebagai bioblast oleh Altmann (1894), struktur ini disebut mitokondria oleh Benda (1897). Pada tahun 1900, Michaelis pertama kali mewarnainya dengan Janus green.

Pada tahun 1914, Lewis dan Lewis mengamati mitokondria sel yang dibiakkan dan menunjukkan sensitivitasnya terhadap kondisi metabolisme. Kemajuan yang paling penting adalah isolasi pertama kali mitokondria hati oleh Bensley dan Hoerr pada tahun 1934. Hal ini menetapkan kemungkinan penelitian langsung dengan metode biokimia. Penelitian terakhir menyatakan bahwa mitokondria

memang merupakan tempat respirasi seluler yang dibuat pada tahun 1948 oleh Hogeboom. Pada beberapa tahun terakhir kemajuan penting dalam studi pengaturan ultrastruktural spesifik telah dibuat dengan bantuan mikroskop elektron untuk mengamati mitokondria. Kajian tentang organel ini sangat luar biasa karena mitokondria adalah salah satu contoh paling terkenal dari integrasi struktural-fungsional dalam sel. Akhir-akhir ini, semakin banyak kemajuan telah dibuat dengan menunjukkan bahwa mitokondria mengandung jenis DNA spesifik yang berbeda dari nukleus, bahwa mitokondria memiliki mesin sendiri untuk sintesis protein dan dapat berpartisipasi dalam pewarisan dan diferensiasi.

Pengamatan vital sangat menarik ketika dilengkapi dengan sinematografi berdasarkan selang waktu. Pada fibroblas yang terus-menerus dibiakkan, yang membutuhkan waktu yang lama, perubahan dalam volume, maka bentuk dan penyebaran mitokondria di dalam sitoplasma dapat diamati. Dua jenis gerakan utama dapat diamati yaitu agitasi dan perpindahan dari satu bagian sel ke bagian lainnya. Pergerakan yang lebih jelas dapat diamati selama tahap interfase daripada selama mitosis. Terkadang mitokondria melekat pada selaput inti di lokasi dekat nukleolus. Selanjutnya, filamen mitokondria dapat memecah menjadi butiran yang dapat menyatu kembali. Beberapa gerakan mungkin pasif dan disebabkan karena aliran sitoplasma.

Perubahan aktif dalam volume dan bentuk mitokondria dapat disebabkan oleh perubahan kimia, osmotik dan mekanokimia. Pada sel hidup, telah diamati siklus kontraksi amplitudo yang rendah yang berhubungan dengan fosforilasi oksidatif. Diketahui bahwa sianida, dinitrofenol, dan inhibitor oksidatif lainnya menghasilkan pembengkakan dan ATP yang berlebihan menghasilkan kontraksi mitokondria. Pembengkakan dan kontraksi mitokondria juga terjadi dengan mengubah

tekanan osmotik medium. Fosfat anorganik, glutation yang berkurang, ion Ca^{2+} dan asam lemak menyebabkan pembengkakan, sementara ATP justru mencegahnya. Kontraksi tergantung pada adanya protein kontraktile, yang memiliki sifat yang mirip dengan actomyosin di otot. Perubahan amplitudo yang lebih tinggi dalam volume mitokondria dapat diinduksi oleh banyaknya faktor, di antaranya efek pembengkakan Ca^{2+} dan tiroksin yang luar biasa. Efek fisiologis dari hormon tiroid pada hipertiroidisme dapat disebabkan oleh pembengkakan mitokondria, yang memisahkan oksidasi dan fosforilasi. Hormon lain termasuk faktor pertumbuhan, oksitosin, vasopresin dan insulin dan kortikosteroid tertentu dapat menyebabkan pembengkakan mitokondria. Ini juga diproduksi dalam kondisi patologis, seperti yang disebabkan oleh karsinogen dan racun. Ciri pembengkakan dan kontraksi paling baik dipelajari dalam mitokondria yang diisolasi dan akan dipertimbangkan lagi dalam diskusi fisiologi mitokondria.

Mitokondria merupakan penghasil energi (ATP) karena salah satu fungsi utamanya adalah untuk respirasi. Mitokondria juga merupakan tempat berlangsungnya katabolisme (membutuhkan oksigen). Sel pada umumnya memiliki sekitar 1000 mitokondria. Sel yang aktif seperti sel otot dapat memiliki mitokondria dalam jumlah yang lebih banyak. Mitokondria dapat bereplikasi sendiri pada keadaan sel membutuhkan lebih banyak energi yang mengandung DNA yang berasal dari ibu.

Karena mitokondria adalah struktur yang labil yang mudah terdisintegrasi oleh kerja fiksatif, mitokondria difiksasi dengan metode yang menstabilkan struktur lipoprotein dengan kerja agen oksidator yang berkepanjangan, seperti osmium tetroxide, asam kromat dan kalium dikromat. Hematoxylin besi (Regaud) dan asam fuchsin (Altmann) adalah pewarna yang umum digunakan. Kajian-kajian sitokimia ini telah dilakukan pada tingkat

mikroskopis optik dan elektron, dan produk-produk dari reaksi ditemukan berhubungan erat dengan puncak mitokondria. Bentuk mitokondria adalah bervariasi, tetapi secara umum filamen atau granular. Selama tahap fungsional tertentu bentuk turunan lainnya dapat dilihat.

Mitokondria adalah organel sel yang memiliki dua lapis membran yang terbagi menjadi 4 lapisan yaitu:

- Membran luar mengandung enzim untuk oksidasi biologis yang menyiapkan bahan sumber energi untuk diproses lebih lanjut dalam organel ini.
- Membran dalam (membentuk Krista) dengan unsur utama kardioliipin.
- Ruang intermembran yaitu ruang antara membran luar dan dalam.
- **Matriks** adalah daerah di dalam membran yang mengandung enzim untuk siklus Krebs, transfer elektron dan oksidatif fosforilasi.

Ukuran mitokondria juga bervariasi. Pada sebagian besar sel, lebar mitokondria relatif konstan (sekitar $0,5 \mu$) dan panjangnya bervariasi, mencapai maksimum 7μ . Namun, tergantung pada tahap fungsional sel, ada kemungkinan bentuk mitokondria seperti batang yang sangat tipis ($0,2 \mu$) atau tebal (2μ). Ukuran dan bentuk mitokondria tetap tergantung juga pada tekanan osmotik dan pH fiksatif. Dalam pH asam, mitokondria cenderung terfragmentasi dan menjadi vesikuler. Pentingnya menggunakan fiksatif buffer pada pH fisiologis telah dibuktikan.

Berbagai fungsi mitokondria sangat erat dengan struktur sehingga yang satu tidak dapat dipelajari secara terpisah dari yang lain. Tidak ada publikasi tentang fungsi mitokondria, sampai Hogeboom melakukan penelitian dengan mengisolasi mitokondria menjadi prosedur rutin di banyak laboratorium dan kemajuan pesat dibuat dalam menyelidiki fungsi mitokondria.

Sejak penyelidikan awal telah ditunjukkan bahwa mitokondria memiliki komposisi lipoprotein sebesar 65 hingga 70% adalah protein dan 25 hingga 30% adalah lipid. Sebagian besar kandungan lipid terdiri dari fosfatida (contoh Lesitin dan sefalin), kolesterol dan lipid lain ada dalam jumlah kecil. Asam ribonukleat secara konsisten ditemukan sekitar 0,5% dari berat kering. Setelah isolasi mitokondria, dua pendekatan teknis utama digunakan: mitokondria dipelajari sebagai partikel utuh atau satuan, atau partikel ini dibagi menjadi unit yang lebih kecil secara berturut-turut, masing-masing berisi beberapa kelompok enzim aktifnya.

Satu-satunya bahan bakar yang dibutuhkan oleh mitokondria adalah fosfat dan adenosin difosfat (ADP), produk akhirnya adalah ATP plus CO_2 dan H_2O . **Jalur umum terakhir dari oksidasi biologis terjadi di dalam mitokondria.** Tiga bahan makanan utama sel yaitu karbohidrat, lemak dan protein pada akhirnya terdegradasi dalam sitoplasma menjadi dua unit karbon yang terikat pada koenzim A untuk membentuk asetil koenzim A. Ketika asetil koenzim A menembus mitokondria, kelompok asetat memasuki siklus asam Krebs trikarboksilat (sitrat) di mana setelah serangkaian langkah kompleks yang melibatkan beberapa enzim, Asetil KoA didekarboksilasi sehingga kehilangan CO_2 . Pada beberapa titik dalam siklus, pasangan elektron (atau ekuivalen dengan atom hidrogennya) dihilangkan oleh dehidrogenase dan masuk ke dalam rantai pernapasan (sistem transpor elektron), di ujungnya bergabung dengan oksigen molekuler untuk membentuk air.

Rantai pernapasan (juga disebut jalur transpor elektron) adalah sistem transformasi energi utama mitokondria. Komponen-komponennya terkait tidak hanya secara fungsional tetapi juga secara spasial, dan terkait erat dengan struktur mitokondria. Komponen utama rantai pernapasan adalah dua enzim

flavoprotein, suksinat dan difosfridridin nukleotida (DPN) dehidrogenase, untuk sitokrom dan juga besi nonheme, tembaga dan koenzim Q. Pada tiga titik di sepanjang mekanisme transformasi rantai ini, energi yang hilang oleh sepasang elektron untuk membentuk ATP dari ADP dan fosfat digunakan. Karena itu, rantai pernapasan dikatakan secara normal digabungkan dengan fosforilasi.

Fungsi Energi ATP

Salah satu ciri mitokondria adalah membran lapis ganda fosfolipid yang membentuk batas-batas luar organel. Membran mitokondria bagian dalam membentuk struktur melipat disebut krista yang menonjol ke dalam lumen mitokondria (ruang) disebut **matriks mitokondria**. Proton (H^+) yang dipompa keluar matriks mitokondria membentuk gradien elektrokimia proton. Aliran proton kembali ke matriks menuntun pembentukan ATP dari karbohidrat dan lipid dalam proses fosforilasi oksidatif. Adanya mitokondria dalam sel meningkatkan jumlah ATP yang dihasilkan dari setiap molekul glukosa yang rusak atau hancur. Pada sel darah merah hanya ada 2 ATP yang dihasilkan per molekul glukosa. Sebaliknya pada mitokondria ATP dihasilkan sebanyak 32 per molekul glukosa.

DNA Mitokondria

Meskipun antara tahun 1956 dan 1957, Chevremont dan rekannya menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu mitokondria sel yang dibiakkan memberikan reaksi Feulgen positif, sampai tahun 1960 secara umum disepakati bahwa DNA secara eksklusif terlokalisasi dalam inti sel. Sejumlah kecil DNA yang ditemukan dalam fraksi mitokondria yang diisolasi dengan sentrifugasi dianggap sebagai artefak dari kontaminasi inti.

Kemudian pada tahun 1963, M dan S Nass mengamati dalam filamen mitokondria yang

ditafsirkan sebagai molekul DNA. Temuan ini kemudian sepenuhnya dikonfirmasi baik dalam bagian dan dalam DNA yang diekstraksi dan dipelajari oleh teknik penyebaran permukaan oleh Kleinschmidt.

Satu mitokondria dapat mengandung satu atau lebih molekul DNA tergantung pada ukurannya, yaitu semakin besar mitokondria, semakin banyak molekul DNA yang ada. DNA mitokondria muncul sebagai untai ganda yang memiliki bentuk lingkaran. Pada sebagian besar spesies yang dipelajari, molekul DNA memiliki panjang konstan sekitar 5 μ . Dalam ragi dan *Neurospora* ukuran molekul lebih besar, sehingga menunjukkan kemungkinan lebih banyak informasi genetik.

DNA mitokondria berbeda dari DNA inti dalam beberapa hal. Kandungan GC lebih tinggi dalam DNA mitokondria, dan akibatnya memiliki densitas yang lebih tinggi. Perbedaan lainnya adalah suhu denaturasi DNA mitokondria yang lebih tinggi dan mengalami renaturasi. Jumlah informasi genetik yang dibawa oleh DNA mitokondria tidak cukup untuk memberikan spesifikasi untuk semua protein dan enzim yang ada dalam organel ini. Jika DNA mitokondria menyediakan informasi untuk ribosom intrinsik dan mentransfer RNA sekitar sepertiga dari nukleotida harus digunakan untuk ini. Dua pertiga sisanya mungkin dapat mengkode sekitar 3000 asam amino, yang sesuai dengan protein 360.000 atau 10 protein masing-masing 36.000 dalton. Kemungkinan yang paling mungkin adalah bahwa DNA mitokondria terkode untuk beberapa protein struktural, sementara sitokrom c dan enzim lainnya bergantung pada informasi inti untuk sintesisnya.

DNA mitokondria dapat digandakan dengan mekanisme biasa, berperilaku seolah-olah itu adalah kromosom mitokondria. Penggabungan H^3 -timidin ke dalam DNA telah diamati di mitokondria *Tetrachymena*. DNA mitokondria tidak berasal dari nukleus oleh karena itu DNA ini bereplikasi pada waktu

yang berbeda dalam siklus hidup sel. Semua mitokondria menggabungkan H^3 -timidin dalam waktu penggandaan populasi. Selanjutnya, mitokondria mengandung DNA polimerase, yang diperlukan untuk sintesis DNA, yang berbeda dari DNA polimerase inti. Pada sel manusia yang dibiakkan tersinkronisasi yang diberi label dengan H^3 -timidin ditemukan bahwa DNA mitokondria disintesis selama periode yang memanjang dari fase G_2 menjadi sitokinesis.

Sentriol

Sentriol adalah organel sel yang mengorganisasi benang mitosis pada pembelahan sel, dibentuk oleh sepasang struktur kecil mirip silia. Sentriol disusun oleh 9 triplet tubulus yang ditemukan pada sentrosom. Pada sel hewan, organel ini membelah diri terlebih dahulu sebelum pembelahan sel.

Sentriol merupakan organel yang dapat dilihat ketika sel mengadakan pembelahan. Pada fase tertentu dalam daur hidupnya sentriol memiliki silia atau flagela. Sentriol hanya dijumpai pada sel hewan, sedangkan pada sel tumbuhan tidak. Sentriol terletak saling tegak lurus antar sesamanya di dekat nukleus. Pada pembelahan mitosis, sentriol terbagi menjadi dua, tiap-tiap bagian menuju ke kutub sel, maka terbentuklah benang-benang spindle yang menghubungkan kedua kutub tersebut. Benang spindle berfungsi menarik kromosom menuju ke kutub masing-masing.

Sentrosom adalah organel yang tidak bermembran yang melekat pada permukaan inti sel, dimana sesaat sebelum mitosis organel ini membelah diri, dua sentrosom baru akan berpisah sampai berada pada sisi yang berlawanan. Pada saat mitosis berlanjut mikrotubulus tumbuh dari masing-masing sentrosom dengan ujung plusnya tumbuh ke arah piring metafase, kelompok mikrotubulus ini disebut serabut spindle membentuk spindle.

Sitoskeleton

Sitoskeleton adalah komponen sel yang menentukan bentuk sel, berperan dalam transport dalam sel seperti pergerakan kromosom saat mitosis, transport vesikel neurotransmitter, terlibat dalam pergerakan keseluruhan sel. Sitoskeleton terbuat dari tubulus atau filamen yang tersebar di dalam sel, yang membentuk jalinan serabut dengan tiga tipe dasar yaitu mikrotubulus (terbuat dari tubulin dengan diameter 25 nm), filamen intermediet (terbuat dari berbagai protein, diameter 8 - 12 nm) dan mikrofilamen (terbuat dari aktin, dengan diameter 7 nm).

Mikrotubulus dan Mikrofilamen

Mikrotubulus merupakan organel berbentuk tabung atau pipa, yang panjangnya mencapai 2,5 μm dengan diameter 25 nm. Tabung-tabung itu tersusun atas protein yang dikenal sebagai mikrofilamen. Mikrotubulus terdapat pada gelendong sel, yaitu berupa benang-benang gelendong yang menghubungkan dua kutub sel pada waktu sel membelah.

Lisosom

Lisosom adalah organel yang tertutup membran dengan berbagai ukuran dan memiliki pH internal asam (pH 5), terbentuk dari bagian kompleks Golgi yang bekerja ketika protein ada untuk lisosom agar dapat mencapai transGolgi. Lisosom mengandung enzim yang dikenal sebagai **asam hidrolase**. Enzim-enzim ini disintesis pada ribosom yang terikat ke RE. Pada lisosom, enzim berfungsi pada lingkungan asam untuk menghidrolisis atau memecah makromolekul seperti protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid.

Lisosom berperan penting pada keadaan jumlah makromolekul normal yaitu telah mencapai akhir hidup fungsionalnya. Makromolekul yang nonfungsional terdapat di tingkat beracun jika tidak terdegradasi dalam

lisosom dan mengalami daur ulang untuk digunakan kembali dalam sel.

Maka dapat dikatakan bahwa fungsi lisosom adalah memfagositosis makromolekul atau mikroorganisme yang masuk ke dalam sel.

Hal ini dicontohkan oleh penyakit yang disebut **penyakit penyimpanan lisosomal**. Penyakit ini disebabkan oleh asam hidrolase yang rusak yang dihasilkan pada saat akumulasi substrat asam hidrolase cacat. Kebanyakan bersifat fatal di usia dini.

Pada **penyakit Tay Sachs disease** infantil, gangliosida menumpuk di otak dan kematian terjadi pada usia 4 tahun. Penambahan pada pemecahan makromolekul seluler pada akhir jangka hidupnya, enzim lisosomal juga mendegradasi bahan yang telah diambil oleh sel melalui endositosis atau fagositosis.

Studi Kasus 3.1: Mempelajari Asal Usul Terbentuknya Mitokondria

Topik kuliah hari ini adalah tentang organel-organel yang terdapat di dalam sitoplasma sel. Salah satu yang menarik dari begitu banyak organel adalah mitokondria. Hal ini disebabkan karena mitokondria yang terdapat di dalam DNA (mtDNA) hanya diwariskan dari ibu kepada anaknya, sedangkan ayah tidak pernah mewariskan mitokondria DNA nya. Bagaimana hal ini dapat terjadi? Bukankah pada saat fertilisasi terjadi peleburan antara inti sel spermatozoa dengan inti sel ovum? Apakah ini berarti bahwa DNA mitokondria hanya terdapat pada ovum? Nita mendapat tugas dari gurunya untuk membuat makalah yang dapat menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut.

Mitokondria mempunyai DNA sendiri yang disusun menggunakan protein sebagai dasar untuk membentuk organel nukleus (nukleoid pada prokariota). Organel nukleus bersifat universal pada eukariota dan mekanisme kondensasi mitokondria nukleus telah diringkas oleh Kuroiwa (1982), Kuroiwa dan kawan-kawan (1994) dan Sakai dan kawan-kawan (2004). Inti mitokondria disintesis selama fase spesifik dari siklus pembelahan sel, yang terdiri dari fase S, fase G₂, fase M atau fase mitosis, dan fase G₁. Fase mitosis ditandai oleh dua peristiwa utama yaitu: pembelahan inti mitokondria, yang diikuti oleh pembelahan matriks (disebut MD atau mitokondriokinesis). Mekanisme pembelahan inti mitokondria telah dirangkum oleh Kuroiwa dan kawan-kawan.

Mitokondriokinesis terjadi setelah pembelahan inti mitokondria dan dalam hal ini menyerupai sitokinesis pada bakteri. Telah digambarkan struktur halus dan dinamika cincin mitokondriokinesis yang menyediakan dasar morfologis untuk mitokondriokinesis. Kajian dengan menggunakan mikroskop elektron pertama kali mengidentifikasi adanya cincin padat elektron kecil di sisi penyempitan yang membelah mitokondria pada *P. polycephalum* dan selanjutnya, struktur serupa telah diamati terjadi pada *Nitella flexilis*, *Nannochloropsis oculata* dan pada tanaman yang lebih tinggi. Namun, pada organisme multiorganel seperti hewan dan tumbuhan, sangatlah sulit untuk memeriksa waktu dari setiap fase dari siklus mitokondriokinesis dan cincin mitokondriokinesis karena selnya memiliki banyak organel yang membelah

secara tidak sinkron, dan yang cincin terlalu kecil untuk dipelajari.

Seperti halnya sel *C. merolae* yang memiliki mitokondria berbentuk cakram sederhana antara inti sel tunggal dan kloroplas tunggal, mudah untuk mengamati perilaku mitokondria tersebut sepanjang siklus sel. Waktu yang dibutuhkan telah disimpulkan dari gambaran fluoresensi menggunakan sistem VIMPCS, dan dari sel hidup. Perubahan morfologis dari organel adalah sebagai berikut. Selama 9 jam pada awal dan fase tengah mitosis G1 tengah (fase G1), mitokondria menunjukkan bentuk diskoid, penyok di pusat karena inti sel menonjol ke dalam mitokondria. Saat fase G1 akhir (fase S atau fase sintesis), sebagai pusat yang berlubang dari mitokondria menjadi rata lagi, nukleus menjadi berbentuk cakram, dan kemudian dengan cepat memanjang. Mitokondria mensintesiskan DNANYa sendiri selama sekitar 1,5 jam. Selama fase S (awal fase G2) selama 2 jam, mitokondria diperluas menjadi struktur yang memanjang berbentuk cakram dan badan mikro melekat ke ujung mitokondria. Selama 1 jam selama fase G2 (fase pertengahan mitosis), mesin mitokonondriokinesis, terdiri dari cincin matriks bagian dalam dan cincin sitoplasma di luar, dibentuk di sisi pembelahan, segera setelah pembentukan pembelahan plastida mesin. Badan mikro kemudian pindah dari ujung akhir bagian pusat mitokondria dan melekat pada cincin luar mesin pembelahan mitokondria. Sentrosom dari spindle mitokondria terbentuk di setiap ujung mitokondria. Selama 2 jam selama profase (fase G2 akhir), badan mikro mulai memanjang sepanjang mesin pembelahan mitosis mitokondria berbentuk seperti tudung dan mengelilingi bagian luar cincin mesin pembelahan mitokondria. Mesin pembelahan mitokondria dimulai saat kontraksi di sisi pembelahan. Nishida dan kawan-kawan meneliti struktur dan fungsi cincin pembelahan mitokondria secara detail. Mesin pembelahan

mitokondria terdiri dari mesin luar (cincin pembelahan mitokondria luar, cincin dinamin, cincin Mda1) dan mesin bagian dalam (cincin pembelahan mitokondria bagian dalam, cincin FtsZ). Dengan berkontraksinya mesin pembelahan mitokondria, mitokondria induk dibagi menjadi dua mitokondria anakan. Selama 2 jam metafase (fase mitosis), berbentuk halter badan mikro induk membelah dan dipisahkan menjadi badan mikro anakan berbentuk bola dengan aktivitas tambalan padat-elektron (berdiameter 50 nm) di masing-masing sisi badan mikro, dan mikrotubulus dari gelendong mitokondria. Selama anafase (fase mitosis), masing-masing badan mikro terlepas dari mitokondria anakan dan selanjutnya terjadi mitosis dan sitokinesis. Kemajuan terbaru yang menarik di lapangan adalah bahwa mesin-mesin pembelahan mitokondria saat ini telah diisolasi dari sel-sel *C. merolae*. Suatu penemuan ZapA seperti protein bakteri ZED, telah memberikan wawasan baru untuk menjadi pembelahan mitokondria dan munculnya sel eukariotik.

Sistem pembelahan sel bakteri yang meliputi FtsZ telah ditemukan di seluruh prokariota. Mitokondria berasal dari α -proteobakteri endosimbiotik dan berkembang biak dengan pembelahan. Namun demikian sebelumnya tidak jelas bagaimana sistem pembelahan mitokondria dibentuk dari pembelahan bakteri. Sitokinesis bakteri terjadi dengan invaginasi membran sel segera setelah inti bakteri direplikasi. Gen filamen yang sensitif terhadap suhu (*fts*) untuk sitokinesis bakteri awalnya diidentifikasi di mutan *Escherichia coli* yang dikumpulkan pada akhir tahun 1960an. Beberapa protein yang terlibat dalam pengambilan protein bakteri ke sisi pembelahan pada FtsZ yang tergantung pada cara yang telah diidentifikasi, termasuk FtsA, ZipA, FtsK, FtsQ, FtsL, FtsI, FtsN dan FtsW.

Studi Kasus 3.2: Penyakit Penyimpanan Lisosomal

Adri membaca berita di koran bahwa penderita luka bakar saat ini dapat dipulihkan bentuk kulitnya melalui proses yang disebut transplantasi atau masyarakat mengenalnya dengan istilah terapi penggantian sel. Proses transplantasi dapat dilakukan dengan dukungan penggandaan sel-sel yang disebut dengan stem cell atau sel induk (sel punca). Teknologi kedokteran yang terus berkembang, tidak hanya menggunakan stem cell untuk memperbanyak sel-sel dan digunakan untuk transplantasi. Bahkan bagi seseorang yang gagal jantung atau gagal hati tidak lagi hanya tergantung pada transplantasi organ donor, tetapi dapat menggunakan transplantasi yang menggunakan stem cell. Jenis-jenis sel yang digunakan untuk stem cell sangat beragam, tergantung pada jenis sel pada organ apa yang akan digunakan.

Yoshida dan kawan-kawan telah mengisolasi mesin pembelahan mitokondria dan mengidentifikasi protein ZED yang mengkonstriksi struktur basal mesin pembelahan mitokondria dengan FtsZ. ZED berisi sinyal transit mitokondria dan dua daerah kumparan-kumparan dan memiliki homologi parsial dengan pembelahan protein ZapA bakteri.

Mitokondria berkembang biak dengan sendirinya selama siklus sel, dengan cara yang mirip dengan pembelahan bakteri. Namun, mitokondria tetap ada di dalam sel eukariotik untuk waktu yang lama, sekitar 1-2 miliar tahun. Karena ukuran genom organel, bahkan pada eukariota yang lebih rendah, kurang dari 10% dari ukuran genom yang ditemukan pada bakteri yang hidup bebas, selanjutnya setelah endosimbiosis, awalnya 90% dari gen bakteri endosimbiotik dipindahkan ke genom inti sel inang, atau hilang sepenuhnya. Akibatnya, hanya satu gen FtsZ tetap sebagai pembelahan gen mitokondria.

Pada kajian sitologi, ZED diamati menumpuk menjadi bentuk cincin di bawah membran mitokondria bagian dalam dan untuk melakukan colocalize dengan FtsZ. Protein ZED diekspresikan sebelum pembelahan mitokondria. ZED berinteraksi

dengan FtsZ1 untuk membentuk struktur dasar mesin pembelahan mitokondria dan diperlukan untuk pembelahan mitokondria. ZapA bakteri dan ZED mitokondria secara fungsional juga sangat mirip menyiratkan bahwa sistem pembelahan sel bakteri dimasukkan ke dalam mesin pembelahan mitokondria selama evolusi dengan hilangnya sebagian besar pembelahan gen bakteri berikutnya.

Penyakit penyimpanan lisosom (LSD) adalah diwariskan (bawaan sejak lahir) yang merupakan kesalahan metabolisme yang mempengaruhi fungsi lisosom. LSD terdiri dari 70 kelainan monogenik katabolisme lisosom, yang sebagian besar diwariskan sebagai sifat autosom resesif, tetapi yang tiga adalah terangkai X. Kelainan ini jarang terjadi secara individu tetapi secara kolektif mempengaruhi 1 dari 5.000 kelahiran bayi yang hidup. LSD biasanya muncul pada masa bayi dan anak-anak, walaupun pada manusia dewasa juga terjadi. Kebanyakan LSD memiliki ciri klinis neurodegeneratif progresif, meskipun gejala pada sistem organ lain sering terjadi. Gen yang berhubungan dengan LSD mengkode protein lisosom yang berbeda, termasuk enzim lisosom dan protein membran lisosom. Lisosom adalah merupakan organel seluler utama untuk

katabolisme makromolekul, dapat didaur ulang dan pensinyalan, dan cacat yang merusak semua fungsi ini dan menyebabkan akumulasi makromolekul tidak tercerna atau sebagian dicerna di lisosom (yaitu, penyimpanan) atau mengganggu transportasi molekul yang dapat mengakibatkan kerusakan seluler.

Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada gen yang menyandi protein lisosom, seperti glikosidase lisosom, protease, protein membran integral, transporter, enzim pengubah atau aktivator. Mutasi pada gen lisosom mempengaruhi fungsi protein yang dikodekan, yang dihasilkan pada kerusakan lisosom dan akumulasi bertahap substrat di dalam lisosom (yaitu penyimpanan), yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi sel dan kematian sel.

LSD adalah kelainan heterogen secara genetik dan klinis. LSD adalah kelainan heterogen secara genetik dan klinis tetapi sering muncul sebagai penyakit pediatrik neurodegeneratif yang sering kali disertai oleh visceromegaly (pembesaran organ perut seperti hati dan limpa). Namun, tergantung pada cacat genetik yang spesifik dan sifat biokimia makromolekul yang disimpan, LSD juga dapat menyebabkan dismorfia kerangka karena patologi tulang dan dapat dikaitkan dengan keterlambatan perkembangan atau defisit sistem saraf pusat lainnya (SSP), di samping gejala yang mempengaruhi sistem organ lainnya. Pasien dengan rangkaian keparahan penyakit yang kurang ada hubungannya dengan jenis mutasi dan sisa aktivitas protein mutan, tetapi umumnya diklasifikasikan berdasarkan jenis kelainan dan berdasarkan usia dengan tanda-tanda klinis bawaan atau kekanak-kanakan (yang biasanya memiliki bentuk yang paling parah), usia bayi lanjut, remaja dan tipe dewasa. Diagnosis LSD didasarkan pada gejala klinis dan konfirmasi peningkatan penyimpanan atau perubahan genetik yang menggunakan beberapa tes

diagnostik, termasuk analisis enzimatik dan sekuensing gen tunggal.

Penyakit penyimpanan lisosomal disebabkan oleh cacat pada asam hidrolase dimana hidrolisis asam tidak melintas dengan benar ke lisosom. Lebih dari 40 asam hidrolase yang berbeda ada dalam keadaan normal menyebabkan lisosom yang sehat. Tidak adanya asam hidrolase tertentu dapat mengakibatkan akumulasi substrat makromolekul tertentu dalam lisosom. Oleh karena itu lisosom menyimpan zat ini bukannya merombak dan mendaur ulang. Penyakit ini dikategorikan sebagai jenis senyawa yang menghasilkan racun dalam lisosom. Sebagai contoh mukopolisakarida juga dikenal sebagai glikosaminoglikan menumpuk di mukopolisakarida seperti **sindrom Hurler** dan **sindrom Hunter**. Keduanya bersifat parah dengan gangguan pendengaran dan kerusakan sistem saraf pusat. Anak-anak dengan sindrom Hurler biasanya berhenti berkembang antara usia 2 dan 4 tahun. Pada **penyakit Farber**, ceramide terakumulasi sebagai hasil asam ceramide yang fatal pada tahun pertama kehidupan. Penyakit Tay Sachs ditandai oleh akumulasi gangliosida dalam otak. Bentuk infantil adalah varian yang paling umum dari penyakit Tay Sachs dan terlihat di sekitar 1/3 dari 600 kelahiran untuk pasangan Yahudi Ashkenazi, tetapi jarang pada populasi umum. Gejala muncul pada anak berumur sekitar usia 6 bulan dan kematian terjadi pada usia 4 tahun.

Bentuk **sindrom Gaucher** tipe I pada orang dewasa adalah penyakit penyimpanan lisosomal yang paling umum. Penyakit ini dihasilkan karena defisiensi glucosylceramidase dan dalam keadaan lipidosi glucosylceramide yaitu kelebihan jenis tertentu lipid. Splenomegali atau pembesaran limpa dan nyeri tulang adalah ciri-cirinya. Bentuk infantil sindrom Gaucher tipe II jauh lebih parah yaitu dengan kerusakan neurologis dan kematian pada usia 3 tahun.

Lisosom bertanggung jawab atas kerusakan dan daur ulang makromolekul (termasuk karbohidrat, lipid, asam nukleat dan protein) dan fungsinya sebagai pusat metabolisme yang mengontrol pemanfaatan nutrisi, asam amino dan ion homeostasis serta pensinyalan kalsium. Organel-organel ini secara terus-menerus dalam keadaan dinamis; yang mengalami peleburan dengan autofagosom, fagosom dan membran plasma dan karena itu memiliki peran penting dalam komunikasi sel-sel dan sel-matriks ekstraseluler, untuk menanggapi infeksi dan pemeliharaan hemostasis sel. Sebagai tambahan, endosom akhir dan lisosom tertambat dengan organel intraseluler lainnya tanpa menyatu dengannya, seperti mitokondria dan retikulum endoplasma yang membentuk membran fungsional tempat kontak. Struktur membran ini adalah pensinyalan mikrodoman yang memungkinkan transfer lipid dan pertukaran metabolit dan ion-ion kalsium di antara organel. Komposisi lipid dan protein komposisi dari tempat kontakannya menggerakkan karakteristik fungsionalnya dan mempengaruhi setiap yang tertambat organel. Misalnya, tempat kontak mitokondria-lisosom memodulasi fisi mitokondria dan dinamika lisosom melalui hidrolisis GTP dari Ras protein Rab7a (RAB7; juga dikenal sebagai RAB7A). Dengan demikian, dapat dimengerti bahwa pada LSD, sifat-sifat biokimia dan fungsi dari microdomains ini kemungkinan diubah oleh perubahan komposisi dari membran endosom dan lisosom karena gangguan aktivitas lisosom.

Seperti yang disebutkan sebelumnya, mutasi dalam gen yang menyandi protein lisosom, termasuk hidrolase lisosom, protein membran lisosom, lipid dan transporter ion, pengubah enzim atau aktivator adalah penyebab LSD.

Mutasi pada gen-gen ini mengarah pada pemrosesan yang menyimpang dan degradasi

substrat, gangguan transportasi lipid dan metabolit dan akumulasi progresif yang utama yang tidak terdegradasi atau terdegradasi sebagian makromolekul di dalam lisosom. Penyimpanan sekunder substrat juga dapat terjadi pada LSD yang dihasilkan dari cacat pada protein lisosomal non-enzimatik (misalnya pengangkut atau transporter); meskipun mekanisme mengarah ke penyimpanan sekunder tidak sepenuhnya dipahami, mungkin saja hasil dari aliran yang cacat. Jenis biokimia dari makromolekul yang disimpan secara berbeda mempengaruhi fungsi lisosom sebagai yang makromolekul yang berbeda yang memiliki peran dalam proses seluler tertentu, yang mendasari variabel patologi klinis LSD. Sel dapat menyimpan substrat dan/atau metabolit hanya jika sel tersebut mensintesis atau mencerna molekul-molekul ini. Sebagai contoh, ekspresi glikosphingolipid adalah variabel di sistem saraf pusat; beberapa populasi neuron tidak dapat menyimpan molekul-molekul ini dan terhindar dalam LSD yang terkait, sedangkan neuron lainnya akan menyimpan makromolekul ini, yang mengarah ke kerusakan neuronal dan kematian. Sirkulasi monosit dan jaringan makrofag (membentuk sistem fagositik mononuklear) adalah sel-sel utama yang terpengaruh di sebagian besar LSD karena perannya dalam pembersihan fagositik sisa-sisa seluler, apoptosis atau nekrotik sel dan mikroorganisme, dan produk katabolisme yang terganggu sintesisnya. Sel-sel ini memiliki peran utama dalam respons kekebalan tubuh dan proses inflamasi yang dapat ditimbulkan oleh hilangnya integritas sel dan homeostasis pada LSD; memang, penyimpanan makromolekul oleh makrofag dalam LSD memicu peradangan yang berkontribusi aktif untuk perkembangan penyakit.

Ringkasan

- Sel adalah unit terkecil yang memiliki struktur dan fungsi tertentu yang dapat melaksanakan kehidupan.
- Sel adalah suatu unit zat hidup yang pasti, terdiri dari massa kecil protoplasma, sitoplasma, dan mengandung nukleus yang dikelilingi oleh membran plasma.
- Berdasarkan jumlah sel penyusunnya, organisme dibedakan menjadi organisme **uniseluler** yaitu organisme yang terdiri dari satu sel dan organisme **multiseluler** yaitu organisme yang tubuhnya terdiri dari banyak sel.
- Berdasarkan ada tidaknya membran atau selaput yang mengelilingi inti sel maka organisme dapat dibedakan menjadi prokarioti, yaitu organisme yang inti selnya tidak mempunyai membran inti sel atau nukleoplasma sehingga inti sel disebut **nukleoid**, dan eukarioti, yaitu organisme yang inti selnya memiliki nukleoplasma sehingga disebut **nukleus**.
- Fungsi membran sel antara lain: melindungi isi sel dan mempertahankan isi sel, mengatur keluar masuknya molekul-molekul, dan sebagai reseptor (penerima) rangsangan dari luar.
- Sitoplasma berfungsi sebagai tempat penyimpanan bahan-bahan kimia yang penting bagi metabolisme sel, seperti enzim-enzim, ion-ion, gula, lemak dan protein.
- Setiap organel melaksanakan fungsi tertentu. Inti sel berfungsi untuk mengekspresikan gen-gen dalam DNA yang akan membentuk protein yang dibutuhkan oleh organel yang lain.
- Mitokondria yang menghasilkan energi untuk menjalankan proses metabolisme sel.
- Aparatus Golgi terlibat dalam proses pencernaan dan detoksifikasi.
- Lisosom mengandung enzim yang dapat memecah makromolekul atau menghancurkan mikroorganisme yang dapat mengganggu kehidupan sel.
- Fungsi dasar dari retikulum endoplasma kasar adalah memfasilitasi tempat untuk

menyalurkan hasil sintesis protein, pembentukan enzim lisosom dan cadangan membran sel.

- Retikulum endoplasma halus berfungsi dalam beberapa proses metabolisme yaitu sintesis lipid, metabolisme karbohidrat dan konsentrasi kalsium, detoksifikasi obat-obatan serta tempat melekatnya reseptor pada protein membran sel.
- Badan mikro sering juga disebut peroksisom yaitu organel yang bentuk fisiknya mirip lisosom, mengandung enzim oksidase yang berperan mengoksidasi bahan-bahan yang berbahaya bagi kesehatan seperti alkohol.
- Mitokondria adalah "pembangkit listrik" yang menghasilkan energi dalam bentuk ATP yang diperlukan untuk banyak fungsi seluler.
- Efek fisiologis dari hormon tiroid pada hipertiroidisme dapat disebabkan oleh pembengkakan mitokondria, yang memisahkan oksidasi dan fosforilasi.
- Sitoskeleton adalah komponen sel yang menentukan bentuk sel, berperan dalam transport dalam sel seperti pergerakan kromosom saat mitosis, transport vesikel neurotransmitter, terlibat dalam pergerakan keseluruhan sel.
- Fungsi lisosom adalah memfagositosis makromolekul atau mikroorganisme yang masuk ke dalam sel.

Latihan Soal

1. Organisme yang termasuk prokariota mempunyai ciri-ciri sebagai berikut, kecuali:
 - A. Sitoplasma dan materi genetik bercampur
 - B. Bahan genetik (DNA) terdapat dalam sitoplasma
 - C. DNA berbentuk sirkuler
 - D. Hanya dijumpai organel ribosom
 - E. Memiliki inti sel yang disebut nukleus
2. Ciri-ciri sel eukariotik yang tidak benar adalah:
 - A. Sitoplasma dan nukleoplasma terpisah
 - B. Bahan gen terdapat di dalam inti sel

- C. DNA berbentuk pilinan ganda (double helix)
 - D. Memiliki inti sel yang disebut nukleoid
 - E. Organel-organel di dalam sel telah lengkap
3. Fungsi membran plasma adalah:
- A. Sebagai pembatas sel dengan lingkungan luar
 - B. Mengatur lalu lintas senyawa-senyawa/ion-ion yang masuk dan keluar sel
 - C. Sebagai reseptor molekul-molekul khusus
 - D. Tempat berlangsungnya berbagai reaksi kimia
 - E. Semua jawaban benar
4. Ahli yang mengemukakan bahan struktur membran plasma adalah model mosaik cair:
- A. Singer dan Nicholson
 - B. Scheliden dan Schwann
 - C. Lamark
 - D. Trevanus
 - E. Danielson
5. Molekul protein pada membran plasma ada yang menempel pada permukaan luar lipid disebut:
- A. Protein transmembran
 - B. Protein integral
 - C. Protein perifer
 - D. Protein lipid
 - E. Protein sinyal
6. Molekul protein pada membran plasma yang terbenam dalam lapisan lipid disebut:
- A. Protein transmembran
 - B. Protein integral
 - C. Protein perifer
 - D. Protein lipid
 - E. Protein sinyal
7. Protein penyusun membran plasma ada yang terentang mulai dari permukaan dalam sampai ke permukaan luar disebut:
- A. Protein transmembran
 - B. Protein integral
 - C. Protein perifer
 - D. Protein lipid
 - E. Protein sinyal
8. Cairan yang terdapat di dalam inti sel yang berfungsi sebagai membran inti disebut:
- A. Sitoplasma
 - B. Protoplasma
 - C. Nukleoplasma
 - D. Sitosol
 - E. Vakuola
9. Organel yang berfungsi sebagai mesin seluler untuk sintesis protein disebut:
- A. Mitokondria
 - B. Lisosom
 - C. Retikulum endoplasma
 - D. Ribosom
 - E. Nukleus
10. Organel yang berfungsi sebagai penghasil energi (ATP) dalam proses respirasi disebut:
- A. Mitokondria
 - B. Lisosom
 - C. Retikulum endoplasma
 - D. Ribosom
 - E. Nukleus

Referensi

- Aflaki E, et al. A new glucocerebrosidase chaperone reduces alpha- synuclein and glycolipid levels in iPSC- derived dopaminergic neurons from patients with Gaucher disease and parkinsonism. *J Neurosci*. 2016; 36: 7441-7452.
- Aflaki E, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell*, 2016; 15: 77-88.
- Aflaki E, Westbroek W, Sidransky E. The complicated relationship between Gaucher disease and parkinsonism: insights from a rare disease. *Neuron*, 2017; 93: 737-746.
- Aflaki E, et al. Efferocytosis is impaired in Gauchermacrophages. *Haematologica*, 2017; 102: 656-665.
- Aker M, Zimran A, Abrahamov A, Horowitz M, Matzner Y. Abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher disease. *Br J Haematol*. 1993; 83: 187-191.
- Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox T.M. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med*. 1997; 90: 19-25.
- Annunziata I, Sano R, d'Azzo A. Mitochondria-associated ER membranes (MAMs) and lysosomal storage diseases. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 328.
- Annunziata I, et al. Lysosomal NEU1 deficiency affects amyloid precursor protein levels and amyloid- beta secretion via deregulated

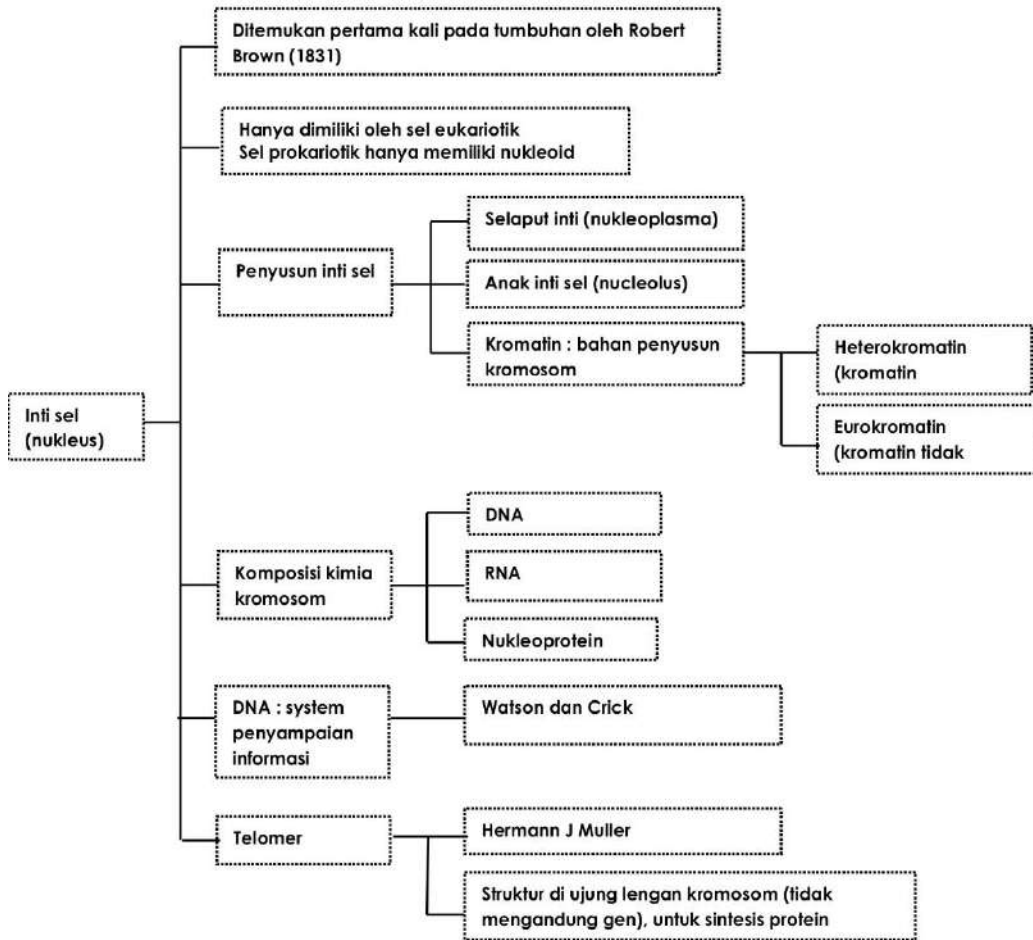
- lysosomal exocytosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 2734.
- Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1793: 684-696.
- Beaufay H, Berther J. In: *Methods of Separation of Subcellular Structural Components*. London: Cambridge University Press; 1963.
- Belletato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 347-362.
- Beutler E. Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1354-1360.
- Borger DK, Aflaki E, Sidransky E. Applications of iPSC-derived models of Gaucher disease. *Ann Transl Med.* 2015; 3, 295.
- Borger DK, Sidransky E, Aflaki E. New macrophage models of Gaucher disease offer new tools for drug development. *Macrophage (Houst)*, 2015; 2: e712.
- Bosch ME, Kielian T. Neuroinflammatory paradigms in lysosomal storage diseases. *Front Neurosci.* 2015; 9: 417.
- Brachet J, Mirsky AE, Eds. *The Cell*. New York: Academic Press; 1961.
- Chambers R. *The Physical Structure of Protoplasm*. In: *General Cytology*. Chicago: University of Chicago Press; 1924.
- Chapel A, et al. An extended proteome map of the lysosomal membrane reveals novel potential transporters. *Mol. Cell Proteom.* 2013; 12: 1572-1588.
- Christensen AK, Fawcett DW. The normal fine structure of Opossum testicular interstitial cells. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961; 9(3): 653-70.
- Claude A. Interrelation of cytoplasmic membranes in mammalian liver cells: endoplasmic reticulum and Golgi complex. *J Cell Biol.* 1968; 39: 25a-26a.
- Conney AH, Schneidman K, Jacobson M, Kuntzman R. Drug-induced changes in steroid metabolism. *Ann NY Acad Sci.* 1965; 12(123): 98-109.
- Conney AH, Gilman AG. Puromycin inhibition of enzyme induction by 3-methylcholanthrene and phenobarbital. *J Biol Chem.* 1963; 238: 3682-3685.
- Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inher Metab Dis.* 2001; 24: 106-121.
- Cullen V, et al. Acid beta- glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha- synuclein processing. *Ann Neurol.* 2011; 69: 940-953.
- Dawid IB, Wolstenhole DR. *J Molec Biol.* 1967; 28: 233.
- De Filippis L, Zalfa C, Ferrari D. Neural stem cells and human induced pluripotent stem cells to model rare CNS diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017.
- Deganuto M, et al. Altered intracellular redox status in Gaucher disease fibroblasts and impairment of adaptive response against oxidative stress. *J Cell Physiol.* 2007; 212: 223-235.
- Di Fruscio G, et al. Lysoplex: an efficient toolkit to detect DNA sequence variations in the autophagylysosomal pathway. *Autophagy*, 2015; 11: 928-938.
- Enquist IB. et al. Murine models of acute neuropathic Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 17483-17488.
- Essner E. *J Cell Biol.* 1968; 39: 42a.
- Farfel- Becker T, Vitner EB, Futerman AH. Animal models for Gaucher disease research. *Dis Model Mech.* 2011; 4: 746-752.
- Fischer A. *Biology of Tissue Cells*. London: Cambridge University Press; 1946.
- Frederic J, Chevremont M. *Arch Biol.* 1953; 63: 109.
- Frederic J. *Arch Biol.* 1958; 69: 167.
- Freeman KB, Haldar D, Work TS. *Biochem J.* 1967; 105: 947.
- Gaillard PJ. Growth and differentiation of explanted tissues. *Internat Rev Cytol.* 1953; 2: 331.
- Goodwin TW, Lindberg O. Biological structure and function. *Proc First IUB/IUBS Internat Symp.* 1961; 2.
- Grabowski GA. Overview of inflammation in neurometabolic diseases. *Semin Pediatr Neurol.* 2017; 24: 207-213.
- Harvey EB. *McClung's Handbook of Microscopical Technique*. 3rd Ed. New York: Paul B Hoeber; 1950.
- Hashimoto H. Mitochondrial dividing ring in alga *Nannochloropsis oculata* (Eustigmatophyceae, Heterokonta). *Cytologia*, 2004; 69: 323-326.
- Hogeboom GH, Schneider W, Palade G. *Biol Chem.* 1948; 172: 619.
- Imoto Y, Fujiwara T, Yohida Y, Kuroiwa H, Maruyama S, Kuroiwa T. Division and segregation of cell nucleus, mitochondrion and microbody mediated by centrosomes (mitotic spindle pole bodies) in the primitive red alga *Cyanidioschyzon merolae*. *Protoplasma*, 2010; 241: 63-74.
- Jeyakumar M, et al. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain*, 2003; 126: 974-987.
- Jeyakumar M, et al. NSAIDs increase survival in the Sandhoff disease mouse: synergy with N-butyldeoxynojirimycin. *Ann Neurol.* 2004; 56: 642-649.
- Jones AL, Fawcett DW. Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital (with a review on the functions of this organelle in liver). *J Histochem Cytochem.* 1966; 14: 215-231.
- Kilpatrick BS, et al. An endosomal NAADP-sensitive two-pore Ca²⁺ channel regulates ER-endosome membrane contact sites to control growth factor signaling. *Cell Rep.* 2017; 18: 1636-1645.
- Koch J, Stokstad ELR. *European J Biochem.* 1967; 3:1.
- Kroon AM, Borst P, Van Bruggen EF, Ruttenberg GJCM. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1966; 56: 1836.
- Kuroiwa T. Mitochondrial nuclei. *Int Rev Cytol.* 1982; 75: 1-59.
- Kuroiwa T, Ohta T, Kuroiwa H, Kawano S. Molecular and cellular mechanisms of mitochondria nuclear division and mitochondrion kinesin. *Microsc Res Tech.* 1994; 27: 220-232.

- Kuroiwa T, Nishida K, Yoshida Y, Fujiwara T, Mori T, Kuroiwa H, Misumi O. Structure, function and evolution of mitochondrial dividing apparatus. *Biochim Biophys Acta Mol Cell*, 2006; 1763: 510-521.
- Kuroiwa T, Misumi O, Nishida K, Yagisawa F, Yoshida Y, Fujiwara T, Yoshida Y, Hirooka S, Kuroiwa H. Structure, function, and origin of vesicle, mitochondrial and plastid division machineries with emphasis on dynamin rings and electron-dense rings. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2008; 271: 97-141.
- Kuroiwa T, Nishida K, Yoshida Y, Fujiwara T, Mori T, Kuroiwa H, Misumi O. Structure, function and evolution of mitochondrial dividing apparatus. *Biochim Biophys Acta Mol Cell*, 2006; 1763: 510-521.
- Kuroiwa T, Misumi O, Nishida K, Yagisawa F, Yoshida Y, Fujiwara T, Yoshida Y, Hirooka S, Kuroiwa H. Structure, function, and origin of vesicle, mitochondrial and plastid division machineries with emphasis on dynamin rings and electron-dense rings. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2008; 271: 97-141.
- Lehninger AL. *Physiol Rev*. 1962; 42(3): 467.
- Leloir LF, Cardini CE. Biosynthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose. *J Am Chem Soc*. 1957; 79(23): 6340-6341.
- Lima de Faria A. *Handbook of Molecular Cytology*. Amsterdam: North Holland Pub. Co. 1969.
- Lojewski X, et al. Human iPSC models of neuronal ceroid lipofuscinosis capture distinct effects of TPP1 and CLN3 mutations on the endocytic pathway. *Hum Mol Genet*. 2014; 23: 2005-2022.
- Loud AV. *J Cell Biol*. 1968; 37:27.
- Luck DJ. Glycogen synthesis from uridine diphosphate glucose. The distribution of the enzyme in liver cell fractions. *J Biggys Biochem Cytol*. 1961; 10: 195-209.
- Machado E, et al. Regulated lysosomal exocytosis mediates cancer progression. *Sci Adv*. 2015; 1: e1500603.
- Mazzulli JR, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha- synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, 2011; 146: 37-52.
- Medina DL, Ballabio A. Lysosomal calcium regulates autophagy. *Autophagy*, 2015; 11: 970-971.
- Meyer RR, Simpson MV. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1968; 61: 130.
- Mistry PK, et al. Gaucher disease: progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab*. 2017; 120: 8-21.
- Miyagishima S, Itoh R, Toda K, Kuroiwa H, Kuroiwa T. Real-time analyses of chloroplast and mitochondrial division and differences in the behavior of their dividing rings during contraction. *Planta*, 1999; 207: 343-353.
- Nass MMK, Nass S. *J Cell Biol*. 1963; 19: 593.
- Nishida K, Yagisawa F, Kuroiwa H, Nagata T, Kuroiwa T. Cell cycle-regulated, microtubule-independent organelle division in *Cyanidioschyzon merolae*. *Mol Biol Cell* , 2005; 16: 2493-2502.
- Nishida K, Misumi O, Yagisawa F, Kuroiwa H, Nagata T, Kuroiwa T. Triple immunofluorescent labeling of ftsz, Dynamin and EF-Tu revealed a loose association between the inner and outer membrane mitochondrial division machinery in the red alga *Cyanidioschyzon merolae*. *J Hist Cytol*. 2004; 52: 1-7.
- Nishida K, Takahara M, Miyagishima S, Kuroiwa H, Matsuzaki M, Kuroiwa T. Dynamic recruitment of Dynamin for final mitochondrial severance in a red alga. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 2146-2151.
- Nishida K, Yagisawa F, Kuroiwa H, Yoshida Y, Kuroiwa T. WD40 protein Mda 1 is purified with Dnm1 and forms a dividing ring for mitochondria before Dnm1 in *Cyanidioschyzon merolae*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 4736-4741.
- Palmieri M, et al. Characterization of the clear network reveals an integrated control of cellular clearance pathways. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 3852-3866.
- Pandey MK, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. *Nature*, 2017; 543: 108-112.
- Panicker LM, et al. Induced pluripotent stem cell model recapitulates pathologic hallmarks of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 18054-18059.
- Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med*. 2015; 66: 471-486.
- Parsons JA, Rustad R. *J Cell Biol*. 1968; 37: 683.
- Parsons P, Simpson M. *Science*, 1967; 155: 91.
- Platt FM, d'Azzo, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews*, 2018.
- Porter KR, Bruni C. An electron microscope study of the early effects of 3'-Me-DAB on rat liver cells. *Cancer Res*. 1959; 19: 997-1009.
- Porter KR, Machado RD. Studies on the endoplasmic reticulum. IV. Its form and distribution during mitosis in cells of onion root tip. *J Biophys Biochem Cytol*. 1960; 7: 167-80.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta- analysis. *Mov Disord*. 2014; 29: 1583-1590.
- Rigante D, Cipolla C, Basile U, Gulli F, Savastano MC. Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders. *Immunol. Lett*. 2017; 188: 79-85.
- Robak LA, et al. Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Brain*, 2017; 140: 3191-3203.
- Rodhin J. Thesis. Stockholm: Karolinska Institutet; 1954.
- Rosen SI. The ultrastructural localization of the G-6-P hydrolyzing enzyme activity in Kupffer cells. *Experientia*, 1970; 26(8): 839-840.
- Rouiller C, Bernhard W. *Biphys Biochem Cytol*. 1956; 2: 355.

- Runnstrom L. The Cytoplasm, its structure and role in metabolism, growth and differentiation. In: *Modern Trends in Physiology and Biochemistry*. Barron ESD Ed. New York: Academic Press; 1952.
- Saftig P. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Mehta A, Beck M, Sunder- Plassmann G. Eds. 2006; 21-31.
- Sakai A, Takano H, and Kuroiwa T. Organelle nuclei in higher plants: structure, composition, function, and evolution. *Int Rev Cytol*. 2004; 238: 59-117.
- Schroder B, et al. Integral and associated lysosomal membrane proteins. *Traffic*, 2007; 8: 1676-1686.
- Settembre C, Fraldi A, Medina DL, Ballabio A. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14: 283-296.
- Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 986-998.
- Sidransky E, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361, 1651-1661.
- Sinclair JH, Stevens B. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1966; 56: 508.
- Sinclair JH, Stevens BJ, Gross N, Rabinowitz M. *Biochem Biophys Acta*, 1967; 145: 528.
- Sleat DE, et al. Mass spectrometry- based protein profiling to determine the cause of lysosomal storage diseases of unknown etiology. *Mol Cell Proteom*. 2009; 8: 1708-1718.
- Smith D, Wallom KL, Williams IM, Jeyakumar M, Platt FM. Beneficial effects of anti- inflammatory therapy in a mouse model of Niemann-Pick disease type C1. *Neurobiol Dis*. 2009; 36: 242-251.
- Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Vol. 3*. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Eds. New York: McGraw Hill; 2001; 3775-3809.
- Szklarczyk D, et al. String v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43: D447-D452.
- Tayebi N, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab*. 2001; 73: 313-321.
- Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol*. 2014; 165: 427-440.
- Todkar K, Ilamathi HS, Germain M. Mitochondria and lysosomes: discovering bonds. *Front Cell Dev Biol*. 2017; 5: 106.
- Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem*. 2010; 285: 20423-20427.
- Vitner EB, et al. RIPK3 as a potential therapeutic target for Gaucher's disease. *Nat Med*. 2014; 20: 204-208.
- Vitner EB, Futerman AH. In: *Sphingolipids in Disease*. Handbook of Experimental Pharmacology. vol 216. Gulbins E, Petrache I, Eds. Vienna: Springer, 2013; 405-419.
- Vitner EB, Farfel- Becker T, Eilam R, Biton I, Futerman AH. Contribution of brain inflammation to neuronal cell death in neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Brain*, 2012; 135: 1724-1735.
- Vitner EB, et al. Induction of the type I interferon response in neurological forms of Gaucher disease. *J Neuroinflamm*. 2016; 13: 104.
- Wada R, Tiffit CJ, Proia RL. Microglial activation precedes acute neurodegeneration in Sandhoff disease and is suppressed by bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 10954-10959.
- White PR. The Cell as Organism, Tissue Culture, Cellular Autonomy and Cellular Interrelations. In: *The Cell*. Vol 1. Brachet J, Mirsky AE Eds. New York: Academic Press; 1959.
- Wolstenholme DR, David IB. *Chromosoma*, 1967; 20: 445.
- Wong YC, Ysselstein D, Krainc D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis. *Nature*, 2018; 554: 382-386.
- Wong K, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2004; 82: 192-207.
- Yamaguchi A, et al. Possible role of autoantibodies in the pathophysiology of GM2 gangliosidosis. *J Clin Invest*. 2004; 113: 200-208.
- Yoshida Y, Kuroiwa H, Hirooka S, Yoshida Y, Fujiwara T, Misumi O, Kawano S, Kuroiwa K. Novel mitochondrial division protein ZED forms the inner complex structure of the mitochondrial division machinery with the ftsz ring as revealed by isolated mitochondrial division machineries. *Curr Biol*. 2009; 19: 1491-1497.
- Zanoteli E, et al. Muscle degeneration in neuraminidase 1-deficient mice results from infiltration of the muscle fibers by expanded connective tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1802: 659-672.
- Zunke F, et al. Reversible conformational conversion of alpha- synuclein into toxic assemblies by glucosylceramide. *Neuron*, 2018; 97: 92-107.

Bab 4

Nukleus dan Kromosom



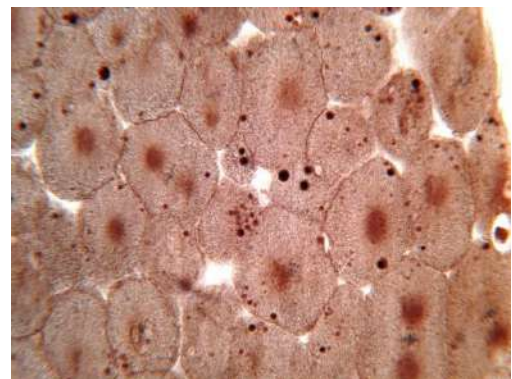
Sejak penemuan nukleus sebagai salah satu organel di dalam sel oleh Robert Brown pada tahun 1831, para ahli sitologi yang lain lebih tertarik untuk mengamati adanya perubahan luar biasa yang dialami oleh nukleus selama siklus hidup sel.

Secara umum, setiap sel pada dasarnya memiliki dua periode dalam siklus hidupnya yaitu **interfase** (tidak mengalami pembelahan) dan pembelahan yang menghasilkan dua sel anak). Siklus ini diulang pada setiap generasi sel, tetapi panjang siklus sangat bervariasi pada berbagai jenis sel. Beberapa jenis sel memiliki siklus hidup yang pendek dan mengalami pembelahan sel yang sering, sedangkan yang lain memiliki interfase yang mungkin sepanjang umur organisme tersebut seperti pada sel saraf. Selama siklus kehidupan ini, nukleus mengalami serangkaian perubahan yang kompleks tetapi sangat teratur dan tetap, di mana selaput inti dan nukleolus menghilang dan zat kromatin menjadi terkondensasi menjadi tubuh yang terwarnai gelap disebut **kromosom** (dari bahasa Yunani *chroma* yang berarti warna dan *soma* yang berarti tubuh). Jumlah kromosom adalah konstan atau tetap untuk satu spesies dan setiap pasangan kromosom secara umum berbeda secara morfologis dan fisiologis. Kromosom selalu ada dalam nukleus. Selama interfase, sel-sel tersebut tidak terlihat secara umum karena terdispersi atau terhidrasi dan komponen makromolekulnya terdistribusi secara acak di dalam area nukleus.

Penelitian tentang nukleus dan kromosom tentu saja yang paling menarik dalam sitologi karena peran fundamentalnya dalam pewarisan dan dalam pengendalian serta pengaturan sebagian besar aktivitas seluler. Molekul asam deoksiribonukleat (DNA) dalam kromosom mengandung sebagian besar informasi genetik, yang diwariskan dari satu sel atau individu ke sel atau individu yang lain.

Inti sel atau nukleus pertama kali ditemukan dalam sel tumbuh-tumbuhan oleh Robert Brown pada tahun 1831. Inti pada sel eukariotik disebut nukleus karena telah memiliki membran inti sel yang disebut **nukleoplasma**. Sedangkan pada sel prokariotik inti sel disebut **nukleoid** karena inti selnya belum memiliki membran inti. Biasanya inti sel terletak di tengah-tengah sel dan dikelilingi oleh sitoplasma.

Berdasarkan penampakan inti dalam sel, terjadi perubahan inti yang bergilir silih berganti yang berkaitan dengan persiapan pembelahan sel sehingga merupakan fenomena sel disebut **siklus sel**. Pada siklus sel terdapat 2 bentuk inti yang berbeda yaitu bentuk interfase dimana inti dalam keadaan tidak mitosis tetapi aktif dalam metabolisme dan bentuk mitosis yaitu sel dalam proses pembelahan yang juga melibatkan inti. Karena inti mengalami perubahan struktur pada siklus hidup sel, maka pembahasan inti tergantung pada tahap-tahap tertentu dalam siklus tersebut. Yang disebut inti biasanya inti dalam bentuk interfase sel.



Gambar 4-1 Fotomikroskopis berbagai macam bentuk inti pada fase interfase mitosis

4.1

Nukleus (Inti Sel)

Morfologi

Nukleus memiliki karakteristik umum yang ditemukan di semua sel hewan dan tumbuhan tingkat tinggi yang termasuk eukariotik, sedangkan nukleoid ditemukan pada bakteri yang termasuk golongan prokariotik.

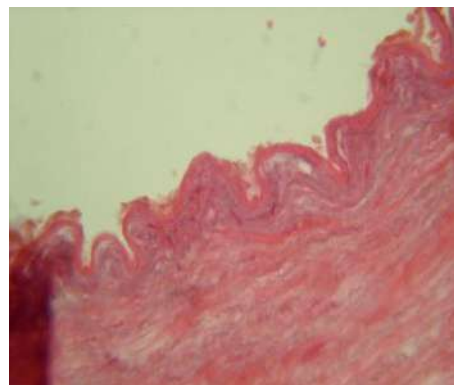
Bentuk nukleus kadang-kadang berhubungan dengan sel, tetapi mungkin tidak teratur sepenuhnya tergantung pada jenis spesiesnya. Pada sel isodiametrik nukleus berbentuk sferoid, kubus, atau polihedral, namun nukleus umumnya berbentuk sferoid. Pada sel silindris, prismatik atau fusiform cenderung menjadi elips. Pada sel-sel skuamosa bentuknya adalah diskoidal. Contoh nukleus tak beraturan ditemukan pada beberapa leukosit (nukleus berbentuk tapal kuda atau multilobat), Infusoria tertentu (nukleus moniliformis), sel-sel kelenjar dari banyak serangga (nukleus bercabang), spermatozoa (elips, inti piriform, dan inti *lancoolate* dan sebagainya, sesuai dengan spesiesnya). Ukuran nukleus bervariasi, tetapi secara umum berbanding lurus dengan sitoplasma.

Pada tahun 1905, Boveri telah mencatat bahwa, pada larva landak laut (*sea urchin*), ukuran nukleus sebanding dengan jumlah kromosom (ploidi) dan meningkat dari haploid menjadi diploid dan ke sel tetraploid. Pada hepatosit (sel hati) yang diamati di bawah mikroskop cahaya ternyata mudah untuk mengenali beberapa inti yang lebih besar yang berhubungan dengan sel tetraploid atau gurita. Ukuran nukleus adalah minimal ketika sebagian besar kromatin mengalami kondensasi, seperti pada limfosit kecil atau dalam timosit, dan dalam hal ini berhubungan erat dengan kandungan DNA. Dalam ovosit, nukleus yang sering disebut vesikula germinalis, dapat mencapai volume yang besar.

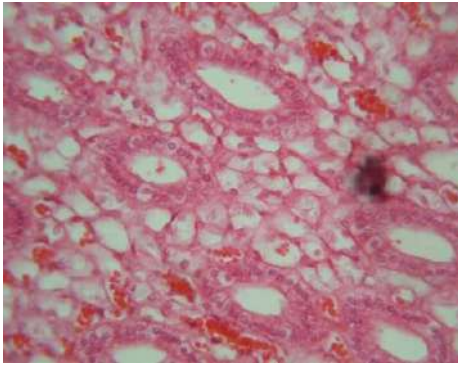
Pada kasus ini dan kasus yang lainnya, ukuran inti yang besar berhubungan dengan kandungan protein, khususnya jumlah protein asam. Secara umum dapat dikatakan bahwa setiap nukleus somatik memiliki ukuran spesifik yang tergantung pada kandungan DNA dan protein dan berkaitan dengan aktivitas fungsionalnya selama interfase.

Hampir semua sel adalah mononukleat (berinti satu), tetapi sel binukleat yaitu sel dengan dua inti seperti pada beberapa sel hati dan sel tulang rawan, serta sel polinukleat (sel dengan banyak inti, lebih dari dua inti) juga ada. Nukleus dari sel-sel polinukleat mungkin banyak yaitu hingga 100 dalam polikariosit sumsum tulang / osteoklas). Pada *syncytia*, yang merupakan massa protoplasma besar yang tidak dibagi lagi menjadi wilayah seluler, nukleusnya mungkin sangat banyak. Seperti halnya dengan serat otot lurik dan ganggang siphonal tertentu, kemungkinan mengandung beberapa ratus inti.

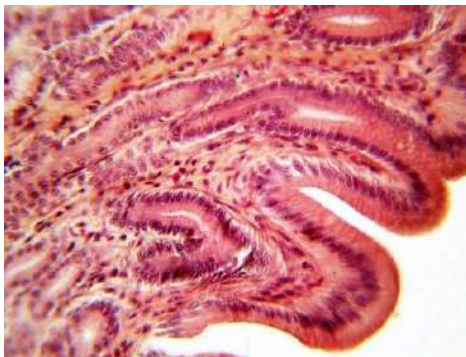
Posisi nukleus bervariasi, tetapi umumnya karakteristik untuk setiap jenis sel. Nukleus sel embrionik hampir selalu menempati pusat sel, tetapi biasanya menjadi bergeser ketika terjadi diferensiasi dan sebagai bagian spesifik atau zat cadangan yang terbentuk di sitoplasma. Pada sel kelenjar, nukleus terletak di basal sitoplasma atau di bagian dasar.



Gambar 4-2 Fotomikroskopis inti sel berbentuk pipih yang menyusun lapisan terdalam dari arteri sedang (pewarnaan HE, pembesaran 400x)



Gambar 4-3 Fotomikroskopis inti sel berbentuk bulat yang menyusun tubulus uriniferus pada ginjal (pewarnaan HE, pembesaran 400x)



Gambar 4-4 Fotomikroskopis inti sel berbentuk oval yang menyusun lapisan mukosa pada gaster (pewarnaan HE, pembesaran 400x)

Selubung Inti

Dengan menggunakan mikroskop cahaya tampak inti dibatasi oleh garis tipis membran. Garis tipis yang membatasi inti tidak dapat diamati strukturnya secara jelas. Dengan menggunakan mikroskop elektron barulah jelas strukturnya. Selubung inti (**membrana nuklearis**) disebut **nukleoplasma** ternyata tampak dipenuhi butir-butir kromatin yang menempel pada permukaannya. Adanya butir-butir kromatin memberikan gambaran garis tipis membran.

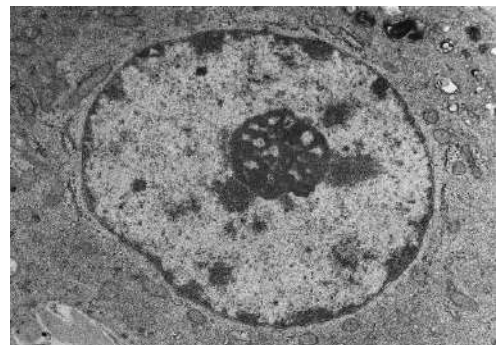
Pada pengamatan dengan mikroskop elektron selubung inti tampak terdiri atas dua lapisan membran yang masing-masing mempunyai struktur seperti membran plasma. Membran plasma bagian luar dan bagian dalam dipisahkan oleh suatu celah yang

berukuran antara 20 - 30 nm, disebut **spatium perinuclearis**. Lapisan dalam membran plasma dan lapisan luar memiliki kepadatan yang tidak sama besar, dimana lapisan luar kurang padat dan ditempeli oleh ribosom dengan diameter ± 15 nm.

Pada fase awal pembelahan sel mitosis, lapisan luar nukleoplasma berhubungan dengan sistem membran yang membentuk organel bermembran. Lapisan yang menyelubungi organel sel tertentu disusun oleh lipid. Spatium perinuclearis disusun oleh bahan yang bersifat amorf. Lapisan dalam nukleoplasma lebih rata daripada lapisan luarnya karena banyaknya butir kromatin yang menempel di lapisan tersebut. Lapisan luar nukleoplasma berfungsi untuk mempertahankan bentuk inti dan pori inti sedangkan lapisan dalam berfungsi memegang bagian-bagian kromosom saat interfase.

Anak Inti (Nukleolus)

Dengan menggunakan mikroskop cahaya anak inti yang berada dalam inti terlihat seperti bangunan yang ukurannya lebih besar daripada ukuran butir kromatin (gumpalan kromatin), namun seringkali tidak terlihat jelas. Hanya dengan menggunakan mikroskop elektronlah struktur anak inti dapat terlihat dengan jelas, seperti anak inti menempel pada nukleoplasma.



Gambar 4-5 Inti pada pengamatan dengan mikroskop elektron (TEM). Bandingkan struktur nukleus dan nukleolus (Sumber: <https://photos.com/featured/transmission->

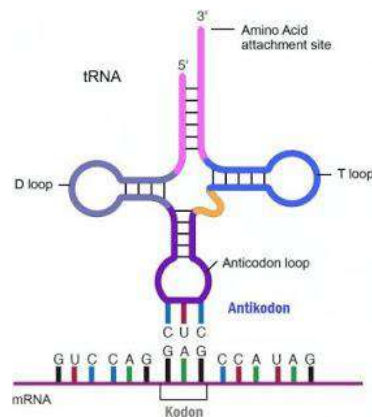
electron-micrograph-of-a-nucleus-with-a-moderate-amount-of-heterochromatin-and-a-nucleolus-showing-a-distinct-nucleolonema-don-w-fawcett.html)

Pada pengamatan dengan mikroskop elektron terlihat anak inti memiliki gambaran spons karena adanya bagian yang gelap dan terang. Bagian yang gelap terdiri dari tiga komponen yang strukturnya berbeda, sedangkan bagian yang terang merupakan bahan-bahan inti yang penyusunnya tidak banyak. Anak inti memiliki komponen seperti area granuler (*pars granulosa*), area fibriler (*pars fibrosa*) dan area amorf (*pars amorfa*).

Area granuler terdiri dari butir-butir yang terbesar dengan ukuran sebesar 15 - 20 nm, merupakan struktur yang lebih kecil daripada butir kromosom. Area granuler terdapat di bagian perifer anak inti. Area fibriler disusun oleh benang-benang dengan diameter 5 - 10 nm, dan terletak di tengah-tengah anak inti. Karena area granuler dan area fibriler dicerna oleh enzim ribonuklease maka kedua area tersebut mengandung ribosom. Area amorf merupakan area yang mengandung matriks anak inti berupa protein yang digunakan untuk mengikat 2 komponen. Disekitar anak inti terdapat kromatin yang berbentuk benang halus setebal 10 nm. Adanya kromatin yang mengelilingi anak inti menyebabkan warna basofil pada pengamatan dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran tinggi (1000x).

Seringkali anak inti disebut pula mesin pembuat ribosom. Ahli biologi sel menyatakan bahwa ribosom terdiri atas rRNA (**ribosomal RNA**) dan protein. rRNA berasal dari transkripsi DNA yaitu potongan DNA yang ditranskripsi menjadi rRNA. Berlangsungnya transkripsi gen (DNA) menjadi rRNA yang berjalan terus-menerus menjamin terbentuknya rRNA. Untuk keperluan tersebut maka pada anak inti memiliki sejumlah potongan DNA untuk ditranskripsi menjadi rRNA secara

berulang-ulang dan berjalan dengan sangat cepat dengan bantuan enzim RNA polimerase I. Potongan DNA yang terbentuk disebut *nucleolar organizer*. rRNA diperlukan untuk melengkapi komponen ribosom yang ada dalam sitoplasma. rRNA yang baru terbentuk dari transkripsi segera dikemas bersama protein ribosom membentuk ribosom. Kandungan RNA dalam anak inti tidak selalu tetap yaitu berkisar antara 5% - 20%. Protein adalah bahan yang disintesis di ribosom. Protein kemudian ditransportasi ke dalam inti untuk dikemas bersama rRNA hasil transkripsi *nucleolar organizer*. rRNA dibedakan menjadi beberapa jenis yaitu 18S rRNA merupakan rRNA subunit kecil, 40S rRNA, 58S rRNA), 5S rRNA, 28S rRNA, dan 60S rRNA.



Gambar 4-6 Bentuk tRNA sebagai daun semanggi

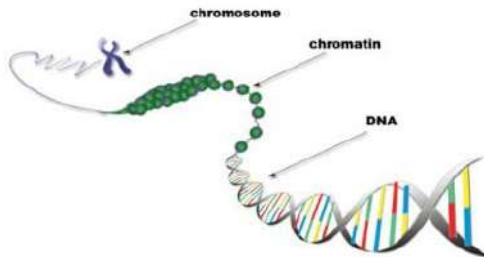
(Sumber: <https://www.edubio.info/2019/09/sintesis-protein-transkripsi-dan.html>)

Apabila dikaitkan dengan struktur kromosom pada saat mitosis maka *nucleolar organizer* terdapat pada bagian kromosom yang mengecil disebut **kontraksi sekunder** yang terletak di dekat satelit. Dengan demikian jumlah *nucleolar organizer* menentukan jumlah anak inti dalam inti sel. Bahkan kadang-kadang terlihat beberapa anak inti berdekatan sehingga nampak menyatu. Kandungan protein pada anak inti sangat tinggi, yaitu sebagai fosfoprotein dan tidak ditemukan adanya histon.

Kromatin

Kromatin dapat dilihat di dalam inti sel. Dengan pewarnaan rutin HE, kromatin terlihat berwarna biru oleh karena adanya molekul DNA yang menyusun kromatin menyerap zat warna tersebut. Untuk setiap jenis sel tampak adanya perbedaan ukuran dan penyebaran kromatin. Hal ini dikaitkan dengan proses sintesis protein yang sedang berlangsung di dalam inti sel.

Terdapat perbedaan struktur kromatin pada saat inti berada pada fase interfase dan pada saat mitosis. Pada interfase, kromatin tampak sebagai butir yang tersebar di seluruh inti tanpa adanya gambaran benang kromosom. Sebaliknya pada fase mitosis tidak tampak gambaran kromatin namun diganti dengan benang kromosom.



Gambar 4-7 Bentuk kromosom, kromatin dan DNA (Sumber:

<https://www.sridianti.com/apakah-perbedaan-kromatin-kromosom.html>)

Selanjutnya dinyatakan bahwa butir kromatin yang nampak pada fase interfase tidak lain adalah lanjutan benang halus kromosom yang bergelung. Benang halus kromosom dengan diameter sekitar 20 - 30 nm tidak dapat diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya. Bahan yang menyusun kromosom dan kromatin adalah sama, perbedaannya adalah pada istilah, dimana kromosom diperuntukkan bagi kromatin yang membentuk gambaran sebagai lengan halus pada saat sel membelah.

Kromatin terdiri dari 147 pasangan basa DNA yang melilit inti protein yang disebut

sebagai histon. Histon terdiri dari dua unit, masing-masing H2A, H2B, H3, dan H4, yang menyusun oktamer. Pengaturan kromatin tidak sama di seluruh genom, dimana pengaturan kromatin mengarah pada pembentukan daerah yang lebih padat.

Pada saat interfase dibedakan dua macam kromatin yaitu:

- **Heterokromatin** (*condensed chromatin*) adalah kromatin yang terdapat dalam kemasan yang sangat padat, sehingga bentuknya terlihat sangat padat. Pembentukan heterokromatin melibatkan modifikasi histon, pengambilan dan penyebaran yang kompleks, yang menyebabkan perubahan pada struktur kromatin. Perubahan ini mempengaruhi berbagai proses DNA, termasuk transkripsi gen. Heterokromatin menghambat ekspresi gen di dalamnya, karena strukturnya yang represif. Heterokromatin dapat dilipat ke dalam struktur orde yang lebih tinggi, dan pembentukannya menginduksi peningkatan supercoiling negatif DNA. Heterokromatin sangat stabil dalam struktur tetapi juga dinamis dan dapat berubah seiring dengan terjadinya siklus sel. Dalam heterokromatin, ada unsur-unsur DNA yang disebut penghalang yang menyebabkan pembentukan kromatin menjadi aktif dan pengecualian bagi nukleosom yang memungkinkan heterokromatin untuk menyebar. Ada banyak modifikasi kromatin yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi fungsi heterokromatin. Dalam ragi, histon inti heterokromatin mengalami hipoasetilasi. Ini membuat residu lisin lebih bermuatan positif, yang meningkatkan interaksi antara histon dan DNA, membuat struktur nukleosom lebih tertutup. Histon H4-K16 kurang memiliki asetilasi dalam heterokromatin, yang menyebabkan pelipatan kromatin menjadi pembentukan

struktur yang tinggi. Lebih lanjut digunakannya struktur kromatin yang tertutup. Heterokromatin juga dihipometilasi pada H3-K4 dan K79, yang menunjukkan bahwa heterokromatin kurang aktif pada saat transkripsi. Silencing complexes (SIR) terdiri dari protein Sir2, Sir3, dan Sir4 yang saling berhubungan satu sama lain untuk membentuk kompleks. Kompleks SIR berperan dalam pembentukan heterokromatin. Sir2 adalah deasetilase protein yang tergantung pada NAD yang berinteraksi dengan Sir4 dan deasetilase lisin dalam histon. Sir3 juga bertindak pada berbagai titik dalam kromatin untuk menginduksi pembungkaman kromatin. Sir4 menginduksi pembentukan kompleks SIR yang mengarah pada pembungkaman lebih lanjut kromatin. DNA dalam heterokromatin kurang dapat digunakan dibandingkan eukromatin karena adanya modifikasi kromatin.

- **Eukromatin** (*extended chromatin*) Eukromatin terdiri dari kromatin yang terbungkus longgar, sehingga DNA lebih mudah digunakan. Modifikasi pada ekor histon memungkinkan kromatin menjadi lebih terbuka. Eukromatin adalah bagian dari kromatin yang terlibat dalam transkripsi aktif DNA menjadi mRNA. Karena eukromatin lebih terbuka maka lebih memungkinkan pengambilan kompleks RNA polimerase dan protein pengatur gen, sehingga transkripsi dapat dimulai. Terdapat hubungan yang langsung antara seberapa aktif sel yang produktif dan jumlah eukromatin dalam nukleusnya.

Berdasarkan letaknya, kromatin dapat dibedakan menjadi tiga yaitu: **kromatin perifer** yaitu kromatin yang berdekatan dengan permukaan nukleoplasma sehingga tampak biru dengan pewarnaan HE, **butir-butir kromatin** yaitu kromatin yang membentuk

kelompok-kelompok dan **kromatin terkait nukleolus** yaitu kromatin yang terdapat di sekeliling anak inti.

4.2 Pembelahan Sel (Mitosis dan Meiosis)

Sehubungan dengan inti sel, adalah penting untuk mempelajari tentang pembelahan yang terjadi di dalam sel, yaitu mitosis dan meiosis.

Semua organisme yang bereproduksi secara seksual berkembang dari satu sel tunggal yang disebut zigot. Zigot dihasilkan oleh penyatuan dua sel atau **fertilisasi** sel spermatozoa dari jantan dan sel telur dari betina. Zigot yang dihasilkan oleh pembuahan berkembang menjadi individu baru dari spesies yang sama dengan induknya.

Setiap sel individu dengan pengecualian gamet, mengandung jumlah kromosom yang sama. Pada sel somatik tanaman atau hewan, kromosom dipasangkan, satu anggota dari masing-masing pasangan awalnya berasal dari satu induk, anggota lain dari induk lainnya. Anggota pasangan kromosom disebut **homolog**, dan biasanya kita berbicara tentang pasangan kromosom homolog ketika merujuk pada jumlah kromosom suatu spesies. Manusia memiliki 46 kromosom atau 23 pasang, bawang memiliki 8 pasang, katak 11 pasang, nyamuk 3 pasang dan sebagainya. Kromosom homolog masing-masing pasangan adalah sama. Jumlah kromosom berasal dari setiap sel yang berjumlah diploid yang dipertahankan selama pembelahan inti berturut-turut yang terlibat dalam pertumbuhan dan perkembangan organisme multiseluler.

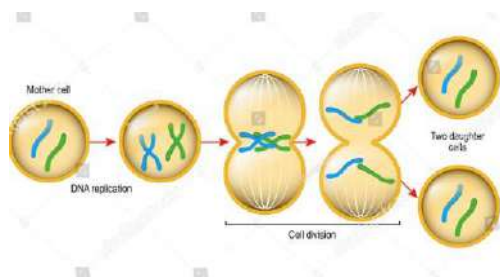
Mitosis

Sementara pemahaman kita tentang pengaturan siklus sel sebagian besar didasarkan pada studi genetik dalam ragi,

pengetahuan kita tentang fase M didasarkan pada lebih dari satu abad penelitian mikroskopis dan biokimia pada hewan dan tumbuhan. Nama mitosis berasal dari kata Yunani *mitos*, yang berarti utas. Nama itu diciptakan pada tahun 1882 oleh ahli biologi Jerman yang bernama **Walther Flemming** untuk menggambarkan benang seperti kromosom yang secara misterius muncul di dalam sel-sel hewan tepat sebelum sel tersebut terbagi atau membelah menjadi dua.

Mitosis adalah proses pembelahan inti di mana molekul DNA yang direplikasi dari setiap kromosom dengan sepenuhnya dipisahkan menjadi dua inti. Mitosis biasanya disertai oleh **sitokinesis**, yaitu suatu proses di mana sel yang membelah akan terbagi menjadi dua, membagi sitoplasma menjadi dua kemasakan atau bentuk seluler. Dua sel anakan yang dihasilkan dari mitosis dan sitokinesis memiliki kandungan genetik yang identik satu sama lain dan dengan sel induk dari mana sel anakan tersebut berasal.

Pada saat pembelahan sel, nukleus menjadi teratur sepenuhnya. Mitosis terjadi dalam serangkaian tahap berurutan yang dikenal sebagai profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase. Pada sel somatik, nukleus membelah dengan mitosis sedemikian rupa sehingga masing-masing dari dua sel anak menerima jumlah dan jenis kromosom yang persis sama dengan yang dimiliki sel induk.



Gambar 4-8 Pembelahan sel mitosis (Sumber: <https://www.gurupendidikan.co.id/mitosis/>)

Setiap kromosom mengalami penggandaan beberapa waktu selama interfase sebelum proses mitosis dimulai. Pada tahap ini dan pada kromosom di profase awal muncul sebagai benang panjang dan ramping. Pada akhirnya, kromosom di profase menjadi batang pendek dan padat dengan proses pengemasan spiral. Benang spindel muncul di antara dua sentriol dan kromosom yang berbaris melintasi bidang ekuator di lempeng metafase. Pada anafase setiap kromosom akan berpisah, membentuk dua kromosom anakan yang menuju ke kutub yang berlawanan dari sel. Akhirnya, pada telofase, kromosom anakan di setiap kutub menyelesaikan dirinya menjadi retikulum dan terbentuk dua inti anak.

Pada mitosis, jumlah kromosom yang sebenarnya dipertahankan selama pembelahan inti berturut-turut. Karena sel-sel somatik berasal dari zigot oleh mitosis, maka semuanya mengandung set ganda normal, atau nomor diploid ($2n$), dari kromosom.

Meiosis

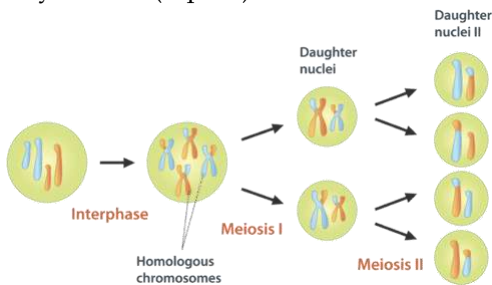
Jika gamet yaitu sel ovum dan spermatozoa bersifat diploid, maka zigot yang dihasilkan akan memiliki dua kali jumlah kromosom diploid. Untuk menghindari hal ini, setiap gamet mengalami jenis pembelahan sel khusus yang disebut **meiosis**, yang mengurangi set kromosom diploid normal menjadi satu set (haploid) tunggal (n). Jadi ketika ovum dan spermatozoa bersatu dalam pembuahan, zigot yang dihasilkan bersifat diploid. **Proses meiosis** adalah karakteristik dari semua tanaman dan hewan yang bereproduksi secara seksual dan berlangsung dalam proses gametogenesis.

Meiosis adalah pengurangan jumlah kromosom melalui dua pembelahan inti, pembelahan meiosis pertama dan pembelahan meiosis kedua, yang hanya melibatkan satu pembelahan kromosom.

Kepentingan dari proses ini adalah sederhana. Kromosom-kromosom homolog, yang dibedakan berdasarkan karakteristik

morfologinya yang identik, berpasangan secara longitudinal, yang terletak dalam jarak yang dekat, membentuk **bivalen**. Setiap kromosom terdiri dari dua filamen spiral yang disebut **kromatid**. Bivalen dengan demikian mengandung empat kromatid dan juga disebut **tetrad**. Dalam tetrad, masing-masing kromatid dari homolog memiliki pasangan pasangannya tunggal. Bagian-bagian dari kromatid berpasangan ini dapat ditukar dari satu homolog ke homolog lainnya, sehingga memunculkan bentuk berbentuk silang, yang disebut **kiasmata**. **Kiasma** adalah manifestasi sitologis dari genetik yang mendasarinya (fenomena yang disebut *crossing over* atau pindah silang).

Pada metafase I bivalen mengatur dirinya sendiri pada benang spindel, dan pada anafase I kromosom homolog dan dua kromatidnya yang berhubungan bermigrasi ke kutub yang berseberangan. Jadi pada pembelahan meiosis pertama, pasangan-pasangan kromosom yang homolog dipisahkan. Setelah interfase yang singkat, kedua kromatid dari masing-masing homolog terpisah dalam pembelahan meiosis kedua, sehingga empat kromatid asli didistribusikan ke masing-masing dari empat gamet. Hasilnya adalah empat inti dengan hanya satu set (haploid) kromosom.



Gambar 4-9 Pembelahan sel meiosis (Sumber: <https://www.ck12.org/biology/meiosis/lesson/Meiosis-MS-LS/>)

Pada laki-laki, keempat sel berkembang menjadi spermatozoa. Pada perempuan, satu sel berkembang menjadi sel telur, dan tiga lainnya menjadi bagian kutub kecil. Pembentukan sel gamet pada tanaman rumit

karena sebelum pembuahan, produk haploid dari meiosis menjalani dua atau lebih pembelahan mitosis. Namun, ciri penting dari proses meiosis serupa pada semua tanaman dan hewan yang bereproduksi secara seksual.

Untuk meringkas, pada mitosis, kromosom mengalami penggandaan sebanyak satu kali untuk setiap pembelahan sel, sedangkan pada meiosis penggandaan kromosom diikuti oleh dua pembelahan sel. Pada mitosis kromosom homolog mengganda secara individual dan tidak berpasangan. Pada meiosis, kromosom homolog membentuk pasangan, yang kemudian dipisahkan ke dalam dua sel anakan dari pembelahan pertama. Di pembelahan kedua setiap homolog membelah dan masuk ke masing-masing dari empat sel yang dihasilkan.

4.3 Kromosom

Dari semua komponen seluler yang diamati selama mitosis dan meiosis, kromosom adalah yang paling banyak diteliti oleh para ahli, selain kromatin. Pada tahun 1879, Flemming menggunakan kata kromatin untuk batang seperti badan di nukleus. Kehadirannya ditunjukkan jauh sebelum diberi nama kromosom oleh Waldeyer pada tahun 1888. Empat puluh tahun sebelumnya, ahli botani yang bernama Hofmeister mempelajari sel induk serbuk sari tanaman *Tradescantia* dan menggambarkan kromosom secara langsung dari sel tersebut.

Sutton dan Boveri pada tahun 1902 menyatakan bahwa badan-badan ini adalah pembawa partikel pewarisan atau herediter. Selanjutnya pada tahun **Thomas Hunt Morgan** menemukan peran kromosom dalam transmisi karakter herediter.

Sebuah kromosom dianggap sebagai komponen inti yang memiliki pengaturan

khusus, baik dari sisi individualitas maupun fungsi. Kromosom mampu mereproduksi diri dan mempertahankan sifat morfologis dan fisiologisnya melalui pembelahan sel yang berurutan.

Morfologi

Karakteristik morfologis kromosom paling baik dipelajari selama pembelahan sel fase metafase dan anafase. Kemudian kromosom muncul sebagai silinder dan pewarnaan intens dengan pewarna dasar dan metode Feulgen. Kromosom mudah diamati secara *in vivo* dengan mikroskop fase kontras dan bersifat menyerap sinar ultraviolet yang intens pada panjang gelombang 2600 Å.

Kromosom dapat dipelajari di berbagai jaringan yang memiliki inti sel. Sel di dalam jaringan dibuat sediaan dan diwarnai dengan pewarna tertentu untuk melihat kromosom dengan menggunakan mikroskop electron atau mikroskop fase kontras. Kelenjar seks, meristem tanaman, sel induk serbuk sari atau jaringan lain dapat dibuat sediaan dan secara bersamaan difiksasi dan diwarnai dengan asetat hematoxylin atau asetokarmin. Penggunaan larutan hipotonik sebelum pengadukan menghasilkan pembengkakan nukleus dan pemisahan kromosom individu yang lebih baik. Kromosom manusia mudah dipelajari pada apusan sumsum tulang, biakan leukosit atau jaringan lainnya. Pengamatan semacam itu sangat bermanfaat bagi sitogenetika dan patologi.

Kromosom diklasifikasikan menjadi empat jenis berdasarkan bentuknya dalam metafase atau anafase: kromosom **telosentrik** berbentuk batang dan memiliki sentromer yang terletak di ujung proksimal, kromosom **akrosentrik** berbentuk batang dan memiliki lengan kecil atau bahkan tidak terlihat, kromosom **submetasentrik** memiliki lengan yang tidak sama disebut kromosom yang berbentuk L dan **metasentrik** memiliki lengan yang sama atau hampir sama sehingga

berbentuk V. Jenis kromosom yang berbeda adalah konstan untuk setiap kromosom homolog. Tipe kromosom juga mungkin konstan di seluruh spesies atau bahkan genus.

Dua parameter umum digunakan selain bentuk dan panjang total untuk mengkarakterisasi kromosom dalam kariotipe (seperangkat kromosom tertentu) yang disebut **indeks sentromerik**.

Penting untuk diingat bahwa morfologi kromosom dapat berubah di bawah pengaruh obat-obatan tertentu. Kromosom terdiri dari beberapa bagian antara lain sentromer atau kinetokor, dan telomer.

Sentromer. Sentromer berasal dari bahasa Yunani *meros* yang berarti bagian. Bentuk kromosom ditentukan oleh penyempitan primer yang terletak pada titik di mana lengan kromosom bertemu. Di dalam konstiksi adalah zona bening yang mengandung granula kecil, atau bola. Bagian yang jelas ini disebut sentromer atau **kinetokor**. Secara fungsional berhubungan dengan gerakan kromosom yang terjadi selama mitosis. Untuk beberapa waktu sentromer digambarkan sebagai titik penyisipan serat gelendong. Dalam kromosom *Trillium* sentromer memiliki diameter 3 μ dan berbentuk bola dengan diameter sekitar 0,2 μ . Biasanya setiap kromosom hanya memiliki satu sentromer (**monosentris**), namun mungkin ada dua (**disentris**) atau lebih (**polisentris**), atau sentromer dapat berdifusi, contoh seperti dalam *Ascaris megalocephala* dan *Hemiptera*.

Struktur sentromer mungkin lebih kompleks daripada yang diperkirakan sebelumnya. Zona tengah mempertahankan hubungan kromosom dengan benang spindel. Dalam diagram dua kromatid, membentuk setiap kromosom metafase, dihubungkan oleh suatu bagian yang memiliki siklus pembelahan khusus. Secara sitokimia telah dibuktikan bahwa sentromer mengandung DNA.

Telomer. Telomer berasal dari bahasa Yunani *Telo* yang berarti jauh. Istilah ini berlaku

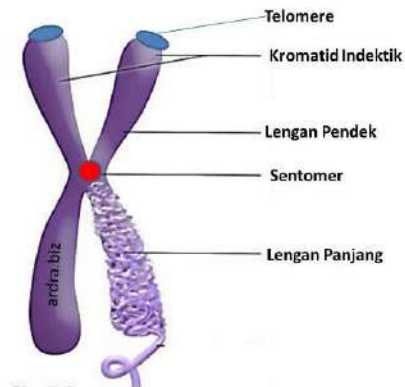
untuk masing-masing lengan kromosom. Jika lengan kromosom patah oleh sinar-X, segmen yang dihasilkan dapat bergabung lagi, sehingga kromosom tidak akan berfusi dengan telomer. Tampaknya telomer memiliki polaritas untuk mencegah segmen lain untuk bergabung dengannya.

Pemenang hadiah Nobel **Hermann J Muller** pernah mengusulkan sekitar 70 tahun yang lalu bahwa potongan kromosom pada ujung-ujungnya berperan sangat penting. Untuk beberapa dasawarsa kemudian dengan adanya sedikit pengetahuan tentang bagian ujung lengan kromosom terlihat dengan jelas bagian tersebut disebut telomer. Kemudian sekitar 30 tahun yang lalu peneliti mulai mengungkapkan strukturnya pada beberapa spesies. Dua puluh tahun yang lalu Robert K Moyezis dan koleganya berhasil mengembangkan perangkat penelitian untuk mengklon bagian kromosom yang masih merupakan misteri. Pada ujung setiap lengan kromosom terdapat struktur disebut **telomer** yang tidak mengandung gen yang berfungsi untuk sintesis protein. Pada tahun 1970 struktur telomer telah ditetapkan. Walaupun telomer merupakan kepanjangan untaian DNA yang terdiri atas susunan nukleotida namun potongan ini mempunyai rumus (TTAGGG) $_n$.

Selain berfungsi untuk melindungi ujung lengan kromosom agar ujung-ujungnya tidak saling melekat, telomer juga berfungsi untuk mengendalikan kemampuan berulang mitosis sehingga mirip sebagai timer atau pengatur waktu bagi sel. Apabila ujung kromosom patah maka kromosom menjadi tidak stabil dengan dampak ujung kromosom saling melekat atau mengalami degradasi. Telomer juga berfungsi untuk melindungi lengan kromosom agar tidak memendek pada saat sel mengadakan replikasi. Semakin memendeknya lengan kromosom pada suatu saat mengganggu gen yang terdapat di kromosom.

Tetapi pada tahun 1972, James D Watson menyatakan bahwa enzim DNA polimerase

yang membantu replikasi DNA tidak mampu berfungsi pada potongan ujung DNA. Maka mesin replikasi DNA meninggalkan potongan kecil pada ujungnya (sebagian kecil telomer). Adanya kondisi ini dapat dipahami bahwa pada setiap peristiwa replikasi ujung DNA memendek kecuali terdapat mekanisme yang dapat mengatasi pemendekan.



Gambar 4-10 Kromosom (Sumber: <https://ilmudasar.id/macam-dan-ciri-kromosom/>)

Keadaan ini lebih mengkuatirkan jika terjadi pada sel-sel gonad sehingga berakibat sangat merugikan bagi kelanjutan spesies. Tetapi kelompok peneliti Blackburn menemukan bahwa disamping berlangsung pemendekan untaian DNA telomer pada setiap pembelahan sel, ternyata sel mampu menempelkan nukleotida baru untuk memperbaiki pemendekan sebelumnya. Akhirnya pada tahun 1984 **Blackburn dan Greider** menemukan enzim yang dicari dan disebut **telomerase**.

Penemuan telomerase diperkuat oleh **Greg B Morin** pada sel-sel kanker ganas. Kini telah jelas bahwa telomerase terdapat pada semua sel yang berinti. Dengan ditemukan telomerase dalam sel kanker memberikan petunjuk bahwa telomerase sangat penting untuk mempertahankan kemampuan proliferasi yang tidak terkendali pada sel-sel kanker. Maka

kenyataan ini menjadi pemicu untuk memikirkan lebih lanjut bagaimana telomerase dapat merupakan sasaran dalam pengobatan kanker.

Komposisi Kimia Kromatin/ Kromosom

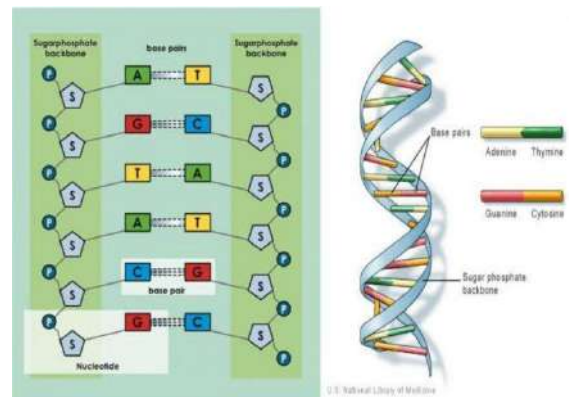
Penelitian terhadap komposisi kimia pada inti sel sudah dimulai sejak akhir abad ke-19. **Freidrich Miescher** (1845-1895) dengan cara yang sangat sederhana meneliti bahan yang diambil dari nanah luka, diketahui bahwa nanah mengandung sisa leukosit yang mati yang didalamnya mengandung bahan inti. Oleh Miescher nanah tersebut ditambahi getah lambung yang ternyata di dalam getah lambung terdapat enzim pepsin, yang kemudian dilakukan analisis kimia. Dari hasil percobaannya, Miescher dapat menyimpulkan bahwa nanah mengandung bahan dengan berat molekul tinggi serta mengandung gugus fosfat. Penelitian Miescher tidak sampai pengamatan pada inti sel dan adanya kromosom di dalam inti sel.

Penelitian yang lebih mendalam pada abad ke-20 menemukan bahwa di dalam inti sel selain disusun oleh bahan-bahan kimia juga dijumpai struktur kromosom yang terdiri atas DNA 16%, RNA 12% dan nukleoprotein 72%. Nukleoprotein terdiri atas berbagai jenis protein yaitu protamin, histon, nonhistondan berbagai enzim diantaranya DNA polimerase dan RNA polimerase.

4.4 DNA dan RNA Dalam Sistem Penyampaian Informasi

Sekitar lebih dari 60 tahun yang lalu **James D Watson dan Crick** menemukan bahan inti yang penting yaitu asam nukleat dalam bentuk DNA dan RNA sebanyak 28%. Dapat dipastikan bahwa DNA merupakan molekul yang

menyampaikan informasi genetik atau sifat sel/organisme. DNA yang terdapat dalam kromosom berbentuk dua untai Gugus nukleotida yang saling melilit sebagai heliks ganda. Setiap untai merupakan rangkaian molekul nukleotida dalam bentuk deoksiribonukleotida sedangkan setiap molekul nukleotida terdiri dari 3 gugus yaitu gugus basa diantaranya adenin (A), sitosin (C), timin (T) dan guanin (G), gugus gula dalam bentuk deoksiribosa dan gugus fosfat. Dua untai nukleotida dihubungkan melalui ikatan antara gugus basanya masing-masing dengan ketentuan bahwa basa A mengikat basa T (A-T) dan basa G mengikat basa C (G-C).



Gambar 4-11 Struktur molekul DNA berbentuk heliks ganda
(Sumber: <https://fikrikamal.com/struktur-dna/>)

Watson dan kawan-kawan dapat memecahkan rahasia bagaimana DNA terdiri atas 4 macam gugus nukleotida yang berfungsi sebagai sumber informasi untuk sintesis protein sehingga terdapat keanekaragaman yang begitu luas di alam semesta ini. Seperti halnya huruf Morse sebagai sandi yang hanya terdiri atas titik dan garis yang dapat dipakai untuk menyampaikan informasi sebagai pengganti huruf abjad sebanyak 23, maka DNA pun yang hanya terdiri atas 4 macam nukleotida mampu berfungsi sebagai sumber informasi pada sintesis protein. Disini terdapat sedikit perbedaan antara huruf Morse dengan DNA,

bahwa setiap kata dalam DNA hanya terdiri dari 3 huruf (berbentuk nukleotida) disebut **kodon**. Dengan demikian DNA dapat menyediakan informasi berbentuk sandi kata-kata sebanyak 4^3 atau 64 buah (contoh: AAT, ACT dan GGG dan sebagainya) untuk sandi sintesis protein.

RNA, Sintesis DNA dan Sintesis RNA

Molekul RNA merupakan untai molekul nukleotida yang bentuknya komplementer dengan molekul DNA yang mempunyai berbagai kepentingan yang digunakan untuk sintesis protein. Perbedaan mendasar RNA terhadap DNA pada strukturnya yaitu berbentuk satu untai, gugus basa yang terdiri dari adenin (A), sitosin (C), guanin (G) dan urasil (U) serta gugus gula ribosa yang tidak dibungkus oleh protein. Pada umumnya dikenal 4 jenis molekul RNA dengan perbandingan mRNA sebanyak 5%, tRNA sebanyak 20%, rRNA sebanyak 75%, dan snRNA (*small nuclear RNA*) dalam SNURP. tRNA sebagai bagian ribosom terdiri atas beberapa jenis dengan panjang nukleotida berbeda yaitu rRNA 28S, rRNA 18S, rRNA 5.8S dan rRNA 5S.

Kromosom terdiri dari dua belahan yang disebut **kromatid**. Pada tahap anafase dalam mitosis, kromatid terpisah yang selanjutnya menjadi kromosom yang mandiri dalam setiap sel anakan sebagai hasil pembelahan. Persiapan untuk pembelahan sel juga termasuk pembelahan DNA (sintesis DNA/duplikasi) sudah dimulai sejak interfase yaitu pada fase sintesis (S) pada siklus sel.

Karena gen mempunyai dasar kimia DNA maka duplikasi terjadi pada seluruh untai DNA. Adanya 2 untai DNA yang saling bersifat komplementer maka masing-masing untai memberikan informasi yang berbeda. Urutan nukleotida pada kedua untai tidak sama. Gugus adenin (A) pada untai I berikatan dengan gugus timin (T) pada untai

II. Sedangkan gugus sitosin (C) pada untai I berikatan dengan gugus guanin (G) pada untai II. Sebelum terjadi proses duplikasi maka sebagian ujung molekul DNA mengalami pemisahan dari masing-masing untai pada ikatan gugus basanya. Gugus adenin (A) melepaskan ikatannya dari gugus timin, demikian juga gugus sitosin (C) melepaskan ikatannya dari gugus guanin (G). Dengan terpisahnya kedua untai tersebut maka sebagian untai yang terlepas berfungsi sebagai pola untuk pembentukan untai DNA baru.

Sintesis semua jenis RNA seperti juga sintesis DNA menggunakan pola yang telah ada pada DNA sehingga prosesnya seperti sintesis DNA juga. Pembentukan untai baru mengikuti pola sebagaimana biasanya yaitu untuk nukleotida dengan basa T terbentuk nukleotida dengan basa A, sedang nukleotida dengan basa C terbentuk nukleotida dengan basa G demikian seterusnya. Dengan demikian masing-masing untai DNA aslinya yang terpisah membentuk DNA baru yang masing-masing terdiri dari 2 untai dengan urutan gugus nukleotidanya tidak berbeda dengan urutan aslinya.

Pengemasan DNA Dalam Inti

Sesuai dengan tahap siklus hidupnya, sel dibedakan menjadi fase mitosis (M) dan interfase. Sel pada tahap interfase mempunyai kegiatan melaksanakan tugas yang sesuai dengan fungsi atau spesifitasnya pada kedudukannya dalam organisme. Dengan begitu banyaknya tugas sel dalam organisme dapatlah dimengerti apabila kegiatannya diatur oleh inti melalui informasi yang disampaikan dalam bentuk sandi. Sumber informasi tersimpan dalam DNA yang sangat panjang ukurannya dan tidak bercabang.

Ditinjau dari panjang rentangan dan volume molekul DNA maka ukuran molekul harus cukup dimuat dalam inti berdiameter 5 μm . Itulah sebabnya diperlukan mekanisme

pengemasan tertentu agar DNA dapat menempati inti secara padat tanpa mengganggu fungsinya. Ternyata panjang untaian DNA tidak sama untuk spesies yang berbeda.

Pada makhluk multiseluler seperti manusia walaupun setiap sel mempunyai jumlah informasi genetik yang sama namun oleh karena terdapat spesialisasi fungsi sel maka masing-masing jenis sel memiliki informasi genetik yang tidak sama. Mengingat hal tersebut maka pengaturan untaian nukleotida pada inti harus disesuaikan dengan fungsi sel. Agar gen dapat berfungsi maka bagian DNA yang digunakan sebagai sumber informasi genetik harus tetap terentang sedangkan potongan lainnya disusun secara padat dalam inti sebagai kromatin.

Histon adalah protein yang ditemukan pada inti sel eukariota yang terbungkus DNA, yang kemudian bersama DNA menyusun struktur nukleosom. Mekanisme penempatan untaian nukleotida secara padat masih dapat berfungsi pada potongan tertentu dapat dilakukan berkat adanya protein pengikat dinamakan histon. Biasanya protein pengikat DNA pada sel eukariotik dikelompokkan menjadi protein histon dan protein non histon.

Protein nonhiston terdiri dari ratusan atau ribuan jenis protein dengan berbagai fungsi misalnya enzim untuk kepentingan transkripsi atau yang diperlukan pada saat pembelahan sel. Protein nonhiston adalah jenis protein lain yang terkait dengan DNA dalam struktur kromatin, yang berfungsi menyediakan struktur perancah pada DNA. Protein non histon bersama dengan protein histon berfungsi untuk mengatur kromosom di dalam nukleus. Ketika histon dikeluarkan dari kromatin, protein yang tersisa disebut protein nonhiston. Contoh protein nonhiston antara lain protein perancah, heterokromatin protein 1, DNA polimerase, *polycomb*, dan protein motor lainnya. Selain berperan sebagai protein perancah, protein nonhiston juga memiliki

beberapa fungsi struktural dan regulasi lainnya sebagaimana di dalam sel. Fungsi utama protein nonhiston adalah pemadatan kromatin dalam kromosom dan pengaturan kromosom di dalam nukleus.

Sebaliknya protein histon hanya terdiri atas beberapa jenis saja walaupun jumlahnya sendiri sangat banyak (pada sel mencapai 60 juta salinan atau kopi). **Protein histon** disebut sebagai komponen protein utama kromatin. Protein ini memberikan struktur penting untuk menggerakkan DNA dan mengurangi panjangnya untuk membentuk kromatin. Protein histon bertindak sebagai kumparan dimana DNA berputar dan menstabilkan. Oleh karena itu, mereka sangat penting dalam mengatur kromosom dan mengemas materi genetik di dalam nukleus. Jika protein histon tidak ada, kromosom tidak akan ada dan DNA yang terbongkar akan merenggang menjadi panjang sehingga membuat mereka sulit ditemukan di dalam nukleus.

Protein histon bekerja dengan protein nonhiston untuk menstabilkan struktur DNA. Kehadiran protein nonhiston sangat penting untuk fungsi protein histon. Protein histon menjadi molekul protein inti untuk membentuk nukleosom yang merupakan unit dasar kromatin. Nukleosom terdiri dari delapan protein histon dan DNA. Pembentukan nukleosom dilakukan oleh protein histon yang berfungsi sebagai kumparan untuk DNA berputar. Protein histon juga terlibat dalam regulasi gen, disamping berfungsi membantu mengendalikan ekspresi gen. Protein histon sangat dilindungi pada spesies, tidak seperti protein nonhiston.

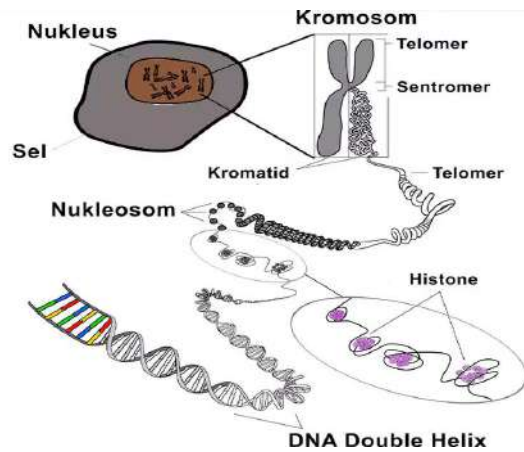
Sesungguhnya histon sendiri dapat dikatakan mempunyai massa yang hampir sama dengan DNA yang diikatnya. DNA yang diikat oleh histon menurut sejarah disebut **kromatin**. Histon berukuran kecil apabila dibandingkan dengan DNA. Oleh karena histon banyak mengandung asam amino yang bermuatan positif maka muatan positif sangat

membantu keamatan ikatan dengan DNA tanpa tergantung pada jenis basa yang menyusunnya.

Fungsi protein pengikat DNA dalam mengatur penempatan dalam inti dilakukan secara bertingkat. Tingkat pertama adalah DNA dikemas dalam satuan berbentuk cakram dengan diameter sebesar 11 nm disebut **nukleosom**. Nukleosom dijumpai pada semua kromosom eukariota. Setiap nukleosom dihubungkan atau dikemas oleh potongan DNA penghubung sebanyak 60 pasang basa membentuk untaian nukleosom mirip untaian kalung mutiara. Ukuran rata-rata molekul protein terdiri atas 400 asam amino dengan berat molekul sebesar 50.000 dalton. Pengemasan terjadi dengan cara pelilitan DNA di sekeliling sumbu nukleosom, yang merupakan oktamer protein basa berukuran kecil yang disebut **histon sumbu**. Protein histon sumbu bersifat basa atau bermuatan positif karena banyak mengandung asam amino arginine dan lisin. Ada empat macam histon sumbu yang menyusun nukleosom yaitu H2A, H2B, H3 dan H4. Keempat macam histon ini berada dalam bentuk octamer karena masing-masing terdiri atas dua molekul. Selain itu, terdapat satu jenis histon lagi yang disebut H1 yang letaknya tidak di sumbu nukleosom melainkan di bagian tepi nukleosom. Dengan adanya molekul H1 ini menyebabkan ukuran nukleosom menjadi lebih besar 20 pasangan basa (pb) dan disebut **kromatosom**.

Untuk protein dengan susunan asam amino demikian dibutuhkan susunan DNA sebanyak 400×3 pasang basa (tanpa memperhitungkan urutan intronnya) sebagai sumber informasi genetiknya atau mencakup 6 nukleosom (1200 : 200). Dengan asumsi bahwa kromosom sel haploid manusia tersusun oleh 3×10^9 pasang basa DNA maka seluruhnya terdapat 1.5×10^7 nukleosom. Tingkat kedua adalah nukleosom disusun menjadi benang kromatin setebal 30 nm oleh histon 1. Untuk menyesuaikan dengan ruang inti yang terbatas,

benang setebal 30 nm tersusun dalam beberapa lipatan.



Gambar 4-12 Struktur nukleosom (Sumber: <https://learniseasy.com/fungsi-nukleus-struktur-pengertian-penyusun/#>)

Penguraian DNA dari Kemasan

DNA dalam bentuk kemasan tidak mudah ditranskripsi, maka sebelum ditranskripsi potongan DNA yang diperlukan untuk sintesis protein perlu diuraikan dari bentuk kemasan.

Pada proses transkripsi atau replikasi DNA diperlukan potongan DNA sebagai pola transkripsi (sintesis RNA) atau pola replikasi DNA (sintesis DNA) yang bebas dari molekul-molekul histon atau tidak dikemas. Sebelum proses transkripsi atau replikasi DNA, kemasan DNA harus diuraikan potongan demi potongan pada beberapa tempat dan proses transkripsi atau replikasi pun dilakukan pada tempat-tempat yang telah dibuka kemasannya (gelembung replikasi).

Susunan DNA Dalam Kromosom

DNA pada sel yang sedang mitosis tidak diperlukan ekspresi gennya atau dengan kata lain pada saat mitosis tidak berlangsung sintesis protein. Untuk mempermudah proses pembelahan sel serta kondisi tanpa mengganggu kedudukan genom selama proses pembelahan sel serta tidak ada gangguan terhadap urutan nukleotida pada untaian DNA dalam inti sel anaknya.

Sebelum proses mitosis diperlukan pengemasan yang lebih efisien dalam bentuk kromosom. **Kromosom** adalah struktur benang atau lengan halus yang mulai nampak pada waktu sel mempersiapkan diri untuk membelah. Proses mitosis dan meiosis melibatkan pembentukan struktur kromosom yang berbeda dengan amitosis. Pada mitosis jumlah kromosom dalam sel anak tetap sama sedangkan pada meiosis jumlah kromosom menjadi setengahnya (haploid). Meiosis hanya berlangsung pada sel telur dan spermatozoa organisme tingkat tinggi.

Selama persiapan dan pembelahan sel tampak perubahan inti dan kromosom didalamnya secara bertahap sehingga pada mitosis dapat dibedakan berturut-turut yaitu tahap profase, metafase, anafase dan telofase. Selama berlangsungnya mitosis, membran inti menghilang. Untuk kepentingan analisis kromosom dalam sitogenetika, kromosom pada tahap metafase yang diamati.

Pada umumnya sel mempunyai sifat fisiologi yang menandakan kehidupannya yaitu iritabilitas, konduktivitas, kontraktilitas, absorpsi dan asimilasi, ekskresi dan sekresi, tumbuh dan membelah diri. Pada makhluk multiseluler beberapa sifat kadang-kadang ditunjukkan lebih menonjol oleh sel tertentu atau sebaliknya lebih melemah terhadap sifat yang lainnya sehingga sel dalam tubuh mengadakan pengkhususan fungsinya.

Hal ini bukan berarti bahwa setiap jenis sel dalam tubuh berbeda urutan atau susunan genomnya. Sel dalam tubuh berasal dari proses pembelahan sel yang berawal dari sel zigot semuanya mempunyai genom yang sama. Kekhususan masing-masing sel dalam tubuh disebabkan oleh adanya aktivasi gen dalam kromosom tidak sama dengan sel dari jenis lain yang fungsinya berbeda. Namun sebagian besar sel dalam tubuh masih mempertahankan kemampuan metabolismenya walaupun tidak sama intensitasnya.

Sel-sel eukariotik mengalami siklus melalui pembelahan sel. Sel yang tidak dalam periode mitosis mempunyai inti interfase, sedang sel dalam periode pembelahan menunjukkan gambaran lengan kromosom. Terdapat perbedaan mendasar antara penampilan inti pada periode mitosis dan interfase. Penampilan inti pada periode interfase selain dibatasi oleh membran inti, DNA disusun dalam bentuk untaian butir kromatin yang menempati seluruh ruangan inti. Hal ini berarti bahwa untaian DNA dikemas tidak terlalu padat. Susunan butir kromatin didasarkan pada kebutuhan kegiatan sel pada interfase yang menggunakan potongan DNA tertentu untuk pola sintesis protein yang dimulai dengan transkripsi.

Susunan kepadatan pengemasan untaian DNA harus memenuhi kebutuhan sel. Kemasan dibuat agar tidak terjadi kekusutan untaian DNA yang sangat panjang yang ditempatkan dalam ruangan inti yang terbatas. Di lain pihak tidak mempersulit penguraian kemasan jika dibutuhkan. Potongan DNA yang diaktifkan untuk sintesis protein dalam waktu singkat diurai dari bentuk padat agar dengan mudah dapat dilakukan proses transkripsi.

Sebaliknya pengemasan untaian DNA pada saat pembelahan sel harus dipersiapkan agar unsur genetik dapat dibagi sama antara 2 anak sel hasil pembelahan. Sedang dalam periode interfase pembentukan DNA baru dilakukan yaitu pada fase S untuk persiapan mitosis. DNA baru yang dibentuk pada fase S interfase menggelling secara terpisah membentuk kromatid walaupun masih dihubungkan melalui sentromer. Penampilan inti pada periode mitosis berbeda dengan periode interfase yaitu menghilangnya membran inti dan munculnya kromosom. Kromosom tidak lain adalah bentuk pengemasan lain dari struktur kromatin. Perubahan inti dapat diamati selama proses mitosis mulai dari profase sampai metafase.

Lengan kromosom diselubungi oleh berbagai jenis molekul termasuk ribonukleoprotein. Pembentukan kromosom dari susunan kromatin juga dilakukan bertingkat seperti halnya dengan cara yang dilakukan oleh DNA membentuk kromatin. Pemadatan benang kromatin dilanjutkan sampai fase mitosis. Dengan lipatan kromatin yang begitu padat maka selama proses mitosis tidak mungkin terjadi transkripsi DNA menjadi mRNA.

Pada sel manusia terdapat 23 pasang lengan kromosom. Metode sitologi yang dikembangkan sejak 1970 telah mampu mengidentifikasi masing-masing kromosom dalam sel. Beberapa metode termasuk teknik yang menggunakan warna yang dapat berpendar apabila mengikat jenis-jenis urutan DNA. Walaupun warna ini mempunyai spesifitas yang sangat rendah namun penggunaan teknik ini menghasilkan gambaran garis melintang dalam kariotipe.

Pengemasan untaian DNA dapat memberikan gambaran garis melintang pada pewarnaan kromosom sehingga dapat dimanfaatkan untuk analisis kromosom padasitogenetika. Gambaran lengkap seluruh kromosom dalam periode mitosis khususnya pada metafase disebut **kariotipe**. Kariotipe manusia normal memiliki 23 pasang kromosom termasuk sepasang kromosom kelamin yang

disusun menurut ukuran dan letak sentromernya.

Warna yang mengikat nukleotida seperti dengan ikatan pasangan A-T, memberikan pita G karena juga mengikat warna Giemsa. Kromosom kelamin pada perempuan berbentuk sepasang kromosom X (XX) dapat diidentifikasi pada interfase dengan menggunakan mikroskop cahaya sebagai suatu noktah yang menempel pada membran nuklearis disebut **Badan Barr** atau sebagai bola kecil yang menyerupai ujung pemukul genderang pada inti sel neutrofil. Apabila kromosom manusia diamati pada awal mitosis dapat dibedakan adanya sekitar 2000 pita melintang yang memiliki banyak pasangan A-T dalam DNA. Pita-pita yang berdekatan menyatu membentuk pita yang lebih lebar pada tahap lebih lanjut.

Banyak yang belum memahami bagaimana benang DNA melipat-lipat dalam kromosom khususnya dalam kaitannya dengan pembentukan gambaran pita melintang pada pewarnaan khusus kromosom. Pita standar kariotipe manusia yang diambil dari metafase keseluruhannya menunjukkan sebanyak 850 pita. Garis atau pita yang paling tipis diperkirakan mengandung sekitar 30 bagian lipatan yang diduga mengandung sejuta nukleotida yang menyusun untaian DNA.

Studi Kasus 4.1: Telomer, Aging, Karsinogenesis

Kemajuan teknologi saat ini sedang banyak digunakan oleh para ahli untuk memerangi penuaan dini (aging). Berbagai macam sel dikembangkan termasuk stem cell untuk menciptakan sel yang mudah beregenerasi dan memperlambat terjadinya penuaan. Dini, seorang mahasiswa kedokteran terkejut ketika dosennya mengatakan bahwa salah satu bagian kromosom yang disebut telomer dapat menyebabkan terjadinya aging yang lebih cepat, bahkan dapat menyebabkan kanker. Salah satu dasar teori mengatakan bahwa penyebab aging maupun kanker adalah adanya aktivitas enzim yang terdapat di dalam telomer yang disebut telomerase. Jadi apabila ditemukan bahan obat yang dapat menghambat aktivitas telomerase maka akan dapat menghambat bahkan mencegah terjadinya aging maupun penyakit kanker.

Telomer adalah struktur nukleoprotein khusus yang terletak di ujung linier kromosom eukariotik, yang berfungsi untuk: 1) menjaga agar antar kromosom tidak saling berlekatan, 2) untuk menjaga keutuhan genom (materi genetik) selama perkembangan sel, 3) untuk melindungi DNA dari kerusakan, 4) untuk replikasi DNA sehingga telomer berperan dalam mempertahankan kestabilan kromosom pada setiap pembelahan sel. Telomer akan memendek setiap kali terjadi pembelahan sel. Pada panjang tertentu, sel akan berhenti membelah disebut sel yang menua yang selanjutnya akan mati.

Telomer pertama kali dinamai oleh ilmuwan yang bernama **Hermann Muller** pada tahun 1938. Muller melakukan penelitian pada lalat buah, yang dipapar menggunakan sinar-X untuk memecah kromosom, sehingga menghasilkan mutan lalat buah. Mutan yang ditemukan sering memiliki fragmen kromosom yang bergabung kembali. Namun, ternyata fragmen kromosom yang bergabung kembali tidak terdapat di antara dua ujung kromosom bebas alami atau antara satu ujung yang rusak dan satu bebas. **Barbara McClintock** melakukan pengamatan dengan mempelajari kromosom pada jagung. Muller menyebut ujung bebas alami kromosom sebagai "telomer. Telomer dengan demikian berperilaku yang berbeda dari ujung kromosom yang rusak oleh karena karena mengalami refraktori terhadap mesin molekuler yang bergabung dengan ujung yang rusak.

Struktur telomer penting untuk stabilitas kromosom dan merupakan tempat terjadinya rekombinasi dan transkripsi diam. Telomer juga tampak berpartisipasi dalam kaitannya dengan kromosom dan pengaturannya di dalam inti sel. DNA telomer ditambahkan secara terpisah dari proses sintesis DNA yang normal oleh enzim transkriptase balik khusus telomer yang disebut **telomerase**. Telomerase itu sendiri mengandung template atau cetakan

RNA untuk sintesis DNA telomerik. Pengamatan terbaru menunjukkan bahwa panjang telomer berperan penting dalam pembentukan tumor pada manusia dan penuaan. Pada sel somatik, telomerase tampaknya tidak aktif sehingga telomer semakin pendek pada setiap putaran replikasi, yang menyebabkan ketidakstabilan kromosom dan penuaan. Menariknya, telomer manusia memendek sekitar 50 pasangan basa (bp) per tahun, maka panjang telomer telah berkorelasi dengan penuaan manusia. Pada beberapa tumor manusia, telomerase entah bagaimana diaktifkan kembali, menghasilkan pemeliharaan panjang telomer, dan telah berspekulasi bahwa ini dapat menimbulkan keabadian sel. Jelas, pemahaman tentang struktur dan fungsi telomer dan protein yang terkait dengannya memiliki implikasi medis yang penting.

Mengapa seorang ilmuwan ingin mempelajari telomer? Pemeliharaan telomer, yaitu struktur yang ada di ujung kromosom linier, adalah mekanisme biologis mendasar dari semua sel eukariotik, dari protozoa ke manusia. Pemendekan telomer secara bertahap setelah setiap pembelahan sel akhirnya dapat menyebabkan hilangnya kapasitas pembelahan seluler dan kematian sel, dan berkontribusi pada ketidakstabilan genom yang merupakan suatu karakteristik dari kanker. Telomer dan telomerase, enzim yang menambahkan nukleotida ke ujung telomer, telah dikaitkan dengan kejian penuaan (aging) dan penyakit yang ada hubungannya dengan. Selanjutnya, gaya hidup dan keadaan psikologis yang semakin meningkat dikaitkan dengan panjang telomer dan perubahan aktivitas telomerase. Dengan demikian, panjang telomer dan aktivitas telomerase muncul sebagai biomarker atau penanda biologis yang baru untuk penuaan sel dan dapat berfungsi sebagai tanda pengganti untuk faktor-faktor yang berkontribusi terhadap penuaan dan penyakit terkait penuaan. Karena

itu, para ilmuwan tertarik dalam memahami awal timbulnya penyakit yang terkait dengan penuaan, serta umur panjang, yang kemungkinan ingin memasukkan pengukuran ini pada kejadian penuaan sel.

Urutan DNA pada telomer pertama ditentukan dari mini kromosom yang melimpah dari protozoa bersilia *Tetrahymena thermophila*. DNA telomerik ini terdiri dari sekitar 50 pengulangan tandem dari urutan TTGGGG, dengan masing-masing 3' -OH ujung DNA kromosom dupleks menjadi untai yang kaya G. Sejak itu, urutan telomerik dari banyak organisme telah ditentukan, termasuk organisme dari banyak spesies seperti ragi, tanaman, ciliata, burung, dan mamalia. Telomer manusia mengandung 5 hingga 10 kb pengulangan TTAGGG, sedangkan strain tikus *Mus musculus* memiliki telomer lebih dari 40 hingga 80 kb panjang urutan yang sama dengan manusia. Yang menarik, lalat buah *Drosophila melanogaster* yang digunakan oleh Muller menemukan sifat-sifat yang tidak biasa dari telomer yaitu tidak memiliki urutan telomerik berulang karakteristik kanonik kebanyakan eukariota. Sebaliknya, telomer *Drosophila* mengandung susunan elemen retrotransposon yang secara evolusi ada hubungannya dengan retrovirus seperti virus HIV. Namun demikian, telomer di *Drosophila* masih dilindungi agar tidak dikenali sebagai ujung yang rusak.

Telomer disusun menjadi DNA tingkat tinggi yang mengandung protein kompleks oleh pengikatan beberapa protein telomer. Bukti untuk struktur orde lebih tinggi yang disebut T-loop telah ditemukan, di mana 3' overhang dari ujung telomerik yang dimasukkan ke dalam bagian telomer pada urutan untai ganda untuk membentuk struktur lingkaran. Secara keseluruhan, struktur tingkat tinggi ini melindungi telomer kerusakan di bagian ujungnya. Selain itu, tindakan bersama dari protein telomer dan faktor lainnya dapat

menentukan panjang telomer dalam kondisi yang berbeda.

Kemungkinan bahwa penuaan seluler dikaitkan dengan penuaan organisme yang konsisten dengan pengamatan secara *in vivo*, dimana sel-sel tua yang menumpuk merupakan penanda terjadinya penuaan atau *aging*. Apakah penuaan yang disebabkan oleh replikasi telomer relevan dengan penuaan yang terjadi pada organisme masih dalam perdebatan. Namun, beberapa bukti sangat menunjukkan adanya hubungan antara disfungsi telomer dan penuaan, serta penuaan dengan penyakit. Pertama, banyak studi klinis yang dilakukan menghubungkan panjang pendek telomer dalam sel darah putih (khususnya, sel mononuklear darah tepi) untuk penyakit yang berkaitan dengan penuaan atau kondisi praklinis penyakit. Daftar pendeknya termasuk peningkatan angka kematian dari penyakit kardiovaskular dan penyakit menular, koronerateros-klerosis, infark miokard prematur, vaskulardemensi, hipertensidengan ateros-klerosis karotis, usia terkait stenosis aorta kalsifikasi, meningkat tekanan nadi, obesitas dan merokok, penyakit Alzheimer dan resistensi insulin, prakliniskondisi untuk diabetes.

Kedua, bukti untuk penuaan seluler secara *in vivo* telah ditemukan pada jaringan pasien yang menderita kardiovaskular. Pemendekan telomer dipercepat pada kejadian aterosklerosis dan telomer lebih pendek terlihat pada kejadian arteri koroner. Begitu pula dengan sel endotelial yang diduga menjadi salah satu ciri terjadinya penuaan dapat diamati pada aterosklerosis manusia dan sel otot polos pembuluh darah dengan sel-sel di daerah yang sakit mengandung telomer yang lebih pendek daripada di daerah yang tidak mengalami penyakit tersebut.

Ketiga, penelitian secara *in vitro* dengan sel-sel yang dikultur telah menghasilkan beberapa aspek penuaan seluler secara *in vivo* terhadap penyakit kardiovaskular. Secara

singkat, rangsangan dan kondisi yang mempengaruhi endotel dan vaskular terhadap fungsi sel otot secara *in vitro* tampaknya berkorelasi dengan pemeliharaan panjang telomerase dan telomer, dimana diketahui bahwa stres oksidatif dapat mengurangi aktivitas enzim telomerase dan mempercepat pemendekan telomer pada endotel dan pembuluh darah, sedangkan hipoksia dan antioksidan dapat menginduksi aktivitas telomerase dan menyebabkan proliferasi. Selanjutnya, ekspresi yang berlebih dari aktivitas telomerase dalam sel endotel dan pembuluh darah dapat memperpanjang proliferasi rentang hidup dan meningkatkan sifat fungsional sel.

Keempat, bukti yang paling meyakinkan untuk peran telomer dan aktivitas telomerase pada penuaan dan penyakit yang berhubungan dengan penuaan berasal dari kajian tentang penyakit genetik *dyskeratosis congenita* dan penyakit terkait lainnya.

Masa hidup pada sel somatik adalah terbatas khususnya pada organisme multiseluler yang mana telah disebutkan sebagai mekanisme antitumor untuk mencegah akumulasi mutasi yang mengarah ke kanker. Namun, sekresi faktor pemicu kanker oleh sel-sel yang sudah mulai menua dapat menjadi pemicunya. Oleh karena itu, tidak pasti apakah replikasi penuaan, yang disebabkan oleh telomer yang sangat pendek, adalah mekanisme terjadinya kanker pada manusia. Aktivitas telomerase sangat penting untuk pertumbuhan tumor karena pada lebih dari 90% manusia dengan kanker, aktivitas telomerasenya menjadi diregulasi selama tumorigenesis, sedangkan sisanya mengadopsi jalur rekombinasi untuk mempertahankan panjang telomernya.

Padahal sel kanker sering memiliki telomer yang lebih pendek dari sel normal yang ada didekatnya. Dapat merupakan suatu model untuk tumorigenesis, meskipun tidak terbukti pada manusia, bahwa dalam sel

normal, telomer yang pendek menginduksi replikasi sel yang menua, respon yang terjadi adalah kerusakan DNA yang bergantung p53 yang terjadi pada saat siklus sel, yang berfungsi sebagai mekanisme antitumor. Peristiwa langka terjadinya inaktivasi p53 memungkinkan sel untuk mem-bypass telomer pendek - penangkapan yang diinduksi, yang dikenal sebagai M1, dan berlanjut untuk tumbuh. Pemendekan telomer lebih lanjut mengarah ke penangkapan siklus sel yang disebut M2. Pada M2, sebagian besar sel mati karena apoptosis, tetapi beberapa dengan cara mengaktifkan kembali telomerase, sehingga dapat menjadi sel kanker.

Uji klinis terbaru juga mengaitkan telomer yang pendek dengan penyakit yang dapat diwariskan dari orang tua kepada anaknya. Pada beberapa kasus, sel bukal dapat menjadi faktor risiko yang lebih besar untuk berbagai jenis kanker, termasuk kandung kemih, kepala dan leher, kanker paru-paru, payudara dan ginjal. Tidak jelas apakah pendeknya telomer dalam sel bukal mencerminkan kecenderungan genetik untuk kanker dan faktor lingkungan yang berkontribusi pada risiko kanker yang tinggi (seperti stres oksidatif dan peradangan kronis).

Ringkasan

- Setiap sel pada dasarnya memiliki dua periode dalam siklus hidupnya yaitu interfase (tidak mengalami pembelahan) dan pembelahan sel yaitu mitosis yang menghasilkan dua sel anak.
- Inti sel atau nukleus pertama kali ditemukan dalam sel tumbuh-tumbuhan oleh Robert Brown pada tahun 1831. Sel yang tergolong dalam sel eukariotik mempunyai inti yang jelas karena bahan-bahan inti dibatasi oleh selubung inti disebut nukleoplasma.
- Pada sel prokariotik karena tidak mempunyai selubung inti maka bahan-bahan inti terdapat dalam sitoplasma bersama dengan organel disebut nukleoid.

- Heterokromatin yaitu benang kromatin bergelung sehingga terlihat sebagai butir kromatin.
- Eukromatin yaitu benang kromatin yang tidak bergelung sehingga sulit terlihat pada saat interfase.
- Di dalam sel hati dibedakan tiga macam butir kromatin berdasarkan letaknya yaitu kromatin perifer yaitu kromatin yang berdekatan dengan permukaan dalam selubung inti sehingga selubung inti tampak biru dengan pewarnaan HE, butir-butir kromatin (pulau-pulau kromatin) yaitu kromatin yang membentuk kelompok-kelompok dan kromatin terkait nukleolus yaitu kromatin yang terdapat di sekeliling anak inti.
- Mitosis merupakan proses membagi genom yang sudah digandakan selnya menjadi dua sel anakan yang identik yang diproduksi selama proses pembelahan sel.
- Meiosis adalah proses pembelahan sel dimana terjadi pengurangan set kromosom diploid (2n) normal menjadi satu set kromosom (haploid) tunggal (n).
- Kromosom diklasifikasikan menjadi empat jenis berdasarkan bentuknya dalam metafase atau anafase: kromosom telosentrik berbentuk batang dan memiliki sentromer yang terletak di ujung proksimal, kromosom akrosentrik berbentuk batang dan memiliki lengan kecil atau bahkan tidak terlihat, kromosom submetasentrik memiliki lengan yang tidak sama disebut kromosom yang berbentuk L dan metasentrik memiliki lengan yang sama atau hampir sama sehingga berbentuk V.
- Kromosom terdiri dari beberapa bagian antara lain sentromer atau kinetokor, dan telomer.
- Telomer adalah bagian dari kromosom yang tidak mengandung gen yang berfungsi untuk sintesis protein. Telomer juga berfungsi untuk melindungi lengan kromosom agar tidak memendek pada saat sel mengadakan replikasi. Semakin memendeknya lengan

kromosom pada suatu saat mengganggu gen yang terdapat di kromosom.

- Setiap kata dalam DNA hanya terdiri dari 3 huruf (berbentuk nukleotida) disebut **kodon**. Dengan demikian DNA dapat menyediakan informasi berbentuk sandi kata-kata sebanyak 4^3 atau 64 buah (contoh: AAT, ACT dan GGG dan sebagainya) untuk sandi sintesis protein.
- Histon adalah protein yang ditemukan pada inti sel eukariota yang terbungkus DNA, yang kemudian bersama DNA menyusun struktur nukleosom.
- Protein nonhiston terdiri dari ratusan atau ribuan jenis protein dengan berbagai fungsi misalnya enzim untuk kepentingan transkripsi atau yang diperlukan pada saat pembelahan sel.
- Protein histon disebut sebagai komponen protein utama kromatin. Protein ini memberikan struktur penting untuk menggerakkan DNA dan mengurangi panjangnya untuk membentuk kromatin.
- Nukleosom merupakan unit dasar kromatin. Nukleosom terdiri dari delapan protein histon dan DNA.

Latihan Soal

1. Organel sel yang berfungsi sebagai pusat segala aktivitas tubuh dan membawa gen pewarisan (herediter) adalah:
 - a. Intisel
 - b. Ribosom
 - c. Mitokondria
 - d. Lisosom
 - e. Retikulum endoplasma kasar
2. Pada siklus sel, tahapan dimana inti sel dalam keadaan sedang tidak membelah disebut:
 - a. Interfase
 - b. Fase S
 - c. Fase M
 - d. Fase G1
 - e. Fase G2
3. Selubung yang menyelimuti inti sel disebut:
 - a. Membra sel
 - b. Membran plasma
 - c. Nukleoplasma

- d. Sitoplasma
- e. Paraplasma
4. Benang kromatin yang bergelung sehingga terlihat sebagai butir-butir kromatin disebut:
 - a. Kromatid
 - b. Heterokromatin
 - c. Eukromatin
 - d. Nukleoplasma
 - e. Kromosom
5. Bagian benang kromatin yang tidak bergelung sehingga sulit terlihat pada sel interfase. Bagian benang kromatin ini merupakan bagian yang aktif dalam mengatur kegiatan sel, karena bagian tersebut mengandung sandi yang sedang berfungsi disebut:
 - a. Kromatid
 - b. Heterokromatin
 - c. Eukromatin
 - d. Nukleoplasma
 - e. Kromosom
6. Nukleoprotein terdiri atas berbagai jenis protein, kecuali:
 - a. Protamin
 - b. Histon
 - c. Nonhiston
 - d. DNA polimerase
 - e. Telomerase
7. Gugus basa nukleotida DNA disusun oleh, kecuali:
 - a. Urasil
 - b. Adenin
 - c. Sitosin
 - d. Timin
 - e. Guanin
8. Mekanisme penempatan untaian nukleotida secara padat tetapi masih dapat berfungsi pada potongan-potongan tertentu dapat dilakukan berkat adanya protein pengikat yang disebut:
 - a. Telomer
 - b. Histon
 - c. Kromatin
 - d. Kapsid
 - e. Nukleosom
9. DNA dikemas dalam satuan-satuan berbentuk cakram dengan diameter sebesar 11 nm yang dinamakan:
 - a. Telomer
 - b. Histon
 - c. Kromatin
 - d. Kapsid
 - e. Nukleosom
10. Kromosom terdiri dari dua belahan yang masing-masing disebut:
 - a. Kromatid
 - b. Heterokromatin
 - c. Eukromatin
 - d. Nukleoplasma
 - e. Kromosom

Referensi

- Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Fitcher AB, Greider CW, et al. Telomere Length Predicts Replicative Capacity of Human Fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:10114-10118.
- Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomeres and immunological diseases of aging. *Gerontology*, 2010; 56:390-403.
- Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*, 2010; 3 (1): 9-18.
- Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev*. 2008; 88:557-579.
- Bendich A. *Exp Cell Res*. 1952; Suppl. 2: 182.
- Benetos A, Gardner JP, Zureik M, Labat C, Xiaobin L, Adamopoulos C, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension*, 2004; 43: 182 - 185.
- Blackburn E. Telomerase and Cancer. *Mol Cancer Res*. 2005; 3 (9).
- Blackburn EH, Budarf ML, Challoner PB, Cherry JM, Howard EA, Katzen A L, et al. DNA termini in ciliate macronuclei. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1983; 47(Pt. 2): 1195 - 1207.
- Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *Journal of Molecular Biology*, 1978; 120: 33 - 53.
- Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell*, 1997; 91: 25 - 34.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, et al. Extension of lifespan by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998; 279:349-352.

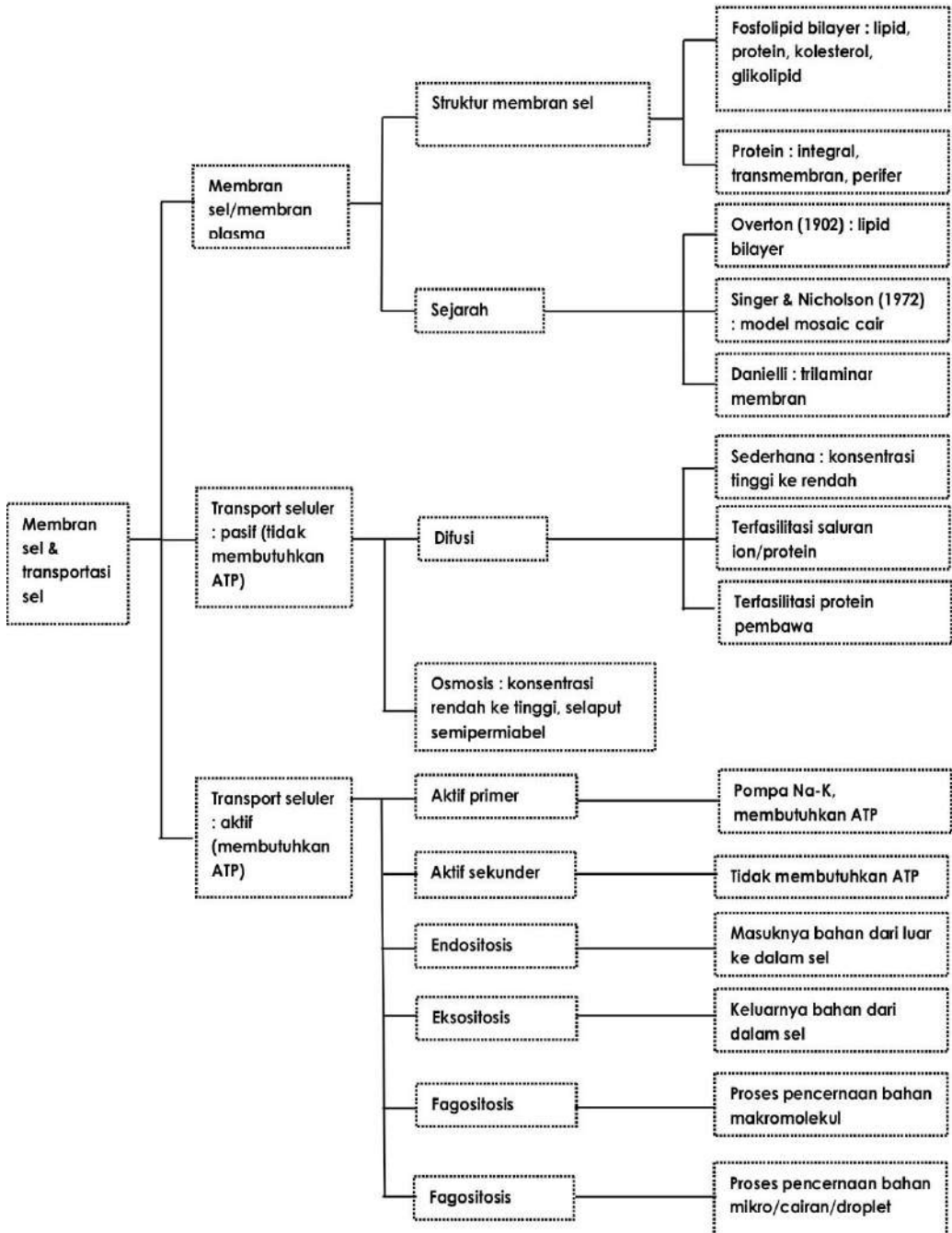
- Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet.* 1997; 17:231-235.
- Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003; 23: 842- 846.
- Brouillette S, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: A nested case - control study. *Lancet*, 2007; 369: 107 - 114.
- Bryan TM, Englezou A, Dalla - Pozza L, Dunham MA, Reddel RR. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor - derived cell lines. *Nature Medicine*, 1997; 3: 1271 - 1274.
- Campisi J, Kim A, Lim CS, Rubio M. Review: Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection. *Exp Gerontol.* 2001; 36: 1619-1637.
- Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, Rimm EB. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1273-1280.
- Cawthon RM, Smith KR, O' Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*, 2003; 361: 393 - 395.
- Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995; 92: 11190 - 11194.
- Collerton, J., Martin - Ruiz, C., Kenny, A., Barrass, K., von Zglinicki, T., Kirkwood, T., et al. (2007). Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: The Newcastle 85 _ study. *European Heart Journal*, 28, 172 - 176.
- Cremer T, Dietzel S, Eils R, Lichter P, Cremer C. Chromosome Territories, Nuclear Matrix Filaments and Inter-Chromatin Channels: a Topological View on Nuclear Architecture and Function. In *Kew Chromosome Conference IV*. Edited by Brandham PE, Bennet MD. Kew: Royal Botanic Gardens; 1995:63-81.
- Darlington CD, LaCour L. *Ann Bot.* 1938; 2: 615.
- De Boni U. The interphase nucleus as a dynamic structure. *Int Rev Cytol.* 1994; 150:149-171.
- de Lange T, Shiu, Myers RM, Cox DR, Naylor SL, Killery AM, et al. Structure and variability of human chromosome ends. *Molecular and Cellular Biology*, 1990; 10: 518 - 527.
- di Fagagna FD, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, von Zglinicki T, Saretzki G, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*, 2003; 426:194-198.
- Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995; 92: 9363 - 9367.
- Edo MD, Andres V. Aging, telomeres, and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, 2005; 66: 213 - 221.
- Greenberg RA. Telomeres, crisis and cancer. *Curr Mol Med.* 2005; 5:213-218.
- Greider CW, Blackburn EH. 1996. Telomeres, Telomerase and Cancer. *Scientific American*, p: 92. <http://www.genethik.de/telomerase.htm>
- Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, de Lange T. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*, 1999; 97:503-514.
- Haaf T, Schmid M. Chromosome topology in mammalian interphase nuclei. *Exp Cell Res.* 1991; 192:325-332.
- Halvorsen TL, Leibowitz G, Levine F. Telomerase activity is sufficient to allow transformed cells to escape from crisis. *Mol Cell Biol.* 1999; 19:1864-1870.
- Harley CB. Telomerase therapeutics for degenerative diseases. *Curr Mol Med.* 2005; 5:205-211.
- Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. *Nature*, 1990; 346: 866.
- Hayflick L. *Biology of Aging: review.* *Austr J Agieng*, 1998; (Suppl) 17 (1): 29-32.
- Hochstrasser M, Mathog D, Gruenbaum Y, Saumweber H, Sedat JW. Spatial organization of chromosomes in the salivary gland nuclei of *Drosophila melanogaster*. *J Cell Biol.* 1986; 102:112-123.
- Jeanclos E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*, 2000; 36: 195 - 200.
- Joshua AM, Vukovic B, Braude I, Hussein S, Zielenska M, Srigley J, et al. Telomere attrition in isolated high - grade prostatic intraepithelial neoplasia and surrounding stroma is predictive of prostate cancer. *Neoplasia*, 2007; 9: 81 - 89.
- Kartawiguna. Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis. *J Kedok Trisakti*, 2001; 20 (1): 16-26.
- Kim SH, Kaminker P, Campisi J. TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. *Nat Genet.* 1999; 23:405-412.
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 1994; 266: 2011 - 2015.
- Klingelhutz AJ. Telomerase activation and cancer. *J Mol Med.* 1997; 75 (1): 45 -49.
- Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *Journal of Cell Science*, 2004; 117: 2417 - 2426.
- Lamond AI, Earnshaw WC. Structure and function in the nucleus. *Science*, 1998; 280: 547.
- Landberg G, Nielsen NH, Nilsson P, Emdin SO, Cajander J, Roos G. Telomerase activity is associated with cell cycle deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.* 1997; 57:549-554.

- Lichter P, Cremer T, Borden J, Manuelidis L, Ward DC. Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet.* 1988; 80:224-234.
- Lima-de-Faria A. *Hereditas*, 1956; 42: 85.
- Lima-de-Faria A. *Internat Rev Cytol.* 1958; 7: 123.
- Lin KW, Yan J. The telomere length dynamic and methods of its assessment. *J Cell Mol Med.* 2005; 9:977-989.
- Lubis SL, Delyuzar H. 2010. Proses Penuaan. Departemen Patologi Anatomi, FK USU. Medan. <http://proses.penuaan.com> Diakses pada tanggal 27 Oktober 2018.
- Luthlow AT, Roth SM. Review Article. Physical activity and Telomere Biology: Exploring the Link with Aging-Related Disease Prevention. *J of Aging Res.* 2011.
- Manuelidis L. Individual interphase chromosome domains revealed by in situ hybridization. *Hum Genet.* 1985; 71:288-293.
- Marshall WF, Straight A, Marko JF, Swedlow J, Dernburg A, Belmont A, Murray AW, Agard DA, Sedat JW. Interphase chromosomes undergo constrained diffusional motion in living cells. *Curr Biol.* 1997; 7:930-939.
- Marshall WF, Fung JC, Sedat JW. Deconstructing the nucleus: global architecture from local interactions. *Curr Opin Genet Dev.* 1997; 7:259-263.
- Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*, 2011; 11:161-176.
- Mason M, Schuller A, Skordalakes E. Telomerase structure function. *Curr Opin Struct Biol.* 2011; 21:92-100.
- Matthews C, Gorenne J, Scott S, Figg N, Kirkpatrick P, Ritchie A, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere - based senescence in human atherosclerosis: Effects of telomerase and oxidative stress. *Circulation Research*, 2006; 99: 156 - 164.
- McKerlie MA, Lin S, Zhu XD. ATM regulates proteasome-dependent subnuclear localization of TRF1, which is important for telomere maintenance. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40:3975-3989.
- Meyerson M. Role of Telomerase in Normal and Cancer Cells. *J of Clin Oncol.* 2000; 18 (13): 2626-2634.
- Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: Role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation*, 2002; 105: 1541-1544.
- Moyzis RK, Torney DC, Meyne J, Buckingham JM, Wu JR, Burks C, et al. The distribution of interspersed repetitive DNA sequences in the human genome. *Genomics*, 1989; 4: 273 - 289.
- Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH, Newman AB, Wu SH, Li RL, Simonsick EM, et al. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol Ser a Biol Sci Med Sci.* 2009; 64:860-864.
- Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010; 459:259-268.
- Oestergren G. *Hereditas*, 1950; 36: 511.
- Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, Matsuo T, Kayo S, Yoshimi N, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004; 24: 546 - 550.
- Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Aviv A. Telomere attrition of the human abdominal aorta: Relationships with age and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2000; 152: 391 - 398.
- Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF, Zhu X, Reback E, Masterman D, et al. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiology of Aging*, 2003; 24: 77 - 84.
- Pardue ML, DeBaryshe PG. Retrotransposons provide an evolutionarily robust non - telomerase mechanism to maintain telomeres. *Annual Review of Genetics*, 2003; 37: 485 - 511.
- Patil CK, Mian IS, Campisi J. The thorny path linking cellular senescence to organismal aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2005; 126: 1040 - 1045.
- Purwaningsih E. Telomer, aging and karsinogenesis. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 2010; 18(2): 137-143.
- Ratnawati H. Enzim Telomerase dan Karsinogenesis. *JKM.* 2002; 2 (1): 39-50.
- Reaper PM, di Fagagna FD, Jackson SP. Activation of the DNA damage response by telomere attrition—a passage to cellular senescence. *Cell Cycle*, 2004; 3:543-546.
- Rhodes D, Giraldo R. Telomere structure and function. *Current Opinion in Structural Biology*, 1995; 5: 311-322.
- Rochmah W, Aswin S. Tua dan Proses menua. *Berkala ilmu Kedokteran*, 2001; 33 (4): 221-227.
- Rosa VDL, de Oliveira-Junior JR. The role of telomeres in aging and carcinogenesis: a brief overview. *Journal of Clinical Epigenetics*, 2018; 4(1): 4.
- Samani NJ, Boulton R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*, 2001; 358: 472 - 473.
- Scheiber G. *Internat Nuclear Physiology and Differentiation Genetics*, 1969; 61:161.
- Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current Opinion Clin Nutr Metab Care*, 2011; 14:28-34.
- Shao L, Wood CG, Zhang D, Tannir NM, Matin S, Dinney CP, et al. Telomere dysfunction in peripheral lymphocytes as a potential predisposition factor for renal cancer. *Journal of Urology*, 2007; 178: 1492 - 1496.
- Shay JW. Telomerase and Cancer: Diagnostics, Prognostics and Therapeutic Implications. Presented at The Annual meeting of the

- Association for Molecular Pathology, November 1995.
- Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and Cancer. *Hum Mol Gen.* 2001; 10 (7): 677-685.
- Shen J, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella, RM. Short telomere length and breast cancer risk: A study in sister sets. *Cancer Research*, 2007; 67: 5538 - 5544.
- Shlush LI, Skorecki KL, Yehezkel S, et al. Telomere elongation followed by telomere length reduction, in Leukocytes from divers exposed to intense oxidative stress Implications for tissue and Organismal aging. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132: 123-130.
- Sparrow AH, Moses MJ, Dubow RJ. *Exp Cell Res.* 1952; Suppl. 2: 245.
- Stewart JA, Chaiken MF, Wang F, Price CM. Maintaining the end: roles of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation. *Mutat Res.* 2012; 730:12-19.
- Takubo K, Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Ishikawa N, Sawabe M, Kurabayashi R, Shiraishi H, et al. Changes of telomere length with aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10: S197-S206.
- Underwood JCE. *Patologi: Umum dan sistemik.* Edisi 2. Alihbasa: Sarjadi. EGC, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran; 1999.
- van Driel R, Wansink DG, van Steensel B, Grande MA, Schul W, de Jong L. Nuclear domains and the nuclear matrix. *Int Rev Cytol.* 1995; 162A:151-189.
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 2005; 366: 662 - 664.
- von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single -strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000; 28: 64 - 74.
- von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005; 5: 197-203.
- Wong IM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *Lancet*, 2003; 362: 983-988.
- Wong LSM, van der Harst P, de Boer RA, Huzen J, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010; 15:479-486.
- Wright WE, Shay JW. Cellular Senescence as a Tumor protection mechanism: the essential role of counting. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2001; 11: 98-103.
- Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhao H, Grossman BH, Shay J W, et al. Telomere dysfunction: A potential cancer predisposition factor. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95: 1211 - 1218.
- Xi H, Li C, Ren F, Zhang H, Zhang L. Telomere, aging and age-related diseases. *Aging Clin Exp Res.* 2013; 25: 139-146.
- Zakian VA. Telomeres beginning to Understand the End. *Science*, 1995; 270(5242): 1601-1607.
- Zakian VA. Structure, function, and replication of *Saccharomyces cerevisiae* telomeres. *Annu Rev Genet.* 1996; 30:141-172.

Bab 5

Membran Sel dan Transportasi Sel



Sel memiliki lingkungan internal yang berbeda dari lingkungannya. Sebagai contoh, kandungan ion sel hewan sangat berbeda dengan darah yang mengalir. Perbedaan ini dipertahankan sepanjang umur sel melalui permukaan tipis membran yang disebut **membran plasma**, yang berfungsi mengontrol masuk dan keluarnya molekul dan ion, selain mengatur pertukaran antara sel dan medium yang umumnya disebut **permeabilitas**.

Membran plasma bersifat sangat tipis yang tidak dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya, tetapi dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop elektron. Pada beberapa sel yang ditutupi oleh lapisan pelindung yang lebih tebal dapat dilihat dengan menggunakan pembesaran yang tinggi meskipun menggunakan mikroskop cahaya.

Sebagai contoh, sebagian besar sel tanaman memiliki dinding selulosa tebal yang menutupi dan melindungi membran plasma. Beberapa sel hewan dikelilingi oleh zat seperti semen yang membentuk membran sel. Seperti lapisan pelindung atau lapisan yang teradsorpsi, yang juga disebut lapisan luar, umumnya tidak berperan dalam permeabilitas, tetapi memiliki fungsi penting lainnya.

Membran sel atau **membran plasma** merupakan struktur selaput tipis yang menyelubungi sel, membatasi sel sekaligus memelihara perbedaan antara isi sel dengan lingkungannya. Selain itu, membran sel merupakan suatu lapisan pembatas yang merupakan filter yang memiliki kemampuan memilih bahan-bahan yang melewatinya dan menjaga perbedaan kadar ion di luar dan di dalam sel.

Bahan-bahan yang diperlukan oleh sel dapat masuk, sedangkan bahan-bahan yang merupakan sampah atau limbah dapat dikeluarkan dari sel. Membran sel adalah batas terluar sel dan organel tertentu di dalam sel, oleh karena itu membran sel dikatakan bersifat

selektif permeabel dan merupakan struktur sel terluar yang memisahkan bagian dalam sel dengan lingkungannya.

Perkembangan pembentukan membran plasma merupakan tahap sangat penting pada terjadinya bentuk kehidupan paling awal. Tanpa membran, sel tidak mungkin melangsungkan kehidupannya. Semua membran organisme termasuk membran plasma dan membran internal sel memiliki susunan yang sama yaitu terdiri atas molekul lipid dan protein yang terikat secara non-kovalen.

Membran sel disusun oleh lipid dan protein serta memfasilitasi fungsi selular. Sebagai contoh adhesi sel dan pensinyalan sel yang dibantu oleh membran plasma. Membran plasma juga berfungsi sebagai titik pelekatan untuk protein sitoskeletal intraseluler dan untuk komponen-komponen matriks ekstraseluler di luar sel.

Bukti tidak langsung dari membran plasma dalam sel hidup telah diperoleh melalui percobaan pembedahan mikro. Jika sel yang tidak permeabel terhadap pewarna yang dimasukkan ke dalam media yang disuntikkan dengan pewarna, akan menjadi berwarna dan pewarna tetap dalam batas-batas membran plasma. Jika sel tertusuk oleh jarum mikro, dihasilkan membran plasma yang mengalami lesi. Ini dapat diperbaiki dalam batas-batas tertentu, tetapi setelah cedera yang lebih drastis, terutama dengan tidak adanya ion kalsium, sitoplasma mengalir keluar dan sel mati.

Dalam kondisi tertentu suatu membran plasma dapat dengan mudah terlihat menggunakan mikroskop cahaya. Misalnya, pada sel telur landak laut, setelah penetrasi oleh spermatozoa, membran dipisahkan dari permukaan, mencegah spermatozoa lain menembus sel telur. Banyak tubulus tipis telah diamati di daerah kortikal sel telur dengan mikroskop elektron pada tahap ini. Tubulus ini tampaknya berkontribusi pada pembentukan membran plasma baru.

5.1

Membran Sel/ Membran Plasma

Struktur Membran Sel

Wawasan pertama tentang sifat kimiawi lapisan batas luar sel dilakukan oleh **Ernst Overton** dari University of Zurich pada tahun 1890an. Overton mengetahui bahwa zat terlarut nonpolar lebih mudah larut dalam pelarut nonpolar daripada dalam pelarut polar, dan zat terlarut polar memiliki kelarutan yang berlawanan. Overton beralasan bahwa suatu zat yang memasuki sel dari medium pertamanya harus larut dalam lapisan batas luar sel tersebut. Untuk menguji permeabilitas lapisan batas luar membran sel, Overton melakukan percobaan dengan menempatkan rambut akar tanaman ke dalam ratusan larutan yang berbeda yang mengandung beragam zat terlarut. Lebih lanjut Overton menemukan bahwa semakin senyawa lipid pada membran sel larut lipid dalam zat terlarut, maka lipid akan semakin cepat memasuki sel-sel rambut akar. Overton menyimpulkan bahwa kemampuan untuk melarutkan bahan-bahan kimia penyusun lapisan batas luar membran sel sesuai dengan minyak lemak, yang berarti bahwa terdapat lapisan pembatas di sekeliling sel. Beberapa peneliti seperti Hober (1910) dan Fricke (1925) menemukan konduktivitas listrik yang rendah di membran sel yang mengindikasikan adanya lapisan lipid.

Usulan pertama yang menyatakan bahwa membran seluler kemungkinan mengandung lipid bilayer dibuat pada tahun 1925 oleh dua ilmuwan Belanda yang bernama **E Gorter dan F Grendel**. Para peneliti ini mengekstraksi lipid dari sel darah merah manusia dan mengukur jumlah area permukaan yang akan ditutupi oleh lipid ketika tersebar di permukaan air. Karena sel darah merah mamalia dewasa

kekurangan nukleus dan organel sitoplasma yang lainnya, maka dapat dikatakan bahwa membran plasma adalah satu-satunya struktur yang mengandung lipid dalam sel. Hasilnya dinyatakan bahwa semua lipid yang diekstraksi dari sel dapat diasumsikan berada di membran plasma sel. Rasio luas permukaan air yang ditutupi oleh lipid yang diekstraksi dengan luas permukaan yang dihitung untuk sel-sel darah merah yang mana lipid yang diekstraksi bervariasi antara 1,8 hingga 1 dan 2,2 banding 1. Gorter dan Grendel berspekulasi bahwa rasio yang sebenarnya adalah 2: 1 dan menyimpulkan bahwa membran plasma mengandung lapisan bimolekuler lipid, atau disebut lipid bilayer. Gorter dan Grendel juga menyarankan bahwa gugus polar dari setiap lapisan molekul (atau leaflet) diarahkan keluar menuju lingkungan yang berair. Hal ini akan menjadi pengaturan termodinamik, karena gugus polar kepala dari lipid dapat berinteraksi dengan molekul air di sekitarnya, seperti halnya rantai asil lemak hidrofobik akan dilindungi dari kontak dengan lingkungan yang berair. Dengan demikian, gugus polar kepala akan menghadap ke sitoplasma di satu sisi dan plasma darah di sisi lainnya. Meskipun Gorter dan Grendel membuat beberapa kesalahan pada saat melakukan percobaan (yang secara kebetulan membatalkan satu sama lain), keduanya masih sampai pada kesimpulan yang benar yaitu bahwa membran sel mengandung lipid bilayer.

Pada sekitar tahun 1920an dan 1930an, ahli fisiologi sel memperoleh bukti bahwa harus ada lebih banyak bahan kimia yang menyusun struktur membran daripada sekadar lipid bilayer. Ditemukan, misalnya, bahwa kelarutan lemak bukan satu-satunya faktor penentu apakah suatu zat dapat menembus membran plasma atau tidak. Demikian pula, tegangan permukaan membran dihitung jauh lebih rendah daripada struktur lipid murni. Penurunan tegangan permukaan ini dapat dijelaskan oleh karena adanya protein dalam

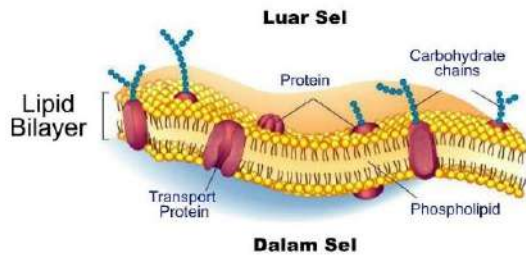
membran. Pada tahun 1935, **Hugh Davson** dan **James Danielli** mengusulkan bahwa membran plasma terdiri dari lapisan ganda lipid yang dilapisi pada permukaan bagian dalam dan luarnya oleh lapisan protein globular. Davson dan Danielli merevisi model percobaannya pada membran sel pada awal 1950-an untuk menjelaskan adanya selektif permeabilitas pada membran yang telah dipelajari. Lebih lanjut, Davson dan Danielli menyarankan bahwa, selain lapisan protein luar dan dalam, lipid bilayer juga ditembus oleh pori-pori protein, yang dapat menyediakan saluran untuk zat terlarut dan ion polar untuk masuk dan keluar sel.

Percobaan yang dilakukan pada akhir tahun 1960an mengarah pada konsep baru tentang struktur membran sel, yaitu dalam model mosaik fluida atau cair yang diusulkan pada tahun 1972 oleh dua ilmuwan yang bernama **S Jonathan Singer** dan **Garth Nicholson** dari University of California, San Diego. Pada model mosaik cair, yang telah berfungsi sebagai dogma sentral biologi membran selama lebih dari tiga dekade, lipid bilayer tetap menjadi bahan utama penyusun membran, tetapi kemudian perhatian difokuskan pada keadaan fisik lipid. Tidak seperti model sebelumnya, lapisan lipid bilayer pada membran mosaik cair ada dalam keadaan fluida, dan molekul lipidnya dapat bergerak lateral di dalam bidang membran sel.

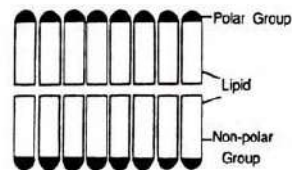
Struktur dan susunan protein membran pada model mosaik cair berbeda dari model-model sebelumnya dalam hal terjadinya mosaik partikel yang terputus-putus untuk menembus lembaran lipid. Yang paling penting, pada model mosaik cair memunculkan membran seluler sebagai struktur yang dinamis dengan komponen-komponennya bergerak dan mampu bersatu untuk terlibat dalam berbagai jenis interaksi yang bersifat sementara atau semipermanen.

Beberapa ahli lain yang mencoba mengemukakan pendapatnya tentang membran sel antara lain:

1. **Plowe** pada tahun 1929, menemukan batas di sekeliling protoplasma sel tumbuhan terdapat selaput yang elastik, yang disebut **plasmalemma**.
2. **JD Robertson**, mengemukakan model membran sel terdiri atas struktur trilaminar. Dua lapisan luar bersifat osmofilik dan lapisan tengah bersifat osmofobik. Pola tiga lapisan ini terdapat pada mitokondria, kloroplas, RE dan kompleks Golgi.



Gambar 5-1 Membran sel: model mosaik cair (sumber: <https://masteripa.com/15-karakteristik-membran-sel-membran-plasma/>)



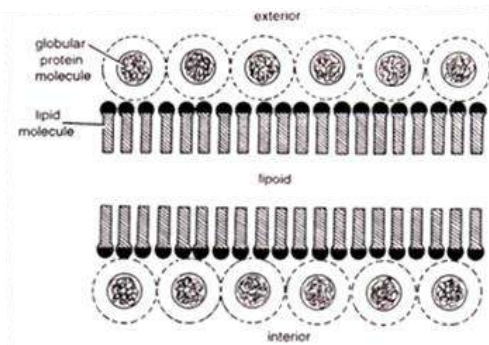
Gambar 5-2 Potongan membran plasma yang memperlihatkan biomolekul cetakan fosfolipid (sumber: <http://www.biologydiscussion.com/cell-membrane/top-2-types-of-membrane-models-with-diagram/35783>)

Harvey dan Coley (1931) serta Danielli dan Harvey (1935) mempelajari tegangan permukaan membran sel dan berdasarkan pengamatannya menunjukkan adanya molekul protein yang teradsorpsi pada permukaan tetesan lipid yang mengurangi tegangan permukaan tetesan.

Kesimpulan yang diperoleh mengarahkan **James Danielli dan Hugh Davson** pada tahun 1935 adalah menyarankan model lembaran atau leaflet bimolekuler membran sel. Model Danielli dan Davson adalah upaya pertama untuk menggambarkan struktur membran yang disusun oleh molekul-molekul dan untuk menghubungkan struktur membran dengan sifat biologis dan kimia penyusunnya.

Menurut model bimolekuler dari Danielli dan Davson, membran plasma terdiri dari dua lapisan molekul fosfolipid (lembaran bimolekuler) di mana molekul fosfolipid disusun sedemikian rupa sehingga kepala hidrofilik dari molekul fosfolipid menghadap ke luar dan rantai lipid hidrofobik di luar yang berhubungan dengan wilayah bagian dalam lembaran bimolekuler.

Hipotesis juga menunjukkan bahwa ujung kutub dari molekul lipid berhubungan dengan lapisan monomolekuler protein globular. Membran plasma dengan demikian akan terdiri dari lapisan ganda molekul fosfolipid yang terjepit di antara dua lapisan protein yang pada dasarnya kontinu seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5-3 Model sandwich membran sel yang dikemukakan oleh Danielli dan Davson (sumber:

<http://www.biologydiscussion.com/cell-membrane/top-2-types-of-membrane-models-with-diagram/35783>)

Pada tahun 1950, **J David Robertson** mempelajari membran sel dari dari sediaan sel dengan menggunakan mikroskop elektron.

Sediaan tersebut diwarnai dengan pewarna larutan osmium tetraoksida dan kalium permanganat (KMnO_4), kemudian diidehidrasi dalam pelarut seperti aseton sebelum dipotong.

Pada akhir tahun 1950an, Robertson merangkum sejumlah besar data ultrastruktur yang diperolehnya dan beberapa ilmuwan lainnya serta menyimpulkan bahwa membran plasma dan membran semua organ sel memiliki struktur yang serupa. Meskipun kesamaan ini tidak dapat dilihat dengan mikroskop cahaya, namun jelas terlihat dalam mikrograf elektron.

5.2 Komposisi Kimia Membran Sel

Membran sel adalah suatu struktur yang disusun oleh bahan kimia lipid-protein di mana komponen-komponennya disatukan dalam lembaran tipis oleh ikatan nonkovalen. Seperti telah disebutkan sebelumnya, pusat membran sel terdiri dari selebar lipid yang tersusun dalam lapisan bimolekuler. Lipid bilayer terutama berfungsi sebagai tulang punggung struktur membran dan menyediakan penghalang yang mencegah gerakan acak bahan yang larut air dapat mengalir ke dalam dan keluar dari sel. Protein membran, di sisi lain, menjalankan sebagian besar fungsi yang lebih spesifik. Setiap jenis sel yang terdiferensiasi mengandung bahan penyusun yang lengkap seperti protein membran, yang berkontribusi pada aktivitas khusus jenis sel tersebut.

Rasio lipid terhadap protein dalam suatu membran adalah bervariasi, yaitu tergantung pada jenis membran seluler, jenis organisme, dan jenis selnya. Sebagai contoh, membran yang menyelubungi mitokondria bagian dalam, memiliki rasio protein / lipid yang sangat tinggi dibandingkan dengan membran plasma sel darah merah, dibandingkan juga

dengan membran selubung mielin yang membentuk pembungkus berlapis-lapis di sekitar sel saraf. Untuk sebagian besar masalah dalam percobaan yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa perbedaan ini dapat dikorelasikan dengan fungsi dasar membrannya. Membran mitokondria bagian dalam mengandung pembawa protein dari rantai transpor elektron, dan pada membran yang lain, lipid menjadi berkurang. Sebaliknya, selubung mielin terutama bekerja sebagai isolasi listrik untuk sel saraf yang melingkupinya, suatu fungsi yang paling baik dilakukan oleh lapisan lipid tebal dari hambatan listrik yang tinggi dengan kandungan protein yang minimal. Membran juga mengandung karbohidrat, yang melekat pada lipid dan protein.

Membran Lipid/Lemak. Membran mengandung beraneka macam lipid, yang semuanya bersifat amfipatik, yaitu mengandung bagian hidrofilik dan hidrofobik. Ada tiga jenis utama lipid yang menyusun membran antara lain: fosfolipida, sfingolipid, dan kolesterol. Lipid terdiri dari dua sebaran berbeda yang memiliki komposisi lipid yang berbeda.

Glikolipid. Glikolipid adalah lipid yang melekat pada karbohidrat (gula). Glikolipid ditemukan di membran sel pada konsentrasi lebih rendah dari fosfolipid dan kolesterol. Bagian karbohidrat selalu berorientasi ke arah luar sel yaitu diproyeksikan ke lingkungan. Glikolipid berfungsi untuk membentuk mantel karbohidrat pada sel dan terlibat dalam interaksi antara sel ke sel. Glikolipid adalah sumber antigen golongan darah dan berfungsi sebagai reseptor untuk racun termasuk kolera dan tetanus.

Protein. Protein memiliki fungsi membentuk struktur utama membran, sedangkan protein sebagian besar bertanggung jawab pada banyak fungsi biologis membran. Contoh pada beberapa protein membran yang berfungsi mentransport material ke dalam dan keluar

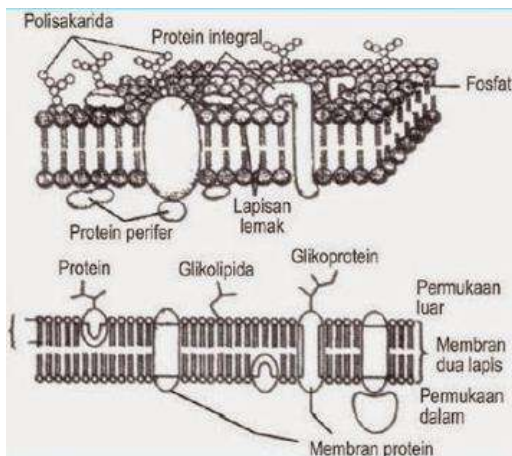
dari sel, sementara yang lainnya berfungsi sebagai reseptor untuk hormon atau faktor pertumbuhan. Jenis-jenis protein dalam membran plasma bervariasi tergantung pada jenis sel.

Struktur dan Fungsi Protein Membran

Bergantung pada jenis sel dan organel tertentu di dalam sel itu, maka sebuah membran dapat mengandung ratusan protein yang berbeda. Setiap protein membran memiliki orientasi yang ditentukan terhadap sitoplasma, sehingga sifat-sifat satu permukaan membran sangat berbeda dari permukaan lainnya. Pada membran plasma, bagian-bagian dari protein membran yang berinteraksi dengan sel-sel lain atau dengan zat ekstraseluler terproyeksikan keluar ke ruang ekstraseluler, sedangkan bagian-bagian dari protein membran yang berinteraksi dengan molekul sitoplasma terproyeksikan ke dalam sitosol. Protein membran dapat dikelompokkan menjadi tiga kelas berbeda yang dibedakan berdasarkan kedekatan hubungannya dengan lapisan ganda lipid (lipid bilayer) yaitu: protein integral, protein perifer, dan protein yang terendam pada lipid.

Protein yang terbenam di dalam lipid terletak di luar lapisan ganda lipid, baik pada permukaan ekstraseluler atau sitoplasma, tetapi secara kovalen terikat dengan molekul lipid yang terletak di dalam lapisan ganda tersebut. Residu asam amino dalam domain transmembran membentuk interaksi van der Waals dengan asil lemak bilayer, yang menutup protein ke dalam dinding lipid membran. Akibatnya, penghalang permeabilitas dalam membran dipertahankan dan protein dibawa ke dalam kontak langsung dengan molekul lipid yang ada disekitarnya. Molekul lipid yang berhubungan dengan protein membran dapat memainkan peranan penting dalam aktivitas protein, meskipun sejauh mana protein tertentu membutuhkan

interaksi spesifik dengan molekul lipid tertentu masih belum jelas.



Gambar 5-4 Glikolipid dan glikoprotein pada membran sel

(sumber: https://pak.pandani.web.id/2018/02/pembahasan-soal-un-biologi-sma-paket-1_98.html)

Bagian-bagian dari protein membran integral yang diproyeksikan ke dalam sitoplasma atau ruang ekstraseluler cenderung lebih seperti protein globular. Domain yang tidak tertanam ini cenderung memiliki permukaan hidrofilik yang berinteraksi dengan zat yang larut dalam air (yang termasuk didalamnya antara lain substrat berbobot molekul rendah, hormon, dan protein lainnya) terletak di tepi membran. Beberapa kelompok besar protein membran mengandung saluran interior yang menyediakan jalur berair melalui lapisan ganda lipid. Lapisan saluran ini biasanya mengandung residu hidrofilik utama di lokasi yang strategis. Protein integral tidak membutuhkan struktur tetap tetapi mungkin dapat bergerak secara lateral dalam membran.

Protein Transmembran

Kategori pertama protein membran adalah protein transmembran yang tertanam dalam lapisan ganda lipid dengan struktur yang memanjang dari lingkungan ke dalam sitosol. Beberapa reseptor hormon adalah protein

dengan membran yang berbeda mencakup tujuh bagian (reseptor transmembran 7-pass atau reseptor transmembran 7-loop).

Semua protein transmembran mengandung komponen hidrofilik maupun hidrofobik. Protein ini berorientasi dengan bagian hidrofiliknya saat kontak dengan lingkungan eksterior yang berair dan bagian hidrofobiknya saat kontak dengan ekor asam lemak fosfolipid. Pada umumnya protein membran melintasi membran sel dengan mengadopsi struktur yang mengandung satu atau lebih heliks α .

Protein Integral

Protein integral yang menembus lapisan ganda lipid. Protein integral adalah protein transmembran, yaitu, yang melewati seluruhnya melalui lapisan ganda lipid dan dengan demikian memiliki domain yang menonjol baik dari sisi ekstraseluler dan sitoplasma membran. Beberapa protein integral hanya memiliki satu segmen perputaran membran, sedangkan yang lain dapat memiliki perputaran yang banyak. Kajian sekuensing genom menunjukkan bahwa protein integral disusun oleh 20-30 persen dari semua protein yang telah dikodekan.

Sebagian besar protein membran integral berfungsi dalam kapasitas sebagai berikut: sebagai reseptor yang mengikat zat spesifik pada permukaan membran, sebagai saluran atau transporter yang terlibat dalam pergerakan ion dan zat terlarut yang melintasi membran, atau sebagai agen yang mentransfer elektron selama proses fotosintesis dan respirasi. Seperti fosfolipid dari bilayer, protein membran integral juga bersifat amfipatik, yaitu memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik. Seperti dibahas di bawah ini, bagian-bagian dari protein membran integral yang berada dalam bilayer lipid cenderung memiliki karakter hidrofobik.

Protein Membran Perifer

Protein perifer dikaitkan dengan membran sel oleh ikatan elektrostatis yang lemah. Protein perifer biasanya dapat dilarutkan dengan ekstraksi dengan larutan garam konsentrasi tinggi yang melemahkan ikatan elektrostatis sehingga dapat menahan protein perifer ke membran. Pada kenyataannya, perbedaan antara protein integral dan protein perifer adalah kabur karena banyak protein membran integral terdiri dari beberapa polipeptida, dan beberapa yang menembus lapisan ganda lipid dan yang lain yang tetap berapa di tepi.

Mempelajari protein perifer yang paling baik adalah pada permukaan internal (sitosol) membran plasma, di mana protein tersebut membentuk jaringan fibrilar yang bertindak sebagai kerangka membran. Protein perifer memberikan dukungan mekanis untuk membran dan berfungsi sebagai jangkar untuk protein membran integral. Protein perifer lain pada permukaan membran plasma internal berfungsi sebagai enzim, selaput khusus, atau faktor-faktor yang mengirimkan sinyal transmembran. Protein perifer biasanya memiliki hubungan dinamis dengan membran, melekat ke membran atau dilepaskan dari membran tergantung pada kondisi yang berlaku.

Fungsi Protein Membran

Protein membran memungkinkan sel untuk berfungsi sebagai anggota jaringan. Sebagai contoh molekul adhesi sel adalah protein yang meluas ke permukaan membran sel.

Membran protein yang lain berfungsi sebagai saluran ion dan protein transport untuk memungkinkan molekul-molekul masuk dan keluar sel. Membran protein merupakan reseptor ligan yang memungkinkan sel merespon hormon dan molekul sinyal lainnya. Contoh-contoh sebelumnya dari protein membran adalah protein integral, protein transmembran yang strukturnya terentang

bilayer. Lipid yang tertanam pada protein membran termasuk protein G. Diberi nama protein G karena kemampuannya untuk mengikat guanosin trifosfat (GTP) dan berpartisipasi dalam pensinyalan sel menghasilkan respon terhadap hormon-hormon tertentu. Protein membran perifer termasuk protein sitoskeletal yang menempel pada membran dan mengatur bentuknya dan menstabilkan strukturnya. Beberapa protein membran perifer yang lainnya juga terlibat dalam pensinyalan sel termasuk enzim-enzim yang melekat pada membran dalam lapisan yang bertumpuk yang diaktifkan setelah hormon berikatan dengan reseptor protein.

Karbohidrat Membran

Membran plasma sel eukariotik juga mengandung karbohidrat pada permukaannya yang sebagian besar berbentuk rantai oligosakarida yang terikat pada protein membran (glikoprotein) dan sebagian kecil terikat pada lipid (glikolipid). Lebih dari 90 persen karbohidrat membran secara kovalen terikat dengan protein untuk membentuk glikoprotein, karbohidrat yang tersisa adalah lipid yang terhubung secara kovalen untuk membentuk glikolipid. Secara keseluruhan perbandingan karbohidrat pada membran plasma berkisar antara 2-10% terhadap berat membran.

Inilah salah satu penyebab adanya bentuk asimetri membran plasma yang terbentuk dari lapisan bilayer, oleh karena adanya karbohidrat yang berlebihan pada beberapa sel eukariotik memberikan terminologi khusus yaitu sebagai selubung sel atau glikokaliks. Selubung sel kadang-kadang mudah ditunjukkan dengan pengamatan mikroskop cahaya menggunakan pewarnaan khusus.

Lebih dari 100 jenis monosakarida yang terdapat di alam, hanya 3 jenis yang ditemukan pada molekul glikoprotein dan glikolipid membran. Monosakarida yang utama adalah galaktosa, manosa, fruktosa,

galaktosamin, glukosamin, glukosa dan asam sialik. Fungsi rantai cabang oligosakarida pada glikolipid dan glikoprotein membran plasma belum begitu jelas. Dimungkinkan bahwa gugus oligosakarida pada glikoprotein membran membantu agar molekul protein dapat terpancang kuat pada membran dan berperan menstabilkan struktur protein. Kompleksitas beberapa oligosakarida pada glikoprotein dan glikolipid membran plasma yang terpapar pada permukaan sel, memberikan petunjuk berperan sangat penting dalam proses pengenalan komunikasi antar sel. Hal ini sangat jelas terdapat pada sel-sel yang terlibat dalam sistem imunitas.

Contoh Struktur Membran Plasma: Sel Darah Merah

Dari semua jenis membran yang beragam, membran plasma eritrosit manusia (sel darah merah) adalah yang paling banyak dipelajari dan paling dipahami. Ada beberapa alasan untuk mempelajari membran sel darah merah antara lain: sel-selnya murah untuk diperoleh dan tersedia dalam jumlah besar di seluruh darah. Sel darah merah ada sebagai sel tunggal dan tidak perlu dipisahkan dari jaringan yang kompleks. Sel-sel sederhana dibandingkan dengan jenis sel lain adalah kekurangan membran inti dan sitoplasma yang dapat mengkontaminasi persiapan membran plasma dari sel lain. Selain itu, kontak membran plasma eritrosit yang dimurnikan dapat diperoleh hanya dengan menempatkan sel dalam larutan garam encer (hipotonik). Sel-sel merespons tekanan osmotik ini dengan mengambil air dan terjadi pembengkakan, disebut **hemolisis**. Saat luas permukaan masing-masing sel meningkat akan menyebabkan sel menjadi bocor, dan isinya yang terdiri hampir seluruhnya dari hemoglobin terlarut akan mengalir keluar dari sel meninggalkan membran plasma.

5.3 Transportasi Seluler

Permeabilitas sangat penting untuk berfungsinya sel hidup dan menjaga kondisi fisiologis intraseluler dengan baik. Fungsi ini menentukan zat-zat mana yang dapat masuk ke dalam sel dan yang tidak dapat masuk ke dalam sel. Banyak di antaranya adalah zat-zat yang kemungkinan diperlukan untuk mempertahankan proses vitalnya di dalam sel dan sintesis. Proses transportasi juga mengatur aliran bahan ekskresi dan air dari sel.

Adanya membran membentuk perbedaan antara cairan **intraseluler** dan cairan **ekstraseluler** di mana sel dikumpulkan. Cairan yang dimaksud adalah air tawar atau garam dalam organisme uniseluler yang tumbuh di kolam atau laut, tetapi pada cairan internal organisme multiseluler seperti darah, getah bening dan terutama cairan interstitial dapat bersentuhan dengan permukaan luar membran sel.

Tekanan Osmotik

Salah satu fungsi membran sel adalah untuk menjaga keseimbangan antara tekanan osmotik cairan intraseluler dan cairan interstitial. Ketika sel-sel ditempatkan dalam larutan yang memiliki tekanan osmotik mirip dengan cairan intraseluler (**larutan isotonik**), sitoplasma tetap melekat pada dinding selulosa dan tidak berubah. Ketika larutan medium lebih terkonsentrasi (**larutan hipertonik**), sel kehilangan air dan sitoplasma tertarik dari dinding sel yang kaku (sel mengkerut). Di sisi lain, ketika larutan medium kurang terkonsentrasi daripada cairan intraseluler (**larutan hipotonik**), sel membengkak dan akhirnya pecah. Karena membran plasma sel bersifat permeabel terhadap air dan zat terlarut tertentu, tekanan osmotik dipertahankan oleh

mekanisme yang mengatur konsentrasi zat terlarut di dalam sel.

Pada akhir abad 19, **Hamburger** menunjukkan bahwa tekanan osmotik memainkan peranan penting dalam kehidupan sel. Hamburger menemukan bahwa membran sel berfungsi seperti membran osmotik dan larutan 0,9% NaCl yang mempertahankan keutuhan eritrosit mamalia, sedangkan dalam larutan yang kurang terkonsentrasi, sel darah merah mengalami hemolisis. Pada media yang konsentrasinya lebih tinggi, eritrosit tertarik kembali, karena kehilangan air. Percobaan ini berlaku untuk semua sel hewan.

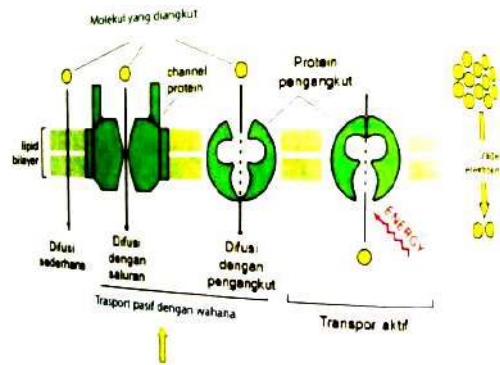
Dari sudut pandang biologis, larutan dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu: (1) Larutan isotonik memiliki tekanan osmotik yang sama dengan sel. Sebagai contoh, larutan 0,3 M non-elektrolit bersifat isotonik dalam hubungannya dengan sel mamalia, (2) Larutan hipotonik memiliki tekanan osmotik yang lebih rendah daripada sel. Sebagai contoh, larutan natrium klorida 0,66 persen, yang isotonik untuk eritrosit amfibi, adalah hipotonik untuk sel mamalia, dan (3) Larutan hipertonic memiliki tekanan osmotik yang lebih tinggi daripada sel.

Temuan ini mengarah pada adopsi larutan fisiologis, yang memiliki tekanan osmotik total yang sama dengan darah hewan, dan konsentrasi seimbang ion yang berbeda. Contoh larutan fisiologis adalah larutan Ringer dan Tyrode. Pada organisme yang lebih tinggi, tekanan osmotik tubuh secara keseluruhan terutama diatur oleh ginjal, dimana tekanan osmotik cairan interstitial hampir sama dengan tekanan cairan intraseluler.

Secara umum, tekanan osmotik intraseluler sekitar 10 atmosfer, tetapi dalam beberapa kasus khusus, seperti dalam *Penicillium*, mungkin sebesar 100 atmosfer. Sel-sel hewan pada umumnya tidak memiliki turgiditas yang menjadi ciri sel-sel tumbuhan, meskipun ada pengecualian, seperti pada *Coelenterata tubularia*. Di sisi lain, telur yang tidak dibuahi pada beberapa hewan laut,

seperti landak laut, berfungsi seperti osmometer asli. Karena sel pada landak laut berbentuk bulat, maka perubahan tekanan osmotik medium pada sel telur dapat diperoleh dengan beberapa cara, antara lain dengan mengukur diameter, menentukan volume dan perubahan yang dialami telur. Banyak sel bakteri bekerja dengan cara yang sama. Jadi tekanan osmotik internalnya dapat ditentukan dengan menemukan konsentrasi di mana volumenya tidak berubah.

Pada beberapa organisme uniseluler, keseimbangan osmotik dipertahankan melalui vakuola kontraktil. Organel ini mengekstraksi air dari protoplasma dan berkontraksi, sehingga dapat mengeluarkan isinya ke dalam media eksternal.



Gambar 5-5 Transport pasif dan transport aktif melalui membran sel

Adanya sifat hidrofobik di bagian tengah lapisan lipid membran plasma menyebabkan membran tidak mudah ditembus oleh molekul polar sehingga membran sel mencegah keluarnya komponen-komponen dalam sel yang larut dalam air. Namun di pihak lain sel juga memerlukan bahan-bahan nutrisi dan membuang limbahnya ke luar sel. Untuk memenuhi kebutuhan ini sel harus mengembangkan mekanisme khusus untuk transpor melintasi membran sel. Berdasarkan sifat-sifat membran tersebut dapat disimpulkan bahwa membran plasma bukan merupakan membran yang mati atau kaku melainkan bersifat sangat labil dan dinamis. Transpor

molekul melalui lapisan lipid membran sel berlangsung melalui protein transmembran artinya untuk mengangkut molekul tertentu diperlukan protein khusus.

Konsentrasi Ionik dan Potensial Listrik Melewati Membran

Pada semua sel dijumpai ciri-ciri antara lain adanya perbedaan konsentrasi ionik dengan medium ekstraseluler dan potensial listrik yang melintasi membran. Kedua sifat ini saling berhubungan erat, karena potensial listrik bergantung pada penyebaran ion yang tidak merata di kedua sisi membran.

Dengan menggunakan mikroelektroda halus dengan ujung 1 μ atau kurang memungkinkan untuk menembus melalui membran ke dalam sel dan juga ke dalam inti sel dan untuk mendeteksi potensi listrik (juga disebut potensial istirahat, atau stabil), yang selalu bersifat negatif di bagian dalam. Nilai-nilai potensial stabil ini bervariasi di berbagai jaringan antara -20 dan 100 milivolt (mV). Cairan interstitial memiliki konsentrasi ion Na^+ dan Cl^- yang tinggi dan cairan intraseluler memiliki konsentrasi ion K^+ yang tinggi dan anion organik yang lebih besar (A⁻).

Proses pengangkutan molekul melalui membran sel dapat pula dibedakan menjadi **transport pasif** dan **transport aktif**. Pada transport pasif tidak diperlukan bantuan khusus untuk mengangkut molekul. Kemampuan melintasi membran hanya bergantung pada perbedaan konsentrasi dan muatan listrik molekul pada kedua sisi membran yang hendak dilalui. Makin besar perbedaannya maka makin besar pula kemampuan berdifusinya melalui membran. Kedua perbedaan tersebut dinamakan **gradien elektrokimiawi**. Membran plasma memiliki perbedaan muatan yaitu sebelah dalam bermuatan negatif dan sebelah luar bermuatan positif.

Perbedaan potensial muatan ini mempermudah masuknya ion-ion bermuatan positif ke dalam sel tetapi menghambat masuknya ion-ion bermuatan negatif. Beberapa protein transport membentuk saluran bahan-bahan yang larut dalam air yang dapat dilalui oleh bahan-bahan berukuran dan bermuatan sedang secara difusi sederhana. Sebagian protein transport lainnya mempermudah pengangkutan dengan jalan mengikat bahan yang hendak melintas membran sehingga protein transport dinamakan protein pengangkut.

Apabila protein pengangkut berfungsi sebagai pompa yang secara aktif ikut mendorong gerakan bahan-bahan yang hendak melintas membran maka proses transport beralih menjadi transport aktif. Berbeda dengan transport pasif, transport aktif membutuhkan energi yang biasanya melibatkan hidrolisis ATP dengan enzim yang terdapat pada membran. Walaupun belum diketahui secara pasti perubahan molekuler protein pengangkut selama berfungsi namun diduga terjadi perubahan konformasi yang bersifat reversibel.

Konsep Dasar Transport

Ion dan molekul tertentu masuk dan keluar sel. Sel mempertahankan volume dan keseimbangan ion-ion yang diperlukan untuk proses normal kehidupan sel. Molekul yang berfungsi sebagai makanan juga harus masuk ke sel sehingga dapat dipecah menjadi energi. Membran plasma berfungsi melindungi dan mengisolasi sitoplasma dari lingkungan dan menjadi penghalang masuknya molekul ke dalam sel. Penghalang ini bersifat selektif permeabel yaitu memungkinkan molekul penting secara fisiologis masuk dan keluar sel, sementara molekul lain tidak dapat masuk. Beberapa jenis obat juga dapat mencapai bagian dalam sel.

Protein perifer dalam membran plasma berfungsi memfasilitasi pengangkutan ion dan molekul lain dalam sel. Protein merupakan saluran ion, pengangkut dan pompa. Protein membran dapat secara khusus terikat pada ligan tertentu misalnya pada klorida, glukosa atau pada natrium dan kalium dan memfasilitasi gerakannya melintasi membran plasma. Pada kebanyakan transportasi membran, transpor pasif digunakan pada molekul yang bergerak melintasi membran plasma bersama atau turun dengan gradien konsentrasinya. Molekul mengalir dari tempat dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke tempat konsentrasi yang lebih rendah. Sebaliknya pada transpor aktif molekul bergerak melawan gradien konsentrasinya pada proses yang membutuhkan energi.

Transport Pasif

Berdasarkan pada ukuran, muatan dan kelarutan yang rendah dalam fosfolipid, banyak molekul penting secara biologi seperti ion-ion, gula dan asam amino dapat masuk ke dalam sel dengan cara sangat lambat. Namun serapannya ke dalam sel terjadi pada tingkat atau laju yang cukup cepat. Hal ini dapat terjadi karena transport saluran ion atau protein membran memudahkan atau memfasilitasi masuk atau keluarnya molekul tertentu ke dalam dan keluar sel. Proses ini disebut transpor yang dikatalisis dan kadang-kadang disebut sebagai **difusi terfasilitasi**. Tidak ada sumber langsung energi yang dibutuhkan untuk menggerakkan proses transport pasif.

Membran sel berfungsi sebagai pintu penjaga (*gatekeeper*) yang menyebabkan beberapa substansi dapat masuk ke dalam sel tetapi juga dapat mengeluarkan bahan-bahan dari dalam sel. Dengan kata lain membran sel bersifat selektif permeabel. Membran selektif permeabel adalah ciri-ciri penting membran semua sel oleh karena menyediakan kekuatan untuk mengendalikan atau mengontrol lingkungan internalnya. Sel dapat

menggunakan saluran ion, protein pembawa atau pompa untuk menggerakkan substansi pada satu sisi membran ke sisi yang lainnya. Selanjutnya diuji jenis transport yang melewati membran yang tidak membutuhkan energi disebut **transport pasif**. Pada transport pasif substansi atau bahan bergerak melewati membran dari bagian yang konsentrasinya lebih tinggi ke bagian dengan konsentrasi yang lebih rendah.

Pada akhir abad 19, **Overton** menunjukkan bahwa zat-zat yang larut dalam lemak lebih mudah masuk ke dalam sel, lebih lanjut **Collander dan Barlund** dalam eksperimen klasiknya dengan sel-sel tanaman *Chara*, menunjukkan bahwa kecepatan zat menembus tergantung pada kelarutannya dalam lemak dan ukuran molekul. Semakin tinggi kelarutannya, semakin cepat dapat menembus, dan dengan kelarutan yang sama dalam lipid, molekul yang lebih kecil menembus pada tingkat yang lebih cepat.

Difusi

Difusi ion melintasi membran lebih sulit daripada difusi molekul karena lintasan ion tidak hanya bergantung pada gradien konsentrasi, tetapi juga pada gradien listrik yang ada dalam sistem.

Proses difusi berfungsi menggambarkan pergerakan molekul dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Difusi didukung oleh gerakan acak molekul dalam larutan di mana molekul menyebar keluar sampai terdistribusi secara merata dalam ruang yang ditempati. Proses ini dapat terus terjadi pada laju yang sama selama ada gradien konsentrasi. Difusi satu substansi tidak mengganggu difusi zat lain dalam larutan yang sama. Gerakan bersih atau fluks zat yang menyebar melintasi penghalang tergantung pada beberapa kriteria seperti gradien konsentrasi, ukuran dan permeabilitas zat di dalam penghalang yang menyebar atau berdifusi.

Secara umum hanya molekul kecil dan bersifat nonpolar yang dapat melewati lapisan bilayer atau membran ganda fosfolipid. Molekul bergerak secara random dan cenderung berdifusi melewati membran dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang konsentrasinya rendah. Pada keadaan kesetimbangan jumlah yang sama melewati membran pada kedua arah.

Beberapa protein membran berfungsi sebagai pembawa (*carrier*) yang mengikat molekul pada satu sisi membran, berubah bentuk dan kemudian menyimpan molekul pada sisi membran yang lain. Contoh difusi terfasilitasi adalah glukosa yang merupakan protein pembawa menggerakkan glukosa menurunkan gradien konsentrasinya merupakan proses yang tidak membutuhkan energi.

Transport Melalui Saluran Ion (Difusi Terfasilitasi Saluran Ion)

Ion dapat masuk ke dalam sel melalui saluran ion atau kompleks protein transmembran yang menyediakan rute atau jalur hidrofilik untuk melintasinya melalui inti hidrofobik. Saluran ion bersifat selektif yaitu semua ion pada ukuran tertentu dan muatan yang tertentu dapat masuk. Contoh saluran kalsium adalah khusus untuk kalsium dan saluran natrium untuk natrium. Jenis saluran kalium setidaknya ada 16 jenis dan saluran klorida setidaknya ada 13 jenis di membran plasma tapi semua khusus untuk pengambilan kalium atau klorida.

Ion-ion bergerak melalui saluran ion dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah. Saluran ion dapat terbuka atau tertutup. Pembukaan dan penutupan saluran penyambung diatur oleh rangsangan fisik atau kimia. Saluran penyambung ligan diatur oleh **neurotransmitter**. Saluran penyambung tegangan diatur oleh medan listrik dan sangat penting dalam sistem saraf. Beberapa saluran lainnya diatur oleh **protein G**. Lainnya peka terhadap tekanan osmotik dan ada juga yang

tidak tersambung. Saluran ion juga memiliki kesamaan sifat dengan transporter.

Beberapa protein membran membentuk saluran yang menyebabkan molekul polar atau bahan yang termuati melewati membran. Pada contoh difusi terfasilitasi ini, saluran menyebabkan ion-ion yang khusus lewat. Saluran ion ini dijembatani (*gated*) dan membuka serta menutup melalui berbagai macam mekanisme. Disini molekul yang distimulasi menyebabkan saluran membuka.

Pada difusi terfasilitasi seperti halnya pada difusi sederhana, bahan-bahan bergerak dari bagian yang konsentrasinya lebih tinggi pada satu sisi membran ke bagian yang konsentrasinya lebih rendah pada sisi yang lain. Pergerakan turun gradien konsentrasi bersifat spontan dan tidak membutuhkan energi.

Transport Melalui Transporter (Difusi Terfasilitasi Protein Pembawa)

Transporter adalah protein trans-membran yang mengkatalisis perpindahan molekul ke dalam atau keluar sel. **Uniport** adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan transportasi terfasilitasi satu molekul melalui suatu transporter.

Transporter atau uniporter disebut **permease** seperti enzimnya yang berfungsi mengkatalisis pergerakan ligan melintasi penghalang membran plasma. Transporter mampu mengikat dan berinteraksi hanya dengan molekul tertentu. Kekhususannya mirip dengan spesifisitas enzim untuk substratnya. Sebagai contoh bentuk fisiologis utama dari glukosa, glukosa D memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk protein transportnya daripada glukosa L yang merupakan stereoisomer glukosa.

Mengkatalisis transport melalui transporter dan saluran ion memerlukan gradien konsentrasi zat terlarut atau substrat yang diangkut. Molekul yang mengikat protein transpor spesifik dengan afinitas tertentu direpresentasikan sebagai **K_m**.

Secara numerik K_m sama dengan konsentrasi zat terlarut yang menghasilkan setengah kecepatan maksimal transportasi. Kecepatan maksimal transport (V_{max}) tercapai ketika semua protein transporter yang tersedia terikat oleh zat terlarut spesifiknya. Setelah itu penambahan zat terlarut yang lebih tidak mengakibatkan peningkatan serapan ke dalam sel. Oleh karena itu membran transpor melalui transporter dan melalui saluran ion adalah proses yang jenuh.

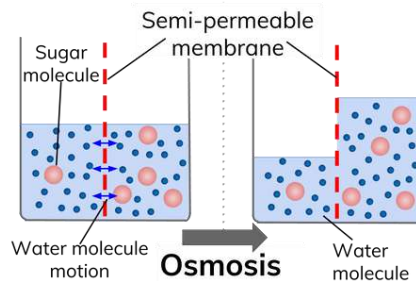
Difusi melalui protein pembawa dapat terjadi melalui uniport dan kotransport. **Uniport** terjadi kalau protein pembawa hanya mengikat satu macam ion, seperti glukosa ekstraseluler yang relatif tinggi maka transportasi dapat terjadi menggunakan cara ini. **Kotransport** terjadi jika protein pembawa mengikat sepasang ion. Kotransport ada dua macam yaitu simport dan antiport. **Simport** terjadi pada transportasi yang memindahkan dua macam ion ke arah yang sama, seperti transportasi glukosa ekstraseluler dengan konsentrasi yang rendah akan terikat ke sisi protein pembawa dan masuk ke dalam sel bersama dengan ion natrium. **Antiport**, jika transportasi memindahkan dua macam ion yang terikat pada protein pembawa dan berpindah dengan arah berlawanan, contohnya adalah pertukaran ion klorida (Cl^-) dan ion asam karbonat (HCO_3^-).

Osmosis

Osmosis adalah transportasi cairan pelarut melalui membran semipermeabel yang tidak mengizinkan zat terlarut untuk melewatinya. Air adalah pelarut fisiologis yang penting. Dengan osmosis air melewati membran plasma dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah. Membran plasma bersifat permeabel terhadap air tapi bukan untuk zat terlarut tertentu dalam larutan dalam air. Saluran protein yang dikenal sebagai **aquaporins** memungkinkan air untuk

melewati inti hidrofobik dari fosfolipid membran. Gerakan air melalui osmosis terjadi dari konsentrasi air tinggi ke konsentrasi air lebih rendah.

Peristiwa osmosis ternyata juga dapat dilihat pada sistem biologis manusia yaitu dalam sel darah. Ketika sel darah berada dalam larutan hipotonik (yaitu, larutan dengan konsentrasi terlalu rendah), maka dinding sel darah akan membuat air di luar sel untuk masuk ke dalam sel dan membuat air yang masuk tersebut memberikan tekanan terhadap dinding sel sehingga menyebabkan sel menjadi mengembang, disebut **turgid**.



Gambar 5-6 Proses osmosis
(sumber: <https://www.pakarkimia.com/tekanan-osmotik/>)

Jika sel darah berada pada larutan hipertonik (yaitu larutan dengan konsentrasi yang terlalu tinggi), maka akan membuat air yang berada di dalam sel darah akan keluar melalui membran semipermeabel membran sel menuju larutan di luar karena konsentrasinya yang lebih tinggi. Keadaan ini akan menyebabkan sel menjadi mengkerut atau disebut peristiwa **krenasi**.

Oleh karena itu, dengan adanya peristiwa tekanan osmotik ini tidak disarankan untuk mengkonsumsi air laut. Hal ini disebabkan karena air laut merupakan larutan dengan konsentrasi yang tinggi sehingga jika masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan krenasi dalam sel tubuh. Jika krenasi sel terjadi maka akan menyebabkan kematian pada sel, karena hilangnya molekul air.

Volume Sel

Ketika tekanan osmotik sama di dalam dan di luar sel maka larutan eksternal yang mengelilingi sel disebut **isotonik** (yang sama). Sel-sel mempertahankan volumenya dalam larutan isotonik. Sementara osmosis terjadi di kedua arah yaitu dalam dan keluar sel maka tidak ada gerakan netto ketika tekanan osmotik sama pada kedua sisi membran. Larutan dengan tekanan osmotik yang kurang dari sitosol disebut **hipotonik**. Volume sel meningkat pada larutan hipotonik. Hal ini terjadi karena air bebas pada konsentrasi tinggi di luar sel. Air bergerak di sepanjang gradien konsentrasinya dan ada gerakan netto air ke dalam sel. Jika sel ditempatkan dalam larutan dengan tekanan osmotik yang lebih tinggi daripada sitosolnya maka larutannya disebut **hipertonik**. Air yang keluar dari sel. Dalam upaya untuk menyamakan tekanan osmotik maka sel menyusut.

Permeabilitas Sel dan Transport Aktif

Transpor aktif terjadi ketika molekul atau ion bergerak melawan gradien konsentrasinya melintasi membran sel. Energi dibutuhkan untuk memindahkan zat terlarut ke dalam dan keluar sel. Energi yang digunakan berasal dari adenosin trifosfat atau ATP. Protein membran yang mengikat berfungsi mengangkut molekul atau ion melawan gradiennya, memiliki aktivitas enzimatis untuk menghidrolisis atau memecah ATP yang dapat digunakan sebagai energi. Dikenal sebagai ATPase, transporter ini adalah pompa yang digerakkan ATP yang secara langsung menghidrolisis ATP menjadi ADP dan fosfat anorganik (Pi) pada transpor aktif primer.

Setiap kali suatu molekul harus dipindahkan terhadap gradien konsentrasi maka terjadi transpor aktif. Transpor aktif terhadap gradien konsentrasi dijelaskan dengan analogi dengan contoh hidrostatik di mana air harus dipindahkan ke hulu (dengan

kata lain melawan gravitasi). Kerja osmotik yang harus dilakukan dinyatakan oleh persamaan Nernst, di mana R adalah konstanta gas universal dan T adalah temperatur absolut. Molekul yang bermuatan melintasi gradien elektrokimia juga dapat menyiratkan pengeluaran energi. Misalnya, untuk mempertahankan konsentrasi Na^+ intraseluler rendah, sel harus mengeluarkan natrium terhadap gradien (contoh konsentrasi Na^+ lebih tinggi di luar). Selain itu adanya penghalang elektrokimia karena membran negatif di dalam dan positif di luar.

Ciri-Ciri Transport Aktif

Untuk lebih memahami kriteria yang menentukan apakah suatu zat bergerak melintasi membran sel dengan transportasi aktif, dapat diambil contoh dari ginjal. Jika tubulus ginjal yang diisolasi direndam dalam larutan fenol merah, setelah waktu tertentu pewarna melewati sel-sel dan menjadi terkonsentrasi di lumen. Bahwa ini disebabkan oleh transpor aktif ditunjukkan oleh fakta bahwa konsentrasi dalam lumen menjadi jauh lebih besar daripada larutan asli yang menutupi tubulus. Dengan demikian sel mengekstrusi atau mengeluarkan zat warna terhadap gradien konsentrasi. Percobaan lain menunjukkan bahwa transpor aktif bergantung pada energi yang dihasilkan sel yaitu dengan mendinginkan jaringan dengan es, dengan kata lain cara ini adalah untuk menghambat metabolisme sel dan menyebabkan pewarna tidak terkonsentrasi. Racun metabolik tertentu yang menghambat respirasi sel seperti sianida dan azida memiliki efek yang sama.

Jadi, dapat disimpulkan bahwa transport aktif merupakan proses transportasi zat yang membutuhkan energi, selain itu juga membutuhkan bantuan dari carrier protein dan saluran protein. Energi yang digunakan dalam pemindahan molekul tersebut ada yang diperoleh dari hidrolisis ATP karena melawan gradient konsentrasi. Cara kerja transport aktif

dilakukan oleh protein spesifik yang tertanam pada membran. Dua jenis transport aktif adalah transport aktif primer dan transport aktif sekunder.

Transport Aktif Ion: Potensial Membran

Konsekuensi terjadinya **transport aktif primer** adalah pembentukan gradien ion. Ion tertentu seperti natrium dipompa keluar sel, sementara yang lainnya seperti kalium di pompa ke dalam sel melalui transport aktif primer. Karena itu natrium ditemukan pada konsentrasi yang lebih tinggi di luar sel daripada di dalam sel dan kalium memiliki konsentrasi tinggi di dalam sel daripada di luar sel. Kecenderungan ion bergerak ke bawah gradien konsentrasinya. Gradien konsentrasi yang kuat seperti natrium dapat digunakan untuk menggerakkan pengangkutan zat terlarut lainnya melawan gradien konsentrasinya sendiri. Molekul lainnya dapat memanfaatkan gradien konsentrasi dan melewatinya bersamaan bahkan melawan arah gradien konsentrasinya sendiri. **Transport aktif sekunder** adalah proses dimana gradien ion yang dihasilkan oleh pompa yang digerakkan ATP digunakan untuk menggerakkan transport molekul dan ion yang lainnya melawan gradien konsentrasinya sendiri.

Transport Aktif Primer

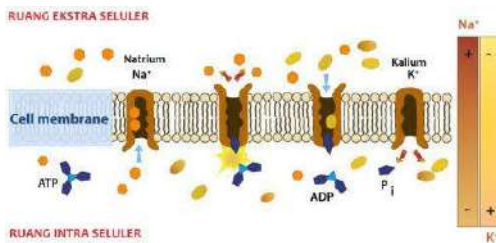
Transport aktif primer yang membutuhkan energi dari hidrolisis ATP adalah jenis transport yang bergantung pada potensial membran. Pada proses transport aktif primer, sel perlu menjaga konsentrasi ion internal yang memiliki konsentrasi kalium tinggi tetapi konsentrasi natrium rendah. Pada sisi luar sel konsentrasinya adalah sebaliknya, konsentrasi natrium tinggi dan konsentrasi kalium rendah. Perbedaan konsentrasi ini menciptakan gradien elektrokimia yang melewati membran yang mana sel selanjutnya dapat menangkap energi.

Protein membran, pompa Na-K menjaga gradien ion tetap berhubungan. Dalam keadaan stabil, ekstraseluler memiliki konsentrasi ion natrium (Na^+) sepuluh kali lebih tinggi daripada di dalam sel, sedangkan konsentrasi ion kalium (K^+) lebih rendah di dalam sel daripada diluar sel. Karena konsentrasi ion Na^+ di dalam sel meningkat maka ion Na^+ perlu dikeluarkan, maka diperlukan ATP untuk memompa ion Na^+ keluar dengan cara ion Na^+ akan terikat pada sisi spesifik pada saluran protein sehingga menyebabkan rangsangan fosforilasi dan terjadi hidrolisis ATP, menghasilkan suatu perubahan pada konformasi saluran protein menyebabkan ion Na^+ yang terikat bergerak keluar sel dan terjadi reduksi afinitas ikatan ion Na^+ pada saluran protein sehingga ion Na^+ terlepas. Pada waktu yang bersamaan, di bagian ekstraseluler ion K^+ mengalami afinitas di bagian sisi saluran protein, terjadi rangsangan defosforilasi sehingga terjadi perubahan konformasi saluran protein dan menyebabkan gerakan ion K^+ ke bagian interaseluler. Saluran protein memiliki tiga tempat yang spesifik untuk ikatan 3 ion Na^+ dan 2 untuk ion K^+ sehingga setiap kali siklus transport terdapat tiga ion Na^+ dan 2 ion K^+ yang melewati membran sel serta membutuhkan 1 molekul ATP yang terhidrolisis.

Oleh karena ion-ion natrium dan kalium tidak dapat secara spontan bergerak melawan gradien konsentrasinya maka harus dipompa keluar dan masuknya sehingga merupakan proses yang membutuhkan energy ATP. Pada tahap pertama siklus, 3 ion natrium dan 1 ATP terikat pada pompa. ATP melepaskan energi ke dalam pompa seperti saat terpisah menjadi ADP dan fosfat inorganik (P_i). Oleh karena pompa menggunakan energi secara langsung

dari ATP maka transport ion dikategorikan sebagai transport aktif primer.

Setelah ATP terpisah menjadi ADP dan Pi, ADP dilepaskan. Pelepasan ADP menyebabkan pompa berubah bentuk dan mengantar ion natrium ke sisi yang lain dari membran. Pada waktu yang bersamaan sisi ikatan ion membuka pada permukaan ekstraseluler pompa. Pada sisi ekstraseluler membran, pompa melepaskan 3 ion natrium dan mengambil 2 ion kalium. Seperti saat ion kalium terikat, pompa melepaskan fosfat inorganiknya. Pelepasan ini menyebabkan pompa kembali berubah bentuk dan mengantarkan ion-ion kalium ke dalam sel, lengkaplah siklusnya.



Gambar 5-7 Transport aktif primer: pompa Na-K (sumber:

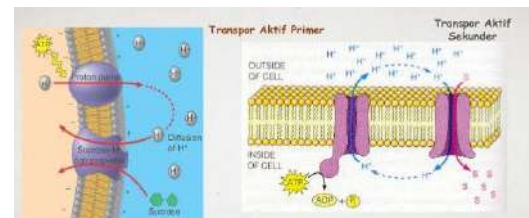
<https://hisham.id/2015/05/pengertian-dan-mekanisme-pompa-natrium-kalium.html>)

Transport Aktif Sekunder

Transport aktif sekunder adalah jenis transport aktif yang memindahkan mikromolekul yang berada di bagian lumen usus, seperti perpindahan glukosa dan asam amino yang memiliki konsentrasi rendah bergerak ke dalam sel usus yang memiliki konsentrasi yang relatif tinggi.

Pada transport aktif sekunder bahan seperti glukosa dipompa dari area yang berkonsentrasi lebih rendah ke area yang berkonsentrasi lebih tinggi. Proses ini membutuhkan energi oleh karena molekul glukosa ditransport melawan gradien konsentrasinya. Energi yang mengarahkan glukosa melewati membran melawan gradien konsentrasinya tidak datang secara langsung

dari ATP. Sebaliknya energi berasal dari energi yang disimpan dalam gradien ion natrium yang diciptakan dengan menggunakan ATP. Perpindahan ini tidak menggunakan ATP hasil hidrolisis tetapi digerakkan karena perbedaan gradient ion Na^+ . Konsentrasi ion Na^+ ekstraseluler usus lebih rendah daripada yang terdapat di dalam sel, sehingga terjadinya perpindahan ion Na^+ ke dalam sel dengan cara berikatan dengan bagian sisi saluran protein, yang selanjutnya diikuti oleh glukosa yang berikatan dengan saluran protein yang sama tetapi terdapat pada sisi yang lain.



Gambar 5-8 Terbentuknya transport aktif sekunder berasal dari system transport aktif primer (sumber:

https://www.slideshare.net/yogha_egha/dwiprayogo-wibowo-transport-aktif)

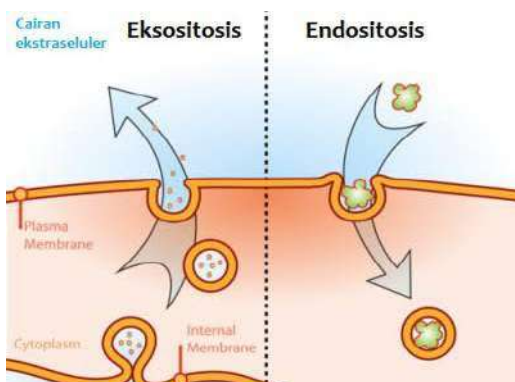
Selain itu, transport aktif juga terbagi atas jenis proses yang lain yang disebut eksositosis dan endositosis.

Eksositosis

Sinyal untuk eksositosis sering berupa hormon. Jika hormon berikatan dengan reseptor di permukaan sel selanjutnya memicu perubahan lokal dan mengikat konsentrasi ion Ca^{2+} . Ion Ca^{2+} memicu eksositosis. Molekul yang dibebaskan melalui eksositosis memiliki paling sedikit tiga cara kerja yaitu melekat pada permukaan sel dan menjadi protein perifer misalnya antigen, menjadi bagian dari matriks ekstrasel misalnya kolagen dan glikosaminoglikan, dapat memasuki cairan ekstrasel dan memberi sinyal kepada sel lain. Insulin, hormon paratiroid dan katekolamin semuanya dikemas dalam granula dan diproses

di dalam sel untuk dibebaskan jika ada stimulasi atau rangsangan yang sesuai.

Sebagian besar sel membebaskan makromolekul keluar sel melalui proses eksositosis. Proses ini juga membawa vesikel yang telah diolah oleh badan Golgi ke luar membran sel. Selain itu, eksositosis juga merupakan mekanisme transport molekul besar seperti protein dan polisakarida yang melintasi membran sel dari dalam keluar sel dengan cara menggabungkan vesikel yang berisi molekul tersebut. Vesikel transport yang lepas dari badan Golgi dipindahkan oleh sitoskeleton ke membran sel. Ketika membran vesikel dan membran sel bertemu, molekul lipid yang menyusun membran sel mulai menyusun ulang dirinya sendiri sehingga kedua membran bergabung. Isi di dalam vesikel kemudian tumpah keluar sel. Selain itu, banyak sel sekretoris yang lain menggunakan proses eksositosis untuk mengeluarkan produk-produknya. Contoh eksositosis yang lain adalah sel tertentu dalam pankreas yang menghasilkan hormon insulin dan mensekresikannya ke dalam darah. Neuron atau sel saraf yang menggunakan eksositosis untuk melepaskan sinyal kimiawi yang merangsang neuron lain atau sel otot.



Gambar 5-9 Eksositosis dan endositosis (sumber:

<https://hisham.id/2015/04/pengertian-endositosis-dan-eksositosis.html>)

Endositosis

Semua sel eukariota secara terus menerus memfagositosis sebagian membran plasmanya. Vesikel endositotik terbentuk ketika sebagian membran plasma mengalami invaginasi yaitu membungkus cairan ekstrasel dan isinya. Vesikel kemudian terlepas sewaktu fusi membran plasma menutup leher vesikel di tempat asal invaginasi. Vesikel ini menyatu dengan struktur membran lain dan memindahkan isinya ke ruangan sel lain atau bahkan kembali ke luar sel. Sebagian besar vesikel endositotik menyatu dengan lisosom primer untuk membentuk lisosom sekunder yang mengandung enzim hidrolitik sehingga merupakan organel khusus yang berfungsi sebagai tempat sampah intrasel. Isi makromolekul dicerna untuk menghasilkan asam amino, gula sederhana atau nukleotida dan zat ini berdifusi keluar vesikel untuk digunakan kembali di dalam sitoplasma. Endositosis memerlukan energi biasanya dari hidrolisis ATP, Ca^{2+} di cairan ekstrasel dan elemen kontraktil di dalam sel.

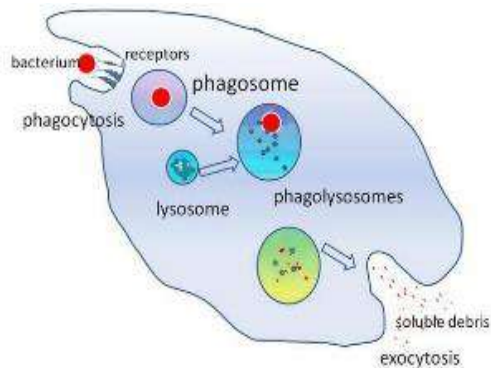
Endositosis sel memasukkan makromolekul dan materi yang sangat kecil dengan cara membentuk vesikel baru dari luar membran sel ke dalam sitoplasma. Langkah-langkahnya pada dasarnya merupakan kebalikan dari proses eksositosis. Sebagian kecil luas membran plasma terbenam ke dalam membentuk kantung. Begitu kantung ini semakin dalam, kantung terjepit, membentuk vesikel yang berisi materi yang telah terdapat di luar selnya. Terdapat tiga jenis endositosis yaitu: fagositosis, pinositosis dan endositosis yang diperantarai reseptor.

Fagositosis

Adanya partikel asing di dalam sel pertama kali dijelaskan oleh seorang ahli patologi yang bernama **Kranid Slavjansky** pada sekitar tahun 1860an. Pada tahun 1880an seorang ahli zoologi dan mikrobiologi dari Rusia yang bernama **Elie Metchnikoff** memperkenalkan

istilah **fagosit** yang mengacu pada sel-sel kekebalan tubuh yang dapat menelan dan menghancurkan benda asing seperti bakteri yang masuk ke dalam tubuh. Metchnikoff juga mengetahui bahwa fagosit memainkan peranan penting dalam respon imun tubuh, yaitu sebuah penemuan yang membuatnya mendapat hadiah Nobel pada tahun 1908 di bidang Fisiologi Kedokteran.

Fagositosis berasal dari Bahasa Yunani *phagein* yang berarti makan dan *cytos* yang berarti sel, berupa padatan yang ukurannya lebih besar. Sel menelan suatu partikel dengan pseudopodia yang membalut di sekeliling partikel tersebut dan membungkusnya di dalam kantung berlapis membran yang cukup besar untuk digolongkan sebagai vakuola. Contoh adalah seliata atau organisme mikroskopi lainnya yang dimakan atau ditelan oleh *Amoeba*. Selama fagositosis mangsa menjadi tidak berdaya oleh sekresi dari sel pemangsa.



Gambar 5-10 Fagositosis yang memperlihatkan sel bakteri yang akan masuk ke dalam sel (sumber:

<https://hisham.id/2015/07/pengertian-fagositosis-dan-contohnya.html>)

Fagositosis terjadi hanya di sel tertentu misalnya makrofag dan granulosit. Fagositosis melibatkan pencernaan partikel besar seperti virus, bakteri, sel atau debris. Makrofag sangat aktif dalam aspek ini dan dapat menelan 25% volume partikel per jam. Saat melakukannya, makrofag dapat menginternalisasi 3%

membran plasmanya setiap menit atau seluruh membrannya setiap 30 menit.

Sebelum fagositosis dicapai, fagosit dan partikel yang akan difagosit harus menempel satu sama lain, kemungkinan juga tergantung pada sifat kimia dari permukaan partikelnya. Pada kasus masuknya bakteri ke dalam sel, jika fagosit tidak dapat menempel langsung, maka komponen protein dari darah yang disebut **opsonin** yang merupakan antibodi, membentuk sebuah film permukaan yang disebut **opsonisasi**. Fagosit menempel ke opsonin yang selanjutnya diikuti oleh fagositosis. Bakteri yang dienkapsulasi lebih sulit untuk difagosit. Dengan tidak adanya antibody spesifik yang mengenali bakteri tersebut maka opsonisasi tidak akan dapat terjadi, dan bakteri dapat mengusir fagosit. Permukaan bakteri akan dilapisi dengan antibody khusus hanya setelah tubuh telah dipasang respon kekebalan terhadap adanya jenis tertentu dari bakteri tersebut. Antibodi yang dimaksud adalah sangat penting dalam membentuk kekebalan tubuh terhadap penyakit.

Apabila diringkaskan maka proses fagositosis dapat terjadi melalui beberapa langkah, yaitu:

1. Aktivasi fagosit. Fagosit istirahat akan diaktifkan oleh suatu mediator inflamasi seperti produk bakteri (protein komplemen, sitokin inflamasi, dan prostaglandin), mengakibatkan fagosit yang bersirkulasi menghasilkan suatu reseptor glikoprotein permukaan sehingga meningkatkan kemampuannya untuk menempel pada permukaan bagian dalam dinding kapiler, memungkinkannya untuk keluar dari kapiler dan tertarik ke lokasi infeksi.
2. Kemotaksis fagosit. Kemotaksis adalah suatu proses pergerakan fagosit menuju peningkatan konsentrasi beberapa atraktan seperti faktor bakteri, antara lain protein komplemen (C5a), kemokin adalah

suatu interleukin-8 yang disekresikan oleh berbagai sel, produk pemecahan fibrin, kinin, dan fosfolipid yang dilepaskan oleh sel inang yang terluka. Beberapa jenis mikroba seperti virus influenza, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* yang invasive dalam darah, dan *Bordetella pertussis* telah terbukti menghambat kemotaksis.

3. Penempelan fagosit ke mikroba atau sel. Penempelan mikroba diperlukan dalam proses fagositosis. Beberapa mikroba lebih tahan terhadap perlekatan fagosit. Kapsul pada bakteri dapat menahan perlekatan yang tidak diinginkan dengan mencegah reseptor pengenalan pola endositik pada fagosit dari pengenalan komponen dinding sel bakteri dan karbohidrat yang mengandung manosa.
4. Menelan mikroba atau sel oleh fagosit. Setelah terjadi perlekatan, proses selanjutnya adalah polimerisasi dan depolimerisasi filament aktin yang mengirim pseudopodia keluar untuk memfagosit mikroba dan menempatkannya dalam vesikel endositik yang disebut **fagosom**.
5. Penghancuran mikroba atau sel. Fagosit mengandung lisosom yang diproduksi oleh badan Golgi yang mengandung enzim pencernaan, bahan kimia mikrobisida, dan radikal oksigen yang toksik. Lisosom berjalan sepanjang mikrotubulus dalam fagosit dan menyatu dengan fagosom yang mengandung mikroba yang difagosit dan selanjutnya akan dihancurkan.

Pinositosis

Pinositosis berasal dari Bahasa Yunani *pinein* yang berarti minum dan *cytos* yang berarti sel. Jadi dapat dikatakan pinositosis berarti sel yang mengambil tetesan fluida ekstraseluler dalam vesikel kecil. Karena salah satu atau seluruh zat

terlarut yang larut dalam tetesan tersebut dimasukkan ke dalam sel, maka pinositosis dapat dikatakan tidak spesifik dalam substansi yang ditranspornya.

Pinositosis adalah sifat alamiah semua sel yang menyebabkan sel dapat menyerap cairan dan isi cairan. Terdapat dua tipe pinositosis yaitu pinositosis fase cair dan pinositosis absorptif. **Pinositosis fase cair** adalah proses nonselektif yang menyerap zat terlarut melalui pembentukan vesikel kecil yang berbanding lurus dengan konsentrasi di cairan ekstrasel sekitar. Pembentukan vesikel ini adalah proses yang sangat aktif. **Pinositosis absorptif** adalah proses selektif yang diperantarai oleh reseptor dan terutama berperan dalam penyerapan makromolekul.

Pinositosis merupakan gejala umum yang terjadi pada berbagai macam sel seperti leukosit, sel-sel ginjal, epitelium usus, dan makrofag hati. Pinositosis dapat terjadi jika terdapat konsentrasi yang cocok dari protein, asam amino atau ion-ion tertentu pada sitoplasma sel. Proses pinositosis dapat terjadi dengan menempelnya bahan penyebab (*inducer*) pada reseptor khusus pada membran sel yang kemudian diikuti dengan terjadinya lekukan atau invaginasi dari membran yang membentuk selubung atau membran pinositik.

Endositosis yang Termediasi Reseptor

Membran sel berfungsi sebagai pembatas (*barrier*) yang menyebabkan bahan tertentu dapat lewat dengan bebas tetapi membloking jalur untuk yang lainnya. Molekul besar seperti protein, polisakarida dan asam nukleat tidak dapat melalui membran plasma. Jika sel mengambil molekul besar atau melepaskannya maka dapat terjadi melalui proses endositosis atau eksositosis. Pada endositosis membran sel mengelilingi bagian lingkungan luar dan bertunas seperti vesikel internal. Pada eksositosis vesikel internal melebur dengan membran plasma dan selanjutnya melepaskan isinya keluar sel.

Salah satu jenis endositosis adalah endositosis yang termediasi reseptor. Endositosis yang diperantarai reseptor adalah proses endositosis yang hampir sama dengan pinositosis, hanya saja lebih selektif terhadap substansi yang ditranspornya.

Pada proses yang sangat spesifik ini sel hanya mengambil molekul tertentu yang ditentukan oleh reseptor pada membran sel. Pada endositosis jenis ini sel mengambil partikel lipoprotein yang densitasnya rendah (LDL). Partikel LDL adalah suatu kompleks sferikal yang besar yang mengandung ribuan atau lebih kolesterol pada intinya. Dengan sendirinya kolesterol tidak larut di dalam darah tetapi pada partikel LDL terkemas terdapat lapisan fosfolipid dan protein. Lapisan ini membuat semua molekul kompleks dapat terlarut. Pada bentuk ini perjalanan kolesterol melalui darah dan secara khusus diambil oleh sel dengan reseptor LDL. Untuk melakukannya sel menggunakan reseptor khusus yang mengenali dan terikat pada partikel LDL. Reseptor terlingkari bersama pada struktur membran yang disebut lubang berlapis (*coated pit*). Partikel LDL mengandung ribuan atau

bahkan lebih kolesterol pada intinya. Lapisan tunggal fosfolipid mengelilingi inti kolesterol dan terbenam pada protein yang disebut **apo-B**. Protein apo-B secara khusus dikenali oleh reseptor membran sel. Reseptor pada coated pit terikat pada protein apo-B pada partikel LDL. Coated pit ditekan oleh jaringan seperti lattice dari protein yang disebut **clathrin**. Penambahan molekul clathrin kemudian ditambahkan ke *lattice* pada akhirnya memisahkan membran dan selanjutnya melekat pada partikel LDL dan membentuk vesikel yang terselubungi.

Di dalam sel vesikel kemudian tidak terselubungi seperti clathrin yang terdisosiasi dari vesikel dan dari satu sama lain. Vesikel kemudian melebur dengan yang lainnya di dalam sel menyebabkan pH vesikel yang tidak terselubungi menjadi drop. Penurunan pH ini memicu reseptor terdisosiasi dari partikel LDL. Setelah reseptor dilepaskan dari partikel LDL, vesikel membawa partikel yang telah melebur dengan lisosom. Lisosom membawa enzim yang mampu mencerna partikel LDL dan melepaskan bagian komponennya seperti kolesterol asam amino.

Studi Kasus 5.1: Kerusakan Sel Karena Tekanan Osmotik

Ali mengajak teman-temannya liburan sekolah ke pantai di dekat rumah pamannya. Dengan menggunakan bus mereka berangkat menuju ke pantai yang sudah direncanakan. Sampai di pantai Ali meminta ijin pamannya untuk menggunakan perahu kecil atau sampan untuk memancing ikan. Sesampainya di tengah pantai ternyata perahu oleng karena ombak dan terbalik. Ali berteriak mengingatkan teman-temannya untuk tidak meminum air laut selama berenang menuju pinggir pantai. Karena teringat pesan pamannya, bahwa meminum air laut dalam jumlah yang berlebihan dapat menyebabkan kematian.

Komponen terbesar penyusun sel tubuh adalah air. Hal ini disebabkan karena air adalah salah satu pelarut yang baik di dalam sel. Total jumlah air di dalam tubuh disebut *total body water* atau TBW, yang berbeda pada masing-masing individu berdasarkan jenis kelamin, umur, dan kandungan lemak tubuhnya. Berdasarkan jenis kelamin, maka jumlah air di dalam sel tubuh pada laki-laki sekitar 60% dari berat badan dan pada perempuan sekitar 50% dari berat badan.

Berdasarkan kandungan lemaknya maka dapat dibedakan bahwa orang dengan berat badan yang besar (gemuk) memiliki total air di dalam tubuh yang relatif lebih kecil dibandingkan dengan orang yang memiliki berat badan kecil (kurus). Hal ini disebabkan karena pada dasarnya bebas air atau tidak mengandung air.

Cairan yang terdapat di dalam sel tubuh memiliki komposisi yang hampir sama dengan komposisi kimia yang ada di air laut, antara lain adanya ion natrium dan ion klorida. Agar fungsi sel-sel tubuh berjalan dengan normal maka dibutuhkan komposisi cairan di dalam sel haruslah konstan. Komposisi cairan terdiri dari zat yang bersifat elektrolit dan nonelektrolit yang saling menunjang.

Cairan sel dalam tubuh dibedakan menjadi dua yaitu cairan intraselular dan ekstraselular. Cairan ekstraselular sel dibagi menjadi cairan interstisial dan intravaskular. Agar sel normal maka semua cairan yang ada di dalam sel mengalami kesetimbangan atau homeostasis. Apabila cairan di dalam sel mengalami ketidakseimbangan maka sejumlah besar cairan intravena diberikan ke dalam sel agar sel tidak mengalami kekurangan cairan. Apabila penambahan cairan tidak dapat memenuhi kebutuhan sel yang normal maka akan menyebabkan terjadinya perfusi sel-sel di dalam jaringan akan mengalami gangguan dan akhirnya dapat menyebabkan kematian sel. Air disebarkan di antara ruangan-ruangan yang dipisahkan oleh membran sel. Pada orang

dewasa jumlah air berkisar antara 40% dari berat badannya atau 2/3 dari total cairan tubuhnya berada di cairan intrasel dan sisanya 1/3 nya berada di cairan ekstrasel.

Zat terlarut yang ada di dalam cairan tubuh terdiri dari cairan yang bersifat elektrolit dan non elektrolit. Cairan non elektrolit adalah zat yang tidak terlarut dan tidak bermuatan listrik, terdiri dari protein, urea, glukosa, oksigen, kardiendioksida dan asam-asam organik. Sedangkan cairan elektrolit terdiri dari ion dan garam. Cairan elektrolit tubuh terdiri dari ion natrium (Na^+), ion kalium (K^+), ion kalsium (Ca^{2+}), ion magnesium (Mg^{2+}), ion klorida (Cl^-), ion bikarbonat (HCO_3^-), ion fosfat (HPO_4^{2-}) dan ion sulfat (SO_4^{2-}). Ion-ion di dalam cairan sel yang bermuatan positif disebut kation dan ion-ion yang bermuatan negatif disebut anion.

Osmosis tidak hanya terjadi sebagai proses transportasi sel, namun juga terlibat di dalam sistem metabolisme sel tubuh, seperti transport di dalam sel darah. Ketika sel darah berada dalam konsentrasi yang sangat rendah, maka dinding sel darah akan menyebabkan cairan di luar membran sel masuk ke dalam sel darah dan membuat tekanan terhadap dinding sel, akibatnya sel akan mengembang atau swelling. Dengan masuknya cairan yang semakin banyak ke dalam sel darah akan menyebabkan sel darah pecah.

Jika sel darah berada pada larutan dengan konsentrasi yang terlalu tinggi, maka akan menyebabkan cairan yang terdapat di dalam sel darah akan mengalir keluar melalui membran semipermeabel dinding sel. Hal ini akan mengakibatkan sel menjadi mengkerut (shrink) atau disebut mengalami krenasi yang pada akhirnya akan menyebabkan sel mati.

Oleh karena itu dengan adanya peristiwa tekanan osmotik, dan terjadinya proses osmosis di dalam sel darah, maka sangat tidak disarankan untuk meminum air laut. Hal ini disebabkan karena air laut merupakan larutan

dengan konsentrasi yang tinggi dan jika masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan terjadinya krenasi atau sel tubuh mengkerut. Jika krenasi

terjadi terus menerus maka sel akan mati karena hilangnya molekul air dan dapat menyebabkan kematian.

Studi Kasus 5.2: Tekanan Osmotik dan Proses Cuci Darah (Dialisis)

Salah satu contoh aplikasi prinsip tekanan osmotik dalam bidang medis adalah proses cuci darah atau dialisis. Cuci darah dibutuhkan oleh pasien dengan penyakit gagal ginjal yang diakibatkan karena disfungsi ginjal sehingga ginjal tidak dapat melakukan fungsi normalnya yaitu filtrasi darah. Akibatnya jika darah tidak melalui proses filtrasi dapat menyebabkan kerusakan organ tubuh. Adanya teknologi dialisis memungkinkan proses filtrasi darah dilakukan di luar ginjal menggunakan suatu mesin. Prinsip kerja dari mesin dialisis adalah darah akan dimasukkan ke dalam mesin dan akan melalui suatu membran semipermeabel. Dalam membran semipermeabel, kotoran dalam darah dapat dipisahkan melalui membran dialisis untuk terpisah dari darah sehingga didapatkan darah hasil cuci yang bebas dari pengotor.

Sejak ditemukannya komposisi dan struktur membran sel mamalia, ahli biologi telah memiliki pemahaman yang lebih jelas tentang bagaimana zat masuk dan keluar sel. Sifat selektif dari membran sel memungkinkan gerakan beberapa zat terlarut dan mencegah gerakan yang lain.

Hal ini memiliki konsekuensi penting untuk volume sel dan integritas sel dan, sebagai hasilnya, sangat penting secara klinis, misalnya dalam pemberian infus intravena isotonik. Konsep-konsep osmolaritas dan tonisitas sering dikacaukan oleh karena zat terlarut isosmotik impulsan seperti NaCl juga isotonik; namun, zat terlarut isosmotik seperti urea sebenarnya hipotonik karena sifat permanen dari membran. Dengan menempatkan sel darah merah dari osmolaritas dan tonisitas yang berbeda, percobaan ini menunjukkan efek osmosis dan perubahan sel yang dihasilkan volume. Menggunakan solusi standar hemoglobin, di mana konsentrasi hemoglobin yang diketahui diproduksi, proporsi dan efek hemolisis ini pada hematokrit yang dihasilkan dapat diperkirakan. Tidak ada perubahan

dalam volume sel terjadi dalam isotonik NaCl, dan, dengan menempatkan sel darah dalam hipotonik NaCl, terjadi hemolisis tidak lengkap. Dengan mengubah larutan menjadi air suling atau urea isosmotik, hemolisis terjadi karena efek hipotoniknya.

Pada tahun 1925, Gorter dan Grendel adalah yang pertama melaporkan sifat lipid bilayer dari membran sel. Struktur membran sel lebih lanjut dikembangkan oleh karya Singer dan Nicolson, yang menggambarkan keberadaan dan lokasi protein dalam lapisan ganda dan mengembangkan model mosaik fluida.

Dalam membran sel mamalia, lapisan ganda fosfolipid sendiri permeabel terhadap beberapa zat seperti oksigen, molekul nonpolar kecil, dan sebagian permeabel terhadap air, tetapi beberapa substansi seperti ion dan glukosa yang diisi bersifat impermeabel tanpa kehadiran tambahan saluran protein dan transporter di membran. Bentuk gabungan dari fosfolipid dan protein telah menghasilkan penggunaan istilah inimembran "selektif permeabel". Sejauh mana zat terlarut yang dapat melintasi membran sel menentukan

tonisitas cairan ekstraseluler dan, oleh karena itu, ukuran dan bentuk sel dari gerakan air osmotik yang dihasilkan. Pengetahuan struktur dan fungsi membran sel dan pergerakan zat melintasi membran sangat penting.

Osmosis adalah pergerakan air menuruni gradien osmotiknya melintasi membran permeabel selektif. Pembentukan gradien tekanan osmotik, yaitu, tekanan yang dibutuhkan untuk mencegah pergerakan air turun gradiennya, adalah hasilnya dari perbedaan jumlah partikel *impermeant* dalam larutan di kedua sisi membran. Air bisa bergerak langsung melalui membran sel; Namun, karena sifat lipid membran lipid bilayer, proses ini relatif lambat. Itu adalah penemuan air yang mengandung protein pembentuk pori dikenal sebagai aquaporins yang membantu meningkatkan pengetahuan tentang bagaimana air bergerak dari intraseluler ke cairan ekstraseluler dan sebaliknya.

Keseimbangan air sangat penting dalam homeostasis; hormon seperti hormon antidiuretik (ADH) dan natriuretik atrium peptida dilepaskan sebagai respons terhadap perubahan komposisi dan volume plasma, masing-masing, dan bekerja pada ginjal mengatur osmolaritas dan volume plasma.

Osmolaritas suatu larutan ditentukan oleh total jumlah partikel yang ada, yang dikenal sebagai partikel osmolit, dan tidak terpengaruh oleh identitas molekul-molekul ini. Itu semakin tinggi osmolaritas suatu larutan, semakin besar konsentrasi osmolit, dan sifat fisik suatu larutan seperti tekanan osmotik dan titik beku akan tergantung pada konsentrasi osmolit dalam larutan.

Osmolaritas adalah dihitung dari jumlah konsentrasi molar masing-masing zat terlarut dikalikan dengan koefisien osmotik untuk zat terlarut itu. Koefisien osmotik ditentukan oleh sejauh mana zat terlarut (contoh senyawa ionik) terdisosiasi dalam larutan; oleh karena itu, koefisien osmotik 1 menunjukkan bahwa zat

terlarut sepenuhnya terdisosiasi dalam larutan. Misalnya, menghitung osmolaritas larutan NaCl 0,9% berat/vol (mol berat 58,44) untuk molaritas.

Osmolaritas dan tonisitas sering digunakan secara bergantian, tetapi hasilnya tidak sama. Tonisitas mengacu pada efek larutan memiliki volume sel sebagai akibat dari permeabilitas membran untuk zat terlarut itu. Tonisitas, oleh karena itu, ditentukan oleh osmolaritas dan apakah zat terlarut dapat melintasi membran sel, ini adalah konsentrasi zat terlarut *impermeant* sendiri yang menentukan tonisitas. Ketika membandingkan konsentrasi cairan dengan cairan tubuh ekstraseluler, istilah isotonik, hipertonik, dan hipotonik digunakan daripada osmolaritas, seperti menggambarkan efek larutan terhadap volume sel, yang signifikansi adalah fisiologis.

Tonisitas akan menghasilkan berikut: tidak ada pergerakan bersih air (isotonik), aliran bersih air keluar dari sel (hipertonik), atau aliran air bersih ke dalam sel (hipotonik). Dua larutan yang isosmotik mungkin tidak isotonik. Contoh kuncinya adalah urea isosmotik dan NaCl isosmotik. Baik urea dan NaCl memiliki osmolaritas yang sama, memiliki yang sama jumlah total partikel osmolit; namun, membran permeabel terhadap urea, yang secara bebas akan berdifusi melintasi membran sel, dan kedap terhadap NaCl.

Urea isosmotik adalah hipotonik dibandingkan dengan isosmotik dan isotonik larutan NaCl *impermeant*. Akibatnya, volume sel ditentukan oleh larutan yang ada dan apakah membran sel dapat ditembus oleh zat terlarut. Jika membran tidak sama permeabelnya dengan semua zat terlarut, maka perbedaan pergerakan air akan diamati yang tidak dijelaskan oleh osmolaritas sendiri, dan, karenanya, istilah tambahan, diperlukan tonisitas. Larutan hipotonik menyebabkan pembengkakan sel dan akhirnya pecah atau lisis jika gerakan osmotik yang dihasilkan

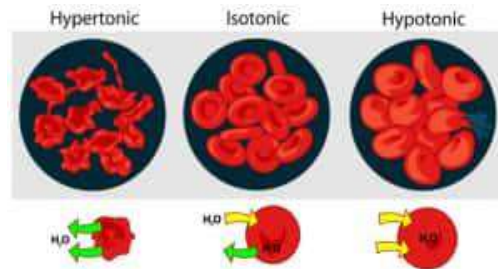
airnya cukup besar. Dalam kasus sel darah merah disebut sebagai hemolisis.

Pengetahuan tentang osmosis dan tonisitas sangat penting dalam memahami pergerakan cairan dalam tubuh. Konsep-konsep ini adalah mendasar dalam proses fisiologis normal; salah satu contohnya adalah bahwa reabsorpsi air di ginjal sebagai peningkatan osmolaritas dideteksi oleh hipotalamus dan merangsang sekresi ADH, menghasilkan retensi air yang lebih besar dan ekskresi urin yang lebih pekat.

Osmosis dan tonisitas penting secara klinis, karena kegagalan tubuh untuk merespons perubahan osmolaritas, atau kegagalan untuk melepaskan ADH, menghasilkan kondisi diabetes insipidus. Konsep penting lainnya adalah diagnosis berbagai jenis dehidrasi dan pemberian cairan intravena yang sesuai. Praktisnya dengan penggunaan sel darah merah yang mudah didapat dari model sel.

Ciri karakteristik saluran ion adalah mekanisme yang menjembatani untuk mengontrol pergerakan ion. Ada tiga jenis utama jembatan yang menghubungkan saluran. Voltage-gated channel dibuka oleh

perubahan potensial membran. Molekul yang berikatan dengan tempat tertentu dari saluran mengaktifkan saluran yang diikat ligan (*ligand-gated channels*). Kelompok ketiga terdiri dari saluran yang diaktifkan oleh rangsangan mekanis. Saluran ion sangat penting untuk berbagai fungsi fisiologis termasuk pensinyalan saraf, kontraksi otot, detak jantung, sekresi hormon, regulasi volume sel, dan proliferasi sel.



Sumber: [http://www.Mastah.org/tekanan osmotik-pengertian-rumus-dan-manfaat/](http://www.Mastah.org/tekanan-osmotik-pengertian-rumus-dan-manfaat/)

Hal ini tidak mengherankan bahwa saluran ion berimplikasi pada banyak penyakit. Kebanyakan diantaranya adalah kelainan bawaan yang dihasilkan dari mutasi gen penyandi protein saluran. Beberapa diantaranya adalah penyakit autoimun di mana tubuh memproduksi antibodi untuk molekul salurannya sendiri.

Studi Kasus 5.3: Kerusakan pada Saluran Ion dan Transporter sebagai Penyebab Penyakit Keturunan (Herediter)

Ada banyak penyakit yang berhubungan dengan protein yang terdapat dalam membran sel. Pada tahun 1989, kelainan pertama yang ditemukan disebut cystic fibrosis yang diidentifikasi sebagai gangguan saluran ion. Saluran ion adalah satu kelas dari molekul jenis ini. Saluran protein membentuk pori-pori dalam membran sel dan memungkinkan ion-ion tertentu untuk melewatinya ke gradien konsentrasi. Beberapa kelainan bawaan yang parah telah ditelusuri hingga mutasi pada gen yang menyandikan atau mengkodekan protein saluran ion. Sebagian besar kelainan mempengaruhi pergerakan ion melintasi selaput plasma sel yang dapat dieksitasi (contoh sel otot, saraf, dan sensorik), mengurangi kemampuan sel-sel ini untuk mengembangkan atau mengirimkan impuls.

Cystic fibrosis yaitu kelainan saluran ion yang merupakan kelainan yang diwariskan adalah contoh yang paling baik dipelajari dan paling umum, yang merupakan hasil dari cacat pada saluran ion sel-sel epitel.

Rata-rata, 1 dari setiap 25 orang keturunan Eropa Utara membawa satu salinan gen mutan yang dapat menyebabkan *cystic fibrosis* (CF). Mulai saat ini daftar penyakit masih terus bertambah. Kajian penyakit saluran ion biasanya terdiri dari dua tahap. Pertama, lokus kromosom penyakit dan protein yang dikode oleh gen tersebut harus diidentifikasi. Kemudian fungsi saluran mutan diekspresikan dalam sel khusus sebagai HEK (sel ginjal manusia embrionik) dipelajari dengan teknik elektrofisiologi. Mutasi gen menghasilkan rantai polipeptida yang rusak yang tidak dapat diproses dengan benar dan tidak dapat dimasukkan ke dalam membran atau rantai polipeptida yang membentuk saluran tetapi tidak berfungsi atau dengan kinetika yang diubah. Ciri saluran dapat dipelajari dengan teknik elektrofisiologi. Teknik penjepit tegangan sel yang utuh mengukur semua saluran sel dalam waktu yang bersamaan. Satu hal dapat memperkirakan arus maksimum yang mengalir dan kinetiknya. Teknik patch clamp mampu mengukur saluran tunggal. Karena saluran tunggal berfluktuasi antara keadaan terbuka dan tertutup, saluran dapat menentukan amplitudo saat ini, probabilitas saluran terbuka atau durasi keadaan tertutup dan terbuka.

Karena penderita CF tidak menunjukkan gejala gen mutan, sebagian besar bersifat heterozigot yaitu tidak menyadari bahwa penderita CH adalah pembawa (*carrier*). Akibatnya, sekitar 1 dari setiap 2.500 bayi dalam populasi Kaukasia ini ($1/25 \times 1/25 \times 1/4$) bersifat resesif homozigot di lokus ini dan lahir dengan *cystic fibrosis* (CF). Meskipun *cystic fibrosis* mempengaruhi berbagai organ, termasuk usus, pankreas, kelenjar keringat, dan saluran reproduksi, saluran pernapasan

biasanya menunjukkan efek yang paling parah. Penderita CF menghasilkan lendir yang kental dan lengket yang sangat sulit untuk dikeluarkan dari saluran udara. Individu yang menderita biasanya menderita infeksi paru-paru kronis dan peradangan, yang secara progresif merusak fungsi paru.

Gen yang bertanggung jawab atas *cystic fibrosis* diisolasi pada tahun 1989. Setelah urutan gen CF ditentukan dan urutan asam amino dari polipeptida yang sesuai disimpulkan, jelas bahwa polipeptida adalah anggota superfamili transporter ABC. Protein tersebut diberi nama *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), sebuah istilah yang membingungkan yang mencerminkan fakta bahwa para peneliti tidak yakin dengan fungsinya yang tepat. Pertanyaan itu dapat dijawab setelah protein dimurnikan, dimasukkan ke dalam lipid bilayer buatan, dan terbukti berfungsi sebagai saluran klorida yang diatur AMP siklik, bukan transporter. Tetapi penelitian selanjutnya telah menambahkan banyak komplikasi pada kasus ini karena telah ditunjukkan bahwa selain berfungsi sebagai saluran klorida, CFTR juga (1) menyalurkan ion bikarbonat (HCO_3^-), (2) menekan aktivitas epitel saluran ion Na^+ (ENaC), dan (3) merangsang aktivitas kelompok penukar epitel klorida/bikarbonat. Karena peran CFTR menjadi lebih kompleks, menjadi sulit untuk menentukan dengan tepat bagaimana cacat pada protein ini mengarah pada perkembangan infeksi paru-paru kronis. Meskipun ada banyak perdebatan, banyak peneliti akan setuju dengan pernyataan berikut.

Karena pergerakan air keluar dari sel epitel oleh osmosis mengikuti pergerakan garam, kelainan dalam fluks Cl^- , HCO_3^- , dan/atau Na^+ yang disebabkan oleh defisiensi CFTR menyebabkan penurunan cairan yang membasahi sel epitel dari saluran udara. Penurunan atau pengurangan volume cairan permukaan, dan peningkatan viskositas lendir yang disekresikan, merusak fungsi silia yang

mendorong lendir dan bakteri keluar dari saluran pernapasan.

Voltage-Gated Sodium Channels

Voltage-gated sodium channels dibentuk oleh rantai α subunit, yang memiliki 4 domain homolog, tetapi tidak identik. Ada 6 segmen transmembran di setiap domain. β subunit adalah polipeptida yang lebih kecil, dengan segmen transmembran tunggal dan domain ekstraseluler yang besar. β subunit berperan dalam gerbang saluran, mempercepat laju pembukaan dan penutupan. Saluran tegangan (*voltage-gated channels*) saraf dan otot sangat penting untuk propagasi impuls saraf dan kontraksi otot. Saluran diaktifkan oleh depolarisasi membran sel. Dalam keadaan terbuka secara selektif permeabel terhadap ion natrium. Aliran ion ke dalam sel menghasilkan depolarisasi lokal yang kuat yang disebut potensial aksi yang bergerak di sepanjang akson ketika saluran natrium tegangan-terbuka baru terbuka karena depolarisasi. Pengeluaran ion kalium melalui depolarisasi *voltage-gated potassium channels* yang diaktifkan dan inaktivasi *voltage-gated sodium channel* yang membatasi potensial aksi. Proses berlanjut hingga potensial istirahat diatur ulang. Aktivasi otot *voltage-gated sodium channels* memicu aliran ion kalsium ke dalam sitoplasma dari retikulum sarkoplasma dan kontraksi miofibril.

Ringkasan

- Membran plasma, yang berfungsi mengontrol masuk dan keluarnya molekul dan ion, selain mengatur pertukaran antara sel dan medium yang umumnya disebut permeabilitas. Membran plasma juga berfungsi sebagai titik pelekatan untuk protein sitoskeletal intraseluler dan untuk komponen-komponen matriks ekstraseluler di luar sel.
- Teori lembaran (*leaflet theory*) pada dasarnya menyatakan bahwa membran sel tersusun oleh lapisan-lapisan.
- Teori bola-bola (*globular theory*) menyatakan bahwa komponen lipid-protein sebagai bola-bola yang tersusun membentuk lembaran.
- Teori dinamis menyatakan bahwa struktur membran sel dapat berbentuk lembaran berlapis dan dapat berubah menjadi susunan bola-bola mengikuti keadaan dan kebutuhan.
- Singer dan Nicolson, mengemukakan model mozaik cair. Membran terdiri atas sebuah lapisan lemak bimolekuler dengan gumpalan-gumpalan protein yang dibedakan menjadi protein intrinsik (protein integral) dan protein ekstrinsik (protein perifer).
- Model lamellar membran sel terdiri atas 3 hipotesis yaitu: hipotesis lipid bilayer, dan hipotesis protein-lipid-protein (model sandwich), seperti model Danielli dan Davson.
- Membran plasma sel hewan terutama terdiri dari protein, lipid dan sejumlah kecil karbohidrat.
- Uniport terjadi kalau protein pembawa hanya mengikat satu macam ion, seperti glukosa ekstraseluler yang relative tinggi.
- Kotransport terjadi jika protein pembawa mengikat sepasang ion.
- Simport terjadi pada transportasi yang memindahkan dua macam ion ke arah yang sama, seperti transportasi glukosa ekstraseluler dengan konsentrasi yang rendah akan terikat ke sisi protein pembawa dan masuk ke dalam sel bersama dengan ion natrium.
- Antiport, jika transportasi memindahkan dua macam ion yang terikat pada protein pembawa dan berpindah dengan arah berlawanan, contohnya adalah pertukaran ion klorida (Cl^-) dan ion asam karbonat (HCO_3^-).
- Pada transport pasif tidak diperlukan bantuan khusus energi ATP untuk mengangkut molekul. Kemampuan melintasi membran hanya bergantung pada

perbedaan konsentrasi dan muatan listrik molekul pada kedua sisi membran yang hendak dilalui.

- Transport aktif membutuhkan energi yang biasanya melibatkan hidrolisis ATP dengan enzim yang terdapat pada membran.
 - Transport aktif primer adalah suatu proses dimana sel perlu menjaga konsentrasi ion internal yang memiliki konsentrasi kalium tinggi tetapi konsentrasi natrium rendah, membutuhkan energy ATP untuk memindahkan ion-ion ini.
 - Transport aktif sekunder adalah jenis transport aktif yang memindahkan mikromolekul yang berada di bagian lumen usus, seperti perpindahan glukosa dan asam amino yang memiliki konsentrasi rendah bergerak ke dalam sel usus yang memiliki konsentrasi yang relatif tinggi.
 - Eksositosis adalah suatu proses mekanisme transport molekul besar seperti protein dan polisakarida yang melintasi membran sel dari dalam keluar sel dengan cara menggabungkan vesikel yang berisi molekul tersebut.
 - Endositosis sel memasukkan makromolekul dan materi yang sangat kecil dengan cara membentuk vesikel baru dari luar membran sel ke dalam sitoplasma.
 - Fagositosis adalah proses dimana sel menelan suatu partikel dengan pseudopodia yang membalut di sekeliling partikel tersebut dan membungkusnya di dalam kantung berlapis membran yang cukup besar
 - Pinositosis adalah sifat alamiah semua sel yang menyebabkan sel dapat menyerap cairan dan isi cairan.
 - Endositosis yang diperantarai reseptor adalah proses endositosis yang hampir sama dengan pinositosis, hanya saja lebih selektif terhadap substansi yang ditranspornya.
- c. Sebagai tempat transportasi ion-ion
 - d. Hanya mengandung lipid dan protein
 - e. Berfungsi sebagai titik pelekatan untuk protein
2. Jenis lipid yang ditemukan di membran sel:
 - a. Fosfolipid
 - b. Kolesterol
 - c. Glikolipid
 - d. A dan C benar
 - e. Semua benar
 3. Proses transportasi di membran sel dimana ion-ion dapat keluar masuk (dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah) tanpa membutuhkan energi ATP disebut:
 - a. Difusi sederhana
 - b. Osmosis
 - c. Difusi terfasilitasi saluran ion
 - d. Pompa Na-K
 - e. Difusi terfasilitasi protein pembawa
 4. Proses transportasi di membran sel dimana ion-ion dapat bergerak dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah tanpa ATP tetapi membutuhkan selaput semipermeabel disebut:
 - a. Difusi sederhana
 - b. Osmosis
 - c. Difusi terfasilitasi saluran ion
 - d. Pompa Na-K
 - e. Difusi terfasilitasi protein pembawa
 5. Dalam transport aktif pompa yang digerakkan ATP yang secara langsung menghidrolisis ATP menjadi:
 - a. AMP + Pi
 - b. ADP + Pi
 - c. GTP + Pi
 - d. GDP + Pi
 - e. CDP + Pi
 6. Proses transportasi sel dimana sebagian besar sel membebaskan makromolekul keluar membran sel disebut:
 - a. Pinositosis
 - b. Endositosis
 - c. Eksositosis
 - d. Fagositosis
 - e. Osmosis

Latihan Soal

1. Ciri-ciri membran sel atau membran plasma yang tidak benar adalah:
 - a. Merupakan batas terluar dari sel
 - b. Strukturnya bersifat selektif permeabel

7. Proses transportasi sel dimana sebagian besar sel memasukkan makromolekul ke dalam sel disebut:
 - a. Pinositosis
 - b. Endositosis
 - c. Eksositosis
 - d. Fagositosis
 - e. Osmosis
8. Transportasi sel dimana terjadi ingesti atau pencernaan partikel besar seperti virus, bakteri dan lain-lain disebut:
 - a. Pinositosis
 - b. Endositosis
 - c. Eksositosis
 - d. Fagositosis
 - e. Osmosis
9. Transportasi sel dimana sel dapat menyerap cairan dan isi cairan disebut:
 - a. Pinositosis
 - b. Endositosis
 - c. Eksositosis
 - d. Fagositosis
 - e. Osmosis
10. Enzim yang digunakan untuk merombak ATP menjadi ADP + Pi adalah:
 - a. Ligase
 - b. Tirosin kinase
 - c. Adenilil siklase
 - d. ATP ase
 - e. Fosfatase

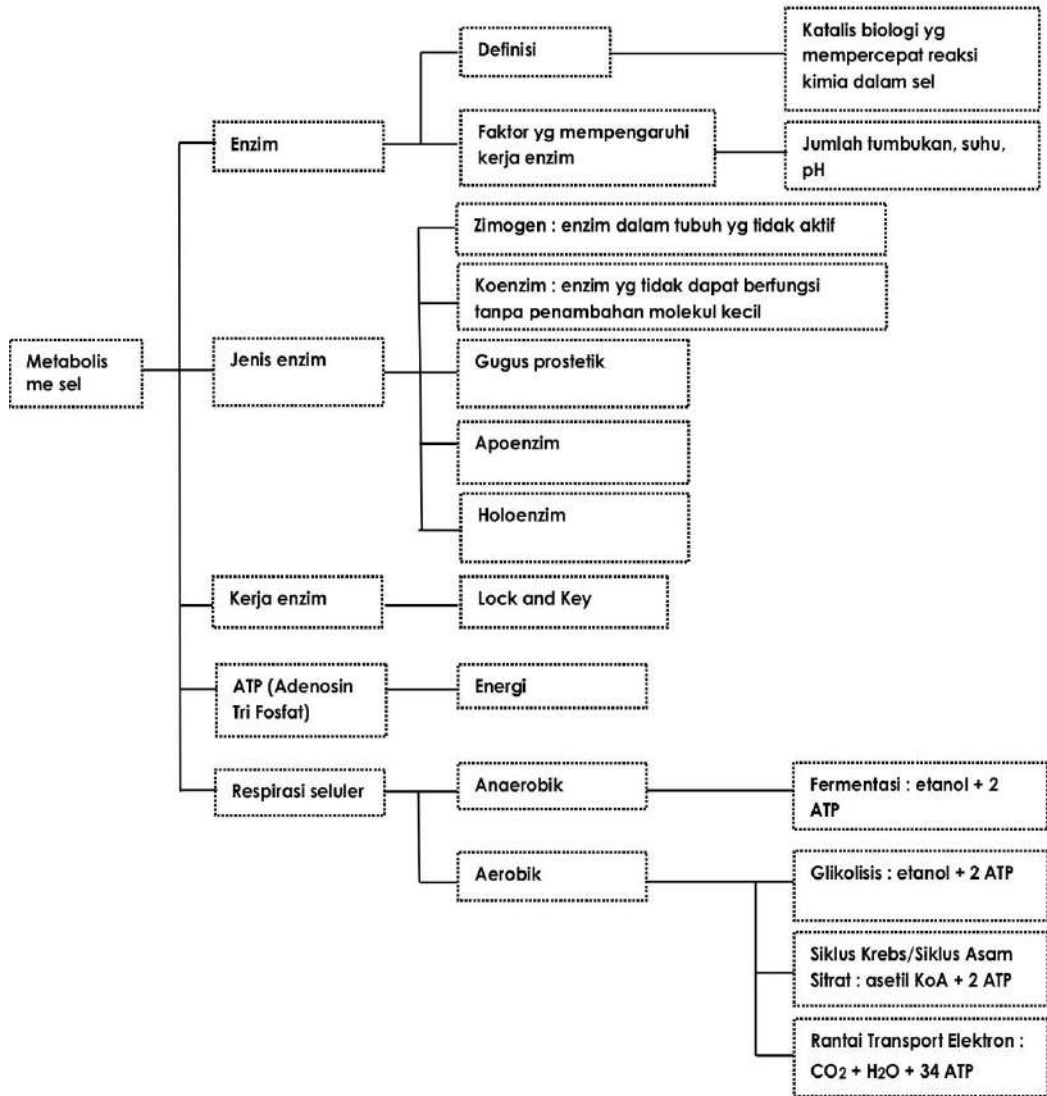
Referensi

- Abramson J, Smirnova I, Kasho V, Verner G, Kaback HR, Iwata S. Structure and mechanism of the lactose permease of *Escherichia coli*. *Science*. 2003; 301; 610-615.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*. 5th. New York: Garland Science; 2007.
- Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE & Welsh MJ (1991). Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR. *Science*, 251: 679- 682.
- Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M & Riordan JR (1992). Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell*, 68: 809-818.
- Bird GW. The red cell. *BMJ*. 1972; 1: 293-297.
- Chaptal V, Kwon S, Sawaya MR, Guan L, Kaback HR, Abramson J. Crystal structure of lactose permease in complex with an affinity inactivator yields unique insight into sugar recognition. *Proc Natl Sci*. 2011; 108: 9361-9366.
- Cherak SJ, Gugala N, Turner RJ. *Membrane Transport*. Canada: Austin Publishing Group; 2016.
- Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 828 - 835.
- Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 6th Ed. Sunderland, MA: Sinauer, 2013.
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature*. 2006; 443; 180-185.
- Di L, Artursson P, Avdeef A, et al. Evidence-based approach to assess passive diffusion and carrier-mediated drug transport. *Drug Discov Today*. 2012; 17:905-912.
- Dourmashkin RR, Rosse WF. Morphologic changes in the membranes of red blood cells undergoing hemolysis. *Am J Med*. 1966; 41: 699 -710.
- Dworakowska B, Dolowy K. Ion channels-related diseases. *Acta Biochimica Poloniva*, 2000; 47(3): 685-703.
- Engelman DM. Membranes are more mosaic than fluid. *Nature*. 2005; 438:578-580.
- Feher JJ, Ford GD. A simple student laboratory on osmotic flow, osmotic pressure, and the reflection coefficient. *Am J Physiol*. 1995; 268: S10 - S20.
- Finkelstein A. Water and nonelectrolyte permeability of lipid bilayer membranes. *J Gen Physiol*. 1976; 68:127-135.
- Goodhead LK, MacMillan FM. Measuring osmosis dan hemolysis of red blood cells. *AdvPhysiol Educ*. 2017; 41: 298-305.
- Gorter E, Grendel F. On bimolecular layers of lipids on the chromocytes of the blood. *J Exp Med*. 1925; 41: 439 - 443.
- Goswitz VC, Brooker RJ. Structural Features of the Uniporter/symporter/antiporter Superfamily. *Protein science*. 1995; 4: 534-537.
- Griffith JK, Baker ME, Rouch DA, Page MG, Skurray RA, Paulsen IT, et al. Membrane Transport Proteins: Implications of Sequence Comparisons. *Current Opinion in Cell Biology*. 1992; 4: 684-695.
- Guan L, Kaback HR. Lessons from Lactose Permease. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 2006; 35: 67-91.
- Guan L, Mirza O, Verner G, Iwata S, Kaback HR. Structural determination of wild-type lactose permease. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104: 15294-15298.
- Gutknecht J, Bisson MA, Tosteson FC. Diffusion of carbon dioxide through lipid bilayer membranes: effects of carbonic anhydrase, bicarbonate, and unstirred layers. *J Gen Physiol*. 1977; 69:779-794.
- Hijiya N, Horiuchi K, Asakura T. Morphology of sickle cells produced in solutions of varying osmolarities. *J Lab Clin Med*. 1991; 117: 60 - 66.

- Jacobson K, Mouritsen OG, Anderson RGW. Lipid rafts: at a crossroad between cell biology and physics. *Nat Cell Biol.* 2007; 9:7-14.
- Jardetzky O. Simple allosteric model for membrane pumps. *Nature.* 1966; 211: 969-970.
- Kaback HR, Sahin-Tóth M, Weinglass AB. The kamikaze approach to membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 610- 620.
- Kaback HR1, Smirnova I, Kasho V, Nie Y, Zhou Y. The alternating access transport mechanism in LacY. *J. Membrane Biol.* 2011; 239; 85-93.
- Knaysi GA. *Elements of Bacterial Cytology.* 2nd ED. Ithaca: Comstock Pub Associates; 1951.
- Koichi K, Michiya F, Makoto N. Lipid components of two different regions of an intestinal epithelial cell membrane of mouse. *Biochim Biophys Acta.* 1974; 369:222-233.
- Korkhov VM, Mireku SA, Veprintsev DB, Locher KP. Structure of MAP-PNP-bound BtuCD and mechanism of ATP-powered vitamin B12 transport by BtuCD-F. *Nat Struct Mol Biol.* 2014; 21: 1097-1099.
- Kregenow FM. The response of duck erythrocytes to hypertonic media. Further evidence for a volume-controlling mechanism. *J Gen Physiol.* 1971; 58: 396 - 412.
- Kregenow FM. The response of duck erythrocytes to nonhemolytic hypotonic media. Evidence for a volume-controlling mechanism. *J Gen Physiol.* 1971; 58: 372-395.
- Kumar S. An analogy for explaining erythrocyte fragility: concepts made easy. *Adv Physiol Educ.* 2002; 26: 134 -135.
- Lee AG. Lipid-protein interactions in biological membranes: a structural perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1612:1-40.
- Lezama R, Díaz-Télliz A, Ramos-Mandujano G, Oropeza L, Pasantes-Morales H. Epidermal growth factor receptor is a common element in the signaling pathways activated by cell volume changes in isosmotic, hyposmotic or hyperosmotic conditions. *Neurochem Res.* 2005; 30: 1589 -159.
- Locher KP, Lee AT, Rees DC. The E. coli BtuCD structure: A framework for ABC transporter architecture and mechanism. *Science.* 2002; 296: 1091-1098.
- Macey RI. Transport of water and urea in red blood cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 1984; 246: C195-C203.
- Marsh D, Horváth LI. Structure, dynamics and composition of the lipid-protein interface. Perspectives from spin-labelling. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1376:267-296.
- Mishra NK, Chang J, Zhao PX. Prediction of Membrane Transport Proteins and their substrate specificities using Primary Sequence Information. *PLoS one.* 2014; 9: e100278.
- Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Yamaguchi A. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. *Nature.* 2002; 419: 587-593.
- Orsi M, Essex JW. Passive permeation across lipid bilayers: a literature review. *Molecular simulations and biomembranes: from biophysics to function.* 2010:76-90.
- Riordan JM, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelvak Z, Zeilenski J, Lok S, Plavsic N & Chou JL (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science,* 245: 1066-1073.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, Zsiga M, Buckwald M, Riordan JR, Tsui L & Collins FS (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science,* 245: 1059- 1065.
- Schuldiner S. Structural Biology: the ins and outs of drug transport. *Nature.* 2006; 443: 156-157.
- Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science,* 1972; 175: 720 -731.
- Stein, WD.; Lieb, WR. *Transport and diffusion across cell membranes.* 1st. Orlando, FL: Academic; 1986.
- Strange K. Cellular volume homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2004; 28: 155-159.
- Takahashi MP, Cannon SC. Enhanced slow inactivation by V445M: A sodium channel mutation associated with myotonia. *Biophys J.* 1999; 76: 861-868.
- Ter Horst R, Lolkema JS. Rapid Screening of Membrane Topology of Secondary Transport Proteins. *Biochimica biophysica acta.* 2010; 1798: 672-680.
- Thatcher J D. *Transport Proteins.* Science signaling. 2013; 6: tr3.
- Thomas PJ, Hunt JF. A snapshot of Nature's favourite pump. *Nature Struc Biol.* 2001; 8; 920-923.
- Vinothkumar KR, Henderson R. Structures of Membrane Proteins. *Quarterly reviews of biophysics.* 2010; 43: 65-158.
- Walter A, Gutknecht J. Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes. *J Membr Biol.* 1986; 90:207-217.
- Wieth JO, Funder J, Gunn RB, Brahm J. Passive transport pathways for chloride and urea through the red cell membrane. In: *Comparative Biochemistry*

Bab 6

Enzim dan Metabolisme Sel



Sel dapat digunakan sebagai model suatu laboratorium kecil yang mampu melakukan sintesis dan pemecahan berbagai zat. Proses biosintesis yang terjadi di dalam sel membutuhkan panas dan tekanan dalam jumlah besar, yang dapat dilakukan oleh enzim pada suhu tubuh normal, kekuatan ionik rendah, tekanan rendah dan kisaran pH yang sempit.

Enzim di dalam sel tidak tersebar secara acak tetapi terletak di berbagai ruangan sel dan sering dikeluarkan secara teratur dalam kerangka makromolekul dari sel dan organel sel untuk membentuk apa yang disebut sistem **multienzim**. Fungsi utama enzim adalah membantu mempercepat terjadinya proses metabolisme di dalam sel.

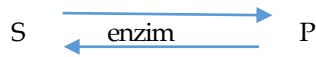
Metabolisme sel sendiri dapat didefinisikan sebagai transformasi kimia dalam sel. Proses ini terdiri dari proses **katabolisme** dimana zat dipecah dan **anabolisme** dimana produk baru disintesis. Reaksi katabolisme kebanyakan bersifat eksergonik yaitu membebaskan energi, sedangkan reaksi anabolisme bersifat endergonik yaitu mengkonsumsi energi. **Energi** yang dikumpulkan berupa **Adenosin Tri Phosphat (ATP)** yang nantinya akan dimanfaatkan oleh sel untuk proses sintesis molekul baru yang lebih kompleks.

6.1

Enzim

Enzim adalah katalis biologis yang berfungsi mempercepat reaksi kimia di dalam sel. Selain itu, enzim dikatakan sebagai biokatalisator yang dihasilkan oleh organisme di dalam sitoplasma, disusun oleh protein atau senyawa lain yang berikatan dengan protein. Enzim adalah protein dengan satu atau lebih tempat adsorpsi yang pasti (sisi aktif) pada molekul

yang melekat substrat, yaitu zat di mana enzim bekerja. Substrat (S) dimodifikasi dan dikonversi menjadi satu atau lebih produk (P). Karena secara umum ini adalah reaksi yang dapat dibalik (reaksi bolak balik) sehingga dapat dituliskan sebagai berikut:



Arah reaksi ditentukan oleh konstanta kesetimbangan. Enzim mempercepat reaksi sampai kesetimbangan reaksi bolak balik tercapai.

Nomenklatur

Terminologi enzim didasarkan pada kekhususan atau kapasitasnya untuk bekerja pada substrat tertentu. Sebagai contoh, enzim yang membentuk asam α -ketoglutarat dan amonia dari asam glutamat dengan adanya kofaktor yang teroksidasi (NAD) dan satu molekul air disebut glutamat dehidrogenase. Enzim yang membagi monoester ortofosfat menjadi alkohol dan ortofosfat pada pH tinggi disebut alkalin fosfatase. Secara umum, enzim yang bekerja pada polipeptida (protein) untuk membentuk fragmen kecil rantai (oligopeptida) atau asam amino disebut proteinase.

Klasifikasi baru membagi enzim menjadi enam kelompok utama, umum sesuai dengan reaksi kimia yang dilakukan: (1) Oksidoreduktase (reaksi oksidoreduksi), (2) Transferase (gugus transfer), (3) Hidrolase (reaksi hidrolitik), (4) Lyase (penambahan atau penghapusan gugus ke atau dari ikatan rangkap), (5) Isomerase (mengkatalisasi isomerisasi) dan (6) Ligase atau sintetase (memadatkan dua molekul dengan memecah ikatan fosfat).

Spesifisitas

Tidak seperti katalis anorganik, aktivitas enzimatik spesifik, yaitu masing-masing enzim mampu bekerja pada substrat yang telah ditentukan. Namun, ada berbagai tingkat

spesifisitas atau kekhususan. Spesifisitas bersifat absolut ketika hanya satu substrat yang melekat (contoh suksinat dehidrogenase), spesifisitasnya adalah stereokimia ketika kerjanya bergantung pada konfigurasi stereokimia, hal ini relatif ketika berbagai senyawa dari satu jenis dipecah atau dipisah.

Salah satu contoh spesifisitas enzim proteinase berbeda. Aminopeptidase dan karboksipeptidase akan memecah gugus amino terminal dan gugus karboksil protein. Pepsin bersifat khusus untuk sisi amino tirosin (atau fenilalanin), chymotrypsin khusus untuk sisi karboksil residu tersebut, dan tripsin khusus untuk sisi karboksil residu arginin dan lisin.

Reaksi Berantai

Meskipun enzim dapat diisolasi dan dipelajari di dalam sel hidup, ternyata enzim tidak bekerja secara independen. Pada kebanyakan kasus ada rantai reaksi kimia yang dikatalisis oleh serangkaian enzim. Dalam rantai ini produk dari satu reaksi bekerja sebagai substrat dari produk yang berikut, dan seterusnya. Dikatakan bahwa reaksi kimia ini digabungkan dalam rantai atau dengan rantai reaksi lainnya. Ada banyak reaksi berantai dalam sel. Misalnya, siklus Krebs di mitokondria adalah rantai reaksi yang digabungkan ke rantai pernapasan (sistem transportasi elektron).

Faktor Yang Mempengaruhi Kerja Enzim

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi aktivitas enzim. Seperti pada semua reaksi kimia aktivitas enzimatik tergantung pada jumlah kontak atau tabrakan (tumbukan) antara molekul enzim dan substrat. Jumlah molekul enzim biasanya sangat kecil dibandingkan dengan substrat, dan faktor apa pun yang meningkatkan laju tumbukan dengan substrat, seperti suhu, akan mempercepat reaksi.

Di antara faktor-faktor yang bekerja secara langsung pada enzim adalah **konsentrasi ion hidrogen**. Ada **pH optimal** untuk setiap enzim di mana aktivitasnya tertinggi, sebagian besar enzim memiliki pH optimal di sekitar pH netral. Sebagai contoh, pH optimum alkali fosfatase adalah 8,5 hingga 10, untuk asam fosfatase adalah 4,5 hingga 5.

Faktor yang lain adalah **temperatur**. Suhu optimal untuk aktivitas enzimatik umumnya suhu tubuh normal pada organisme homeotermik. Pada suhu yang lebih tinggi dari yang optimal, enzim dapat dengan cepat dihambat atau bahkan dihancurkan oleh proses denaturasi. Temperatur di atas 56° C, sebagian besar enzim tidak aktif secara ireversibel, tetapi beberapa enzim, seperti ribonuklease, tidak menjadi bentuk yang tidak aktif bahkan jika dipanaskan hingga 80° C. Sebagian besar reaksi enzimatik bersifat reversibel sesuai dengan kondisi termodinamika. Namun, tingkat aktivitas tidak selalu sama di kedua arah.

Kecepatan reaksi tergantung pada konsentrasi relatif enzim dan substratnya. Jika konsentrasi enzim lebih besar, kecepatan awal reaksi meningkat secara proporsional. Jika substrat ditingkatkan, maka aktivitas dapat dipercepat hingga konsentrasi tertentu tercapai. Kemudian enzim menjadi jenuh dan aktivitasnya berhenti.

Pengaktifan. Beberapa enzim ada dalam sel dalam bentuk tidak aktif yang disebut **zimogen**. Zimogen diaktifkan oleh enzim kinase. Misalnya, tripsinogen, yang diproduksi oleh sel-sel pankreas, diaktifkan di usus oleh enterokinase. Pepsinogen, yang disekresikan oleh sel-sel utama lambung, diaktivasi oleh asam klorida (ion hidrogen) yang disekresikan oleh sel parietal. Dalam hal ini aktivasi disebabkan oleh pemisahan polipeptida kecil, yang mungkin menutupi sisi aktif enzim.

Enzim hidrolitik lain yang membutuhkan gugus sulfhidril bebas (-SH), contoh papain dan cathepsin yang membutuhkan agen pereduksi seperti glutathione untuk aktivasi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan reaksi dengan adanya enzim antara lain: konsentrasi substrat, konsentrasi enzim, suhu, pH aktivator, dan inhibitor.

Koenzim dan Gugus Prostetik

Beberapa enzim adalah protein terkonjugasi yang mengandung **gugus prostetik**. Sebagai contoh, **sitokrom** adalah enzim yang mentransfer elektron antara substrat dan oksigen atmosfer dan memiliki kompleks metalloporphyrin.

Enzim lain tidak dapat berfungsi tanpa penambahan molekul kecil yang disebut **koenzim**, yang menjadi terikat selama reaksi. Enzim yang tidak aktif semacam itu, juga disebut **apoenzim**, ditambah koenzim yang membentuk **holoenzim** aktif. Sebagai contoh, dehidrogenase menggunakan nikotinamida-adenin dinukleotida (NAD^+) atau nikotinamidaadenin dinukleotida fosfat (NADP) (sebelumnya masing-masing disebut triphosphopyridine nucleotide, DPN dan TPN).

Fungsinya adalah untuk mentransfer inti hidrogen dengan dua elektron dari substrat sehingga mengoksidasi:

Substrat + NAD^+ + enzim \rightarrow substrat teroksidasi + NADH dan H^+

Apoenzim. Apoenzim adalah enzim yang bersifat tidak tahan panas dan berfungsi untuk menentukan kekhususan dari enzim itu sendiri, contohnya substrat yang sama dapat menjadi senyawa yang berlainan, tergantung dari jenis enzimnya. Apoenzim juga dikatakan enzim tanpa koenzim.

Koenzim. Koenzim adalah enzim yang merupakan senyawa non-protein yang berfungsi untuk mengkatalisis reaksi. Koenzim sering disebut sebagai kofaktor, meskipun pada kenyataannya secara kimia merupakan senyawa yang berbeda. Koenzim tidak dapat berfungsi sendiri tetapi dapat digunakan kembali beberapa kali ketika dipasangkan dengan enzim. Tanpa adanya koenzim maka

enzim tidak dapat mengkatalisis reaksi secara efektif. Bahkan, enzim mungkin tidak dapat berfungsi sama sekali. Jika reaksi tidak dapat terjadi pada metabolisme yang normal maka organisme akan mengalami kesulitan mempertahankan hidupnya.

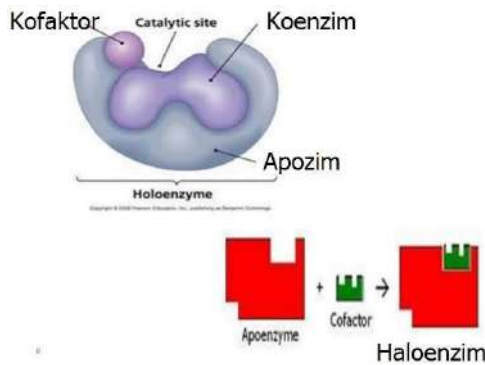
Koenzim juga dapat disebut sebagai **gugus prostetik**, yaitu apabila terikat pada apoenzim. Akan tetapi, koenzim memiliki ikatan yang tidak kuat sehingga mudah dipisahkan dari apoenzim. Selain itu, koenzim memiliki sifat termostabil atau tahan panas, serta mengandung ribosa dan fosfat. Fungsi lain dari koenzim dapat menentukan sifat berdasarkan reaksinya. Contoh koenzim antara lain senyawa **NADP** (*Nicotinamida Adenin Dinukleotide Phosphat*), maka pada reaksi yang terjadi enzim yang bekerja adalah dehidrogenase. NADP berfungsi sebagai akseptor hidrogen. Koenzim juga dapat berfungsi sebagai penerima/ akseptor hidrogen, seperti **NAD** atau donor dari gugus kimia, serta **ATP**.

NADP dan NADPH memiliki sifat yang serupa. Kedua koenzim ini terdiri dari satu mol adenin, satu mol nikotinamida, dua mol D-ribosa dan dua atau tiga mol, masing-masing dari fosfat anorganik. Dalam sel yang menghasilkan energi, proses katabolik membutuhkan NAD^+ , proses sintetiknya menggunakan NADPH . Pada banyak koenzim, seperti pada NAD^+ dan NADP , komponen esensial adalah vitamin, terutama yang dari kelompok B. Contoh lain adalah asam pantotenat (vitamin B5), yang membentuk bagian penting dari koenzim A, riboflavin (vitamin B2), dimasukkan ke dalam molekul flavin-adenin dinukleotida (FAD) dan piridoksal (vitamin B6), kofaktor transaminase dan dekarboksilase.

Ketika enzim dalam bentuk koenzim maka selanjutnya dapat berada dalam keadaan holoenzim, atau bentuk enzim yang aktif. Enzim dapat mengubah substrat menjadi

produk yang dibutuhkan organisme untuk menjalankan fungsi penting dalam metabolisme, baik secara kimia maupun fisiologis.

Setelah mengalami reaksi pada proses metabolisme, selanjutnya koenzim dapat digunakan kembali, yaitu dengan mengalami proses daur ulang dengan tidak mengubah tingkat atau efektivitas reaksinya. Agar dapat terus berfungsi, maka yang harus dilakukan adalah menempel pada sebagian dari sisi aktif enzim sehingga memungkinkan terjadinya reaksi katalis. Ketika enzim mengalami denaturasi oleh suhu yang ekstrim atau pH yang terlalu asam, maka koenzim tidak dapat lagi menempel ke sisi aktifnya.



Gambar 6-1 Jenis enzim yang ada di dalam sel (sumber: <https://usaha321.net/fungsi-koenzim-jenis-dan-contoh.html>)

Sifat-Sifat Enzim

Enzim memiliki sifat-sifat tertentu sehingga sangat dibutuhkan keberadaannya di dalam metabolisme sel tubuh, antara lain:

- Sifat enzim hanya mengubah kecepatan reaksi, maksudnya adalah enzim hanya berfungsi untuk meningkatkan laju reaksi, enzim tidak dapat digunakan untuk mengubah produk akhir yang dibentuk atau mempengaruhi keseimbangan reaksi.

- Sifat enzim adalah bekerja secara spesifik, yaitu enzim hanya dapat digunakan untuk mempengaruhi substrat tertentu saja.
- Enzim merupakan protein, atau bahan penyusun enzim adalah protein, sehingga dapat dikatakan bahwa enzim memiliki sifat seperti protein. Sifat yang dimaksud antara lain dapat bekerja pada suhu optimum yaitu suhu kamar. Enzim akan kehilangan aktivitasnya karena pH yang terlalu asam atau basa kuat. Enzim akan mudah terdenaturasi pada panas yang terlalu tinggi, sehingga tidak dapat berfungsi.
- Enzim hanya diperlukan dalam jumlah sedikit pada suatu reaksi. Hal ini sesuai dengan fungsi enzim sebagai katalisator, yaitu hanya diperlukan dalam jumlah yang sedikit.
- Enzim dapat bekerja secara bolak balik. Reaksi-reaksi melibatkan enzim dapat berbalik, artinya enzim tidak menentukan arah reaksi tetapi hanya mempercepat laju reaksi sehingga tercapai keseimbangan.
- Enzim dapat menguraikan suatu senyawa menjadi senyawa-senyawa lain, atau dapat menyusun senyawa-senyawa menjadi senyawa tertentu
- Kerja enzim dapat dipengaruhi oleh factor-faktor lingkungan, seperti suhu, pH, aktivator (pengaktif), inhibitor (penghambat), dan konsentrasi substrat.

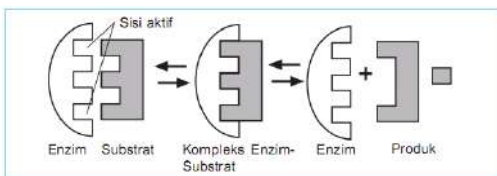
Cara Kerja Enzim

Enzim bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi sehingga dapat meningkatkan laju reaksi. Cara enzim meningkatkan laju reaksi adalah dengan menurunkan energi aktivasinya, yaitu energi yang diperlukan untuk reaksi dari substrat yang satu ke substrat yang lainnya. Penurunan energi aktivasi dilakukan dengan cara membentuk kompleks dengan substratnya. Setelah produk dihasilkan, maka selanjutnya enzim dapat dilepaskan. Enzim yang bebas

berfungsi untuk membentuk kompleks baru dengan substrat yang lain.

Pada sisi aktif enzim terdapat gugus prostetik yang berfungsi sebagai zat elektrofilik sehingga dapat mengkatalis reaksi yang diinginkan. Bentuk sisi aktif sangat spesifik, oleh karena itu diperlukan enzim yang spesifik pula. Hanya molekul dengan bentuk tertentu yang dapat menjadi substrat bagi enzim. Agar dapat bereaksi, enzim dan substrat harus saling komplementer atau saling melengkapi. Cara kerja enzim dapat dijelaskan dengan dua teori, yaitu teori gembok dan anak kunci dan teori kecocokan yang terinduksi.

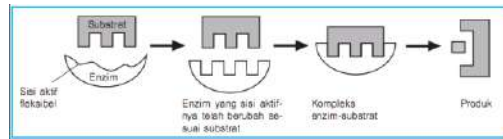
Teori Kunci dan Anak Kunci (Lock and Key). Teori kunci dan gembok pertama kali dikemukakan oleh seorang ahli yang bernama **Emil Fisher**. Fisher menyatakan bahwa enzim dan substrat bergabung bersama membentuk kompleks, seperti kunci yang masuk dalam gembok. Di dalam kompleks, substrat dapat bereaksi dengan energi aktivasi yang rendah. Setelah terjadi reaksi antara enzim dan substratnya maka selanjutnya akan dilepaskan kompleks dan produk serta enzim.



Gambar 6-2 Teori kunci dan anak kunci. Di dalam kompleks, substrat akan bereaksi dengan energy aktivasi yang rendah, setelah bereaksi maka kompleks akan lepas menghasilkan enzim dan produk (sumber:<https://akkangyacob.blogspot.com/2015/11/teori-cara-kerja-enzim.html>)

Teori Kecocokan yang Terinduksi (induced Fit Theory). Menurut teori kecocokan yang terinduksi, sisi aktif enzim merupakan bentuk yang fleksibel. Ketika substrat memasuki sisi aktif enzim, maka bentuk sisi aktif menjadi termodifikasi yaitu dengan cara melingkupi substrat sehingga membentuk kompleks. Ketika produk sudah terlepas dari

kompleks maka enzim menjadi tidak aktif dan selanjutnya menjadi bentuk baru yang dapat lepas. Hasilnya substrat yang lain kembali bereaksi dengan enzim tersebut.



Gambar 6-3 Teori kecocokan yang terinduksi, ketika produk sudah terlepas dari kompleks maka enzim kembali tidak aktif menjadi bentuk lain yang lepas, substrat yang lain kembali bereaksi dengan enzim tersebut (sumber:<https://akkangyacob.blogspot.com/2015/11/teori-cara-kerja-enzim.html>)

6.2

Metabolisme Sel

Siklus Energi

Sumber utama energi dalam organisme hidup berasal dari matahari. Energi yang dibawa oleh foton cahaya ditangkap dengan adanya pigmen klorofil, yang ada dalam kloroplas tanaman hijau, dan terakumulasi sebagai energi kimia dalam berbagai bahan makanan. Tanpa matahari, tidak akan ada kehidupan di planet ini, tetapi cukup menarik, telah diperkirakan bahwa semua kehidupan di bumi digerakkan hanya oleh 0,24% dari total energi yang mencapai permukaan bumi.

Semua sel dan organisme dapat dikelompokkan menjadi dua kelas utama, berbeda dalam mekanisme ekstraksi energi untuk metabolismenya sendiri. Pada kelas pertama yang disebut **autotrof** (yaitu tanaman hijau), CO₂ dan H₂O ditransformasikan oleh proses fotosintesis menjadi molekul organik dasar glukosa yang darinya molekul yang lebih kompleks dibuat.

Kelas sel yang kedua disebut **heterotrof** (yaitu sel hewan), memperoleh energi dari bahan makanan yang berbeda (yaitu

karbohidrat, lemak, dan protein) yang disintesis oleh organisme autotrof. Energi yang terkandung dalam molekul organik ini dilepaskan terutama oleh pembakaran dengan O₂ dari atmosfer (yaitu oksidasi) dalam proses yang disebut respirasi aerobik. Pelepasan H₂O dan CO₂ oleh organisme heterotrofik melengkapi siklus energi ini.

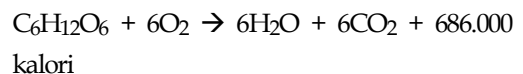
Ada sekelompok kecil bakteri yang mampu memperoleh energi dari molekul anorganik, suatu proses yang disebut **kemosintesis**. Sebagai contoh, bakteri dari genus *Nitrobacter* mengoksidasi nitrit menjadi nitrat ($\text{NO}_2^- + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{NO}_3^-$). Bakteri lain mengubah besi menjadi oksida besi, dan beberapa mengoksidasi SH₂ menjadi sulfat.

Metabolisme berasal dari bahasa Yunani *metabolismos* yang berarti suatu perubahan. Metabolisme dapat didefinisikan sebagai suatu reaksi kimia yang terjadi di dalam organisme, khususnya metabolisme yang terjadi di tingkat seluler. Metabolisme dapat dibedakan menjadi dua jenis berdasarkan bentuk reaksi dan produk akhir yang dihasilkan yaitu **anabolisme** dan **katabolisme**.

Kedua jenis metabolisme tersebut diperlukan setiap organisme untuk dapat bertahan hidup. Salah satu jenis senyawa yang juga terlibat dalam proses metabolisme adalah **hormon**. Enzim sangat dibutuhkan pada berjalannya metabolisme sehubungan dengan fungsinya sebagai katalisator atau mempercepat reaksi. Pada metabolisme, penentu arah reaksi kimia disebut **promoter** dan penentu percepatan reaksi kimia disebut **katalis**. Pada setiap proses metabolisme yang sedang berjalan, dibutuhkan reaksi kimia yang melibatkan sejumlah **substrat** yang sebelumnya telah bereaksi dengan enzim yang mengkatalisnya pada reaksi yang berguna untuk menghasilkan senyawa intermediet, yaitu suatu senyawa yang merupakan substrat pada jenjang reaksi berikutnya.

Transformasi Energi

Energi kimia atau potensial energi dari bahan makanan terkunci dalam ikatan kovalen yang berbeda antara atom-atom suatu molekul. Misalnya, selama hidrolisis ikatan kimia (seperti peptida atau ikatan ester), sekitar 3000 kalori per mol dibebaskan. Dalam glukosa, antara atom C, H dan O ada sejumlah energi potensial sekitar 686.000 kalori per mol yaitu per 180 g glukosa yang dapat dibebaskan melalui pembakaran, seperti dalam reaksi berikut:



Di dalam sel hidup jumlah energi yang sangat besar ini tidak dilepaskan secara tiba-tiba seperti terbakar oleh nyala api. Proses ini berlangsung secara bertahap dan terkendali, membutuhkan puluhan enzim oksidatif yang akhirnya mengubah bahan bakar menjadi CO₂ dan H₂O.

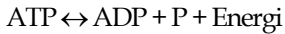
Di dalam sel ini tidak terjadi perubahan suhu yang besar. Hanya sebagian energi yang dilepaskan dari bahan makanan dihamburkan sebagai panas, sisanya dipulihkan sebagai energi kimia baru. Energi yang dilepaskan dalam reaksi eksergonik yang dihasilkan dari oksidasi bahan makanan digunakan dalam fungsi seluler yang berbeda.

ATP: Bentuk Energi Dalam Sel

Pada proses transpor glukosa yang masuk ke dalam sel, juga membawa serta sejumlah besar energi yang tersimpan dalam ikatan kimianya. Untuk mentransfer atau mengirimkan energi dari glukosa ke tempat yang membutuhkan, sel menggunakan molekul pembawa yang berupa energi ATP.

Proses pemecahan ATP menjadi produk lain diperlihatkan pada reaksi di bawah ini. Struktur ATP terdiri dari molekul adenin yang merupakan salah satu basa nitrogen, yang melekat pada gula ribosa, dan merupakan rantai tiga gugus fosfat. ATP dapat menyerap energi dan kemudian melepaskannya pada saat

diperlukan yaitu menjadi adenosin difosfat (ADP) dan fosfat inorganik (Pi). Untuk melepaskan energinya maka gugus fosfat (P) merombak ATP menjadi **Adenosin Di Fosfat** (ADP) yaitu molekul yang hanya memiliki dua gugus fosfat. Untuk lebih ringkasnya dapat dilihat pada persamaan reaksinya sebagai berikut :



Reaksi sebaliknya juga terjadi dan ditunjukkan oleh tanda panah bolak balik. ADP dan Pi menyerap energi dan membentuk ATP. Dengan menyerap energi dan kemudian melepaskannya, menyebabkan ATP dapat terombak lagi, yang fungsinya akan menyebabkan sel dapat mengendalikan dan mengarahkan penggunaan energinya. ATP merupakan molekul pembawa energi di hampir semua sel. Energi yang dibutuhkan untuk mengisi ulang ATP disediakan dari pemecahan molekul makanan seperti glukosa pada proses respirasi seluler.

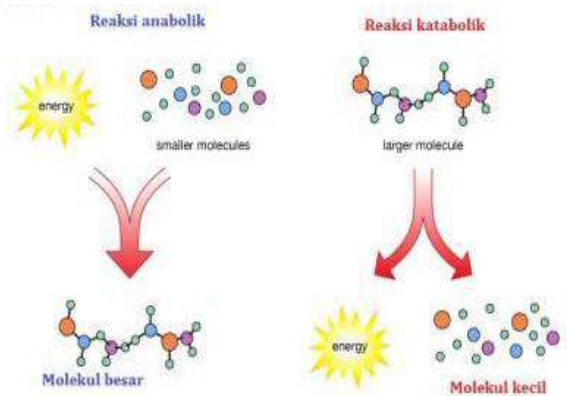
Anabolisme

Salah satu proses metabolisme adalah anabolisme, yang menyusun beberapa senyawa organik sederhana menjadi senyawa kimia atau molekul yang kompleks. Proses anabolisme membutuhkan energi dari luar. Energi yang digunakan dalam proses anabolisme dapat berupa energi cahaya ataupun energi kimia. Energi cahaya matahari atau energi kimia yang dihasilkan selanjutnya digunakan untuk mengikat senyawa-senyawa sederhana menjadi senyawa yang lebih kompleks. Jadi pada anabolisme, energi yang diperlukan tidaklah hilang, tetapi tersimpan dalam bentuk ikatan-ikatan kimia pada senyawa kompleks yang terbentuk.

Proses anabolisme meliputi tiga tahapan dasar, yaitu: 1) produksi prekursor seperti asam amino, monosakarida dan nukleotida, 2) aktivasi senyawa-senyawa menjadi bentuk yang reaktif dengan menggunakan energi ATP,

3) penggabungan prekursor menjadi molekul kompleks, seperti protein, polisakarida, lemak dan asam nukleat. Anabolisme yang menggunakan energi cahaya dikenal dengan **fotosintesis**, sedangkan anabolisme yang menggabungkan energi kimia dikenal dengan **kemosintesis**.

Senyawa yang terbentuk hasil proses anabolisme memiliki fungsi yang esensial, seperti glikogen dan protein yang berfungsi sebagai bahan bakar dalam tubuh, serta asam nukleat untuk menyalin informasi genetik yang akan diwariskan. Protein, lipid dan karbohidrat menyusun organisme, baik secara intraseluler maupun ekstraseluler. Sintesis bahan-bahan kimia penyusun ini dapat membantu reaksi anabolisme berjalan lebih cepat, sehingga membantu proses pertumbuhan organisme itu sendiri.



Gambar 6-4 Anabolisme dan katabolisme (sumber: <https://usaha321.net/contoh-anabolisme-dan-katabolisme.html>)

Katabolisme

Jenis reaksi yang lain dari metabolisme adalah katabolisme yang merupakan reaksi pemecahan atau perombakan senyawa kimia kompleks yang mengandung energi tinggi menjadi senyawa sederhana yang mengandung energi lebih rendah. Proses katabolisme berfungsi untuk membebaskan energi yang terkandung di dalam senyawa yang kompleks. Bila katabolisme suatu zat terjadi dalam lingkungan yang cukup oksigen

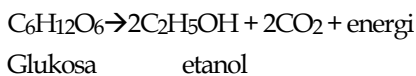
(aerob) disebut **proses respirasi**, bila dalam lingkungan tanpa oksigen atau tidak membutuhkan oksigen (**anaerob**) maka prosesnya disebut **fermentasi**.

Ketika glukosa mengalami reaksi oksidasi yang tidak terkendali disebut terbakar, beberapa energi potensial yang tersimpan dalam ikatan bahan kimianya diubah menjadi energi kinetik dalam bentuk panas dan cahaya:
 $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + \text{energi}$
 Glukosa oksidasi karbondioksida air

Lebih khusus, total sekitar 685 kilokalori (kcal) panas dilepaskan ketika satu mol glukosa dioksidasi. Untuk memasukkan ini ke dalam perspektif, jika kita membakar satu mol glukosa (sekitar 180 g), itu akan mengeluarkan cukup panas untuk mendidihkan hampir 2,5 galon air pada suhu kamar.

Glukosa tidak terbakar dalam sel. Sebaliknya, glukosa dioksidasi melalui serangkaian reaksi redoks yang dikendalikan dengan hati-hati. Reaksi ini terjadi sebanyak jutaan kali per menit, di sel kita saat ini. Alih-alih melepaskan semua energi ini sebagai panas, energi bebas yang dilepaskan digunakan untuk mensintesis ATP dari ADP dan Pi. Kita menggunakan ATP ini untuk membaca, berpikir, bergerak, dan tetap hidup.

Contoh fermentasi :



Fermentasi adalah proses lain yang mengoksidasi glukosa. Kalau begitu apa perbedaan fermentasi dengan respirasi seluler? Respirasi seluler, seperti terbakar, dihasilkan pada proses oksidasi glukosa sepenuhnya menjadi CO₂ dan air. Fermentasi, di sisi lain, bvtidak sepenuhnya mengoksidasi glukosa. Sebaliknya, kecil, molekul organik yang tereduksi diproduksi sebagai limbah. Akibatnya, respirasi seluler melepaskan lebih

banyak energi dari glukosa dibandingkan proses fermentasi.

6.3

Respirasi Seluler

Secara umum, untuk melakukan aktivitas normalnya sel hanya mengandung ATP yang cukup untuk bertahan selama 30 detik hingga beberapa menit. Karena setelah itu, terdapat energi potensial yang tinggi, ATP dalam kondisi yang tidak stabil dan tidak dapat disimpan. Oleh karena itu, sebagian besar sel membuat ATP sepanjang waktu.

Sebagian besar energi ATP yang diproduksi oleh sel menggunakan energi kimia dari glukosa. Bagaimana sel mendapatkan glukosa? Organisme fotosintetik dapat menghasilkan glukosa dari produk fotosintesis, di mana energi sinar matahari digunakan untuk mengurangi karbon dioksida (CO₂). Organisme ini akan menggunakan glukosa untuk membuat ATP atau menyimpannya dalam molekul yang kaya energi lainnya seperti pati. Ketika organisme fotosintesis dimakan atau terurai, molekul glukosanya diperoleh dari hewan, jamur, bakteri dan kelompok *Archaea*.

Karbohidrat yang tersimpan di dalam sel tubuh seperti pati dan glikogen, dapat untuk energi kimia. Sebaliknya ATP, dibutuhkan untuk merombaknya. Karbohidrat penyimpanan pertama dihidrolisis menjadi bentuk monomer glukosanya. Glukosa kemudian digunakan untuk memproduksi ATP melalui salah satu dari dua proses umum yaitu respirasi seluler atau fermentasi. Perbedaan utama antara kedua proses tersebut, yaitu respirasi seluler dan fermentasi terletak pada sejauh mana glukosa dapat dioksidasi.

Pada proses respirasi, sel akan menyerap oksigen dan melepaskan karbondioksida dalam jumlah yang sama. Proses keseluruhan respirasi seluler merupakan reaksi oksidasi

reduksi yaitu senyawa dioksidasi menjadi karbondioksida (CO_2 sedangkan O_2) yang direduksi atau dirombak menjadi air atau H_2O . Senyawa-senyawa kimia organik seperti pati, fruktan, sukrosa, lemak, dan asam organik, bahkan protein pada keadaan tertentu dapat digunakan sebagai substrat respirasi seluler. Ketika glukosa mengalami reaksi oksidasi yang tidak terkendali disebut pembakaran, beberapa energi potensial yang tersimpan dalam ikatan kimianya akan diubah atau dirombak menjadi energi kinetik dalam bentuk panas dan cahaya: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} + \text{panas \& cahaya}$

Selanjutnya, total sekitar 685 kkal panas dilepaskan ketika satu mol glukosa dioksidasi. Maksudnya adalah jika dibakar satu mol glukosa (sekitar 180 g), akan mengeluarkan cukup panas untuk membawa hampir sekitar 2,5 galon air pada suhu ruangan air untuk dipanaskan atau dididihkan.

Glukosa tidak terbakar di dalam sel. Sebaliknya, glukosa teroksidasi melalui serangkaian panjang reaksi redoks. Reaksi redoks yang terjadi adalah jutaan kali per menit di dalam sel. Dibandingkan melepaskan semua energi ini sebagai panas, ternyata energi bebas yang dilepaskan digunakan untuk mensintesis ATP dari ADP dan Pi. Energi ATP digunakan untuk membaca, berpikir, bergerak, dan tetap hidup.

Respirasi Anaerobik: Fermentasi

Fermentasi adalah jalur metabolisme yang menghasilkan kembali NAD^+ dengan cara mengoksidasi tumpukan NADH. Elektron dihilangkan dari NADH kemudian ditransfer ke piruvat, atau molekul yang berasal dari piruvat, bukan rantai transpor elektron.

Pada sel yang respirasi, fermentasi berfungsi sebagai cadangan darurat untuk menghasilkan ATP, bahkan ketika rantai transpor elektron dan fosforilasi oksidatif

dimatikan. Jika rantai transpor elektron tidak tersedia untuk mengoksidasi NADH, maka konsentrasi NAD^+ akan turun dengan cepat dan glikolisis, pemrosesan piruvat, dan siklus asam sitrat akan berhenti. Fermentasi bisa memungkinkan sel untuk bertahan hidup tanpa adanya rantai transpor elektron aktif yang meregenerasi NAD^+ di sitosol, di mana glikolisis dapat terus menghasilkan ATP.

Fermentasi Asam Laktat. Saat kita menaiki tangga yang panjang, otot-otot mulai melakukan metabolisme glukosa yang sangat cepat sehingga pasokan oksigen cepat habis di mitokondrianya. Ketika oksigen habis, rantai transpor elektron dimatikan dan NADH tidak dapat menyumbangkan elektronnya. Ketika fermentasi terjadi di sel tubuh, piruvat diproduksi melalui proses glikolisis yang kemudian mulai menerima elektron dari NADH. Proses ini disebut fermentasi asam laktat, yang meregenerasi NAD^+ dengan membentuk laktat: bentuk asam laktat yang terdeprotonasi.

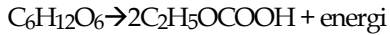
Ketika otot kekurangan oksigen, tubuh akan bereaksi dengan membuat pernafasan yang lebih cepat dan meningkatkan denyut jantung. Untuk mendapatkan lebih banyak oksigen ke sel otot, rantai transpor elektron dihidupkan kembali. Asam laktat yang dihasilkan oleh fermentasi dapat dikonversi kembali menjadi piruvat dan digunakan sebagai sumber energi untuk mendorong respirasi seluler ketika oksigen ada.

Namun, dalam banyak kasus, sel tidak dapat menggunakan molekul yang terbentuk ketika piruvat (atau akseptor elektron lain) menerima elektron dari NADH. Produk samping ini bahkan mungkin beracun dan diekskresikan dari sel sebagai limbah meskipun belum teroksidasi sepenuhnya.

Contoh lain dari fermentasi asam laktat adalah pembuatan keju dan yoghurt yang dilakukan oleh jamur dan bakteri seperti *Streptococcus* sp.

Reaksinya :

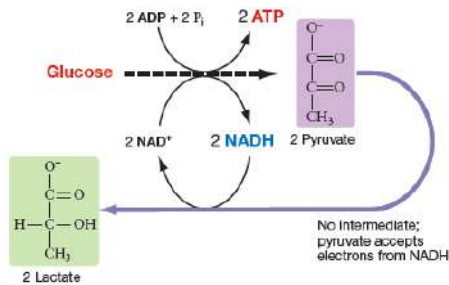
Glukosa → asam piruvat (proses glikolisis)



Dehidrogenasi asam piruvat akan terbentuk asam laktat



Energi yang terbentuk dari glikolisis hingga terbentuk asam laktat adalah 2 ATP.



Gambar 6-5 Selama tahap awal lomba lari, otot mendapatkan energi dari fermentasi asam laktat (sumber: freeman-6e-ch9-cell-respiration)

Fermentasi Alkohol. Fermentasi alkohol, yang terjadi pada eukariota *Saccharomyces cerevisiae*, jenis yang digunakan untuk membuat ragi roti dan pembuat bir. Ketika sel-sel ragi tumbuh adonan roti atau sebotol jus anggur, maka organisme ini dengan cepat menghabiskan semua oksigen yang tersedia.

Daripada menggunakan NADH untuk mengurangi piruvat, maka ragi pertama mengkonversi piruvat menjadi senyawa asetaldehida dua karbon.

Asetaldehida kemudian menerima elektron dari NADH, membentuk NAD⁺ yang diperlukan untuk menjaga glikolisis tetap berjalan. Penambahan elektron untuk asetaldehida membentuk etanol sebagai produk limbah. Sel-sel ragi mengeluarkan etanol sebagai limbah. Intinya, bahan aktif dalam minuman beralkohol seperti kencing ragi.

Sel yang menggunakan jenis fermentasi lainnya digunakan secara komersial dalam produksi kecap, tahu, yogurt, keju, cuka, dan produk lainnya. Produk dari reaksi ini bertanggung jawab atas banyak rasa kompleks dalam makanan ini.

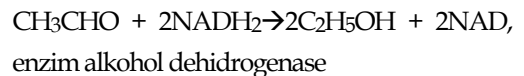
Reaksinya :

Gula (C₆H₁₂O₆) → asam piruvat (glikolisis)

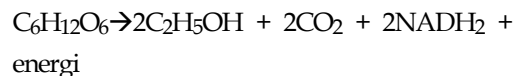
Dekarboksilasi asam piruvat

Asam piruvat → asetaldehid + CO₂, piruvat dekarboksilase (CH₃CHO)

Asetaldehida oleh alkohol dihidrogenasi diubah menjadi alkohol (etanol)



Ringkasan reaksi :



Beberapa organisme seperti ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) membantu terjadinya proses fermentasi alkohol. Organisme ini mengubah glukosa melalui fermentasi menjadi alkohol atau etanol.

Bakteri dan *Archaea* adalah organisme yang hanya mengandalkan fermentasi yang disebut anaerob obligat. Organisme ini banyak dijumpai di usus dan di bagian pertama perut sapi yang disebut rumen. Rumen adalah organ pencernaan khusus yang mengandung lebih dari 10¹⁰ (10 miliar) sel bakteri dan sel *Archaea* per mililiter cairan. Fermentasi yang terjadi pada sel-sel ini menghasilkan produk berenergi tinggi, seperti asam lemak. Ternak tidak benar-benar hidup dari rumput secara langsung dimana memakannya untuk memberi makan bakteri dan *Archaea* yang selanjutnya menggunakan produk samping fermentasi untuk energi.

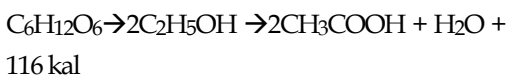
Meskipun fermentasi adalah jenis metabolisme yang luas, namun juga sangat

tidak efisien dibandingkan dengan respirasi seluler. Fermentasi hanya menghasilkan 2 molekul ATP per molekul glukosa yang mengalami metabolisme, sedangkan respirasi seluler aerobik menghasilkan sekitar 29 bahkan hampir 15 kali lebih banyak ATP per molekul glukosa daripada fermentasi. Alasan untuk perbedaan ini adalah reaksi fermentasi yang mengikuti glikolisis tidak digunakan untuk menghasilkan ATP.

Organisme yang dapat berpindah antara fermentasi dan respirasi seluler aerob disebut anaerob fakultatif. Kata sifat fakultatif mencerminkan kemampuan untuk menggunakan respirasi seluler aerobik ketika oksigen ada dan fermentasi anaerob ketika oksigen tidak ada. Banyak sel yang dapat berfungsi sebagai fakultatif anaerob sampai batas tertentu; namun, tidak dapat bertahan hidup lama tanpa oksigen.

Fermentasi Asam Cuka. Fermentasi asam cuka merupakan contoh proses fermentasi yang berlangsung dalam keadaan aerob atau membutuhkan oksigen. Fermentasi ini dilakukan oleh bakteri asam cuka (*Acetobacter aceti*) dengan substrat etanol. Energi yang dihasilkan lima kali lebih besar dari energi yang dihasilkan oleh fermentasi alkohol yang terjadi dengan tidak adanya oksigen (anaerob).

Reaksi:



Respirasi Seluler Aerobik

Oksidasi lengkap glukosa melalui respirasi seluler sebagai suatu tahapan empat proses yang saling berhubungan dan bersama-sama mengubah energi kimia dalam glukosa menjadi bahan kimia energi ATP. Serangkaian reaksi kimia yang terjadi di dalam respirasi seluler antara lain:

1. **Glikolisis.** Selama glikolisis, satu molekul dari enam molekul karbon glukosa dipecah menjadi dua molekul dari tiga

karbon senyawa piruvat. Selama proses glikolisis ATP diproduksi dari ADP dan Pi, dan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) direduksi menjadi NADH.

2. **Pemrosesan Asam Piruvat.** Setiap senyawa piruvat yang terbentuk selanjutnya diproses untuk melepaskan satu molekul CO_2 dan sisanya dua karbon digunakan untuk membentuk senyawa asetil CoA. Oksidasi piruvat menghasilkan lebih banyak NAD^+ yang direduksi menjadi NADH.
3. **Siklus Asam Sitrat.** Senyawa asetil CoA dioksidasi menjadi dua molekul CO_2 . Selama urutan reaksi dalam siklus asam sitrat ini, lebih banyak ATP dan NADH yang dihasilkan, dan flavin adenin dinukleotida (FAD) direduksi menjadi $FADH_2$.
4. **Transpor Elektron dan Fosforilasi Oksidatif.** Elektron dari NADH dan $FADH_2$ bergerak melalui serangkaian protein yang bersama-sama disebut rantai transpor elektron. Energi yang dilepaskan dalam rantai reaksi redoks ini digunakan untuk membuat gradien proton yang melintasi membran; aliran proton berikutnya melewati membran dan digunakan untuk membuat ATP. Karena cara kerja produksi ATP ini terhubung dengan fosforilasi ADP dengan oksidasi NADH dan $FADH_2$ maka reaksi kimianya disebut fosforilasi oksidatif.

Respirasi seluler didefinisikan sebagai suatu perangkat reaksi kimia yang menggunakan elektron yang berasal dari energi molekul yang tinggi molekul untuk menghasilkan ATP melalui rantai transpor elektron.

Enzim, produk, dan zat antara yang terlibat dalam respirasi seluler tidak ada dalam isolasi. Sebaliknya, enzim, produk dan zat antara merupakan bagian dari inventaris yang besar

dan dinamis dari bahan kimia yang terdapat di dalam sel.

Kompleksitas respirasi seluler dapat diringkas menjadi bentuk yang lebih sederhana. Dua persyaratan paling mendasar yang dibutuhkan oleh sel adalah energi dan karbon. Sel membutuhkan sumber energi untuk menghasilkan ATP dan sumber karbon yang bisa digunakan sebagai bahan baku untuk mensintesis DNA, RNA, protein, asam lemak, dan molekul lainnya. Dengan memperhatikan perlunya persyaratan ini, maka dapat dilihat dan dipelajari peran utama respirasi seluler dalam proses metabolisme.

Metabolisme terdiri dari ribuan reaksi kimia yang berbeda, namun dalam jumlah dan identitas molekul di dalam sel yang relatif konstan. Dengan mengatur reaksi kunci yang terlibat dalam jalur katabolik dan anabolik, sel mampu mempertahankan lingkungan internalnya bahkan di bawah lingkungan yang berbeda disebut sebagai homeostasis. Sementara itu, ATP yang dihasilkan oleh respirasi seluler dan fermentasi sangat penting untuk sel bertahan hidup, zat perantara di jalur ini jugaberperan penting dalam metabolisme yang sangat terintegrasi.

Glikolisis: Oksidasi Glukosa Menjadi Asam Piruvat

Oleh karena enzim yang bertanggung jawab untuk glikolisis telah diamati di hampir setiap sel prokariota dan eukariota, maka adalah logis untuk menyimpulkan bahwa nenek moyang semua organisme yang hidup saat ini membuat ATP dari glikolisis.

Pada sekitar tahun 1890an dua ilmuwan yang bernama Hans dan Edward Buchner menggunakan teknik-teknik tertentu untuk memecahkan sel ragi roti dan mengekstraksi isinya untuk penggunaan komersial dan obat-obatan. (Ekstrak ragi masih ditambahkan ke beberapa makanan sebagai penambah rasa atau penambahgizi). Dengan melakukan satu

set percobaan, Buchners menambahkan sukrosa untuk ekstraknya. Pada saat itu, sukrosa biasa digunakan sebagai pengawet yaitu suatu zat yang digunakan untuk mencegah makanan membusuk.

Daripada mempertahankan ekstrak ragi, sebaliknya digunakan sukrosa yang memiliki sifat cepat terurai dan alkohol muncul sebagai produk sampingan. Hal ini adalah temuan kunci yang menunjukkan bahwa jalur metabolisme dapat dipelajari secara *in vitro* yaitu di luar organisme. Sampai saat itu, para peneliti berpikir bahwa metabolisme hanya dapat terjadi pada organisme yang saling berhubungan.

Ketika peneliti mempelajari bagaimana gula diproses, selanjutnya ditemukan bahwa reaksi dapat berlangsung lebih lama daripada metabolisme yang normal jika fosfat anorganik ditambahkan ke dalam campuran. Hasil ini menyiratkan bahwa beberapa senyawa yang terlibat mengalami fosforilasi. Segera setelah itu, sebuah molekul yang disebut fruktosa bifosfat diisolasi. Hasil percobaan selanjutnya menunjukkan bahwa semua kecuali awal dan molekul akhir dalam glikolisis yaitu senyawa glukosa dan piruvat mengalami fosforilasi.

Pada tahun 1905, peneliti menemukan bahwa pengolahan gula oleh ekstrak ragi berhenti jika campuran reaksinya direbus. Oleh karena diketahui bahwa enzim dapat dinonaktifkan oleh panas, penemuan ini menunjukkan bahwa enzim terlibat setidaknya pada beberapa langkah pemrosesan reaksi. Bertahun-tahun kemudian, para peneliti menyadari bahwa setiap langkah dalam glikolisis dikatalisis oleh enzim yang berbeda. Akhirnya, masing-masing dari setiap 10 reaksi dan enzim yang terlibat dapat bekerja dengan baik.

Glikolisis dimulai dengan menggunakan ATP, bukan memproduksi ATP. Dalam langkah awal, glukosa difosforilasi untuk membentuk glukosa-6-fosfat. Setelah reaksi kedua mengatur ulang gula untuk membentuk

fruktosa-6-fosfat, reaksi ketiga menambahkan gugus fosfat kedua, membentuk senyawa fruktosa-1,6-bifosfat. Jadi, pada reaksi 1-5, dua molekul ATP digunakan sebelum ATP diproduksi. Bagian glikolisis ini disebut sebagai fase investasi energi.

Fase hasil energi dari glikolisis terjadi dalam reaksi 6-10. Molekul yang berenergi tinggi pertama kali diproduksi dalam reaksi keenam, di mana dua molekul NAD⁺ direduksi menjadi dua NADH. Pada reaksi 7 dan 10, enzim mengkatalisis transfer gugus fosfat dari substrat yang terfosforilasi menjadi ADP, membentuk ATP. Enzim yang mengkatalisis reaksi yang menghasilkan ATP disebut fosforilasi tingkat-substrat.

Untuk setiap molekul glukosa yang diproses dalam glikolisis, hasil bersih adalah dua molekul NADH, dua ATP, dan dua piruvat.

Kemajuan penting dalam memahami bagaimana glikolisis diatur terjadi ketika ahli biologi mengamati bahwa tingkat ATP yang tinggi dapat menghambat enzim kunci glikolitik yang disebut fosfofruktokinase. Fosfofruktokinase mengkatalisis reaksi 3 yaitu sintesis fruktosa-1,6-bifosfat dari fruktosa-6-fosfat.

Produk dari reaksi 1 dan 2 dapat dengan mudah dikonversi kembali menjadi glukosa oleh berbagai enzim. Sebelum reaksi 3, maka urutan glikolisis dan glukosa dapat digunakan di jalur lain. Tapi begitu fruktosa-1,6-bifosfat disintesis, maka tidak akan dapat dikonversi kembali menjadi glukosa. Berdasarkan pengamatan pada reaksi tersebut, maka dapat diterima dengan akal sehat bahwa jalur glikolisis diatur pada tahap pertama yang dilakukan yaitu reaksi 3. Pertanyaan selanjutnya yang muncul adalah bagaimana sel dapat melakukannya?

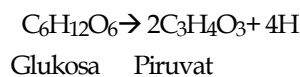
Seperti yang ditunjukkan pada gambar di atas, ATP berfungsi sebagai substrat untuk penambahan fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat. Sebagian besar kasus, meningkatkan

konsentrasi substrat akan mempercepat laju reaksi kimia, tetapi dalam hal ini, justru menghambatnya. Mengapaharus ATP sebagai substrat yang diperlukan untuk reaksi selain juga berfungsi sebagai penghambat reaksi? Jawabannya terletak pada pengetahuan bahwa ATP juga merupakan produk akhir dari jalur katabolik secara keseluruhan.

Perlu diingat bahwa bahwa ketika enzim di jalur dihambat oleh produk dari urutan reaksi, maka penghambatan umpan balik dapat terjadi. Ketika molekul produk berlimpah maka dapat menghambat produksinya sendiri yaitu dengan mengganggu reaksi yang digunakan untuk membuatnya. Sel-sel yang mampu menghentikan reaksi glikolitik ketika ATP berlimpah dapat menghemat simpanan glukosanya untuk saat-saat ketika ATP langka. Akibatnya, homeostasis dikelola melalui penghambatan umpan balik.

Dari persamaan yang dihasilkan saat proses glikolisis, terlihat bahwa satu molekul glukosa diubah menjadi dua molekul asam piruvat. Namun, glikolisis bukan merupakan reaksi satu tahap, tetapi adalah serangkaian reaksi yang erat kaitannya yang mengarah ke pembentukan piruvat. Reaksi glikolisis berlangsung dalam sitoplasma dan tidak memerlukan adanya oksigen (anaerob). Glikolisis dapat dibagi dalam dua fase utama yaitu fase persiapan dan fase oksidasi. Pada fase persiapan, glukosa diubah menjadi dua senyawa tiga karbon dan pada fase oksidasi kedua senyawa tiga karbon itu selanjutnya diubah menjadi asam piruvat, seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini.

Persamaan reaksi keseluruhan glikolisis dapat dituliskan sebagai berikut:



Pada fase persiapan terjadi rangkaian reaksi yang berjumlah lima, yaitu: 1) glukosa difosforilasi oleh ATP dengan bantuan enzim heksokinase sehingga membentuk glukosa-6-fosfat dan ADP, 2) perubahan gula aldosa menjadi gula ketosa, yang dikatalis oleh enzim fosfoglukoisomerase dan menyebabkan perubahan glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat, 4) fruktosa-6-fosfat difosforilasi dengan ATP dan enzim fosfofruktokinase menghasilkan fruktosa-1,6-difosfat dan ADP, 5) fruktosa-1,6-difosfat dipecah menjadi dua molekul senyawa tiga karbon yaitu 3-fosfogliseraldehid (gliseraldehid-3-fosfat) dan dihidroksiasetonfosfat, dengan bantuan enzim aldolase.

Antara kedua senyawa tiga karbon itu terdapat suatu kesetimbangan yang dikatalis oleh enzim fosfotriosa isomerase. Senyawa 3-fosfogliseraldehid dirombak menjadi senyawa 1,3-difosfoglisarat. Reaksi ini melibatkan penambahan fosfat anorganik pada karbon pertama 3-fosfogliseraldehid dan NAD mengalami reduksi (NAD; Nikotinamida Adenin Dinukleotida) menjadi NADH₂ (NADH + H⁺; nikotinamida adenin dinukleotida tereduksi), dan dikatalis oleh enzim fosfogliseraldehid dehidrogenase.

Selanjutnya senyawa 3-fosfogliseraldehid dirombak menjadi senyawa dehidroksiasetonfosfat yang menyebabkan pergeseran dalam kesetimbangan reaksi yang terjadi. Dengan reaksi yang terus menerus berjalan maka perubahan senyawa pada glikolisis bertambah banyak dimana senyawa dehidroksiasetonfosfat diubah menjadi 3-fosfogliseraldehid.

Penambahan fosfat inorganik (Pi) dalam oksidasi 3-fosfogliseraldehid adalah penting, karena fosfat inorganik terlibat dalam sintesis ATP dalam reaksi respirasi seluler berikutnya. Dengan adanya ADP dan enzim fosfoglisarat kinase, maka asam 1,3-difosfoglisarat diubah menjadi asam 3-fosfoglisarat dan dihasilkan ATP. Senyawa asam 3-fosfoglisarat kemudian

diubah menjadi asam 2-fosfoglisarat oleh enzim enolase dan akhirnya membentuk asam fosfoenol piruvat.

Dengan adanya ADP dan enzim piruvat kinase, maka asam fosfoenol piruvat diubah menjadi piruvat. Pada reaksi seluler ini gugus fosfat inorganik (Pi) dari asam fosfoenol piruvat akan berikatan dengan ADP membentuk ATP. Dengan demikian proses glikolisis telah selesai. Proses glikolisis berperan mensuplai energi dan senyawa-senyawa antara tertentu yang dapat digunakan untuk sintesis. Jika diperhatikan dengan seksama pada seluruh jalur glikolisis, maka perubahan satu molekul glukosa menjadi dua molekul asam piruvat (tanpa oksigen) akan menghasilkan total **dua molekul ATP**.

Pemrosesan Piruvat Menjadi Asetil KoA

Pada eukariota, senyawa piruvat yang dihasilkan oleh glikolisis dibawa dari sitosol ke mitokondria. Mitokondria adalah organel yang ditemukan di hampir semua sel eukariota.

Mitokondria memiliki dua membran yaitu membran luar dan membran dalam. Membran bagian dalam mengisi bagian dalam organel seperti struktur kantung yang disebut krista. Tabung pendek menghubungkan krista ke sisa membran bagian dalam. Wilayah antara bagian luar dan membran dalam dan di dalam krista membentuk ruang intermembran. Wilayah yang tertutup di dalam membran bagian dalam adalah matriks mitokondria.

Saat piruvat diproses, salah satu karbonnya teroksidasi menjadi CO₂ dan NAD⁺ tereduksi menjadi NADH. Sisa dua karbon unit asetil (COCH₃) bereaksi dengan senyawa yang disebut koenzim A (CoA). Koenzim A kadang-kadang disingkat sebagai CoA-SH dengan memperhatikan kelompok fungsional utamanya yaitu sulfhidril. Asetil dipindahkan ke CoA untuk menghasilkan asetil CoA. Di dalam dan banyak reaksi lainnya, CoA bekerja sebagai koenzim dengan menerima dan

kemudian mentransfer gugus asetil ke substrat yang lain (A adalah singkatan dari asetilasi).

Asetil CoA adalah produk akhir dari pemrosesan piruvat mengikuti langkah pada oksidasi glukosa. Piruvat, NAD^+ , dan CoA masuk ke dalam; CO_2 , NADH, dan asetil CoA keluar. Seperti glikolisis, pemrosesan piruvat diatur oleh proses inhibisi umpan balik. Proses akan dimatikan ketika produk glikolisis dan pemrosesan piruvat terdapat dalam jumlah yang berlimpah. Pemrosesan piruvat berhenti ketika piruvat dehidrogenase kompleks terfosforilasi dan berubah bentuk. Tingkat fosforilasi meningkat ketika satu atau lebih produk berada pada konsentrasi tinggi. Sebaliknya, reaksi substrat konsentrasi tinggi menunjukkan jumlah ATP yang rendah sehingga menghasilkan lebih banyak defosforilasi dan bentuk aktif dari kompleks piruvat dehidrogenase. Sebaliknya, reaksi substrat konsentrasi tinggi menunjukkan jumlah ATP yang rendah sehingga menghasilkan lebih banyak defosforilasi dan bentuk aktif dari kompleks piruvat dehidrogenase.

Pemrosesan piruvat berada di bawah kondisi pengaturan yang positif dan negatif. Jumlah produk yang besar menghambat enzim kompleks; jumlah reaktan yang besar dan persediaan produk yang rendah akan merangsang pemrosesan tersebut.

Siklus Asam Sitrat: Oksidasi Asetil CoA Menjadi CO_2

Sementara para peneliti sedang mengerjakan urutan reaksi glikolisis, ahli biologi lain di laboratorium berfokus pada reaksi redoks yang mengoksidasi asam organik kecil yang disebut asam karboksilat. Semua asam karboksilat memiliki fungsi gugus karboksil (R-COOH). Ilmuwan di awal mengidentifikasi delapan asam karboksilat kecil secara cepat teroksidasi secara berurutan, dari yang direduksi sebagian besar menjadi teroksidasi. Reaksi redoks yang

melibatkan asam karboksilat sering menghasilkan karbon dioksida, yang merupakan hasil akhir oksidasi glukosa melalui respirasi seluler. Ketika ditambahkan satu dari delapan asam karboksilat ke sel, laju oksidasi glukosa meningkat, menunjukkan bahwa reaksi terhubung ke jalur yang terlibat dalam katabolisme glukosa.

Hans Krebs memecahkan misteri pada jalur ini, ketika Krebs mengusulkan urutan reaksi yang terjadi dalam siklus. Krebs memiliki wawasan penting lainnya ketika menyarankan urutan reaksi secara langsung yang berhubungan dengan pemrosesan piruvat.

Untuk menguji hipotesis ini, Krebs dan koleganya menentukan apakah menambahkan piruvat dapat menghubungkan kedua ujung urutan delapan asam karboksilat. Jika piruvat adalah tautan utama untuk membentuk siklus, maka perlu dilibatkan dalam konversi oksaloasetat, yang paling teroksidasi dari delapan asam karboksilat, untuk sitrat, asam karboksilat yang paling tereduksi. Ketika Krebs menambahkan piruvat, serangkaian reaksi redoks terjadi. Urutan delapan asam karboksilat memang diatur dalam siklus.

Saat ini banyak ahli biologi yang menyebut siklus ini sebagai siklus asam sitrat karena dimulai dengan sitrat, yang merupakan garam asam sitrat setelah protonnya dilepaskan. Siklus asam sitrat juga dikenal sebagai siklus asam trikarboksilat, karena sitrat memiliki tiga gugus karboksil, atau sebagai siklus Krebs, sesuai dengan nama penemunya.

Dalam setiap siklus, energi dilepaskan oleh oksidasi satu molekul asetil KoA yang digunakan untuk menghasilkan tiga molekul NADH, salah satu dari FADH_2 , dan salah satu dari ATP atau guanosin trifosfat (GTP), melalui fosforilasi tingkat substrat. Apakah ATP atau GTP yang diproduksi adalah tergantung pada jenis enzim yang digunakan dalam kelima reaksi. Misalnya, enzim yang digunakan dalam sel otot mamalia menghasilkan ATP,

sedangkan enzim yang digunakan dalam sel hati menghasilkan GTP. ATP telah digunakan sebagai produk siklus asam sitrat.

Pada prokariota seperti bakteri dan *Archaea*, enzim bertanggung jawab untuk siklus asam sitrat yang terjadi di sitosol. Pada eukariota, sebagian besar enzim yang bertanggung jawab untuk siklus asam sitrat terletak di matriks mitokondria. Karena glikolisis menghasilkan dua molekul piruvat, maka siklus dapat berubah dua kali untuk setiap molekul glukosa yang diproses dalam respirasi sel.

Siklus asam sitrat dapat dimatikan di banyak titik, melalui beberapa mekanisme inhibisi umpan balik yang berbeda. Tingkat reaksi adalah tinggi ketika ATP dan NADH langka; laju menjadi rendah ketika ATP atau NADH berlimpah atau banyak.

Hubungan glikolisis, pemrosesan piruvat, dan siklus asam sitrat dan pengidentifikasian ada setiap proses yang terjadi di sel eukariotik. Setiap molekul glukosa yang sepenuhnya teroksidasi menjadi 6 karbon molekul dioksida, sel menghasilkan 10 molekul NADH, 2 FADH₂, dan 4 ATP. Molekul ATP diproduksi oleh fosforilasi tingkat substrat dan dapat digunakan untuk mendorong reaksi endergonik. Molekul CO₂ adalah gas yang dibuang saat menghembuskan napas.

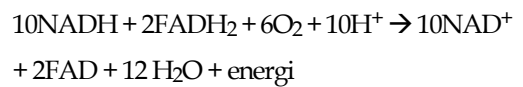
Pertanyaan yang muncul adalah apa yang terjadi pada NADH dan FADH₂ yang diproduksi oleh glikolisis, pengolahan piruvat, dan siklus asam sitrat? Sebagai dasar menjawabnya adalah reaksi keseluruhan untuk oksidasi glukosa adalah:



Tiga langkah ini menjelaskan glukosa, CO₂, dan karena ATP diproduksi maka sebagian dari energi kimia itu merupakan hasil dari reaksi keseluruhan. Tetapi O₂ dan H₂O masih belum ditemukan. Ternyata, begitu

banyak bahan kimia energi. Perubahan relatif dalam energi bebas yang terjadi sebagai karbon dalam glukosa teroksidasi ditunjukkan pada gambar di bawah ini.

Pada glikolisis, pemrosesan piruvat, dan siklus asam sitrat, reaksi redoks mentransfer elektron ke NAD⁺ dan FAD untuk membentuk NADH dan FADH₂. Pada titik ini, reaksi itu belum terjadi adalah:



Dalam reaksi di atas, elektron-elektron tersebut ditransfer dari NADH dan FADH₂ menjadi oksigen. Ketika NADH terbentuk, akan mengambil dua elektron, tetapi hanya satu proton. Proton kedua untuk setiap NADH diwakili oleh 10H⁺ di persamaan. Karena NADH dan FADH₂ teroksidasi menjadi NAD⁺ dan FAD, maka oksigen tereduksi untuk membentuk air.

Saat ini, semua komponen reaksi keseluruhan untuk oksidasi glukosa diperhitungkan, kecuali untuk energi. Pertanyaannya adalah apa yang terjadi ke energi yang dilepaskan saat elektron ditransfer dari NADH dan FADH₂ dengan atom oksigen yang sangat elektronegatif? Energi yang dilepaskan dari reaksi ini digunakan untuk membuat ATP. Pada sekitar tahun 1960an yaitu dekade setelah siklus glikolisis yang rinci dan siklus asam sitrat telah berhasil merupakan sebuah jawaban tak terduga untuk pertanyaan yang muncul.

Transport Elektron (Kemiosmosis)

Jawaban untuk satu pertanyaan mendasar tentang oksidasi NADH dan FADH₂ adalah dengan mengisolasi berbagai bagian mitokondria. Para peneliti menetapkan bahwa NADH teroksidasi ketika dikombinasikan dengan membran bagian dalam mitokondria, termasuk krista. Pada prokariota, oksidasi

NADH terjadi dalam membran plasma. Membran ini kemudian dihipotesiskan mengandung komponen yang bertanggung jawab untuk mengoksidasi NADH dan $FADH_2$.

Ahli biologi membuat penemuan kunci ketika mengisolasi komponen membran setelah memaparkannya ke NADH dan $FADH_2$ maka komponen ditemukan pada siklus antara keadaan yang teroksidasi dan tereduksi.

Rantai Transport Elektron

Secara umum, molekul yang bertanggung jawab untuk oksidasi NADH dan $FADH_2$ ditetapkan sebagai rantai transpor elektron. Beberapa poin penting untuk memahami cara kerja rantai transpor elektron adalah sebagai berikut: Sebagian besar molekul adalah protein yang mengandung kofaktor yang khas dan gugus prostetik di mana peristiwa redoks berlangsung. Senyawa yang dimaksud termasuk kompleks besi-sulfur, struktur yang mengandung cincin disebut **flavin**, atau besi yang mengandung gugus heme disebut **sitokrom**. Masing-masing kelompok mudah tereduksi atau teroksidasi.

Membran bagian dalam mitokondria juga mengandung molekul yang disebut **ubiquinone**, yang bukan merupakan protein. Dinamakan Ubiquinone karena mudah dijumpai pada organisme dan termasuk dalam kelompok senyawa yang disebut **kuinon**. Juga disebut **koenzim Q**, atau cukup Q, ubiquinone adalah suatu lipid yang mudah larut dan bergerak secara efisien di seluruh bagian hidrofobik dari membran bagian dalam mitokondria.

Molekul yang terlibat dalam pemrosesan NADH dan $FADH_2$ berbeda dalam kemampuannya untuk menerima elektron dalam reaksi redoks, mengacu pada potensi redoks akseptor elektron. Selain itu, beberapa molekul mengambil proton dengan masing-

masing elektron, membentuk atom hidrogen, sementara yang lain hanya mendapatkan elektron tanpa berikatan dengan atom hidrogen.

Karena protein Q dan rantai transpor elektron berbeda dalam potensi redoks, maka para ahli menyadari bahwa mungkin untuk mengaturnya memerlukan urutan reaksi yang logis. Idenya adalah bahwa elektron akan lewat dari molekul dengan potensi redoks lebih rendah ke molekul dengan yang lebih tinggi potensial redoksnya, melalui reaksi redoks.

Saat elektron bergerak melalui rantai transpor elektron, akan ditahan semakin erat. Hasilnya, sejumlah kecil energi ATP akan dilepaskan dalam setiap reaksi, dan energi potensial dalam setiap ikatan yang berurutan akan berkurang.

Peneliti berhasil membuat urutan reaksi redoks di rantai transpor elektron berdasarkan percobaan dengan menggunakan racun yang menghambat protein tertentu di membran mitokondria bagian dalam. Diharapkan jika bagian dari rantai dihambat, maka komponen di ujung blok akan menjadi berkurang dan yang hilir akan tetap teroksidasi.

Eksperimen dengan berbagai racun menunjukkan bahwa NADH menyumbang satu elektron ke protein yang mengandung flavin (FMN) di bagian atas rantai transpor elektron, sementara $FADH_2$ menyumbangkan elektron ke protein yang mengandung besi dan sulfur (Fe - S) yang kemudian meneruskannya langsung ke Q. Setelah melewati masing-masing komponen yang tersisa dirantai transpor elektron, elektron akhirnya diterima oleh oksigen.

Komponen rantai transpor elektron diatur menjadi empat kompleks protein besar, sering disebut sebagai kompleks I-IV yang sederhana. Protein Q dan sitokrom c bekerja sebagai angkutan yang mentransfer elektron antara kompleks tersebut. Begitu elektron terdapat di bagian bawah rantai transpor elektron diterima

oleh oksigen untuk membentuk air, proses oksidasi glukosa dapat diselesaikan.

Dalam kondisi terkendali di laboratorium, total potensial perbedaan energi dari NADH ke oksigen adalah 52 kkal/mol. Oksidasi dari 10 molekul NADH yang diproduksi dari masing-masing glukosa oleh karenanya menyumbang hampir 80 persen dari total energi yang dikeluarkan dari gula. Pertanyaannya adalah apakah yang akan dilakukan oleh rantai transpor elektron dengan semua energi ini?

Sepanjang tahun 1950an sebagian besar ahli biologi yang bekerja pada respirasi seluler mengasumsikan tentang rantai transpor elektron yang meliputi enzim yang mengkatalisasi fosforilasi tingkat substrat. Pada saat tingkat substrat terjadi fosforilasi, gugus fosfat ditransfer dari substrat yang terfosforilasi menjadi ADP, membentuk ATP. Tidak ada yang bisa menemukan enzim di antara komponen rantai transpor elektron yang akan mengkatalisasi fosforilasi ADP untuk menghasilkan ATP.

Tetapi para peneliti menemukan bahwa energi dilepaskan dari reaksi redoks yang digunakan secara aktif untuk mengangkut proton melintasi membran bagian dalam dari matriks ke ruang antarmembran. Rute dan mekanisme yang tepat digunakan untuk memompa proton masih sedang dikerjakan. Dalam beberapa kasus, tidak jelas bagaimana cara senyawa yang kompleks menggunakan reaksi redoks untuk mengangkut proton.

Interaksi yang paling dipahami antara rantai transpor elektron dan transportasi proton terjadi di kompleks III.

Penelitian telah memperlihatkan bahwa ketika Q menerima elektron dari kompleks I atau kompleks II selanjutnya akan mengambil proton dari sisi matriks membran bagian dalam. Bentuk Q yang diperkecil kemudian berdifusi melalui bagian dalam membran, di mana elektronnya digunakan untuk mengurangi komponen kompleks III yang berada di dekat ruang antarmembran. Proton dipegang oleh Q kemudian dilepaskan ke ruang antarmembran.

Dengan cara ini, hanya melalui reaksi redoks, Q dapat memutarakan elektron dan proton dari satu sisi membran ke sisi lainnya. Elektron melanjutkan melalui rantai transpor elektron, dan transpor proton berkontribusi pada gradien elektrokimia.

Setelah sifat rantai transpor elektron menjadi jelas, ahli biologi memahami kelanjutan elektron dan energi dibawa oleh NADH dan FADH₂. Sebagian besar energi kimia pada awalnya ada dalam glukosa yang saat ini diperhitungkan dalam gradien elektrokimia proton.

Pembentukan ATP dalam rantai transport elektron dikenal juga sebagai **fosforilasi oksidatif**. Telah dinyatakan sebelumnya bahwa proses keseluruhan oksidasi biologis mempunyai dua fungsi yaitu menghasilkan energi dan menyediakan senyawa antara untuk sintesis. Jika dihitung jumlah ATP yang dihasilkan oksidasi ini, dengan bahan awal oksidasi adalah **satu molekul glukosa akan menghasilkan 34 molekul ATP**. Jadi total energi ATP yang dihasilkan dari proses respirasi seluler yang membutuhkan oksigen adalah 34-38 ATP.

Studi Kasus 6.1: Rantai Transport Elektron dan Karsinogenesis

Proses respirasi seluler terjadi di organel mitokondria di dalam sitoplasma, yaitu memainkan peran yang tak tergantikan dalam semua organisme aerob, yaitu penanganan oksigen oleh rantai transport elektron. Selain tahapan rantai transport elektron, tahapan yang lain adalah diawali dengan glikolisis dan siklus Krebs atau siklus asam sitrat. Masing-masing tahapan dalam proses respirasi menghasilkan energi ATP. Otto Warburg melakukan pengamatan seminalis dan menyatakan bahwa di bawah kondisi aerob, sel-sel kanker mengubah metabolisemenya dari yang oksidatif (melalui rantai pernapasan mitokondria) ke metabolisme yang sangat glikolitik, dengan demikian menghasilkan peningkatan kadar laktat.

Selain itu, melalui cara yang luar biasa dan interaksi jaringan yang kompleks, mitokondria telah muncul sebagai pemeran utama, atau bahkan mungkin pembuat keputusan, untuk kematian sel di bawah sejumlah besar kondisi. Sesuai dengan paradigma ini, seperangkat faktor yang dapat dilepas mitokondria telah terbukti merupakan protein bifungsional. Terlibat dalam aktivitas atau pemeliharaan rantai transfer elektron, baik sitokrom c dan faktor penginduksi apoptosis (AIF) siap memicu apoptosis ketika dilepaskan dalam sitosol setelah pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria yang sulit dipahami (MPTP). Selain itu, banyaknya kekurangan dalam produksi ATP mitokondria, yang mungkin terjadi ketika rantai transport elektron menurun, seharusnya cukup untuk menyebabkan nekrosis sel. Namun, baru-baru ini, ditemukan bahwa defisiensi rantai kompleks II dapat mendukung terjadinya proliferasi sel dan pembentukan tumor daripada kematian sel. Hal ini telah menyebabkan minat baru dalam peran potensial disfungsi rantai pernapasan dalam promosi tumor.

Efek paradoksnya, di mana oksigen tidak digunakan meskipun tersedia, setelah itu disebut sebagai efek Warburg. Fenomena ini berbeda dengan efek Pasteur yang mana glikolisis secara alami dapat terjadi pada kondisi yang mematikan rantai pernapasan mitokondria yang bergantung pada oksigen. Sebagai akibat dari pergeseran fluks metabolik dari respirasi untuk glikolisis, yang pertama akan menjadi kepentingan sekunder, dan ini secara logis menyarankan gagasan bahwa kondisi mitokondria dalam jaringan tumor akan menjadi agak tidak relevan dengan perkembangan tumor.

Oleh karena itu, hingga saat ini, kata kanker memang sebagian besar ditujukan untuk penyakit mitokondria. Bahkan laporan penurunan aktivitas rantai pernapasan atau perubahan kuantitatif dalam mRNA yang mengkode DNA mitokondria (mtDNA) pada tumor tidak cukup untuk benar-benar menarik perhatian komunitas ilmiah berorientasi mitokondria. Namun, beberapa ciri-ciri rantai transport elektron mitokondria yang dapat memainkan peran dalam memicu, atau berpartisipasi dalam tumorigenesis.

Namun demikian ada kemungkinan bahwa oksigenasi rendah pada tumor dapat mempengaruhi fungsi mitokondria yang

mendukung pembentukan superoksida dan peroksida melalui respirasi sel. Pada prinsipnya, spesies oksigen yang aktif pada gilirannya meningkatkan baik faktor pertumbuhan onkogen dan reseptor tirosin kinasenya sehingga mendorong transformasi sel, secara bersamaan mempromosikan stabilisasi HIF-1 α dengan menghambat prolyl hidroksilase.

Dalam hal apa pun, produksi superoksida itu mungkin menyebabkan munculnya tumorigenesis yang harus dibatasi pada kerangka konsentrasi yang sangat sempit, kelebihan produksi yang besar dapat mendukung kematian sel daripada proliferasi. Peran yang disarankan dari superoksida dalam memicu tumorigenesis telah lama dianjurkan dalam mendukung penggunaan terapi antioksidan. Sebenarnya, berbagai molekul antioksidan tersedia yang berpotensi dapat mengganggu radikal bebas sel, mungkin dilepaskan oleh mitokondria. Namun, hasil yang berbeda dari percobaan *in vitro* dan *in vivo* (percobaan intervensi) telah menimbulkan keraguan tentang kemampuan anti-oksidan untuk benar-benar memerangi kanker dengan mekanisme seperti itu. Memang, sebagian besar molekul anti-oksidan juga bertindak sebagai prooksidan; ini mungkin menjelaskan untuk potensial aktivitas antitumoralnya. Misalnya, molekul antioksidan seperti melatonin akan memberikan efek antiproliferatif pada pertumbuhan sel tumor yang mensekresi prolaktin hipofisis tikus secara *in vitro* dengan merusak mitokondria dibandingkan dengan memadamkan superoksida. Jadi bahkan jika peningkatan produksi superoksida diamati dalam subset sel kanker, lebih banyak bukti diperlukan untuk menetapkan bahwa, sebagai aturan umum, superoksida ini berperan dalam memicu tumorigenesis. Namun penelitian terbaru telah menetapkan bahwa ekspresi berlebih dari *thioredoxin*, *mangan-dependent superoxide dismutase* (MnSOD), glutation peroksidase, atau katalase, semuanya

cenderung mengurangi proliferasi sel pada hewan atau model sel yang berbeda yang menunjukkan bahwa penanganan superoksida atau turunannya mungkin penting pada beberapa titik dalam subset kasus.

Perubahan metabolisme utama yang mempengaruhi keseimbangan antara respirasi dan glikolisis terjadi selama karsinogenesis. Oleh karena itu tidak mengherankan bahwa telah lama dikatakan bahwa aktivitas abnormal rantai transfer elektron di mitokondria dapat berperan penting dalam proses patofisiologis yang mendasarinya.

Namun, baru-baru ini telah menunjukkan bahwa gangguan spesifik dari satu komponen rantai transfer elektron, yaitu kompleks II, memang bisa menjadi peristiwa utama yang memicu karsinogenesis. Tanpa diduga, daripada kelebihan produksi superoksida, ketidakseimbangan asam organik yang dihasilkan dari blokade kompleks II tampaknya berperan dalam langkah awal tumorigenesis. Namun demikian, karena penanganan oksigen yang abnormal sering dicurigai berhubungan dengan disfungsi transfer elektron, suatu minat baru yang diamati untuk ketidakstabilan genom mitokondria yang sering dilaporkan dalam jaringan tumor.

Mutasi baik pada gen inti maupun mitokondria yang mengkode komponen rantai pernapasan telah disarankan sebagai penyebab untuk memicu kanker. Namun, terlepas dari banyaknya mutasi mtDNA (DNA mitokondria) yang dilaporkan pada banyak tumor, hanya mutasi garis germinal pada gen pengkode kompleks II (SDHB, C, D) yang secara meyakinkan ditunjukkan sebagai penyebab utama pembentukan tumor. Yang cukup menarik adalah tidak ada mutasi mtDNA yang diwariskan yang telah diamati menyebabkan tumor sampai saat ini, kontras dengan frekuensi tingginya mtDNA mutan dalam berbagai jenis tumor. Meskipun ini mungkin memiliki peran dalam proses

onkogenik di beberapa titik, kemungkinan juga merupakan peristiwa sekunder yang sama sekali tidak relevan untuk proses ini. Sebagai aturan umum, sepertinya penargetan fungsi rantai pernapasan, kecuali untuk aktivitas kompleks II, menyediakan mekanisme untuk menghambat daripada untuk menyebabkan pembentukan tumor.

Ringkasan

- Enzim di dalam sel tidak tersebar secara acak tetapi terletak di berbagai ruangan sel dan sering dikeluarkan secara teratur dalam kerangka makromolekul dari sel dan organel sel.
- Fungsi utama enzim adalah membantu mempercepat terjadinya proses metabolisme di dalam sel.
- Metabolisme sel sendiri dapat didefinisikan sebagai transformasi kimia dalam sel. Proses ini terdiri dari proses katabolisme dimana zat dipecah dan anabolisme dimana produk baru disintesis.
- Zimogen adalah jenis enzim yang ada dalam bentuk tidak aktif di dalam sel.
- Apoenzim adalah enzim yang bersifat tidak tahan panas yang ekstrem dan berfungsi menentukan kekhususan kerja enzim.
- Koenzim disebut gugus prostetik apabila terikat pada apoenzim.
- Sifat enzim antara lain: 1) enzim tidak mengubah produk akhir yang dibentuk atau mempengaruhi keseimbangan reaksi, hanya meningkatkan laju suatu reaksi, 2) bekerja secara spesifik, 3) merupakan protein, 4) diperlukan dalam jumlah sedikit, 5) bekerja secara bolak balik.
- Faktor-faktor yang mempengaruhi kerja enzim antara lain: suhu, pH, activator, inhibitor, dan konsentrasi substrat.
- Teori kunci dan gembok menyatakan bahwa enzim dan substrat bergabung bersama membentuk kompleks.
- Teori kecocokan yang terinduksi menyatakan bahwa sisi aktif enzim merupakan bentuk yang fleksibel, yaitu ketika substrat memasuki sisi aktif enzim, maka bentuk sisi aktif akan termodifikasi melingkupi substrat membentuk kompleks.
- Fermentasi asam laktat dapat terjadi pada sel otot saat mengalami kekurangan oksigen, karena terjadi proses katabolisme gula untuk membentuk ATP melebihi pasokan oksigen dalam darah.
- Proses fermentasi alkohol adalah proses fermentasi melalui pemecahan satu molekul glukosa menjadi dua molekul asam piruvat.
- Fermentasi asam cuka merupakan fermentasi yang berlangsung dalam keadaan aerob, membutuhkan oksigen.
- Glikolisis dimulai dengan satu glukosa 6-karbonmolekul dan berakhir dengan dua molekul piruvat 3-karbon. Reaksi terjadi di sitosol, dan energi yang dilepaskan digunakan untuk menghasilkan total bersih dua ATP dan dua NADH.
- Pemrosesan piruvat dimulai dengan tiga karbon molekul piruvat dan berakhir dengan satu karbon yang dilepaskan sebagai CO_2 dan sisa dua karbon dalam bentuk asetil CoA. Reaksi terjadi dalam matriks mitokondria, dan energi bebas yang dilepaskan digunakan untuk menghasilkan satu NADH untuk masing-masing piruvat yang diproses.
- Siklus asam sitrat dimulai dengan dua karbon molekul asetil dalam bentuk asetil KoA dan berakhir dengan pelepasan dua CO_2 .
- Semua reaksi ini terjadi pada matriks mitokondria, dan energi bebas yang dilepaskan digunakan untuk menghasilkan tiga NADH, dan FADH_2 , dan satu ATP untuk setiap asetil yang teroksidasi.
- Oksidasi glukosa dan respirasi sel dapat berjalan dengan melacak kelanjutan atom karbon dan elektron dalam glukosa. Elektron dari glukosa ditransfer ke NADH dan FADH_2 , melewati rantai transpor elektron dan diterima oleh oksigen. Pemompaan proton selama rantai transpor elektron menciptakan kekuatan proton yang mendorong sintesis ATP.

- Pada respirasi seluler, sel memecah glukosa dan menggunakan energinya untuk membentuk 36 molekul ATP yaitu sumber energi seluler yang penting. Kebanyakan ATP dihasilkan di mitokondria selama fase akhir respirasi seluler, selama transport elektron dan terjadi sintesis ATP.

Latihan Soal

1. Suatu senyawa kimia berfungsi sebagai katalis biologi yang mempercepat reaksi kimia di dalam sel disebut:
 - a. Protein
 - b. Hormon
 - c. Peptida
 - d. Enzim
 - e. Lipid
2. Faktor yang tidak mempengaruhi kerja atau aktivitas enzim adalah:
 - a. Jumlah kontak
 - b. Kelembaban
 - c. Jumlah tabrakan (tumbukan)
 - d. Adanya substrat
 - e. Temperatur (suhu)
3. Faktor yang bekerja secara langsung pada enzim adalah konsentrasi ion
 - a. Hidrogen
 - b. Oksigen
 - c. Nitrogen
 - d. Karbon
 - e. Fosfat
4. Jenis enzim yang tidak dapat berfungsi tanpa penambahan molekul kecil yang menjadi terikat selama reaksi disebut:
 - a. Apoenzim
 - b. Holoenzim
 - c. Koenzim
 - d. Substrat enzim
 - e. Siklase
5. Jenis enzim yang tidak aktif disebut:
 - a. Apoenzim
 - b. Holoenzim
 - c. Koenzim
 - d. Substrat enzim
 - e. Siklase
6. Salah satu contoh koenzim:
 - a. NADP
 - b. GDP
 - c. GIP
 - d. AMP
 - e. ATP
7. Pada saat glukosa masuk ke dalam sel membawa serta sejumlah besar energi yang tersimpan dalam ikatan kimianya disebut:
 - a. NADP
 - b. GDP
 - c. GIP
 - d. AMP
 - e. ATP
8. Serangkaian reaksi dimana zat organik (glukosa) dipecah menjadi karbondioksida dan air dengan adanya molekul oksigen disebut:
 - a. Anaerobik
 - b. Aerobik
 - c. Katabolisme
 - d. Anabolisme
 - e. Glikolisis
9. Dalam degradasi ragi, produk utama adalah etanol dan karbondioksida tanpa melibatkan oksigen (proses fermentasi) termasuk dalam reaksi:
 - a. Anaerobik
 - b. Aerobik
 - c. Katabolisme
 - d. Anabolisme
 - e. Glikolisis
10. Dalam proses fermentasi dihasilkan energi ATP sebanyak:
 - a. 2
 - b. 8
 - c. 12
 - d. 36
 - e. 48

Referensi

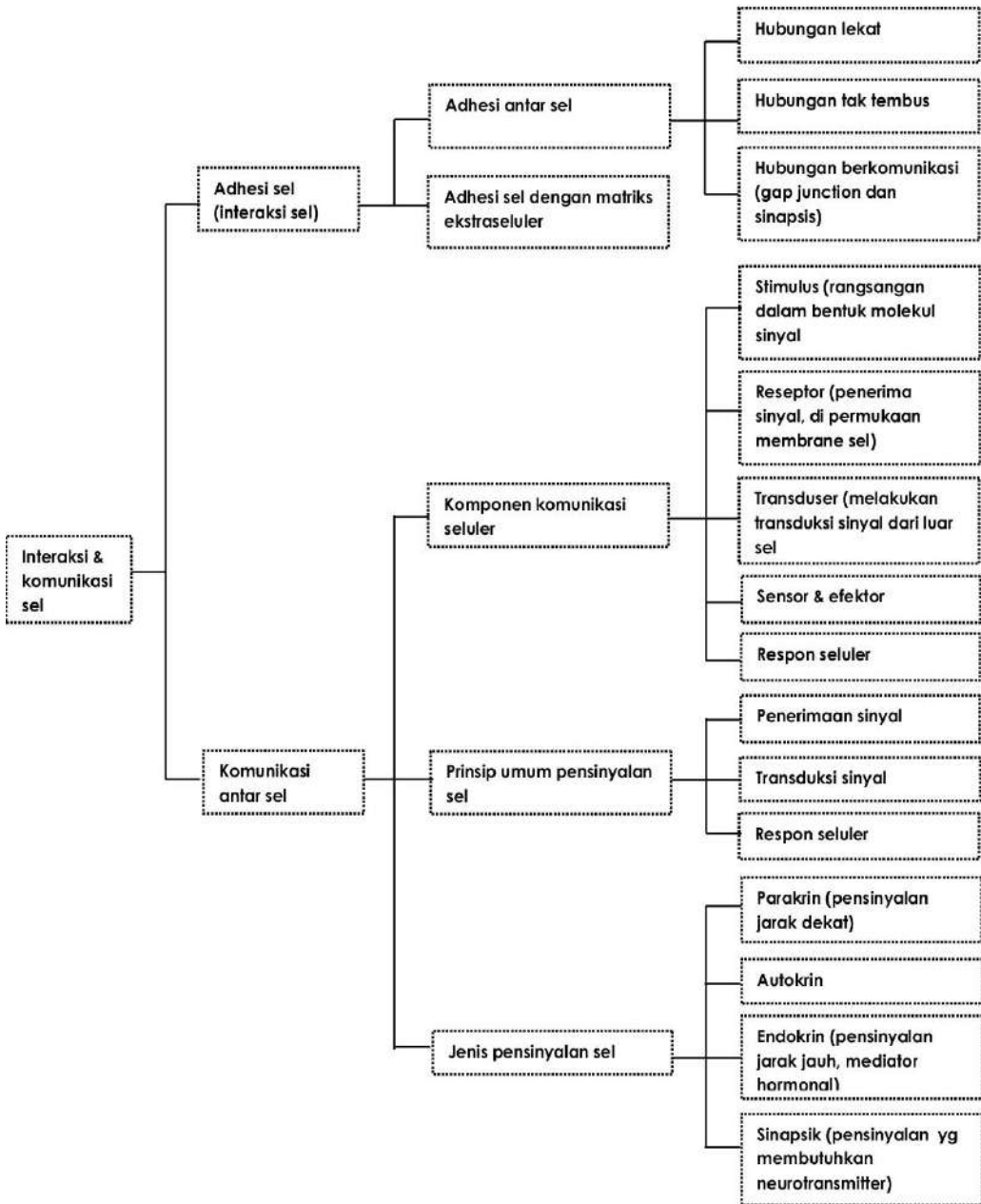
- Aslan M, Ozben T. Oxidants in receptor tyrosine kinase signal transduction pathways. *Antioxid Redox Signal*. 2003; 5(6):781-788.
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet*. 2001; 69(1):49-54.

- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000; 287(5454):848-851.
- Bourgeron T, Chretien D, Rotig A, Munnich A, Rustin P. Fate and expression of the deleted mitochondrial DNA differ between human heteroplasmic skin fibroblast and Epstein-Barr virus-transformed lymphocyte cultures. *J Biol Chem*. 1993; 268(26):19369-19376.
- Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet*. 1995; 11(2):144-1449.
- Brandon M, Baldi P, Wallace DC. Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene*, 2006; 25(34):4647-4662.
- Briere JJ, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP, Rustin P. Tricarboxylic acid cycle dysfunction as a cause of human diseases and tumour formation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 291(6): 1114-1120.
- Briere JJ, Favier J, Benit P, et al. Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1alpha nuclear translocation in SDHA-mutant fibroblasts under normoxic conditions. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(21):3263-3269.
- Briere JJ, Favier J, El Ghouzzi V, et al. Succinate dehydrogenase deficiency in human. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(19-20):2317-2324.
- Bustamante E, Pedersen PL. High aerobic glycolysis of rat hepatoma cells in culture: role of mitochondrial hexokinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977; 74(9):3735-3739.
- Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez JM. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem*. 2007; 7(1):3-18.
- Chen X, Prosser R, Simonetti S, Sadlock J, Jagiello G, Schon EA. Rearranged mitochondrial genomes are present in human oocytes. *Am J Hum Genet*. 1995; 57(2):239-247.
- Favier J, Briere JJ, Strompf L, et al. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res*. 2005; 63(4):171-179.
- Fulda S, Debatin KM. Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: a mini-review. *Cancer Detect Prev*. 2006; 30(3):217-223.
- Galluzzi L, Larochette N, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as therapeutic targets for cancer chemotherapy. *Oncogene*, 2006; 25(34):4812-4830.
- Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 2004; 305(5684): 626-629.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 1998;281(5381):1309-1312.
- Krippner A, Matsuno-Yagi A, Gottlieb RA, Babior BM. Loss of function of cytochrome c in Jurkat cells undergoing fas-mediated apoptosis. *J Biol Chem*. 1996; 271(35):21629-21636.
- Kroemer G. Mitochondria in cancer. *Oncogene*, 2006; 25(34):4630-4632.
- Garrido C, Kroemer G. Life s smile, death s grin: vital functions of apoptosis-executing proteins. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16(6):639-646.
- Geromel V, Darin N, Chretien D, et al. Coenzyme Q (10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Mol Genet Metab*. 2002; 77(1-2):21-30.
- Geromel V, Kadhom N, Cebalos-Picot I, et al. Superoxide-induced massive apoptosis in cultured skin fibroblasts harboring the neurogenic ataxia retinitis pigmentosa (NARP) mutation in the ATPase-6 gene of the mitochondrial DNA. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(11):1221-1228.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet*. 2001; 69(6):1186-1197.
- Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 2007; 32(1):37-43.
- Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev*. 2007; 17(1):71-77.
- Gutman M. Electron flux through the mitochondrial ubiquinone. *Biochim Biophys Acta*. 1980; 594(1):53-84.
- Hickey MM, Simon MC. Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Curr Top Dev Biol*. 2006; 76:217-257.
- Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem*. 2005;74: 115-128.
- Koshland DE Jr. *Adv Enzymol*. 1960; 22: 45.
- Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet*. 1995; 29:151-178.
- Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004; 36(1):1-12.
- Li GX, Hirabayashi Y, Yoon BI, et al. Thioredoxin overexpression in mice, model of attenuation of oxidative stress, prevents benzene-induced hemato-lymphoid toxicity and thymic lymphoma. *Exp Hematol*. 2006; 34(12):1687-1697.
- Lu YP, Lou YR, Yen P, et al. Enhanced skin carcinogenesis in transgenic mice with high expression of glutathione peroxidase or both glutathione peroxidase and superoxide dismutase. *Cancer Res*. 1997; 57(8):1468-1474.
- MacKenzie ED, Selak MA, Tennant DA, et al. Cell-permeating alpha-ketoglutarate derivatives alleviate pseudohypoxia in succinate dehydrogenase-deficient cells. *Mol Cell Biol*. 2007; 27(9):3282-3289.
- Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer s double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene*, 2006; 25(34):4777-4786.

- Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet.* 2001; 106(1):4-17.
- Nakamura E, Kaelin WG Jr. Recent insights into the molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pathol.* 2006; 17(2):97-106.
- Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet.* 2000; 26(3):268-270.
- Nishikawa M, Hashida M. Inhibition of tumour metastasis by targeted delivery of antioxidant enzymes. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006; 3(3):355-369.
- Parfait B, Rustin P, Munnich A, Rotig A. Co-amplification of nuclear pseudogenes and assessment of heteroplasmy of mitochondrial DNA mutations. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 247(1):57-59.
- Pecqueur C, Couplan E, Bouillaud F, Ricquier D. Genetic and physiological analysis of the role of uncoupling proteins in human energy homeostasis. *J Mol Med.* 2001; 79(1):48-56.
- Pette D, Klingenberg M, Buecher T. Comparable and specific proportions in the mitochondrial enzyme activity pattern. *Biochem Biophys Res Commun.* 1962; 7:425-429.
- Piva R, Liu J, Chiarle R, Podda A, Pagano M, Inghirami G. In vivo interference with Skp1 function leads to genetic instability and neoplastic transformation. *Mol Cell Biol.* 2002; 22(23):8375-8387.
- Ricchetti M, Tekaiia F, Dujon B. Continued colonization of the human genome by mitochondrial DNA. *PLoS Biol.* 2004; 2(9): E273.
- Rustin P, Jacobs HT, Dietrich A, Lightowlers RN, Tarassov I, Corral-Debrinski M. Targeting allotopic material to the mitochondrial compartment: new tools for better understanding mitochondrial physiology and prospect for therapy. *Med Sci (Paris).* 2007; 23(5):519-525.
- Rustin P. Mitochondria, from cell death to proliferation. *Nat Genet.* 2002; 30(4):352-353.
- Salas A, Yao YG, Macaulay V, Vega A, Carracedo A, Bandelt HJ. A critical reassessment of the role of mitochondria in tumorigenesis. *PLoS Med.* 2005; 2(11): e296.
- Schagger H, Pfeiffer K. Supercomplexes in the respiratory chains of yeast and mammalian mitochondria. *EMBO J.* 2000; 19(8):1777-1783.
- Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* 2005; 7(1):77-85.
- Senoo-Matsuda N, Yasuda K, Tsuda M, et al. A defect in the cytochrome b large subunit in complex II causes both superoxide anion overproduction and abnormal energy metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem.* 2001; 276(45):41553-41558.
- Sled VD, Rudnitzky NI, Hatefi Y, et al. *Biochemistry.* 1994; 33: 10069-10075.
- Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002; 30(4):406-410.
- Tzagoloff A. *Mitochondria.* New York: Plenum Press, 1982.
- Vahsen N, Cande C, Briere JJ, et al. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23(23):4679-4689.
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J General Physiol.* 1926; 8(6):519.
- Watson JD. *Molecular Biology of the Gene.* New York: WA Benjamin Inc. 1965.
- Welsh SJ, Bellamy WT, Briehl MM, Powis G. The redox protein thioredoxin-1 (Trx-1) increases hypoxia-inducible factor 1 α protein expression: Trx-1 overexpression results in increased vascular endothelial growth factor production and enhanced tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62(17):5089-5095.
- Weydert CJ, Waugh TA, Ritchie JM, et al. Overexpression of manganese or copper-zinc superoxide dismutase inhibits breast cancer growth. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41(2):226-237.
- Weyer EM. Multiple molecular forms of enzymes. *Ann NY Acad Sci.* 1968; 151.
- Yang QH, Xu JN, Xu RK, Pang SF. Antiproliferative effects of melatonin on the growth of rat pituitary prolactin-secreting tumor cells in vitro. *J Pineal Res.* 2007; 42(2):172-179.
- Yankeelov JA Jr, Koshland DE Jr. *J Biol Chem.* 1965; 204: 1593.
- Wilson DE, Erecinska M, Dutton PL. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering.* 1974. 3 203-230.

Bab 7

Pensinyalan Sel dan Komunikasi Antara Sel



Daya tahan hidup (*survival*) tergantung pada terjalannya komunikasi interseluler yang mengkoordinasikan pertumbuhan, diferensiasi dan metabolisme. Sebagian besar sel dikhususkan untuk melakukan satu atau lebih fungsi yang spesifik. Banyak proses biologis memerlukan berbagai sel untuk bekerja bersama dan mengkoordinasikan kegiatannya. Untuk memungkinkan proses ini berjalan maka sel harus berkomunikasi satu sama lain, yang disebut **pensinyalan sel**. Pensinyalan sel memungkinkan sel merespons dengan cara yang tepat terhadap stimulus atau rangsangan dari lingkungan tertentu.

Pensinyalan sel berkembang pada awal sejarah kehidupan. Pensinyalan sel pada mikroorganisme mempunyai banyak persamaan dengan proses yang berlangsung pada organisme multiseluler yang mengindikasikan bahwa pengiriman dan penerimaan sinyal umumnya muncul pada awal sejarah kehidupan.

Sel yang saling berkomunikasi kemungkinan dalam keadaan berdekatan atau terpisah jauh. Sel berkomunikasi dengan sel didekatnya dengan cara mensekresikan pengatur lokal atau sel saraf, dan mensekresikan neurotransmitter pada sinapsis. Sel menggunakan hormon untuk pensinyalan jarak jauh. Sel dapat berkomunikasi dengan kontak langsung melalui *junction* (sambungan) celah.

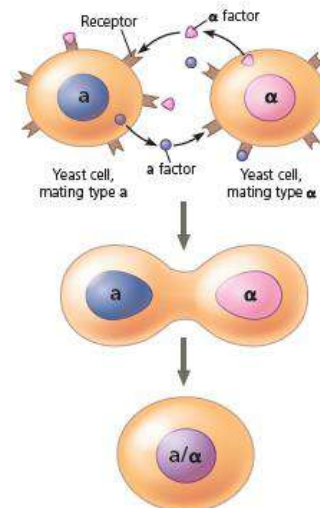
Komunikasi antar sel umumnya dilakukan dengan menggunakan molekul sinyal kimiawi (ligan/pembawa pesan pertama) yang berupa hormon, neurotransmitter dan protein lain seperti faktor pertumbuhan.

7.1

Bahan Dasar Sistem Pensinyalan Sel

Pensinyalan sel berkembang pada awal sejarah kehidupan. Salah satu contohnya adalah ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) yang telah diteliti oleh para ahli. Sel ragi menggunakan sinyal kimiawi untuk mengidentifikasi jenis pasangan yang berlawanan dan mengawali proses perkawinan, yang merupakan salah satu tujuan sel untuk berkomunikasi yaitu melakukan perkawinan. Terdapat dua jenis pasangan sel ragi yang disebut sel a dan sel α .

Pada proses perkawinan sel ragi, sel a mensekresikan molekul sinyal yang disebut faktor a yang berikatan dengan protein reseptor spesifik pada sel α yang berdekatan. Di saat yang bersamaan, sel α mensekresikan faktor α yang berikatan dengan reseptor pada sel a . Perkawinan pada sel ragi menyebabkan sel-sel saling tumbuh ke arah satu sama lain dan menyebabkan perubahan pada sel tanpa perlu memasuki selnya, maka dikatakan terjadi fusi atau peleburan antara kedua sel yang berbeda tersebut.

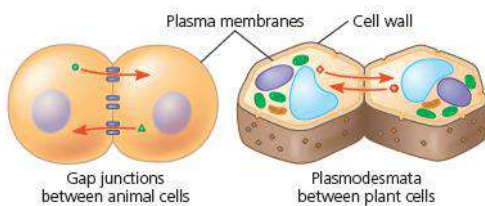


Gambar 7-1 Perkembangan pensinyalan sel yang terjadi pada sel ragi, 1) terjadi pertukaran antara factor perkawinan, 2) terjadi

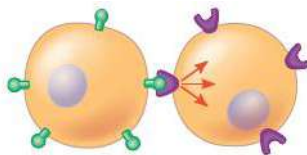
perkawinan, dan 3) terbentuk sel yang baru
a/α

(sumber: <https://www.slideshare.net/hestiarianti2/komunikasi-sel-45603011>)

Cara sel ragi mengubah atau mentransduksikan menjadi sebuah respon berupa pelepasan disebut jalur transduksi sinyal. Jalur transduksi sinyal tidak hanya memberikan respon berupa pelepasan antar sel atau perkawinan, namun juga terjadi pada seluruh sel dengan cara mengubah sinyal pada permukaan sel yang kemudian direspon secara spesifik melalui jalur pensinyalan ini.



Gambar 7-2 Celah sel atau *cell junctions* yang berfungsi untuk membantu molekul-molekul melewati sel yang ada didekatnya tanpa melalui membran sel (sumber: <http://https://www.slideshare.net/hestiarianti2/komunikasi-sel-45603011>)



Gambar 7-3 Pengenalan sel satu dengan sel yang lainnya yang dapat berkomunikasi dengan saling berinteraksi antara molekul di bagian permukaannya (sumber: <http://https://www.slideshare.net/hestiarianti2/komunikasi-sel-45603011>)

Pensinyalan sel uniseluler sudah jauh diteliti dan digunakan sebelum munculnya organisme multiseluler ada di bumi. Para ahli menduga bahwa mekanisme pensinyalan pertama kali berasal dari evolusi pada prokariotik dan terus berkembang pada organisme eukariotik dengan tahapan

pensinyalan yang lebih kompleks seperti yang dijelaskan di bawah ini.

Pensinyalan sel pada organisme multiseluler terjadi dalam beberapa tahapan, antara lain:

1. Dimulai dengan pelepasan molekul pembawa pesan oleh sel yang terlibat dalam pengiriman pesan ke sel lain di dalam tubuh. Lingkungan ekstraseluler sel mengandung ratusan molekul informasi yang berbeda, yaitu berkisar dari senyawa kecil seperti steroid dan neurotransmitter, hingga hormon protein kecil yang larut seperti glukagon dan insulin, hingga molekul glikoprotein besar yang terikat pada permukaan sel lain.
2. Sel hanya dapat menanggapi atau merespon pesan ekstraseluler tertentu jika dapat mengekspresikan **reseptor** yang secara khusus mengenali dan mengikat molekul pembawa pesan (*messenger*) tersebut. Molekul yang berikatan dengan reseptor disebut **ligan**. Jenis sel yang berbeda memiliki pelengkap reseptor yang berbeda, yang memungkinkannya untuk merespon pembawa pesan ekstraseluler yang berbeda. Bahkan sel-sel yang berbagi reseptor spesifik dapat merespon dengan sangat berbeda terhadap pembawa pesan ekstraseluler yang sama. Sel hati dan sel otot polos keduanya memiliki reseptor β 2-adrenergik. Aktivasi reseptor ini dengan mensirkulasi hormon adrenalin akan menyebabkan kerusakan glikogen dalam sel hati dan relaksasi dalam sel otot polos. Hasil yang berbeda ini setelah interaksi dengan stimulus atau rangsangan awal yang sama dapat ditelusuri ke protein intraseluler yang berbeda yang menjadi terlibat dalam respons dalam dua jenis sel ini. Jadi jenis kegiatan di mana sel terlibat tergantung pada rangsangan yang diterimanya dan mesin intraseluler yang dimilikinya pada waktu tertentu dalam hidupnya.

3. Pada kebanyakan kasus, molekul pembawa pesan ekstraseluler terikat dengan reseptor di permukaan luar sel yang merespons. Interaksi ini menunjukkan perubahan konformasi pada reseptor yang menyebabkan sinyal diteruskan melintasi membran ke domain reseptor sitoplasmik. Begitu telah mencapai permukaan bagian dalam membran plasma, ada dua rute utama dimana sinyal ditransmisikan ke interior sel, di mana hasilnya akan memunculkan respons yang sesuai. Rute tertentu yang diambil tergantung pada jenis reseptor yang diaktifkan.
4. Satu jenis reseptor mentransmisikan sinyal dari domain sitoplasmiknya ke enzim terdekat.
5. Menghasilkan **pembawa pesan kedua**. Oleh karena itu membawa (efek) respon seluler dengan menghasilkan pembawa pesan kedua, enzim yang bertanggung jawab disebut sebagai **efektor**. Pembawa pesan kedua adalah zat kecil yang biasanya mengaktifkan (atau menonaktifkan) protein spesifik. Tergantung pada struktur kimianya, pembawa pesan kedua dapat berdifusi melalui sitosol atau tetap terbenam dalam membran lapisan ganda lipid. Jenis reseptor lain mentransmisikan sinyal dengan mengubah domain sitoplasmiknya menjadi tempat pengambilan untuk protein pensinyalan seluler. Protein berinteraksi satu sama lain, atau dengan komponen membran seluler, melalui jenis domain interaksi tertentu, seperti domain SH₃.
6. Apakah sinyal ditransmisikan oleh pembawa pesan kedua atau dengan pengambilan protein, hasilnya adalah sama, protein yang diposisikan di bagian atas **jalur pensinyalan intraseluler** diaktifkan. Jalur pensinyalan adalah informasi dengan jalur yang sangat banyak di dalam sel.
7. Setiap jalur pensinyalan terdiri dari serangkaian protein berbeda yang beroperasi secara berurutan. Sebagian besar protein pensinyalan dibentuk dari banyak domain, yang memungkinkannya berinteraksi secara dinamis dengan sejumlah mitra yang berbeda, baik secara simultan atau berurutan. Banyak protein pensinyalan juga mengandung katalitik dan domain pengatur yang memberinya peran lebih aktif dalam jalur pensinyalan. Setiap protein dalam jalur pensinyalan biasanya bekerja dengan mengubah konformasi protein berikutnya dalam rangkaian, suatu peristiwa yang mengaktifkan atau menghambat protein tersebut.
8. Sinyal yang ditransmisikan di sepanjang jalur pensinyalan tersebut akhirnya mencapai protein target.
9. Terlibat dalam dasar proses seluler. Bergantung pada jenis sel dan pesan yang datang, respons yang diawali oleh protein target dapat melibatkan perubahan ekspresi gen, perubahan aktivitas enzim metabolik, konfigurasi ulang sitoskeleton, peningkatan atau penurunan mobilitas sel, perubahan dalam permeabilitas ion, aktivasi sintesis DNA, atau bahkan kematian sel. Hampir di setiap kegiatan di mana sel terlibat diatur oleh sinyal yang berasal dari permukaan sel. Keseluruhan proses di mana informasi yang dibawa oleh molekul pembawa pesan ekstraseluler diterjemahkan ke dalam perubahan yang terjadi di dalam sel disebut sebagai **transduksi sinyal**. Akhirnya, pensinyalan harus diakhiri. Hal ini penting karena sel harus responsif terhadap pesan tambahan yang mungkin diterima. Urutan pertama yang harus dilakukan adalah untuk menghilangkan molekul pembawa pesan ekstraseluler. Untuk melakukan

pensinyalan ini, sel-sel tertentu menghasilkan enzim ekstraseluler yang menghancurkan pembawa pesan ekstraseluler tertentu. Dalam kasus lain, reseptor yang diaktifkan diinternalisasi. Begitu berada di dalam sel, reseptor dapat terdegradasi bersama dengan ligannya, yang dapat meninggalkan sel dengan sensitivitas menurun terhadap rangsangan berikutnya.

7.2

Bentuk Komunikasi Sel

Bentuk komunikasi pada sel berdasarkan letak atau jenis sel target dibedakan atas tiga macam yaitu:

- Pensinyalan jarak jauh (pensinyalan endokrin)
- Pensinyalan jarak dekat (parakrin)
- Pensinyalan autokrin
- Pensinyalan sinaptik

Pensinyalan Jarak Jauh

Pensinyalan jarak jauh yang disebut juga **pensinyalan endokrin**, membutuhkan molekul sinyal dalam bentuk hormon. Selain itu pensinyalan jarak jauh juga bekerja pada sel target yang jauh dari tempat sintesisnya dan disalurkan melalui aliran darah.

Sinyal yang disampaikan berupa hormon yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin. Sel target umumnya berada jauh dari sel penghasil sinyal, dimana sinyal dibawa melalui pembuluh darah.

Respon seluler berupa reaksi fisiologis yang berkaitan dengan kerja hormon sinyal. Contoh kerja hormon FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) pada sel-sel folikel ovum, dimana FSH akan memicu pembentukan sel folikel dan perkembangan sel telur.

Pensinyalan Jarak Dekat

Pensinyalan jarak dekat atau disebut **pensinyalan parakrin** bekerja pada sel target yang berdekatan dengan pembuatnya. Biasanya diperantarai oleh neurotransmitter dan beberapa faktor pertumbuhan.

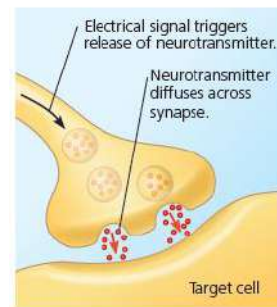
Pensinyalan Autokrin

Pensinyalan autokrin terjadi dimana molekul sinyal bekerja mempengaruhi dirinya sendiri, merupakan cara kerja dari sebagian besar faktor pertumbuhan. Fungsi pensinyalan autokrin adalah mengatur proses proliferasi.

Pensinyalan Sinaptik

Pada **pensinyalan sinaptik**, sel saraf melepaskan molekul neurotransmitter ke dalam celah sinaps yaitu ruang sempit antara dua sel saraf, yaitu sel pengirim dan sel target.

Pensinyalan yang terjadi pada sel saraf yang spesifik. Sel saraf menghasilkan sinyal kimia melalui neurotransmitter yang berdifusi ke sel target (sel saraf) melalui ruangan sempit (sinapsis) untuk meneruskan rangsangan.



Gambar 7-4 Pensinyalan sinaptik, sel saraf melepaskan molekul neurotransmitter ke dalam sinaps, merangsang sel target seperti sel otot atau sel saraf (sumber: <http://http://www.slideshare.net/hestiarianti2/komunikasi-sel-45603011>)

Motor end plate adalah ruangan sempit yang meneruskan rangsangan antara sel saraf dengan sel otot.

Komponen Komunikasi Selular

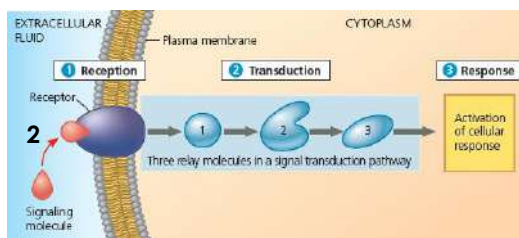
Ada empat komponen dasar yang terlibat di dalam komunikasi sel:

- Stimulus dalam bentuk molekul sinyal yaitu molekul kimia organik dan non-organik di lingkungan sel.
- Penerima sinyal yaitu **reseptor**. Reseptor terletak pada permukaan luar membran sel maupun sitoplasma dan nukleus, mempunyai daya ikat tinggi dan bersifat khusus pada molekul sinyal kimia.
- **Transduser** melakukan transduksi sinyal dari luar sel menjadi kegiatan biokimiawi di dalam sel.
- Sensor dan efektor dan respons sel.

7.3

Tahapan Proses Pensinyalan Sel

Tiga tahap pensinyalan sel adalah penerimaan, transduksi dan respons. Penelitian **Earl Sutherland** berfokus pada pengaruh **hormon epinefrin** pada sel hati dan sel otot rangka. Dalam sistem ini, molekul sinyal epinefrin terikat pada permukaan sel (penerimaan), yang menyebabkan serangkaian perubahan pada reseptor dan molekul lain di dalam sel (transduksi, perubahan bentuk sinyal), dan akhirnya pada pengaktifan enzim yang memecah glikogen menjadi **glukosa-1-fosfat (respons)**.



Gambar 7-5 Tahap pensinyalan sinaptik: penerimaan sinyal, transduksi dan respon (sumber: <http://>

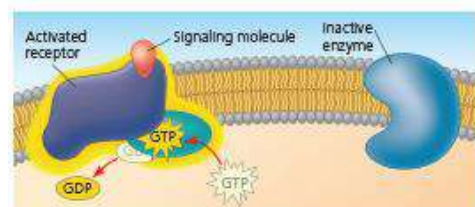
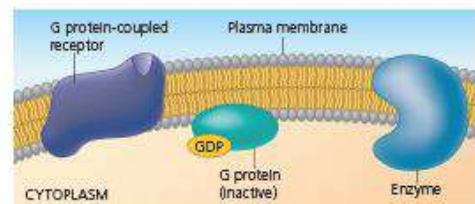
<https://www.slideshare.net/hesterianti2/komunikasi-sel-45603011>)

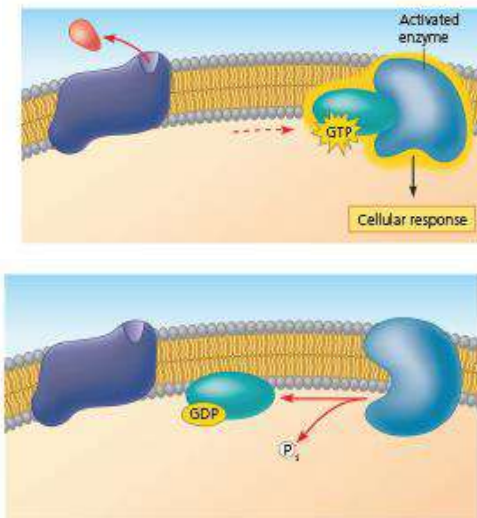
Penerimaan (Reception)

Pada proses penerimaan sinyal terjadi proses pendeteksian molekul sinyal yang datang dari luar sel. Berdasarkan sifat molekul sinyal, penerimaan dapat dilakukan oleh protein reseptor yang terdapat di membrane sel seperti reseptor hormon epinefrin, dan sitoplasma atau reseptor intraseluler seperti reseptor hormone steroid.

Penerimaan Sinyal dan Inisiasi Transduksi. Molekul sinyal terikat pada protein reseptor, yang menyebabkan protein berubah bentuk. Pengikatan antara **molekul sinyal (ligan)** dan reseptor bersifat sangat spesifik. Perubahan konformasi pada reseptor seringkali merupakan transduksi awal sinyal.

Sebagian besar reseptor sinyal merupakan protein membran sel. Reseptor terangkai **protein-G** merupakan reseptor membran yang bekerja dengan bantuan protein G sitoplasmik. Pengikatan ligan mengaktifkan sisi sitoplasmik reseptor, yang kemudian mengaktifkan protein G spesifik dengan cara menyebabkannya menukarkan **pengikatan GDP dengan GTP**. Hingga protein G mengaktifkan dirinya sendiri dengan menghidrolisis GTPnya menjadi GDP, protein itu masih dapat mengaktifkan protein lain dalam jalur transduksi-sinyal. Epinefrin menggunakan reseptor semacam ini.





Gambar 7-6 Tahap pensinyalan sel, dimana sinyal tertangkap di membran sel dan akan mengaktifkan protein G (sumber: <https://www.slideshare.net/hestiarianti2/komunikasi-sel-45603011>)

Keterangan gambar:

1. Longgarnya lekatan terhadap sisi sitoplasma, menyebabkan protein G yang berfungsi sebagai saklar molekuler yang dapat bersifat aktif atau nonaktif, tergantung pada dua nukleotida guanin yang terpasang, yaitu GDP atau GTP. GTP atau guanosine trifosfat, mirip dengan ATP. Ketika GDP terikat pada protein G maka menandakan bahwa protein G tidak aktif. Reseptor dan protein G bekerja bersama dengan protein lain, biasanya enzim.
2. Ketika molekul pensinyalan tepat berikatan dengan sisi ekstraseluler dari reseptor maka akan menyebabkan reseptor diaktifkan dan berubah bentuk. Sisi sitoplasminya kemudian mengikat protein G yang tidak aktif, menyebabkan GTP menggantikan GDP, yang selanjutnya akan mengaktifkan protein G.
3. Protein G yang aktif akan terdisosiasi dari reseptor, berdifusi di sepanjang membran, dan kemudian berikatan dengan enzim, mengubah bentuk dan aktivitas enzim. Setelah diaktifkan, enzim dapat memicu langkah selanjutnya yang mengarah ke respons seluler. Ikatan molekul pensinyalan bersifat reversibel: seperti ligan lain, molekul

ini mengikat dan berdisosiasi berulang kali. Konsentrasi ligan di luar sel menentukan seberapa sering suatu ligan terikat dan menyebabkan pensinyalan.

4. Perubahan dalam enzim dan protein G hanya bersifat sementara karena protein G juga berfungsi sebagai enzim GTPase - dengan kata lain, protein G kemudian menghidrolisis GTP yang terikat pada GDP dan P_i. Sekarang tidak aktif lagi, protein G meninggalkan enzim, yang kembali ke keadaan semula. Protein G sekarang tersedia untuk digunakan kembali. Fungsi GTPase dari protein G memungkinkan jalur untuk menutup dengan cepat ketika molekul pensinyalan tidak lagi ada.

Reseptor membran yang disebut reseptor tirosin bereaksi atas pengikatan molekul sinyal dengan membentuk dimer dan kemudian menggunakan suatu enzim intrinsik untuk menambahkan gugus fosfat ke tirosin pada sisi sitoplasmik reseptor tersebut. Beragam **protein relai** di bagian dalam sel tersebut kemudian dapat diaktifkan dengan mengikat tirosin terfosforilasi yang berbeda, yang membuat reseptor dapat memicu beberapa jalur yang berbeda sekaligus. Faktor pertumbuhan merupakan tipe molekul sinyal yang umumnya menggunakan **reseptor tirosin-kinase**. Molekul sinyal spesifik menyebabkan saluran ion bergerbang ligan dalam suatu membran membuka atau menutup, yang mengatur aliran ion spesifik melintasi membran. Saluran ini penting pada sinapsis sel saraf. Reseptor intraseluler berupa protein sitoplasmik atau protein nukleus. Molekul sinyal yang siap menembus membran sel, seperti hormone lipid dan gas oksida nitrit menggunakan reseptor jenis ini.

Transduksi (Pengolahan Sinyal)

Transduksi atau pengolahan senyala merupakan urutan perubahan dalam sederetan molekul yang berbeda dan disebut **jalur**

transduksi sinyal. Pada tahap ini terjadi perubahan sinyal menjadi suatu bentuk yang dapat menimbulkan respon seluler spesifik.

Proses Respon Seluler

Produksi respon seluler spesifik. Aktivitas seluler seperti reaksi enzimatik, penyusunan ulang sitoskeleton dan pengaktifan gen spesifik dalam nukleus.

Pensinyalan Sel Dengan Reseptor Terikat Membran

Pensinyalan sel dengan reseptor terikat membran, contoh pengaruh hormon epinefrin, terdiri dari beberapa tahap antara lain sebagai berikut:

1. **Penerimaan.** Penerimaan sinyal adalah ketika sel target mendeteksi molekul sinyal yang berasal dari luar sel. Sinyal kimiawi terdeteksi ketika molekul sinyal berikatan dengan protein reseptor yang terletak di permukaan sel atau di dalam sel. Contoh proses penerimaan sinyal adalah pada molekul sinyal (ligan) berupa hormon epinefrin yang terdapat di cairan ekstraseluler terikat pada reseptor spesifik pada membran sel target (sel hati dan sel otot rangka).
2. **Transduksi.** Transduksi sinyal atau penyaluran sinyal merupakan suatu tahapan dimana terjadi pengikatan molekul sinyal yang mengubah protein reseptor dengan suatu cara tertentu sehingga terjadi proses transduksi. Tahap transduksi mengubah sinyal menjadi bentuk yang dapat menyebabkan respon seluler menjadi lebih spesifik. Transduksi kadang-kadang hanya terjadi dalam satu langkah saja, namun lebih sering membutuhkan suatu urutan perubahan dalam serangkaian molekul yang berbeda melalui jalur transduksi sinyal. Molekul-molekul dalam jalur ini seringkali disebut molekul relai.

3. **Respon sel.** Sinyal yang ditransduksikan akhirnya memicu respons seluler yang spesifik. Proses pensinyalan sel membantu memastikan bahwa aktivitas seperti ini berlangsung di dalam sel yang benar, pada waktu yang tepat, dan dalam koordinasi yang sesuai dengan sel-sel lain. Contoh: reaksi enzimatik pemecahan molekul glikogen oleh enzim glikogen fosforilase.

Sinyal yang dihasilkan di dalam sel hanya dapat ditangkap oleh sel tertentu saja yang disebut **reseptor** atau **sel target**. Protein reseptor yang terdapat pada sel target memungkinkan sel dapat memberikan respon. Molekul sinyal memiliki bentuk seperti substrat yang hanya dapat berikatan dengan enzim tertentu, sehingga molekul sinyal disebut **ligan**. Ligan adalah molekul yang berikatan secara spesifik dengan molekul lain sehingga menyebabkan terjadinya perubahan bentuk pada protein reseptor.

7.4

Macam Reseptor Sinyal

Sebagian besar reseptor sinyal merupakan protein membran sel karena ligan-ligan reseptor semacam ini dapat larut di dalam air. Fungsi reseptor adalah mengirimkan informasi dari lingkungan luar sel ke bagian dalam sel dengan cara mengubah bentuk saat berikatan dengan ligan yang spesifik. Jenis reseptor pada membran sel terdiri dari tiga macam yaitu: reseptor saluran ion, reseptor tirosin kinase, dan reseptor terkopel atau terkait protein G.

Reseptor Terkait Protein G

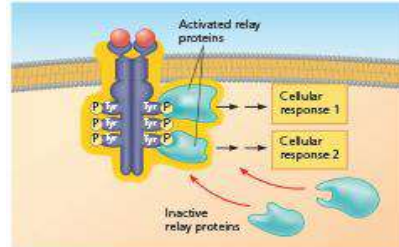
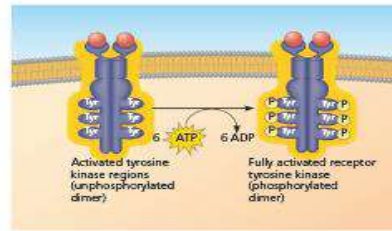
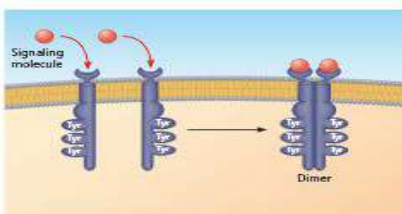
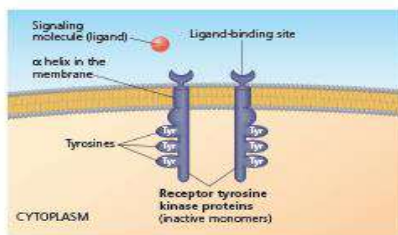
Reseptor terkait protein G adalah reseptor berupa protein membran yang bekerja bersamaan dengan protein lain (biasanya enzim). Pendeteksian sinyal berupa cahaya, bau dan deteksi hormon serta neurotransmitter tertentu. Jalur ini dapat mengaktivasi atau

menginhibisi terkait protein G yang terikat pada reseptor. Aktivasi enzim seperti adenil siklase yang akan menghasilkan sejumlah second messenger yang menentukan respon seluler terhadap sinyal yang datang.

Reseptor Tirosin Kinase

Reseptor membran yang memiliki bagian protein di sisi sitoplasmik yang berperan sebagai enzim (tirosin kinase). Kinase adalah enzim yang mengkatalisis transfer gugus fosfat. Fungsi untuk mengkatalisis transfer gugus fosfat (fosforilasi) dari ATP ke asam amino tirosin pada protein substrat. Contoh pada factor pertumbuhan yang merangsang sel untuk tumbuh dan bereproduksi. Tahapan proses transduksi sinyal yang terjadi:

- Pengikatan ligan menyebabkan dua polipeptida reseptor membentuk dimer.
- Dengan menggunakan gugus fosfat dari ATP, daerah tirosin kinase setiap polipeptida memfosforilasi tirosin pada peptide lain (dimer merupakan substrat sekaligus enzim) menjadi protein reseptor yang teraktivasi.
- Aktivasi reseptor menyebabkan reseptor dapat berikatan dengan protein intraseluler dan mengaktifkannya melalui fosforilasi.



Gambar 7-7 Reseptor tirosin kinase (sumber: <http://chazxuande.blogspot.com/2017/05/komunikasi-dan-interaksi-antar-sel.html>)

Keterangan gambar:

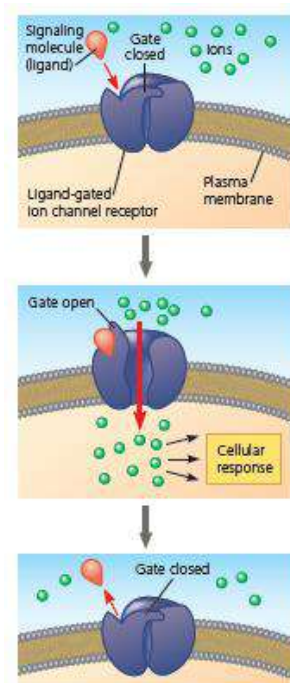
1. Banyak reseptor tirosin kinase memiliki struktur yang digambarkan secara skematis di sini. Sebelum molekul pensinyalan mengikat, reseptor ada sebagai unit individu yang disebut sebagai monomer. Perhatikan bahwa masing-masing memiliki situs pengikatan ligan ekstraseluler, heliks α yang membentang membran, dan ekor intraseluler yang mengandung banyak tirosin.
2. Pengikatan molekul pensinyalan (seperti faktor pertumbuhan) menyebabkan dua monomer reseptor saling berhubungan erat, membentuk kompleks yang dikenal sebagai dimer dalam proses yang disebut **dimerisasi**.
3. Dimerisasi mengaktifkan wilayah tirosin kinase dari setiap monomer, setiap tirosin kinase menambahkan fosfat dari molekul ATP ke tirosin di ujung monomer lainnya.
4. Sekarang setelah reseptor diaktifkan sepenuhnya, reseptor ini dikenali oleh protein relay spesifik di dalam sel. Setiap protein tersebut berikatan dengan tirosin terfosforilasi spesifik, mengalami perubahan struktural yang menghasilkan protein terikat. Setiap protein yang diaktifkan memicu jalur transduksi, yang mengarah ke respons seluler.

Reseptor Saluran Ion

Reseptor saluran ion adalah suatu jenis reseptor membran yang memiliki bagian yang dapat berfungsi sebagai gerbang atau pintu masuk ketika reseptor berubah bentuk. Protein membran berupa ion-channel protein yang membuka ketika berikatan dengan ligan dan menutup ketika ligan terlepas dari reseptor. Pengikatan ligan menyebabkan terbukanya saluran ion sehingga ion-ion dari cairan ekstraseluler dapat masuk ke dalam sitosol sel target. Perubahan konsentrasi menyebabkan perubahan potensial elektrik membran plasma.

Contoh:

- Pada sel saraf: saluran ion Na^+ dan K^+ pada sel saraf terbuka ketika hormon asetilkolin berikatan dengan reseptornya.
- Pada sel otot: pengikatan asetilkolin mengakibatkan masuknya ion Ca^+ dan menghasilkan kontraksi otot.



Gambar 7-8 Reseptor saluran ion (sumber: <https://www.slideshare.net/hesterianti2/ko-munikasi-sel-45603011>)

Keterangan gambar:

1. Di sini ditunjukkan reseptor saluran ion ligan-gated di mana gerbang tetap ditutup sampai ligan mengikat ke reseptor.
2. Ketika ligan berikatan dengan reseptor dan gerbang terbuka, ion spesifik dapat mengalir melalui saluran dan dengan cepat mengubah konsentrasi ion tertentu di dalam sel. Perubahan ini dapat secara langsung mempengaruhi aktivitas sel dalam beberapa cara.
3. Ketika ligan terlepas dari reseptor ini, gerbang menutup dan ion tidak lagi memasuki sel.

Reseptor Intraseluler

Reseptor intraseluler adalah jenis reseptor berupa reseptor yang terletak di sitoplasma atau inti sel target. Sinyal kimiawi masuk ke dalam sel melewati membran sel. Molekul sinyal berukuran cukup kecil sehingga dapat melewati fosfolipid membran atau molekul sinyal berupa lipid sehingga terlarut dalam membran. Contoh:

- Hormon steroid dan hormon tiroid (lipid) seperti testosteron.
- Molekul gas oksida nitrat (NO).

7.5

Transduksi Sinyal

- Pada umumnya terdiri dari beberapa langkah yaitu sejumlah kecil molekul sinyal dapat menghasilkan respon seluler yang besar (penguatan sinyal) dan menentukan respon yang spesifik.
- Dilakukan oleh **molekul relai**. Molekul relai adalah molekul yang berfungsi menyampaikan (mentransmisikan) sinyal dari reseptor hingga dihasilkan respon sel yang sesuai. Molekul relai dapat berupa:
 - Protein. Banyak diantaranya adalah protein kinase (enzim yang mentransfer gugus fosfat dari ATP ke suatu protein atau fosforilasi. Fosforilasi protein adalah mekanisme

seluler yang digunakan secara luas untuk mengatur aktivitas protein.

- Molekul atau ion kecil non-protein yang disebut **second messenger**.
- Proses penerimaan sinyal (pengaktifan protein reseptor) akan berlanjut pada pengaktifan molekul-molekul relai secara beruntun, hingga protein akhir yang menghasilkan respon sel diaktifkan.
- Jalur transduksi sinyal akan terhenti dengan adanya protein fosfatase (enzim yang melepaskan gugus fosfat dari protein). Ketika sinyal (ligan) terlepas dari reseptor atau tidak ada, jumlah protein fosfatase lebih banyak daripada protein kinase.

Second Messenger

- Komponen jalur transduksi-sinyal berupa molekul atau ion kecil nonprotein yang terlarut air.
- Dapat dihasilkan melalui aktivasi GPCR (reseptor terkait protein G) dan RTK (reseptor tirosin kinase)
- *Second messenger* berfungsi memperjelas atau menguatkan sinyal ekstraseluler. Satu molekul epinefrin berikatan dengan 1 GPCR menghasilkan sintesis beberapa molekul cAMP yang dapat mengaktifkan dan memperkuat beberapa molekul PKA. Konsentrasi epinefrin dalam darah sebesar 10^{-10} M dapat meningkatkan kadar glukosa hingga 50%.
- Beberapa contoh second messenger antara lain:
 - **AMP siklik (cAMP)**, dihasilkan melalui aktivasi reseptor terkait protein G: aktivasi enzim **adenilil siklase** yang mengubah ATP menjadi second messenger cAMP. cAMP berfungsi mengaktifasi protein kinase spesifik (cAMP- *dependent* protein kinase atau PKA).

- **Ion kalsium.** Ion kalsium dihasilkan melalui pembukaan saluran kalsium pada membran plasma RE, melepaskan kalsium. Peningkatan ion Ca^{+} dalam sel β menyebabkan sekresi insulin. Peningkatan ion Ca^{+} intraseluler juga menyebabkan kontraksi sel otot. Melalui bantuan calmodulin, protein pengikat Ca^{+} , ion Ca^{+} mengaktifkan atau menginaktifkan protein transduksi secara langsung.
- **Inositol Trifosfat (IP3) dan Diasilgliserol (DAG)** - hasil pemecahan
- *Phosphatidylinositol* (PI) yang terdapat di membran plasma. Dihasilkan melalui aktivasi beberapa jenis reseptor hormon (GPCR dan RTK).

7.6

Respon Seluler terhadap Sinyal

Jalur transduksi mengarah ke pengaturan seluler yang dapat berupa:

- Penyusunan ulang sitoskeleton
 - Pembukaan atau penutupan saluran ion dalam membran plasma
 - Aktivitas metabolisme sel
 - Sintesis protein
- Jalur pensinyalan yang rumit memiliki manfaat penting:
- Menguatkan sinyal. Pada setiap langkah katalitik pada kaskade fosforilasi jalur transduksi sinyal, jumlah produk yang teraktivasi jauh lebih besar daripada langkah sebelumnya.
 - Penentuan respon. Respon suatu sel terhadap sinyal bergantung pada variasi sinyal, reseptor, molekul *relay* dan protein yang dibutuhkan untuk melaksanakan respon.

- Suatu respon seluler dapat dihasilkan melalui aktivasi jalur yang berbeda.
- Simulasi GPCR atau RTK menghasilkan sejumlah pembawa pesan kedua (*second messenger*), dan kedua jenis reseptor mengaktifkan dan menginhibisi sekresi sejumlah *second messenger* yang sama.
- RTK dapat meningkatkan *signal transduction cascade* yang seringkali bekerja pada target yang sama dengan GPCR.
- Suatu respon seluler dapat diinduksi oleh beberapa jalur pensinyalan sel yang berbeda.
- Interaksi jalur pensinyalan yang berbeda memungkinkan aktivitas seluler berjalan dengan baik.

Tahapan Proses

- Tahap pertama pada pensinyalan epinefrin terjadi ketika hormon terikat pada reseptor epinefrin pada permukaan sel. Hormon memicu reseptor untuk berubah bentuk, merombak reseptor menjadi bentuk aktifnya.
- Reseptor yang aktif memicu cascade yang terjadi di dalam sel, mengaktifasi protein G. Protein G terikat pada reseptor yang telah aktif, melepaskan GDP dan mengambil GTP.
- Setelah mengambil GTP, protein G dilepaskan dari reseptor dan membaginya menjadi dua bagian. Satu bagian diaktifkan dan meneruskan pensinyalan cascade Protein G mengaktifkan enzim adenilil siklase. Ketika aktif, adenilil siklase merombak sejumlah besar ATP menjadi molekul pensinyalan disebut *cyclic AMP* (cAMP). Oleh karena cAMP membawa pesan dari pembawa pesan pertama (epinefrin) menuju sel, cAMP merupakan pembawa pesan kedua.
- Menanggapi atau respon terhadap penghitung waktu internal, protein G selanjutnya menonaktifkan dirinya

sendiri dengan melepaskan GTP dan subunit kembali berhubungan. Dengan protein G yang tidak lagi melekat, adenilil siklase menjadi tidak aktif dan tidak dapat lagi merombak ATP menjadi cAMP.

- Molekul cAMP dihasilkan oleh adenilil siklase yang meneruskan pensinyalan cascade melalui pengikatan jenis enzim protein kinase A. Ikatan ini memicu protein kinase A untuk terpisah menjadi subunit, dua diantaranya adalah aktif secara katalitik.
- Subunit protein kinase A yang aktif menampilkan reaksi kimia yaitu menambahkan gugus fosfat ke jenis enzim yang lain disebut fosforilase kinase.
- Fosforilase kinase kemudian memfosforilasi enzim yang lain pada cascade yang disebut glikogen fosforilase. Ketika terfosforilasi enzim ini juga menjadi aktif.
- Pada keadaan aktifnya, glikogen fosforilase menghasilkan respon seluler terhadap epinefrin. Glikogen fosforilase memecah glikogen menjadi komponen glukosanya. Selama proses, enzim menambahkan gugus fosfat ke setiap subunit glukosa.
- Selanjutnya hormon juga meninggalkan reseptor, reseptor diubah menjadi bentuk yang tidak aktif.
- Enzim yang lain memindahkan gugus fosfat dari glukosa.
- Tanpa gugus fosfat, glukosa dapat ditransport melalui membran plasma. Sekali sudah dikeluarkan dari sel, glukosa masuk ke aliran darah dan diambil oleh sel yang lainnya dan digunakan sebagai bahan bakar - suatu komponen kunci dari epinefrin yang menginduksi respon fight.

Studi Kasus 7.1: Kelainan yang Berhubungan dengan Reseptor Protein G (Retinitis Pigmentosa)

Komunikasi sel ke sel, atau pensinyalan adalah suatu bagian penting untuk memahami fungsi sel seperti halnya memahami fungsi sistem. Ada beberapa jenis pensinyalan, salah satunya adalah menggunakan neurotransmitter yang terdapat dalam sinapsis, antigen yang memicu respons antibodi, dan sel target merespons hormon tertentu. Sel berada dalam komunikasi yang konstan dalam sistem kekebalan tubuh - hal ini memastikan bahwa ada yang terkoordinasi dan pengaturan respon. Seringkali, disfungsi dalam sistem kekebalan tubuh (seperti halnya keganasan sel yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh) berhubungan dengan pensinyalan seluler abnormal. Salah satu kelainan yang disebabkan oleh kerusakan pada reseptor G dalam pensinyalan sel adalah Retinitis pigmentosa.

Beberapa sel memerlukan kontak sel ke sel agar terjadi komunikasi di antara sel-sel tersebut. Untuk alasan ini diperlukan *gap junction* yang menghubungkan sitoplasma dua sel secara bersama-sama. Pada sebagian besar kasus, sebuah molekul membawa sinyal dari satu sel dan reseptor pada sel lain untuk mengikat molekul sinyal dengan demikian memungkinkan terjadinya komunikasi. Setelah itu, banyak jalur terjadi yang akhirnya memicu respon sel. Pensinyalan *juxtacrine* adalah reaksi ketika protein dari sel yang terinduksi berinteraksi dengan reseptor protein dari respon sel yang berdekatan. Induser tidak berdifusi dari sel yang memproduksinya. Ada tiga jenis interaksi *juxtacrine*. Pada jenis pertama, protein pada satu sel berikatan dengan reseptornya pada sel yang terdekat. Pada jenis kedua, reseptor pada satu sel berikatan dengan ligannya pada matriks ekstraseluler yang disekresikan oleh sel lain. Pada jenis ketiga, sinyal ditransmisikan secara langsung dari sitoplasma satu sel melalui saluran kecil ke dalam sitoplasma sel yang berdekatan.

Pensinyalan parakrin adalah suatu bentuk pensinyalan sel dimana sel target berada di dekat sel yang melepaskan sinyal. Beberapa molekul pensinyalan terdegradasi dengan

sangat cepat, membatasi ruang lingkup efektivitasnya untuk segera berkomunikasi dengan lingkungan disekitarnya. Yang lain hanya memengaruhi sel di dekatnya karena sinyal diambil dengan cepat, menyisakan beberapa perjalanan lebih jauh, atau karena gerakannya yang terhalang oleh matriks ekstraseluler. Faktor pertumbuhan dan faktor pembekuan adalah agen pensinyalan parakrin. Kerja lokal dari pensinyalan faktor pertumbuhan memainkan peran yang sangat penting dalam perkembangan jaringan. Pensinyalan endokrin bisa kontras dengan dua mode pensinyalan lainnya: pensinyalan saraf atau neural dan pensinyalan parakrin. Perbedaan utama adalah jarak yang ditempuh molekul pengatur untuk mencapai targetnya. Neuron terhubung ke sel targetnya melalui sinapsis. Neurotransmitter yang melintasi celah sinaptik akan menempuh perjalanan antara 10 hingga 20 nm. Suatu pensinyalan parakrin akan berjalan hanya beberapa milimeter sebelum dipecah, sehingga hanya dapat bekerja pada sel di dekatnya. Sebaliknya, hormon berjalan melalui sirkulasi untuk mencapai targetnya, yaitu kemungkinan menjadi beberapa jaringan yang berjauhan dan jauh dari sel endokrin. Dengan demikian, hormon dapat

dikatakan dimiliki efek sistemik. Perhatikan bahwa waktu terlibat dalam pensinyalan endokrin juga sangat berbeda dari pensinyalan saraf. Pensinyalan saraf singkat dan diskrit, secara umum mulai dan berakhir dalam waktu kurang dari satu detik. Waktu pensinyalan endokrin lebih panjang: hormon membutuhkan lebih banyak waktu untuk mencapai targetnya, respon sel target dibutuhkan lebih lama, dan hormon lebih stabil dan mampu melaksanakan pensinyalan dalam waktu yang lebih lama.

Komunikasi Sel pada Manusia. Komunikasi dalam tubuh dapat mengambil salah satu dari tiga bentuk pensinyalan yang berbeda.

Pensinyalan Autokrin. Suatu bentuk pensinyalan di mana sel dapat berkomunikasi dengan dirinya sendiri. Di jalur ini, sel secara langsung mempengaruhi fungsinya sendiri dengan mengeluarkan zat yang dapat bertindak pada reseptor seluler.

Pensinyalan Parakrin. Sel juga dapat berkomunikasi dengan sel di lingkungan terdekat. Pensinyalan parakrin sangat penting dalam respon imun lokal.

Pensinyalan Endokrin. Pensinyalan jarak jauh. Terjadi melalui kehadiran hormon. Hormon adalah zat aktif biologis yang disekresikan ke dalam aliran darah. Banyak dari regulator atau pengatur pertumbuhan sel darah putih dan perkembangannya, sebagai contoh adalah hormon.

Efek Molekul Pensinyalan. Molekul pensinyalan biasanya memiliki efek pada sel dengan memengaruhi transkripsi gen. Hal ini pada gilirannya mengubah protein yang dibuat oleh sel yang bisa memiliki efek struktural atau fungsional. Interleukin 2, sebagai contohnya, adalah sinyal sel yang disekresikan oleh limfosit T yang aktif dan menghasilkan peningkatan transkripsi yang mengkode gen untuk molekul HLA dalam makrofag-makrofag kemudian menjadi lebih mampu dalam menghasilkan

antigen ke sel T yang selanjutnya terjadi peningkatan respon kekebalan tubuh.

Reseptor Inti. Reseptor inti yang kecil seringkali merupakan molekul lipid. Untuk alasan ini, reseptor dapat berdifusi langsung melintasi lapisan ganda lipid dari membran sel dan membran inti. Pada nukleus, reseptor dapat mengikat langsung ke bahan DNA dan meningkatkan ekspresi. Dalam respons imun, dua molekul penting adalah agen kortikosteroid dan vitamin D, keduanya menghasilkan respon immunosupresif.

Reseptor Pensinyalan Sel. Sebagian besar molekul pensinyalan sel adalah protein yang harus berikatan dengan reseptor khusus pada permukaan membran sel. Reseptor ini memiliki banyak bentuk, seringkali bergantung pada molekul pensinyalan hilir yang dapat bekerja sebagai pembawa pesan kedua untuk mengirimkan pesan atau memodifikasi sinyal dengan memper-kuatnya, mengubahnya ke bentuk lain, membelahnya atau menggabungkannya dengan sinyal yang lain. Keterlibatan molekul pensinyalan hilir ini menghasilkan kaskade. Dua molekul penting yang terlibat dalam pensinyalan hilir adalah kalsium intraseluler dan molekul protein kecil, sarkoma yang berhubungan dengan tikus pertama kali ditemukan sebagai molekul penting dalam keganasan tikus. Proses ini mengikat permukaan internal membran plasma yang diaktifkan dengan mengikat senyawa berenergi tinggi guanidine triphosphate (GTP) dan menjadi tidak aktif jika *guanidine diphosphate* terikat. Proses ini dikenal sebagai protein G kecil oleh karena diaktifkan oleh mekanisme ini. Enzim yang bertanggung jawab untuk mengkatalisis perombakan GDP menjadi GTP dikenal sebagai faktor pertukaran guanin-nukleotida (GEF). Kalsium adalah kation divalen yang dalam sel istirahat, disimpan dalam membran organel (terutama mitokondria). Jika sel diaktifkan, kalsium dilepaskan yang menghasilkan pensinyalan hilir. Penting untuk diketahui bahwa

masuknya kalsium dapat diatur dan diakhiri. Kalsium terikat dengan calmodulin di dalam sel dan pompa bekerja dengan cepat ketika kalsium dilepaskan untuk mengembalikannya ke organel.

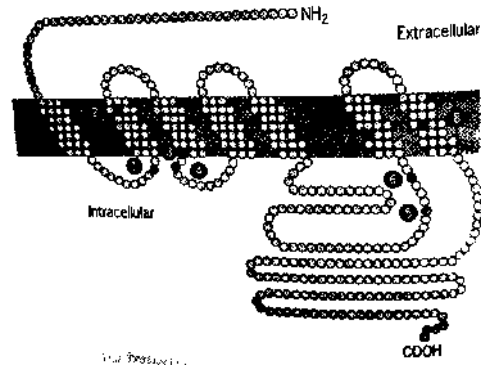
Reseptor Terkait Protein G. Reseptor yang terkait protein G juga disebut reseptor serpentin karena terdiri dari molekul protein yang melewati membran sel sebanyak tujuh kali. Reseptor protein G ada di mana-mana dalam tubuh manusia. Beberapa contoh penting termasuk reseptor penciuman dan bentuk sel batang dan kerucut yang bertanggung jawab untuk penglihatan. Dalam sistem kekebalan tubuh, reseptor protein G penting sebagai reseptor kemokin. Reseptor protein G terkait dengan molekul yang terikat pada permukaan internal membran sel. Molekul ini terdiri dari tiga bagian - subunit α , β , dan γ dan tidak aktif ketika terikat dengan PDB. Pada aktivasi reseptor yang terkait protein G, GDP difosforilasi menjadi GTP yang memungkinkan subunit α untuk berdisosiasi dari subunit $\beta\gamma$. Subunit α memiliki aktivitas GTPase intrinsik dan dengan cepat menghentikan aktivasi reseptor. Ini memiliki efek hilir termasuk.

G Protein Coupled Receptor (GPCR) mewakili keluarga gen terbesar yang dikodekan oleh genom manusia. Kepentingannya dalam biologi manusia tercermin oleh fakta bahwa lebih dari sepertiga dari semua obat yang diresepkan bekerja sebagai ligan yang mengikat superfamilia reseptor yang besar ini.

Sejumlah kelainan bawaan telah ditelusuri berasal dari kerusakan pada protein GPCR dan heterotrimerik G. Retinitis pigmentosa (RP) adalah penyakit bawaan yang ditandai oleh degenerasi retina progresif dan akhirnya mengalami kebutaan. RP dapat disebabkan oleh mutasi pada gen yang menyandikan rhodopsin, pigmen visual batang. Banyak dari mutasi ini menyebabkan terminasi prematur atau lipatan yang tidak tepat dari protein

rhodopsin dan eliminasi dari sel sebelum mencapai membran plasma.

Sebagian besar mutasi yang terjadi angka 1, 2, 5, 6, 7, dan 8, menghasilkan stimulasi konstitutif dari efektor, tetapi yang lain yaitu angka 3 dan 4 mengakibatkan penyumbatan kemampuan reseptor untuk merangsang efektor. Mutasi pada angka 1 dan 2 ditemukan dalam reseptor *melanosit-stimulating hormone (MSH)*, 3 dalam reseptor *adreno-corticotrophic hormone (ACTH)*, 4 dalam reseptor vasopresin, 5 dan 6 pada reseptor hormon stimulasi tiroid (TSH), 7 di reseptor hormon luteinizing (LH), dan 8 di rhodopsin, yaitu pigmen yang peka terhadap cahaya pada retina. Mutasi lain dapat menyebabkan sintesis molekul rhodopsin yang tidak dapat mengaktifkan protein Gnya dan dengan demikian tidak dapat meneruskan sinyal ke bagian ujung dari efektor.



RP hasil dari mutasi yang mengarah pada hilangnya fungsi reseptor yang dikodekan. Banyak mutasi yang mengubah struktur protein pensinyalan dapat memiliki efek yang berlawanan, mengarah pada apa yang digambarkan sebagai peningkatan fungsi. Dalam satu kasus seperti itu, mutasi telah ditemukan menyebabkan sejenis tumor tiroid jinak, yang disebut adenoma. Tidak seperti sel-sel tiroid normal yang mengeluarkan hormon tiroid hanya sebagai respons terhadap stimulasi oleh hormon hipofisis TSH, sel-sel adenoma tiroid ini mengeluarkan sejumlah besar hormon tiroid tanpa harus dirangsang oleh TSH (reseptor dikatakan bertindak secara

konstitutif). Reseptor TSH dalam sel-sel ini mengandung pengganti asam amino yang mempengaruhi struktur loop intraseluler protein ketiga. Reseptor TSH secara konstitutif mengaktifkan protein G pada permukaan bagian dalamnya, mengirimkan sinyal secara terus menerus melalui jalur yang mengarah tidak hanya pada sekresi hormon tiroid yang berlebihan tetapi pada proliferasi sel berlebihan yang menyebabkan tumor. Kesimpulan ini diverifikasi dengan memasukkan gen mutan ke dalam sel-sel yang dibiakkan yang biasanya kekurangan reseptor ini dan menunjukkan bahwa sintesis protein mutan dan penggabungannya ke dalam membran plasma mengarah pada produksi terus menerus cAMP dalam sel-sel yang direkayasa secara genetika.

Mutasi yang menyebabkan tiroid adenoma tidak ditemukan pada bagian normal tiroid pasien tetapi hanya pada jaringan tumor, yang menunjukkan bahwa mutasi itu tidak diwariskan tetapi muncul di salah satu sel tiroid, yang kemudian berkembang biak untuk memunculkan tumor. Mutasi dalam sel tubuh, seperti sel tiroid, disebut mutasi somatik untuk membedakannya dari mutasi yang diwariskan yang akan ada di semua sel individu. Mutasi somatik adalah penyebab utama kanker pada manusia. Setidaknya satu virus penyebab kanker telah terbukti menyandikan protein yang bekerja sebagai GPCR yang aktif secara konstitutif. Virus yang dimaksud adalah jenis virus herpes yang bertanggung jawab atas sarkoma Kaposi, yang menyebabkan lesi kulit keunguan dan umum dijumpai pada pasien AIDS. Genom virus mengkode reseptor aktif secara konstitutif untuk interleukin-8, yang merangsang jalur pensinyalan yang mengontrol proliferasi sel.

Mutasi pada gen yang mengkode subunit protein G heterotrimerik juga dapat menyebabkan kelainan bawaan. Mutasi dianggap sebagai suatu proses yang langka dan dapat melumpuhkan perubahan urutan atau sekuens nukleotida gen. Polimorfisme genetik,

dalam sel dianggap sebagai variasi umum yang normal terjadi dalam populasi. Namun telah dijelaskan bahwa dalam beberapa tahun terakhir polimorfisme genetik mungkin memiliki dampak yang cukup besar pada penyakit manusia, menyebabkan individu-individu tertentu lebih atau kurang rentan terhadap gangguan tertentu daripada individu lain.

Ringkasan

- Sel berkomunikasi dengan sel didekatnya dengan cara mensekresikan pengatur lokal atau sel saraf, dan mensekresikan neurotransmitter pada sinapsis.
- Sel menggunakan hormon untuk pensinyalan jarak jauh.
- Ligan adalah molekul yang berikatan dengan reseptor.
- Pensinyalan jarak jauh yang disebut juga pensinyalan endokrin adalah jenis pensinyalan yang membutuhkan molekul sinyal dalam bentuk hormon.
- Pensinyalan jarak dekat atau disebut pensinyalan parakrin adalah pensinyalan yang bekerja pada sel target yang berdekatan dengan pembuatnya. Biasanya diperantarai oleh neurotransmitter dan beberapa faktor pertumbuhan.
- Pensinyalan autokrin terjadi dimana molekul sinyal bekerja mempengaruhi dirinya sendiri, merupakan cara kerja dari sebagian besar faktor pertumbuhan.
- Pensinyalan sinaptik adalah jenis pensinyalan dimana sel saraf melepaskan molekul neurotransmitter ke dalam celah sinaps yaitu ruang sempit antara dua sel saraf, yaitu sel pengirim dan sel target.
- Ligan adalah molekul yang berikatan secara spesifik dengan molekul lain sehingga menyebabkan terjadinya perubahan bentuk pada protein reseptor.
- Tiga tahap pensinyalan sel adalah penerimaan, transduksi dan respons.

- Penerimaan sinyal adalah suatu tahapan pensinyalan dimana molekul sinyal (ligan) berupa hormon epinefrin yang terdapat di cairan ekstraseluler terikat pada reseptor spesifik pada membran sel target (sel hati dan sel otot rangka).
 - Transduksi sinyal adalah tahapan pensinyalan dimana terjadi interaksi ligan-reseptor mengakibatkan konformasi atau perubahan bentuk reseptor. Terjadi serangkaian perubahan atau aktivasi sejumlah molekul relay pada jalur transduksi sinyal, yang mengarah pada aktivasi enzim spesifik.
 - Respon sel adalah tahap pensinyalan dimana aktivitas sel sebagai respon terhadap sinyal yang datang. Contoh: reaksi enzimatik pemecahan molekul glikogen oleh enzim glikogen fosforilase.
 - Reseptor terkait protein G adalah reseptor berupa protein membran yang bekerja bersamaan dengan protein lain (biasanya enzim). Pendeteksian sinyal berupa cahaya, bau dan deteksi hormon serta neurotransmitter tertentu. Jalur ini dapat mengaktivasi atau menghambat terkait protein G yang terikat pada reseptor.
 - Reseptor membran yang memiliki bagian protein di sisi sitoplasmik yang berperan sebagai enzim (tirosin kinase).
 - Reseptor saluran ion adalah suatu jenis reseptor membran yang memiliki bagian yang dapat berfungsi sebagai gerbang atau pintu masuk ketika reseptor berubah bentuk.
 - Reseptor intraseluler adalah jenis reseptor berupa reseptor yang terletak di sitoplasma atau inti sel target. Sinyal kimiawi masuk ke dalam sel melewati membran sel. Molekul sinyal berukuran cukup kecil sehingga dapat melewati fosfolipid membran atau molekul sinyal berupa lipid sehingga terlarut dalam membran.
2. Nama molekul yang bekerja merombak senyawa glikogen menjadi glukosa-1-fosfat disebut:
 - a. ATPase
 - b. GTPase
 - c. Protein kinase
 - d. Protein fosfatase
 - e. Glikogen fosforilase
 3. Nama molekul yang berfungsi sebagai impuls listrik yang merangsang terminal saraf untuk melepaskan sebuah detak sinyal kimia ekstraselular disebut:
 - a. ATP
 - b. GIP
 - c. Neuronal
 - d. Neurotransmitter
 - e. Reseptor protein
 4. Nama molekul yang berfungsi mengaktivasi cAMP atau AMP siklik disebut:
 - a. ATP
 - b. Protein G
 - c. Protein Kinase A
 - d. Adenilil siklase
 - e. Reseptor protein spesifik
 5. Nama jenis pensinyalan yang terjadi dimana sel saraf akan mengirim sinyal saraf kimiawi adalah:
 - a. Endokrin
 - b. Sinaptik
 - c. Parakrin
 - d. Saraf
 - e. Neuronal
 6. Nama molekul yang berfungsi mengaktivasi subunit-subunit katalitik yang nantinya terbentuk didalam sel adalah:
 - a. ATP
 - b. Adenilil siklase
 - c. Protein fosfatase
 - d. Protein Kinase A
 - e. Glikogen fosforilase
 7. Pernyataan yang tidak benar tentang membran sel atau membran plasma adalah:
 - a. Merupakan batas terluar dari sel

Latihan Soal

1. Nama reseptor yang terdapat pada proses penerimaan sinyal disebut:
 - a. ATPase

- b. Strukturnya bersifat selektif permeabel
 - c. Sebagai tempat transportasi ion-ion
 - d. Hanya mengandung glikolipid
 - e. Sebagai titik pelekatan untuk protein
8. Nama katalis biologi atau biokatalis untuk mempercepat reaksi kimia adalah :
- a. Glukosa
 - b. Hormon
 - c. Peptida
 - d. Enzim
 - e. Lipid
9. Nama enzim yang tidak dapat berfungsi tanpa penambahan molekul kecil yang menjadi terikat selama reaksi disebut :
- a. Apoenzim
 - b. Holoenzim
 - c. Koenzim
 - d. Kofaktor
 - e. Gugus prostetik
10. Faktor yang tidak mempengaruhi kerja enzim adalah :
- a. Jumlah kontak
 - b. Kelembaban
 - c. Jumlah tabrakan (tumbukan)
 - d. Adanya substrat
 - e. Temperatur

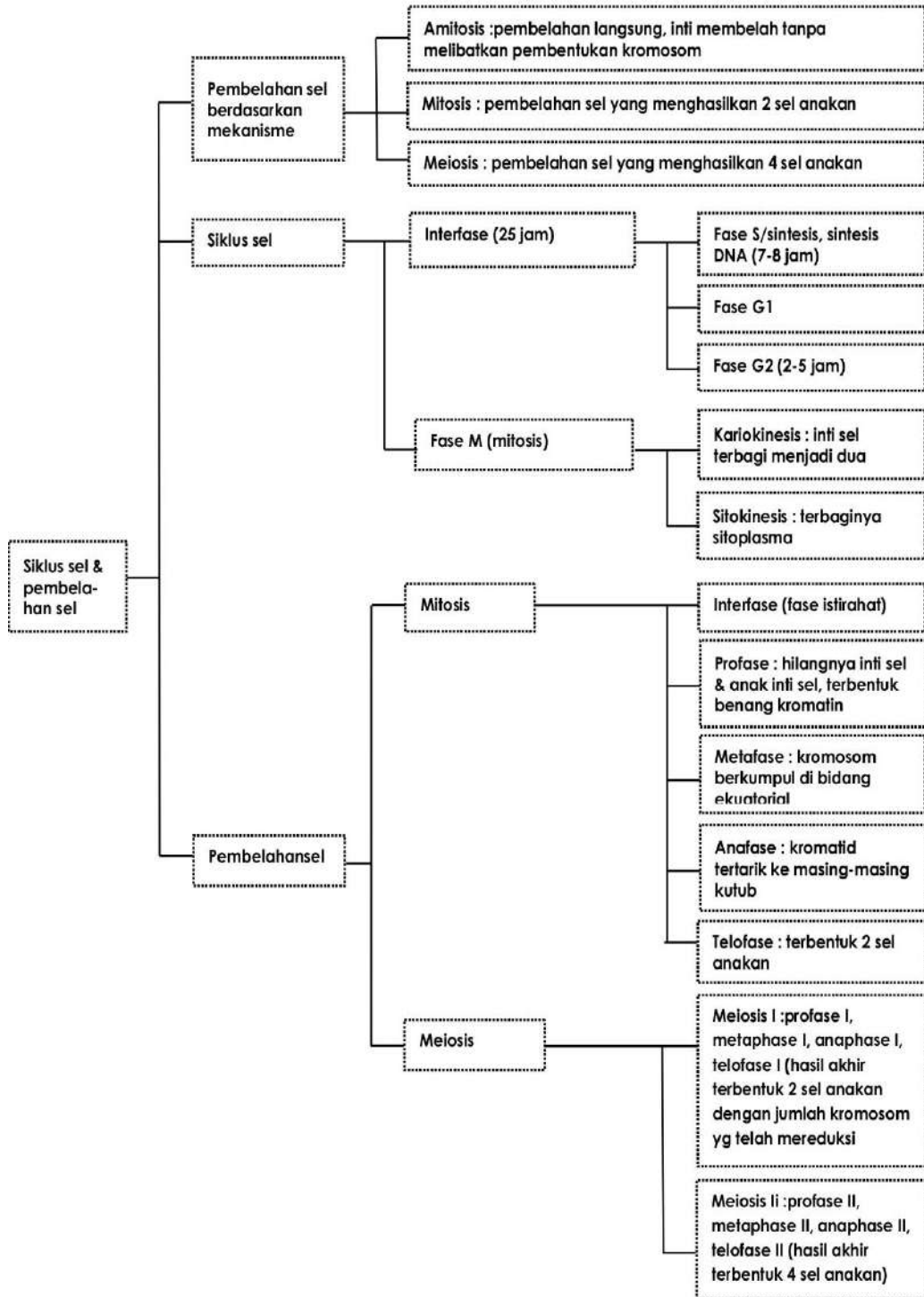
Referensi

- Berson EL. Retinitis pigmentosa and allied diseases. In Principles and Practice of Ophthalmology, ed. DM Albert, FA Jakobiec, DT Azar, ES Gragoudas. Philadelphia: Saunders; 2002; pp. 2262-90.
- Bockaert J, Pin JP. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. EMBO J. 1999; 18:1723-29.
- Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. Clin Endocrinol. 2001; 55:143-58.
- Dessauer CW, Posner BA, Gilman AG. Visualizing signal transduction: receptors, G proteins and adenylate cyclases. Clin Sci. 1996; 91:527-37.
- Farooqi S, Keogh JM, Yeo GSH, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003; 348(12):1085-95.
- Gawad J, Chavan B, Bawane P, Mhaske A, Tauro S. Overview of cell signaling and cell communication. Journal of Pharmaceutical Biology, 2015; 5(2): 104-107.
- Hamm H. How activated receptors couple to G proteins. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98:4819-21.
- Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, et al. Imprinting of the G α gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. J Clin Invest. 2001; 107:R31-36.
- Hu J, Spiegel AM. Naturally occurring mutations of the extracellular Ca $^{++}$ -sensing receptor: implications for understanding its structure and function. Trends Endocrinol Metab. 2003; 14:282-88.
- Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell, 2002; 110: 673-687.
- Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, et al. Rapid GDP release from Gs-alpha in patients with gain and loss of endocrine function. Nature, 1994; 371:164-67.
- Jaffe MJ, Leopold AC, Staples RC. Thigmo Responses in Plants and Fungi. American Journal of Botany, 2002; 89: 375-382.
- Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology. 6th edition. Churchill Livingstone; 2005, 203 -241.
- Jordan N, Williams N, Gregory JW, et al. The W546X mutation of the thyrotropin receptor gene: potential major contributor to thyroid dysfunction in a caucasian population. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(3):1002-5.
- Juppner H, Schipani E, Bastepe M, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type Ib is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:11798-803.
- Katembe WJ, Swatzell LJ, Markaroff CA, Kiss JZ. Immunolocalization of Integrin-Like Proteins in Arabidopsis and Char. Physiologia Plantarum, 1997; 99: 7-14.
- Kim I, Kim ER, Nam HJ, et al. Activating mutation of G α in McCuneAlbright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. Horm Res. 1999; 52:235-40.
- Kottom TJ, Kennedy CC, Limper AH. Pneumocystis PCINT1, a molecule with integrin-like features that mediates organism adhesion to fibronectin. Molecular Microbiology, 2008; 67: 747-761.
- Lo SH. Focal adhesions: what 's new inside. Developmental Biology, 2006; 294: 280-291.
- Lyons J, Landis CA, Harsh G, et al. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. Science, 1990; 249:655-59.
- Mahabeleshwar GH, Feng W, Phillips DR, Boyzova TV. Integrin signaling is critical for pathological angiogenesis. Journal of Experimental Medicine, 2006; 203: 495-507.
- Muradov KG, Artemyev NO. Loss of the effector function in a transducin- α mutant associated with Nougaret night blindness. J Biol Chem. 2000; 275:6969-74.
- Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. Cell, 1995; 80:249-57.

- Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. *Cellular Signalling*, 2004; 16: 1201-1210.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, 2000; 289: 739-45.
- Peter H. Sugden and Angela Clerk Regulation of the ERK Subgroup of MAP Kinase Cascades through G Protein Coupled Receptors. *Cellular Signalling*, 1997; 9: 337- 351.
- Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3:639-50.
- Reyes CD, Petrie TA, Burns KL, Schwartz Z, Garcia AJ. Biomolecular surface coating to enhance orthopaedic tissue healing and integration. *Biomaterials*, 2007; 28: 228-238.
- Schwartz MA, Shattil AJ. Signaling networks linking integrins and rho family GTPases. *Trends in Biochemical Sciences*, 2000; 25: 388-391.
- Scibelli A, Roperto S, Manna L, Pavone LM, Tafuri S, Morte RD, Staiano N. Engagement of integrins as a route of invasion by bacterial pathogens. *Veterinary Journal*, 2007; 173: 482-491.
- Seifert R, Wenzel-Seifert K. Constitutive activity of G-protein coupled receptors: cause of disease and common property of wild-type receptors. *Naunyn. Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2002; 366:381-416.
- Shenker A, Weinstein LS, Sweet DE, et al. An activating Gs α mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:750-55.
- Sloan E K, Pouliot N, Stanley KL, Chia J, Mosley JM, Hards DK, Anderson RL. Tumor-specific expression of α V β 3 integrin promotes spontaneous metastasis of breast cancer to bone. *Breast Cancer Research*, 2006; 8: R20.
- Spiegel AM. G Proteins, Receptors, and Disease. Totawa, NJ: Humana; 1998.
- Spiegel AM, Weinstein LS. Pseudohypoparathyroidism. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed. CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle. New York: McGraw-Hill; 2001, pp. 4205-21.
- Stevens MM, George JH. Exploring and engineering the cell surface interface. *Science*, 2005; 310: 1135-1138.
- Stewart PL, Nemerow GR. Cell Integrins: Commonly Used Receptors for Viral Pathogens. *Trends in Microbiology*. 2007; 15: 500-507.
- Tadokoro S, Shattil SJ, Eto K, Tai V, Liddington RC, de Pereda JM, Ginsberg MH, Calderwood DA. Talin Binding to Integrin β Tails: A Final Common Step in Integrin Activation. *Science*, 2003; 302: 103-106.
- Vassilatis DK, Hohmann JG, Zeng H, et al. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(8):4903-8.
- Weinstein LS, Yu S, Warner DR, et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein α -subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001; 22:675-705.
- Williamson EA, Johnson SJ, Foster S, et al. G protein gene mutations in patients with multiple endocrinopathies. *J Clin Endocrinol*. 1995; 80:1702-5.
- Zhao Y, Bachelier R, Treilleux I, Pujuquet P, Peyuchaud O, Baron R, Clément P, Clézardin P. Tumor α V β 3 Integrin is a Therapeutic Target for Breast Cancer Metastases. *Cancer Research*, 2007; 67: 821-830.

Bab 8

Siklus Sel dan Pembelahan Sel



Pertumbuhan dan perkembangan setiap organisme tergantung pada pertumbuhan dan multiplikasi sel. Pada organisme uniseluler pembelahan sel adalah alat reproduksi dan dengan proses ini dua atau lebih individu baru muncul dari sel induk. Di sisi lain organisme multiseluler berkembang dari **sel tunggal primordial** yaitu zigot yang merupakan perbanyak sel dan keturunannya yang menentukan perkembangan dan pertumbuhan individu.

Ukuran sebagian besar organisme ditentukan oleh jumlah komponen sel bukan volume sel-sel. Setiap kelompok sel menunjukkan volume yang sama yang mungkin berbeda dari tipe yang berbeda. Pada banyak kasus, sel tumbuh terbatas sebelum pembelahan terjadi. Proses ini dilaporkan terjadi pada dua sel anak sehingga total volume akhirnya menjadi empat kali lipat dari sel asli.

Pembelahan sel adalah fenomena yang kompleks dimana bahan selular dibagi rata antara dua sel anakan. Proses ini merupakan tahap akhir dan secara mikroskopis terlihat dari perubahan mendasar yang terjadi pada tingkat molekuler dan biokimia. Sebelum sel membelah secara mitosis komponen fundamentalnya telah diperbanyak dan mengalami pembelahan terutama yang terlibat dalam pewarisan turunturun. Dalam hal ini pembelahan sel atau mitosis dapat dianggap sebagai pemisahan akhir unit makromolekul yang sudah digandakan.

Demikian pula pada organisme multiseluler, terjadi hal yang sama. Pada tubuh organisme multiseluler disamping dibutuhkan untuk menggantikan sel yang rusak menjelang kematiannya atau mati karena telah terprogram, dibutuhkan juga pembelahan dalam jumlah yang banyak dalam rangka persiapan untuk dapat menghasilkan organisme baru. Orang dewasa membentuk jutaan sel baru setiap detik hanya untuk

mempertahankan status quo. Jika semua pembelahan sel dihentikan misalnya dengan pemberian radiasi intensif mengakibatkan individu mati dalam beberapa hari sehingga tidak dapat meneruskan spesiesnya.

Berdasarkan mekanismenya dikenal 3 macam cara pembelahan sel yaitu **amitosis**, **mitosis** dan **meiosis**. **Amitosis** disebut juga sebagai pembelahan langsung oleh karena dalam mekanismenya inti membelah tanpa melibatkan pembentukan kromosom. Pembelahan sel diawali dengan memanjangnya sel dan inti yang diikuti oleh pengecilan bagian tengah sampai putus. Hal ini mengakibatkan terpisahnya sitoplasma dan inti menjadi dua bagian membentuk 2 sel baru (**sitokinesis**). Kadang-kadang pembelahan inti tidak diikuti oleh pemisahan sitoplasma. Amitosis banyak ditemukan pada sel prokariotik. Amitosis tidak menjamin bahwa unsur genetik dalam sel terbagi sama rata dalam anak selnya. Sedangkan mitosis dan meiosis sebelum dihasilkan 2 sel anak untuk kepentingan pembelahannya dibutuhkan persiapan yang cukup rumit yang khususnya melibatkan pembentukan lengan kromosom. Mitosis terjadi pada sel tubuh sedangkan meiosis merupakan pembelahan sel yang terjadi pada kelenjar gonad. Hasil pembelahan sel pada kelenjar gonad berbentuk spermatozoa atau sel ovum.

Walaupun secara rinci siklus pembelahan mitosis pada setiap jenis sel sedikit berbeda juga terdapat syarat tertentu yang berlaku. Untuk membentuk sepasang sel anak yang identik secara genetik, yang pertama dan utama harus digandakan dulu DNA dalam sel, kemudian hasil penggandaan dipisahkan dalam masing-masing sel anak. Siklus pembelahan sel paling sedikit mencakup seperangkat proses (penggandaan dan pemisahan) yang diselesaikan untuk menyelesaikan tugas pembelahan. Sebagian besar jenis sel juga melipatkan dua kali massanya dan menggandakan semua organel dalam

sitoplasmanya pada setiap siklus sel. Seperangkat proses pada sitoplasma dan inti dikoordinasikan satu sama lain selama siklus sel. Masalah utama yang dihadapi adalah bagaimana menjelaskan koordinasi kedua proses tersebut dapat berhasil dilakukan.

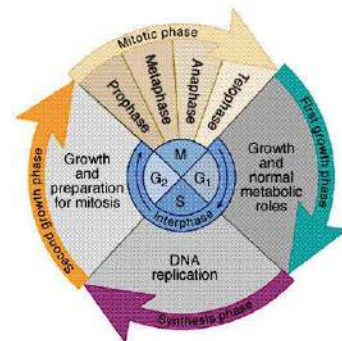
8.1 Siklus Sel

Waktu yang diperlukan untuk satu putaran siklus sel berbeda dari satu jenis sel ke jenis sel lain. Sebagai contoh sel embrio lalat mempunyai waktu siklus pembelahan sel terpendek yaitu 8 menit. Di pihak lain sel hati mamalia mempunyai waktu siklus pembelahan sampai mencapai lebih dari satu tahun. Ternyata tidak semua sel dapat membelah misalnya sel saraf dan sel otot, kedua jenis sel ini tidak mengalami regenerasi atau regenerasinya sangatlah lambat. Pemotongan di saraf punggung merusak bukan karena banyaknya luka tetapi karena sel yang rusak sangat rendah kemampuannya untuk memperbaiki diri. Bila tingkat kerusakan yang sama terjadi pada kulit segera tumbuh bahkan tanpa bekas. Sel darah merah mamalia bahkan tidak memiliki nukleus sehingga tidak dapat membelah.

Sampai dengan pertengahan abad ke-19 proses pembelahan sel merupakan topik yang sangat menarik untuk diteliti. Pada tahun 1882 seorang ahli biologi bangsa Jerman **Walther Flemming** melaporkan bahwa tampak adanya benang kusut pada nukleus sel hewan ketika membelah yang ternyata kemudian diketahui sebagai kromosom. Sebagaimana telah diketahui bahwa kromosom adalah organel yang membawa informasi dalam pewarisan sifat. Peran kromosom dalam pewarisan sifat baru jelas pada tahun 1902 yaitu setelah adanya penjelasan **Walter Sutton** ahli Biologi bangsa Amerika. Pada zaman Flemming hanya disebut sebagai benang dan Flemming

menyebut peristiwa tersebut dengan nama **mitosis** yang berasal dari bahasa Yunani yang artinya benang.

Siklus pembelahan sel secara tradisional dibagi dalam beberapa fase antara lain mitosis yang mencakup proses pembelahan inti yang diikuti oleh pembelahan sel itu sendiri. Pada fase mitosis terlihat perubahan penampilan inti dan perubahan butir kromatin menjadi lengan kromosom. Selama perubahan penampilan mitosis dibedakan menjadi beberapa fase yaitu profase, prometafase, metafase, anafase dan telofase. Pada akhir telofase terjadi pembelahan sel disebut **sitokinesis**. Fase mitosis (M) membutuhkan waktu hanya sekitar 1 jam sehingga merupakan bagian kecil dari seluruh siklus pembelahan. Fase yang jauh lebih lama merupakan periode di antara fase mitosis sampai mitosis berikutnya disebut **interfase**.



Gambar 8-1 Siklus sel merupakan proses pada sel yang mengarah pada pembelahan sel (sumber:

<http://wanenoor.blogspot.com/2011/11/proses-siklus-sel-pada-mamalia.html#.XbZ3WegzY2w>)

Periode Interfase

Sebagian besar komponen sel selalu dibuat secara terus-menerus selama periode interfase yang berada di antara dua pembelahan sel. Pada periode interfase berlangsung pertumbuhan sel. Sangatlah sulit membedakan tahap kejadian pertumbuhan sel selama interfase. Pada periode interfase terjadi juga sintesis DNA. Tetapi tahap sintesis DNA yang berlangsung dalam inti sel hanya dalam kurun waktu terbatas. Tahap sintesis DNA

dinamakan fase S (S = sintesis) berlangsung sekitar 7-8 jam dalam siklus sel. Sisa waktu dalam periode interfase dan awal fase S memerlukan waktu sekitar 25 jam, dan fase G₂ yang berada di antara akhir fase S dan akhir periode interfase berlangsung selama 2-5 jam.

Pada tahun berikutnya ilmuwan tertarik pada mitosis. Bila tidak terlihat adanya mitosis maka sel dikatakan sedang dalam stadium istirahat. Kemudian untuk menyebutkan pola aktivitas sel mitosis tanpa mitosis digunakan istilah **daur sel** (siklus sel) yang meliputi 4 stadium yaitu:

- **Stadium G₁**, G singkatan dari *gap* sekalipun kadang-kadang disebut *growth* atau tumbuh. Pada stadium ini sel tumbuh dengan cepat, mensintesis sejumlah besar enzim dan protein struktural.
- **Stadium S**, S singkatan dari sintesis. Pada stadium ini sel mensintesis duplikat DNA dan protein kromosom, jadi memastikan adanya persediaan bahan-bahan kromosom yang cukup untuk pembelahan sel.
- **Stadium G₂**, pada stadium ini menyiapkan diri untuk membelah dengan mensintesis protein khusus yang bertanggungjawab terhadap pembagian kromosom bila sel membelah.
- **Stadium M**, M singkatan dari mitosis. Pada stadium ini inti sel atau nukleus terbagi menjadi dua (kariokinesis) dan masing-masing memiliki jumlah kromosom yang sama dengan jumlah kromosom pada nukleus sel semula. Pembelahan nukleus masih dalam stadium M biasanya diikuti oleh terbaginya sitoplasma proses ini disebut **sitokinesis** sehingga masing-masing bagian mengisolasi nukleus dan terbentuklah sel baru dengan volume sitoplasma dan organel yang cukup. Jadi pembelahan sel memerlukan kariokinesis dan sitokinesis.

Pada organisme uniseluler seperti bakteri dan Protozoa terdapat kecenderungan bahwa setiap sel tumbuh dan membelah secepat mungkin. Kecepatan tumbuh dan membelah hanya bergantung pada keberadaan bahan makanan disekitarnya yang dapat dimanfaatkan oleh sel. Sebaliknya pada organisme multiseluler kecepatan pertumbuhan dan pembelahan bergantung pada faktor lain yang belum diketahui. Yang perlu diperhatikan pada proses pertumbuhan dan pembelahan sel adalah untuk kehidupan organismenya bukan untuk kepentingan sel sebagai individu. Dengan demikian sekitar 10¹³ sel yang terdapat dalam tubuh manusia membelah dalam kecepatan yang berbeda.

Beberapa sel seperti sel saraf, sel otot kerangka tidak akan membelah lagi apabila telah dewasa sebaliknya sel epitel seperti pada permukaan saluran pencernaan, saluran pernafasan dan kulit, dan sel sumsum tulang membelah secara terus menerus sepanjang umur organisme. Sel dari kelompok ini menempuh siklus pertumbuhan dan pembelahannya selama kira-kira 8 jam.

Kurun waktu satu siklus dinamakan **waktu generasi**. Untuk berbagai sel yang ada dalam tubuh waktu generasi berkisar antara 8 jam - 100 hari. Perbedaan waktu generasi terletak pada perbedaan waktu untuk stadium G₁. Semua sel yang aktif membelah pasti ada dalam salah satu dari keempat stadium tersebut. Sel yang mengalami spesialisasi sehingga tidak membelah pada umumnya ada dalam stadium G₁. Stadium G₁ untuk sel yang bersiklus lambat berkisar antara beberapa hari sampai beberapa tahun. Sebaliknya waktu yang diperlukan untuk awal stadium S sampai berakhirnya mitosis dapat dikatakan tetap tanpa tergantung pada kecepatan pembelahannya.

Dari penelitian pada sel yang dibiakkan secara *in vitro* dapat disimpulkan bahwa apabila sel telah melampaui stadium G₁ maka

sel harus menyelesaikan siklusnya sampai tuntas yaitu sampai terjadi pembelahan. Pada akhir stadium G_1 terdapat **titik restriksi** (titik R) yang merupakan batas untuk menentukan apakah sel membelah atau tidak. Hal ini menunjukkan bahwa intervensi ataupun manipulasi terhadap kecepatan pembelahan sel hanya dapat efektif apabila dilakukan pada stadium G_1 .

Kegiatan Dalam Setiap Fase

Kegiatan sel selama interfase berkaitan dengan penampilan inti sebagai satu integritas. Kegiatan biosintesis pada stadium G_1 terjadi meningkat, hal ini sangat berlawanan apabila dibandingkan dengan kegiatan biosintesis selama pembelahan sel yang sangat dihambat. Selama stadium G_1 sel memantau keadaan lingkungannya dan ukurannya sendiri. Kegiatan ini penting untuk mengambil keputusan apakah sel sudah matang untuk menggandakan diri atau tidak. Jika telah ada komitmen untuk menggandakan, segera diambil keputusan untuk menggandakan molekul DNA (fase S) dan diteruskan sampai menuntaskan pembelahan sel.

Oleh karena sel membutuhkan waktu untuk tumbuh sebelum membelah maka standar waktu siklus sel umumnya sangat lama misalnya diperlukan waktu 12 jam atau lebih bagi sel mamalia yang berkembang cepat. Walaupun kecepatan pembelahan sel sangat bervariasi pada berbagai macam sel, namun dapat disimpulkan bahwa perbedaan waktu disebabkan oleh proses selama stadium G_1 . Menilai kecepatan pembelahan sel maka perlu diperhitungkan apakah sel berhenti membelah atau tidak. Jika sel tidak berkomitmen untuk membelah diri maka sel masuk dalam kondisi istirahat atau dinamakan stadium G_0 . Waktu yang dibutuhkan pada stadium G_0 dapat berminggu-minggu bahkan bertahun-tahun sebelum kembali pada kegiatan membelah diri.

Sebenarnya pada stadium S bukan saja terjadi proses sintesis DNA melainkan terjadi proses lain yang termasuk sebagai persiapan pembelahan sel. Pada persiapan pembelahan semua komponen sel harus diperbanyak melalui biosintesis termasuk sintesis protein. Maka dapat dikatakan bahwa sepanjang interfase selalu terjadi sintesis protein. Stadium S dimulai apabila telah diawali sintesis DNA dan berakhir apabila jumlah DNA dalam inti telah meningkat dua kali dari semula. Pada saat ini kromosom walaupun tidak nampak terdiri atas dua kromatid.

Dimungkinkan bahwa perbanyakannya DNA dimulai dari area tertentu DNA yang kemudian berlanjut sebagai suatu proses kaskade. Apapun penyebabnya, sintesis DNA dalam inti berdasarkan fenomena semua atau tidak karena sekali telah dimulai sintesis DNA, proses sintesis tidak dapat dihentikan lagi. **Sintesis DNA** dimulai dengan terpisahnya dua untai heliks DNA yang kemudian diikuti oleh pembentukan untai nukleosida **mengikuti pola ikatan A-T atau C-G**. Agar sintesis DNA dapat selesai dalam waktu singkat, pada sejumlah tempat (kira-kira 50 tempat) yang memulai pemisahan untai DNA kemudian dilanjutkan dengan sintesis DNA.

Stadium G_2 dimulai setelah jumlah DNA meningkat dua kali dan berakhir pada awal mitosis. Fungsi stadium G_2 adalah untuk mempersiapkan mitosis. Berdasarkan hasil penelitian pada akhir stadium G_2 terjadi aktivasi enzim kinase yang diperlukan untuk katalisator fosforilasi. Hal ini diduga berkaitan dengan melarutnya membran inti pada awal mitosis. Fosforilasi protein histon H_1 diperlukan untuk merakit kromosom. Sebelum masuk tahap mitosis substansi genetik secara bertahap harus dirakit.

Stadium G_1 dan G_2 memberikan tambahan waktu untuk pertumbuhan dalam siklus. Jika interfase hanya menyediakan waktu untuk

sintesis DNA sel yang membelah tidak mempunyai cukup waktu untuk menggandakan massa sel. Penggandaan massa sel diperlukan agar anak sel yang terbentuk memiliki aturan yang memadai.

Waktu yang terpendek yang diperlukan sel eukariotik untuk membelah bahkan lebih pendek dari waktu yang diperlukan bakteri untuk memperbanyak diri terdapat pada siklus sel awal kehidupan embrio segera setelah terjadinya pertumbuhan sel telur hewan tertentu. Kejadian siklus sel pada embrio tidak melibatkan pertumbuhan sehingga stadium G_1 dan G_2 dikatakan dilampai. Waktu perbanyak sel dari satu pembelahan ke pembelahan berikutnya memerlukan 8 sampai 60 menit dengan mengurangi separuh waktu stadium S dan separuh waktu untuk stadium mitosis.

8.2 Pembelahan Sel

Pada bab sebelumnya dikatakan bahwa sel adalah unit dasar dari struktur dan fungsi pada makhluk hidup. Teori sel juga menyatakan bahwa semua sel berasal dari sel-sel yang telah ada sebelumnya. Pernyataan pertama berarti bahwa masing-masing sel mengandung mesin dasar yang dibutuhkan untuk berlangsungnya proses-proses kehidupan yang penting. Pernyataan kedua menyatakan bahwa mesin ini bagaimanapun caranya dilewatkan dari sel yang ada sebelumnya ke sel yang baru. Hasil sel yang baru, sel-sel yang sehat melanjutkan kehidupan.

Pembelahan sel adalah urutan lengkap proses yang terjadi di dalam sel sehingga sel memproduksi dirinya sendiri. Pada organisme uniseluler reproduksi sel membentuk keturunan yang serupa dengan sel induknya. Pada organisme multiseluler reproduksi sel menyediakan bahan untuk pertumbuhan,

perkembangan dan perbaikan. Dalam reproduksi sel bahan gen (DNA) di dalam sel terbagi secara merata.

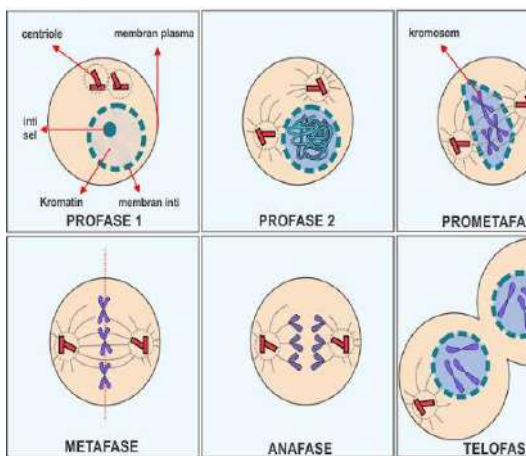
Pada organisme prokariotik seperti bakteri reproduksi sel terjadi secara **fusi binari (pembelahan biner)** dengan urutan pertama dibentuk dua duplikat dari DNA sirkuler kemudian DNA menempel pada membran plasma. Pertumbuhan membran plasma memisahkan dua kromosom duplikat. Tahap berikutnya sel mencapai volume dua kali sel semula, membran meleku di antara kromosom dan dinding sel terbentuk sehingga dihasilkan dua sel anakan.

Pada organisme eukariotik reproduksi sel melibatkan dua proses yaitu **pembelahan inti (kariokinesis)** dan **pembelahan sitoplasma (sitokinesis)**. Kariokinesis mendahului sitokinesis. Bahan dalam inti lebih dulu mengalami penggandaan (duplikasi) kemudian membelah dua dan masing-masing belahan menyusun inti sel anak. Setelah inti terbagi dua disusul oleh sitoplasma bersama membran sel sehingga terbentuk dua sel anak yang sempurna. Bahan sitoplasma seperti organel mengalami duplikasi dan pembelahan lebih dulu sebelum terjadinya sitokinesis.

Bahan inti terutama sekali mengandung bahan genetis (hereditas). Melalui proses pembelahan bahan genetis pun membelah dua dan masing-masing belahan membentuk inti sel anak. Dengan demikian sel anak selalu memiliki bahan genetis seperti sel induk. Berarti melalui pembelahan sel terjadi pewarisan sifat keturunan kepada sel anak.

Menurut sifat dan letak terjadinya pembelahan dibagi atas dua macam yaitu mitosis dan meiosis. Mitosis dari kata *mitos* yang artinya benang yaitu terbentuknya benang kromosom dalam inti. Pembelahan ini terjadi pada seluruh jenis jaringan tubuh baik jaringan somatis (vegetatif) maupun jaringan germinatif (generatif). Kariotipe $2n$ (diploid) pada sel induk akan tetap $2n$ pada sel anak.

Meiosis dari kata *meion* yang artinya lebih kecil disebut juga **pembelahan reduksi**. Terjadi hanya pada jaringan germinatif yaitu sel induk benih. Meiosis didahului oleh mitosis untuk melipatgandakan (**proliferasi**) jumlah sel induk benih lebih dulu. Kariotipe sel induk $2n$, pada sel anak disebut **gamet** direduksi menjadi $1n$ (haploid) berarti kromosom sel induk direduksi menjadi setengah pada sel anak. Kedua macam pembelahan memiliki fase-fase pembelahan sebagai berikut profase, metafase, anafase dan telofase.



Gambar 8-2 Pembelahan sel: profase, metaphase, anaphase dan telofase (sumber: <https://www.siswapedia.com/tahapan-pembelahan-sel-secara-mitosis/>)

8.3 Kariokinesis dan Sitokinesis

Ketika sel membelah maka setiap sel anakan yang baru harus mendapat kemampuan yang sama untuk menjalani proses kehidupan artinya semua harus mendapat informasi genetik yang sama. Hal ini berarti kromosom sebagai pembawa informasi genetik harus digandakan sehingga dapat dibagi sama banyak. Oleh karena itu sebelum terjadi pembelahan sel bahan-bahan yang ada di dalam inti sel harus dilipatgandakan menjadi dua (**duplikasi**) lebih dahulu kemudian dibagi menjadi dua. Peristiwa pembagian bahan yang

ada dalam inti sel disebut **kariokinesis** atau **pembelahan inti sel**.

Di dalam inti sel badan atau somatik tersimpan kromosom yang ada dalam keadaan berpasangan, jumlah atau keadaan kromosom yang berpasangan disebut **diploid**. Bila tidak berpasangan sepertipada sel gamet disebut **haploid**. Kromosom ini akan dibagi dan selanjutnya disebar ke sel anakan disebut **kariokinesis**.

Kariokinesis diawali dengan meleburnya selaput inti sehingga kromosom tersebar di sitoplasma. Hal terpenting dalam kariokinesis adalah mereplikasi kromosom. Setiap kromosom melakukan replikasi sehingga masing-masing kromosom menjadi dua kromosom anakan baru disebut **kromatid**. Pada awalnya dua kromatid saling melekat pada **sentromer**. Selanjutnyamasing-masing kromatid ditarik oleh **benang sitoplasmik** ke arah **kutub pembelahan** sehingga masing-masing menjadi kromosom baru.

Setelah kromosom terbagi menjadi dua karena ditarik benang sitoplasmik selanjutnya membagi sitoplasma menjadi dua disebut tahap sitokinesis. Pada hewan dan manusia biasanya pembagian ini dilaksanakan dengan menyempitnya bagian sel di antara dua kelompok kromosom. Kariokinesis dan sitokinesis berlangsung melalui beberapa tahap masing-masing tahap ada yang terjadi sekali ada pula yang terjadi dua kali tergantung pada jenis pembelahannya mitosis atautkah meiosis. Setelah terbentuk dua sel masing-masing sel baru menjalani pertumbuhan, melakukan fungsinya dan pada saatnya menyiapkan diri untuk membelah lagi demikian seterusnya sehingga merupakan suatu daur yang disebut **daur sel** atau **siklus sel**.

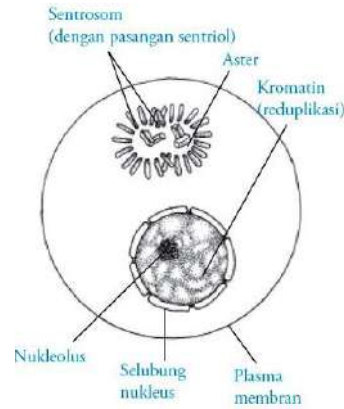
8.4 Mitosis

Pada proses pembelahan, setiap sel ditandai oleh dua komponen fundamental yang merupakan gambaran mitosis yaitu bentuk kromatik dan akromatik. Bentuk kromatik dibentuk oleh kromosom, nukleolus juga dapat dianggap sebagai komponen bentuk ini karena mengambil bagian dalam siklus mitosis. Bentuk akromatik dibentuk oleh pusat sel atau kutub dan benang spindel. Pembelahan utama siklus ini adalah profase, prometafase, metafase, anafase dan telofase.

Interfase

Mitosis ternyata meliputi beberapa tahapan peristiwa. Selama interfase di sitoplasma terjadi akumulasi **protein siklin**. Siklin bergabung dengan protein lain yang dihasilkan oleh **gen cdc2** untuk membentuk molekul disebut **pre-MPF** (*Maturation Promoting Factor*). Pre-MPF kemudian dimodifikasi oleh beberapa enzim menjadi MPF, bahan ini memicu mitosis dan mengaktifkan bahan yang dapat merusak siklin. Kerusakan siklin diperlukan untuk menghindari pembelahan yang terus menerus. Proses ini agaknya tetap dipertahankan selama evolusi sebab MPF ditemukan pada eukariota mulai dari ragi, bintang laut sampai mamalia.

Stadium ini adalah periode pertumbuhan. Pada akhir interfase kromosom tereplikasi dalam persiapan untuk mitosis. Pada keadaan ini kromosom dalam bentuk kromatin tersebar di dalam inti sel (nukleus) seperti bentuk spageti di atas piring. Anak inti sel (nukleolus) terlihat sebagai bentuk spot gelap di dalam inti sel. Keseluruhan inti sel ditutupi oleh selubung inti sel. Sepasang sentriol dapat ditemukan di luar selubung inti. Selama interfase sentriol anak mulai terbentuk yang selanjutnya pada masing-masing sentriol yang telah ada. Pada keadaan ini sel mulai memasuki fase profase.

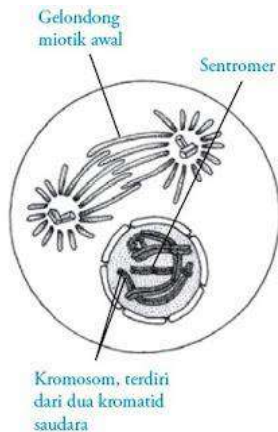


Gambar 8-3 Pada fase G₂, interfase akhir, inti sel sudah terbentuk dengan jelas dan terbungkus oleh membran inti sel (sumber: <https://www.nafiu.com/2012/11/fase-interfase-istirahat-pembelahan-mitosis.html>)

Profase

Pada umumnya tahap ini berlangsung selama 2½ jam sehingga merupakan waktu yang terpanjang di antara waktu yang digunakan untuk menyelesaikan tahap lain dalam mitosis. Setiap sel dalam tubuh yang dapat membelah diri memiliki sentriol yang digolongkan dalam organel sel. Biasanya organel ini terdapat di tengah dekat salah satu kutub inti. Dengan mikroskop cahaya walaupun dengan teknik pewarnaan khusus sentriol hanya nampak sebagai dua buah titik kecil dalam daerah sitoplasma yang jernih. Tetapi dengan pengamatan mikroskop elektron dua buah titik tersebut merupakan dua buah bangunan silindris yang sumbu panjangnya terletak saling tegak lurus. Diameter bangunan sebesar 0,2 μ dan dindingnya tersusun oleh 9 berkas mikrotubul yang memanjang. Masing-masing mikrotubul berdiameter sebesar 24 nm. Tiap berkas mikrotubul terdiri atas 3 buah mikrotubul yang tersusun rapat sehingga seluruh dinding bangunan memiliki 27 mikrotubul yang tertanam dalam matriks granuler yang padat. Karena dengan mikroskop cahaya tampak sebagai dua buah titik maka disebut **diplosom**, sedang bagian sitoplasma disekitarnya disebut **sentrosom**.

Kromosom tidak dapat dilihat dengan mikroskop cahaya karena bentuknya seperti benang tipis yang sangat panjang. Tetapi pada waktu membelah kromosom dapat terlihat karena bergulung sehingga menjadi pendek seperti sosis disebut **kondensasi**. Pada saat ini sel terdapat dalam stadium **profase**, *pro* dalam bahasa Yunani berarti sebelum jadi maksudnya sebelum stadium mitosis. Karena bahan kromosom telah diduplikasi pada stadium S maka sekarang kromosom tersusun dari dua benang atau pita. Masing-masing pita disebut **kromatid** atau **anakan kromosom** dan kedua kromatid dilekatkan satu sama



Gambar 8-4 Pada permulaan profase, di dalam inti sel mulai terbentuk kromosom, yaitu benang rapat dan padat yang terbentuk karena menggulungnya kromatin (sumber: <https://www.nafiuun.com/2012/11/profase-pembelahan-mitosis.html>)

Pada profase aparatus spindel (benang sitoplasmatis) dan aster juga mulai terbentuk. Kedua jenis struktur ini tersusun dari mikrotubulus dan disorganisasi oleh **sentriol** yang membagi diri sebelum mitosis mulai. Pada profase kedua sentriol bergerak ke arah yang berlawanan. **Mikrotubulus** dari **aster** memencar dari sentriol dan menempel pada membran plasma. Aparatus gelendong terletak di antara kedua sentriol, beberapa aparatus gelendong menempel pada sentromer dari kromosom. Ketika kromosom mulai memendek dan aparatus gelendong mulai

dibangun, membran inti melebur, demikian juga dengan membran anak inti (nukleolus). Aparatus Golgi lebur menyebar sebagai gelembung kecil-kecil, sintesis RNA dan pinositosis berhenti, sintesis protein sangat menurun, mikrotubulus, mikrofilamen dan sitoskeleton terurai dan mengalami pengaturan kembali dan terjadilah destabilisasi organisasi sitoplasma.

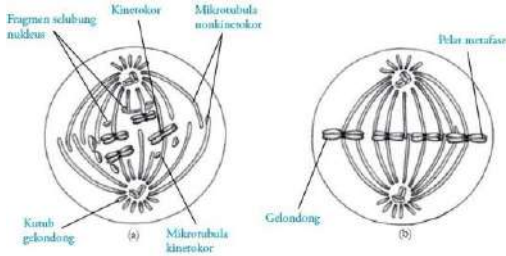
Bersamaan dengan hilangnya anak inti, muncullah benang sebagai awal tampaknya kromosom karena makin padatnya gelungan kromatid. Kromatid dibentuk pada stadium S. Pada akhir profase pada saat sentriol telah sampai pada masing-masing kutub sel, kromosom makin nyata dan makin tebal. Kemudian kromosom bergerak ke bagian tengah, peristiwa ini mengakhiri profase.

Metafase

Kadang-kadang dibedakan adanya tahap **prometafase** yaitu tahap antara profase dan metafase. Tahap prometafase berlangsung sangat cepat yaitu saat hilangnya selubung inti dan tersebarnya kromosom di seluruh bagian sel.

Metafase berasal dari bahasa Yunani yang artinya antara. Metafase dimulai setelah profase berakhir. Dengan hilangnya selubung inti maka sitoplasma beserta kandungannya tercampur dengan bahan ini. Molekul tubulin disusun oleh kinotokor yang terdapat pada sentromer (bagian kromosom) menjadi serabut kromosom. Serabut kromosom makin memanjang sehingga mencapai sentriol di kutub. Kromosom melalui sentromer dihubungkan oleh serabut kromosom (mikrotubulus) dengan sentriol di kutub sel. Sentromer tiap kromosom tersusun pada bidang ekuator sedang lengan kromosom menunjuk ke arah kutub sel. Dengan demikian pada tahap ini jelas dapat dibedakan dua macam serabut yaitu serabut kromosom dan

serabut berlanjut dimana keduanya termasuk perangkat mitosis.



Gambar 8-5 Metafase, semua kromosom telah berhenti memendek dan membelah menjadi dua dan menyusun diri di bidang ekuator (sumber: <https://ilmudasar.id/pengertian-proses-dan-mekanisme-metafase/>)

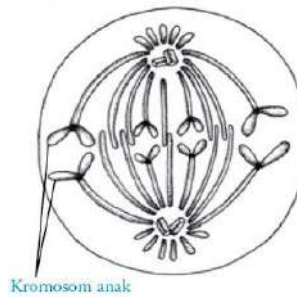
Anafase

Anafase berasal dari bahasa Yunani yang artinya lagi. Anafase merupakan stadium terpendek dan mungkin paling dramatis sebab selama anafase semua sentromer terpotong atau terbagi sehingga memisahkan kromatid yang semula berpasangan. Sekarang masing-masing kromatid disebut **kromosom**. Karena posisi kromosom pada waktu metafase di tengah sel dan ketika sentromer terbagi masing-masing kromatid bergerak ke arah yang berlawanan maka kedua sel hasil pembelahan dipastikan mendapat bahan kromosom yang sama lengkapnya. Mekanisme yang tepat tentang cara berfungsinya spindle sehingga dapat menarik kromatid masih belum jelas benar tetapi tampaknya melibatkan dua aktivitas.

Aktivitas pertama adalah spindle mikrotubulus menempel pada sentromer memendek sebagai akibat terurainya spindle di bagian ujung sedikit demi sedikit. Peristiwa ini menyebabkan kromatid yang berpasangan (yang berasal dari satu kromosom) tertarik ke arah kutub sel yang berlawanan. Aktivitas kedua adalah mikrotubulus lainnya tidak menempel pada sentromer tetapi hanya melintasi saja, mikrotubulus yang saling berselingan ini menekan kedua ujung spindle

untuk saling menjauh. Anafase berakhir ketika gerakan kromosom telah mencapai kutub sel.

Peristiwa pergerakan kromatid ke kutub sel pada mulanya diduga disebabkan oleh adanya tarikan dari serabut kromosom yang memendek. Sesungguhnya pergerakan kromatid juga dibantu dengan pemanjangan serabut berlanjut yang membentuk serabut antara. Peristiwa pemanjangan dan pemendekan tidak lain disebabkan oleh adanya proses polimerisasi dan depolimerisasi molekul tubulin.



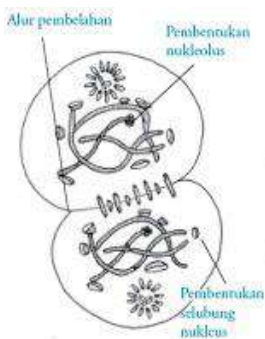
Gambar 8-6 Anafase, dua kromatid mulai bergerak ke arah masing-masing kutub (sumber: <https://www.nafiun.com/2012/11/anafase-pembelahan-mitosis.html>)

Telofase

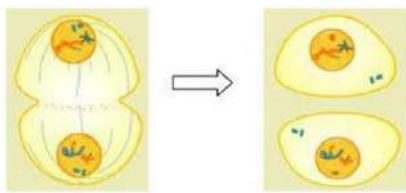
Telofase berasal dari bahasa Yunani yang artinya akhir atau selesai. Stadium ini menandai berakhirnya mitosis. Dalam beberapa hal stadium ini berlawanan dengan profase. Gulungan kromosom mulai terurai dan secara perlahan-lahan tidak tampak. Membran nukleolus dan membran nukleus mulai terbentuk dan benang (spindel) mikrotubulus mulai tidak tampak sebab subunit tubulin terputus satu demi satu. Sitokinesis dimulai pada saat telofase tetapi kadang-kadang pada akhir anafase sitokinesis juga sudah mulai. Sitokinesis berlangsung dengan terbentuknya **cekung pembelahan** (*cleavage furrow*). Adanya cekung pembelahan (hanya pada sel hewan) menyebabkan sel tampak terikat oleh tali atau karet yang tak tampak. Sebenarnya cekung ini terjadi karena aktivitas mikrofilamen yang

berkontraksi di bawah membran plasma. Kontraksi ini berlanjut sampai sel terbagi dua dan masing-masing mengandung nukleus yang dihasilkan melalui proses mitosis.

Pada umumnya peristiwa yang terjadi pada tahap telofase hampir merupakan peristiwa yang mirip pada tahap profase kecuali dengan urutan yang berlawanan sehingga tahap ini berakhir dengan mulai tampaknya selubung inti dan hilangnya kromosom yang disusul dengan munculnya cekung atau alur pembelahan.



Gambar 8-7 Telofase merupakan tahap akhir dari kariokinesis (sumber: <https://www.nafiu.com/2012/11/telofase-pembelahan-mitosis.html>)



Gambar 8-8 Sitokinesis, sel membelah menjadi dua sel anakan dengan membawa informasi yang sama persis dengan sel induknya (sumber: <https://slideplayer.info/slide/12232809/>)

Sekarang jelaslah bahwa mitosis adalah proses pembelahan sel yang mengandung satu set kromosom dengan kromatid berpasangan ditransformasikan ke dalam dua sel yang masing-masing mengandung satu set kromosom. Dua sel hasil pembelahan tidak perlu memiliki jumlah organel yang sama.

Selama sel masih memiliki nukleus yang mengandung kromosom lengkap maka sel dapat diperintah untuk melipat gandakan organel sampai mencapai jumlah yang cukup dan ini terjadi pada stadium G₁. Mitochondria bertambah dengan melipat gandakan mitochondria yang telah ada. Jadi setiap sel mendapat mitochondria walaupun tidak perlu dengan jumlah yang sama. Pada kebanyakan sel jumlah mitochondria banyak dan distribusinya di dalam sitoplasma cukup seragam sehingga bila sitoplasma terbagi sama maka jumlah mitochondria pada masing-masing bagian sitoplasma juga sama.

Sitokinesis

Bersamaan dengan terurainya kumparan kromosom, mulailah proses sitokinesis. **Sitokinesis** dimulai dengan pengecilan sitoplasma di area ekuator tempat sel akan terbelah menjadi dua anak sel. Selama sitokinesis akan terjadi pembagian komponen-komponen yang terdapat dalam sitoplasma seperti kompleks Golgi dan mitochondria pada dua area. Serabut berlanjut yang masih tersisa pada bagian tengah yang mengecil disebut sebagai badan pembelah atau *midbody*. Pengecilan bagian tengah sebagai area pemisah diduga karena pemendekan unsur-unsur fibril yang terdapat dibawah membran sel. Pada hewan tingkat tinggi periode sitokinesis tampak sebagai gerakan aktif dari permukaan sel.

8.5

Meiosis

Pada beberapa organisme, pembelahan sel yaitu mitosis dan sitokinesis merupakan cara yang penting tidak hanya untuk tumbuh melainkan juga untuk reproduksi. Pada organisme satu sel tumbuh dan reproduksi adalah sama tetapi pada organisme bersel

banyak pembelahan sel tidak dengan serta merta berarti reproduksi. Ada proses pembelahan sel lainnya disebut **meiosis**. Pembelahan meiosis digunakan untuk proses reproduksi tetapi bukan satu-satunya mekanisme yang terjadi pada peristiwa reproduksi sebab ada proses lain yaitu mekanisme untuk mewariskan informasi genetik dua individu sehingga terjadi kombinasi informasi genetik yang baru dengan tujuan membentuk individu ketiga. Proses ini disebut **reproduksi seksual**.

Meiosis merupakan proses pembelahan sel yang terjadi pada sel kelamin organisme yang mengadakan reproduksi secara generatif atau seksual. Pada dasarnya meiosis terdiri dari sekali duplikasi kromosom (DNA) yang diikuti oleh dua kali pembelahan (tanpa replikasi DNA) sehingga pada akhirnya dihasilkan sel haploid.

Prinsip Meiosis

Proses meiosis terlibat dalam reproduksi seksual. Hal ini terjadi karena dalam peristiwa reproduksi seksual ada peristiwa berfusinya dua sel yang berarti dua set kromosom akan bergabung. Bila kedua sel memiliki jumlah kromosom yang lengkap termasuk pasangannya maka sel baru memiliki jumlah kromosom yang berlipat. Bila hal ini berlangsung terus-menerus maka pada akhirnya terbentuk sel dengan jumlah kromosom yang luar biasa banyaknya. Tetapi kenyataannya organisme yang melakukan reproduksi seksual jumlah kromosom di dalam selnya tidak berubah atau tetap. Ini berarti jumlah kromosom dalam dua sel yang berfusi separuh jumlah kromosom pada sel yang tidak dipersiapkan untuk berfusi. Sel yang dipersiapkan untuk berfusi disebut sel reproduktif atau **sel gamet**, sedang yang tidak dipersiapkan untuk berfusi dalam reproduksi disebut **sel somatik**. Sel gamet bersifat haploid sedang sel somatik bersifat diploid.

Pengurangan jumlah kromosom hingga separuh tentu tidak dapat dilakukan secara acak supaya informasi genetiknya tidak berkurang. Hal ini dapat diatasi karena sel eukariota memiliki kromosom rangkap artinya setiap kromosom memiliki pasangan, anggota dari tiap pasangan disebut **kromosom homolog**. Biasanya kromosom diberi nomor, jadi kromosom no. 1 ada dua, kromosom no. 2 ada dua dan seterusnya. Pembelahan meiosis menghasilkan sel anakan dengan kandungan kromosom separuh sel induk, pengurangan atau reduksi jumlah kromosom dilaksanakan dengan cara memisahkan kromosom homolog dari pasangannya. Dengan demikian sel baru memiliki satu set kromosom lengkap tetapi tidak berpasangan. Jadi ciri khas meiosis adalah:

- Jumlah kromosom mereduksi sehingga menjadi separuhnya, dari dua set atau **2n** (karena berpasangan) pada sel awal menjadi satu set atau **n** pada sel gamet.
- Mekanisme ini meningkatkan keanekaragaman genetik gamet tanpa mengganggu kebutuhan gamet untuk memiliki satu set kromosom.

Proses Meiosis

Peristiwa meiosis bersifat sangat terbatas sekalipun dalam satu individu sebab peristiwa ini hanya digunakan untuk membentuk gamet. Gamet hanya dibentuk di organ reproduksi yaitu testis dan ovarium. Pada meiosis ada dua kali pembelahan berturut-turut. Pembelahan pertama disebut **meiosis I** adalah pembelahan reduksi sedang pembelahan kedua disebut **meiosis II** adalah pembelahan biasa (mitosis) sebab jumlah kromosom tidak direduksi lagi. Stadium pada meiosis diberi nama seperti stadium pada mitosis meskipun ada beberapa perbedaan. Sehingga pada meiosis dikenal ada profase I dan II, metafase I dan II, anafase I dan II, telofase I dan II. Ada yang perlu diperhatikan yaitu bahwa meiosis I tidak selalu langsung

diikuti meiosis II. Pada beberapa jenis organisme meiosis II baru dapat terjadi bila ada induksi dari gamet jantan.

Meiosis I

Meiosis I adalah tahap pertama pembelahan meiosis. Hasil akhir meiosis I adalah dua sel dengan jumlah kromosom yang telah mereduksi. Hal ini dapat terjadi karena pada stadium metafase I kromosom homolog saling berpasangan mengumpul di bidang ekuator dan ketika ditarik benang mikrotubulus yang berpisah bukan kromatid melainkan pasangan kromosomnya. Meiosis I juga terbagi dalam beberapa tahap pembelahan yaitu profase I, metafase I, anafase I dan telofase I.

Profase I

Profase I pada meiosis berbeda dengan mitosis, ujung kromosom menempel pada titik tertentu membran nukleus dan kromosom yang homolog tersusun saling berdampingan. Keadaan ini dipertahankan oleh RNA dan protein sehingga tidak mungkin salah pasangan. Susunan pasangan kromosom yang homolog disebut **sinapsis** yang artinya adalah hubungan. Peristiwa ini tidak dijumpai padanannya pada mitosis. Sinapsis bukanlah satu-satunya keistimewaan profase I. Pada profase kromosom tersusun dari dua kromatid yang melekat pada sentromer. Jadi pada waktu profase I ada 4 kromatid yang tersusun sejajar berdekatan. Kromatid yang berasal dari pasangan kromatid lain saling tumpang tindih dan dapat bertukar segmen disebut **pindah silang** (*crossing over*). Titik-titik persilangannya disebut **kiasmata**, pada titik ini seringkali kromatid terputus dan kemudian terjadi pertukaran segmen dengan kromatid lainnya. Pada satu kromatid boleh jadi ada lebih dari satu kiasmata. Profase I meliputi beberapa tahap yang berhubungan dengan dinamika kromatin yaitu leptonema, zigonema, pakhinema, diplonema dan diakinesis.

Leptonema. Pada stadium ini kromatin mulai mengalami kondensasi sehingga bentuk kromosom mulai terlihat. Pada kromosom terdapat kromomer yaitu bagian atau tempat yang mengalami kondensasi, tersusun berangkai seperti untaian manik.

Zigonema. Kromosom makin memendek dan tampak lebih tebal. Kromosom yang homolog mulai berpasangan. Walaupun sebetulnya masing-masing kromosom telah menggandakan diri menjadi dua kromatid tetapi pada fase ini struktur ganda dua kromatid belum tampak. Pada akhir fase zigonema tampak kromosom telah berpasangan disebut **bivalen**.

Pakinema. Selama transisi antara stadium zigonema dan pakhinema, kromosom melanjutkan proses kondensasi yang meliputi pemilinan sehingga tampak menjadi semakin pendek. Kromosom yang homolog semakin dekat, kromatid semakin jelas sehingga ada empat kromatid homolog yang tersusun sangat berdekatan disebut **tetrad**.

Diplonema. Pada stadium ini masing-masing kromatid mulai menjauh satu sama lain tetapi pada bagian tertentu masih saling melekat pada satu titik disebut **kiasma**. Di kiasmalah kemungkinan terjadi pertukaran segmen antar kromatid berarti antar kromatid yang saudara maupun dengan kromatid kromosom homolog pasangannya. Peristiwa ini disebut **pindah silang** dan akibat dari peristiwa ini adalah munculnya individu dengan kombinasi genetik baru atau rekombinan.

Diakinesis. Pada stadium ini kromosom yang homolog mulai menjauh satu sama lain tetapi kromatid sesaudara masih berlekatan pada kiasma. Proses pemisahan berlanjut dan kiasma bergerak ke arah ujung kromosom disebut **terminalisasi**. Selama stadium profase I nukleolus (anak inti) dan membran inti lebur, sentromer masing-masing tetrad melekat pada benang sitoplasmatik atau mikrotubulus yang baru terbentuk. Pada akhir profase I sentromer

dari setiap tetrad telah berada di bidang pembelahan.

Prometafase I

Kromosom makin jelas tampaknya pada tahap ini karena bergelungnya mencapai puncak kepadatan. Selubung inti mulai larut dan terjadi perlekatan mikrotubul pada sentromer. Pengamatan dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa pasangan kromosom homolog memiliki 4 sentromer karena setiap kromatid telah memiliki sentromernya masing-masing walaupun 2 kromatid berfungsi sebagai satu kesatuan fungsional.

Metafase I

Sebagaimana pada mitosis aparatus spindel juga dibentuk pada profase I dan juga menempel pada sentromer. Tetapi karena pasangan homolog masih bersatu karena ada kiasmata maka pada metafase I kromosom tersusun di tengah bersama kromosom pasangannya. Dalam susunan ini tidak ada kepastian bahwa kromosom tertentu misal dari ayah berada di sebelah kiri sedang lainnya berada di sebelah kanan, semua tersusun secara acak.

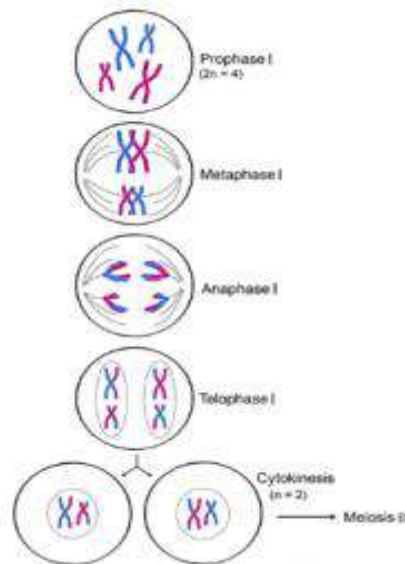
Anafase I

Pada anafase I terjadi pemendekan mikrotubulus. Hal ini menyebabkan kiasmata terputus bukan sentromer yang terputus. Akibatnya adalah kromosom yang masih terdiri atas dua kromatid bergerak saling menjauh satu sama lain ke arah kutub sel yang terletak berlawanan. Pergerakan kromosom homolog bergantung pada panjang pendeknya kromosom. Pergerakan lengan kromosom pendek berlangsung lebih cepat daripada lengan kromosom yang lebih panjang.

Telofase I

Tahap terakhir dalam meiosis I dimulai apabila kromosom telah berkumpul pada masing-

masing kutubnya. Kromosom dapat berada dalam keadaan kondensasi (padat) untuk beberapa saat. Hasil meiosis I ialah terbentuknya sel dengan inti yang jelas. Pada sel jantan dinamakan **spermatisit sekunder** dan pada sel betina dinamakan **oosit sekunder** beserta dengan apa yang dinamakan **polar body I**. Anak sel yang dihasilkan oleh pembelahan meiosis I mengandung kromosom yang jumlahnya separuh jumlah kromosom sebelum pembelahan namun ukuran selnya tidak sama. Perbedaan ukuran sel sebagai akibat tidak samanya pembelahan sitoplasmanya (sitokinesis). Anak sel yang berukuran lebih besar dinamakan **oosit sekunder**, sedang yang berukuran kecil dinamakan badan **polar** yang mendampingi oosit sekunder.



Gambar 8-9 Meiosis I
(sumber: http://cyberbridge.mcb.harvard.edu/mitosis_6.html)

Interfase

Sesudah berakhirnya tahap telofase I maka sel berada dalam tahap interfase yang tidak berlangsung lama. Berbeda dengan interfase sesudah pembelahan mitosis, pada tahap interfase meiosis ini tidak terjadi replikasi kromosom artinya tidak ada stadium S sehingga intinya tetap haploid. Walaupun

demikian dalam setiap kromosomnya tetap mengandung 2 kromatid.

Meiosis II

Pembelahan meiosis II merupakan pembelahan mitosis, hanya saja sekarang jumlah kromosomnya telah berkurang. Secara teoritis pembelahan kedua ini mungkin tidak diperlukan tetapi karena meiosis berevolusi dari mitosis dan bahan kromosom telah diduplikasi sebelum profase I maka bahan kromosom yang berupa kromatid juga harus dibagi. Hanya saja perlu diingat lagi bahwa pada profase I telah terjadi pindah silang maka sekarang kedua kromatid secara genetik tidak sama lagi. Konsekuensinya adalah setelah telofase II besar kemungkinan bahwa empat sel hasil akhir pembelahan meiosis masing-masing memiliki informasi genetik campuran dari kedua tetuanya. Stadium dalam meiosis II seperti mitosis yaitu profase II, metafase II, anafase II dan terakhir telofase II.

Metafase II

Stadium ini juga seperti metafase pembelahan mitosis, profase II juga singkat.

Profase II

Stadium ini pada umumnya pendek dan tampak seperti yang terjadi pada pembelahan mitosis hanya saja kedua kromatid agak lebih terpisah.

Telofase II

Dari sel yang mengalami pembelahan meiosis terbentuk 4 sel yang masing-masing intinya mengandung kromosom dengan jumlah separuh jumlah kromosom aslinya (haploid). Perkembangan gamet pada laki-laki berbeda strukturnya dengan sel telur, spermatozoa mengalami diferensiasi setelah intinya menyelesaikan meiosis dan berakhir dengan jumlah kromosom haploid. Spermatisit I yang mengalami meiosis I menghasilkan spermatisit II. Setiap spermatisit II yang mengalami meiosis II menjadi 4 spermatid dengan jumlah kromosom haploid. Spermatid mengalami diferensiasi bentuk menjadi spermatozoa dewasa. Satu hal yang berbeda dengan pembelahan sel telur, pada spermatogenesis sel yang membelah baik melalui mitosis maupun melalui meiosis tidak berhasil menyelesaikan pembelahan sitoplasma-nya (sitokinesis) secara sempurna.

Studi Kasus 8.1: Kerusakan DNA Karena Kegagalan Mitosis Dan Sitokinesis

Seorang guru sedang menjelaskan di depan kelas tentang topik regenerasi sel. Contoh yang disebutkan adalah bagaimana rambut kita terus tumbuh dan berwarna hitam, namun pada saat usia tertentu rambut yang berwarna hitam dapat berubah menjadi putih (uban). Kuku tangan dan kaki lebih cepat tumbuh pada saat usia-usia produktif, dan akan melambat saat usia dewasa dan tua. Dan masih banyak contoh lagi yang dapat disebutkan. Regenerasi sel selalu berhubungan dengan proses pembelahan sel. Namun ada kalanya pertumbuhan dan perkembangan sel dapat mengarah pada timbulnya suatu penyakit, seperti kanker. Meskipun para ahli mengatakan bahwa kanker dapat disebabkan oleh terjadinya mutasi di dalam sel-sel tubuh.

Perkembangan mitosis berhubungan dengan perubahan morfologi kromosom yang sangat dinamis dan gerakan kromosom, yang secara tradisional diklasifikasikan ke dalam 5 tahap yaitu profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase. Meski merupakan definisi alternatif untuk perkembangan mitosis berdasarkan pada perubahan dalam pengatur siklus sel telah diusulkan, maka dapat dinyatakan definisi tradisional berdasarkan perubahan morfologis sel yang khas pada vertebrata khas, karena lebih relevan dengan fokus ulasan permasalahan ini.

Mitosis dimulai ketika kromosom memadat sehingga menjadi terlihat pada nukleus tahap profase. *Nuclear Envelope Breakdown* (NEBD) mengakhiri tahap profase dan memulai prometafase, selama mikrotubulus berasal dari pemisahan sentrosom identik yang menemukan dan melekat pada kinetokor, struktur protein DNA yang besar terbentuk di sentromer. Untuk menghindari pemisahan pasangan kromatid yang prematur, *spindle assembly checkpoint* (SAC), yang memantau perkembangan mitosis selama ini, adalah aktif sampai tahap metafase. Ketika semua pasangan kromatid terletak berjejer pada spindle equator, dengan semua pasangan kinetokor yang melekat dengan benar pada spindle, SAC menjadi terpenuhi. Akibatnya, *anaphase promotion complex* (APC), sebuah ligase ubiquitin bekerja menginduksi penghancuran substrat cyclin B dan sekurin kritisnya, dan akhirnya menjadi diaktifkan. Penghancuran siklin B menonaktifkan CDK1, aktivitasnya, yang menghambat reaksi yang diperlukan untuk keluarnya mitosis, sementara penghancuran sekurin mengaktifkan protease yang merupakan targetnya yaitu separase. Dilepaskannya dan diaktifkannya separase akan memotong kohesin yang menahan pasangan kromatid secara bersama, yang mengarah pada timbulnya anafase. Selama anafase, pasangan kromatid terpisah satu sama

lain oleh kekuatan mikrotubulus dan memulai proses dekondensasi ketika telofase dimulai. Kemudian selamput inti direformasi di sekitar set kromosom anakan selama telofase, yang diikuti oleh sitokinesis, yaitu suatu proses berbeda yang menjepit kromosom anakan yang terpisah melalui alur pembelahan (*cleavage furrow*).

Kegagalan selama proses mitosis atau sitokinesis berpotensi menyebabkan pembentukan sel dengan ploidi abnormal, seperti aneuploidi atau tetraploidi. Sel tetraploid yang dihasilkan melalui kegagalan sitokinesis relatif tidak stabil dibandingkan dengan sel yang bersifat diploid dan sering menjadi aneuploid pada pembelahan sel selanjutnya. Pada latar belakang genetik tipe liar (tipe normal), sel-sel dengan ploidi abnormal jarang tumbuh berdasarkan mekanisme, di mana sel-sel yang menghabiskan waktu abnormal dalam mitosis dikeluarkan dari populasi. Mekanisme ini dianggap sebagai penekan tumor karena sel-sel tetraploid dan aneuploid berpotensi tumorigenik. Memang, pertumbuhan sel tetraploid dihambat oleh penekan tumor, p53 dan Rb, yang sering tidak aktif pada tumor yang membawa kariotipe hiperploidi abnormal.

Salah satu mekanisme yang berhubungan dengan beberapa tingkatan terjadinya mitosis karena kegagalan untuk melanjutkan dengan prometafase atau metafase, dikenal sebagai kegagalan mitosis, yang memiliki setidaknya tiga konsekuensi berbeda: kematian sel selama mitosis, kematian sel setelah mitosis keluar, dan penuaan setelah mitosis keluar. Pada kasus terakhir, sel keluar dari mitosis sebelum berakhir pada jalur kematian sel oleh terpenuhinya SAC, atau dengan degradasi bertahap dari cyclin B dengan adanya SAC aktif, yang memungkinkan untuk terjadinya anafase, telofase, dan sitokinesis yang seharusnya dihilangkan. Kegagalan mitosis telah digambarkan sebagai penyebab kematian

sel setelah timbulnya mitosis dini dengan kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, yang berhubungan dengan titik pemeriksaan siklus sel fase G₂/M (mitosis) yang rusak. Penghambatan perkembangan mitosis sebelum transisi metafase-anafase oleh obat-obatan, seperti obat mikrotubulus, juga menyebabkan kegagalan mitosis.

Jenis kegagalan mitosis yang lainnya, yang menyebabkan pembentukan kromosom yang tertinggal, jembatan kromosom, dan/atau pembentukan mikronuklei, adalah bentuk dini anafase tanpa terjadinya mitosis yang berkepanjangan. Hal ini telah terbukti berhubungan dengan gangguan jalur SAC, yang kemudian menyebabkan kematian sel, sementara sel-sel yang lolos dari kematian menjadi aneuploid. Sel-sel aneuploid umumnya menunjukkan penurunan efektivitas dan kalah bersaing dengan sel diploid. Dengan demikian, selain kegagalan mitosis, mekanisme yang berbeda akan menghapus sel-sel yang gagal pada tahap mitosis selanjutnya.

Terjadinya siklus sel atau kematian sel apoptosis pada tahap interfase setelah kegagalan mitosis ini terutama dikendalikan oleh penekan tumor p53, meskipun mekanisme p53-independen juga ada, karena sel yang kekurangan p53 dapat menyebabkan jalur kematian sel termasuk nekrosis yang terjadi pada fase G₁ setelah terpapar obat-obat yang berpengaruh terhadap proses mitosis. Jalur kematian sel yang terjadi selama berhentinya mitosis yang berkepanjangan adalah p53-independen, dan keterlibatan caspase telah diindikasikan setidaknya di beberapa garis sel. Di sisi lain, kegagalan selama sitokinesis setelah proses mitosis normal mengarah ke inti sel anakan, yang memiliki potensi untuk memasuki putaran berikutnya pada siklus sel bahkan dengan keadaan p53-positif. Namun, sel-sel ini menghadapi masalah di fase mitosis berikutnya karena menghasilkan dua kali lipat jumlah sentrosomnya, yang menyebabkan

mitosis multipolar dan frekuensi kegagalan mitosis yang tinggi. Dengan demikian, sel-sel yang mengalami kegagalan sitokinesis kemudian menderita kegagalan mitosis pada siklus sel berikutnya dan cenderung untuk dihapus dari siklus atau perputaran populasi.

Jalur yang menginduksi kematian sel p53-dependen dan independen atau penuaan selama dan setelah kegagalan mitosis tidak sepenuhnya dipahami dan mungkin terdiri dari beberapa isyarat yang berbeda. Keberadaan titik pemeriksaan tetraploidi bergantung p53, dimana jumlah kromosom atau sentrosom yang abnormal dirasakan melalui mekanisme yang tidak diketahui, telah ditantang oleh beberapa penelitian. Penelitian terbaru telah mendorong keterlibatan kerusakan DNA sebagai salah satu faktor penyebab, di mana beberapa garis bukti telah menunjukkan bahwa sel-sel yang gagal perkembangan mitosis akhirnya menumpuk kerusakan DNA selama dan setelah kegagalan mitosis.

Telah ditetapkan bahwa kerusakan DNA (contoh kerusakan DNA untai ganda atau akumulasi DNA untai tunggal) mengaktifkan jalur respons kerusakan DNA (*DNA Damage Response-DDR*), di mana kinase pusat seperti ATM atau ATR memperkuat sinyal untuk menghentikan siklus sel. Meskipun tujuan awal DDR adalah untuk memperbaiki kerusakan DNA dan memulai kembali siklus sel, jumlah kerusakan yang berlebihan atau kerusakan yang tidak dapat diperbaiki pada akhirnya menyebabkan penangkapan siklus sel yang ireversibel yang dikenal sebagai penuaan, atau kematian sel yang terprogram. Dengan demikian, induksi kerusakan DNA selama dan setelah kegagalan mitosis adalah kejadian yang menarik yang memicu kematian sel atau penghentian siklus sel secara permanen.

Namun, kerusakan kromosom yang berhubungan dengan kegagalan mitosis dapat diperbanyak ke siklus sel berikutnya, yang mengarah pada perubahan struktur

kromosom, dan akhirnya berpotensi tumorigenik. Fakta-fakta ini menggarisbawahi pentingnya untuk memahami penyebab dan konsekuensi kerusakan DNA selama dan setelah terjadinya mitosis.

Kegagalan sitokinesis menimbulkan dua nukleus diploid atau banyak mikronukleus yang membawa total kandungan genom $4N$ dalam satu sel tunggal. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, DNA yang terperangkap dalam alur sitokinesis berpotensi mengganggu absisi. Selain kromosom yang tertinggal, kromatin menjembatani antara pasangan kromatid dalam anafase, karena adanya fusi kromosom atau DNA catenanes yang tidak terselesaikan, menjadi penghambat ingresi pembelahan alur. Pada p53 sel epitel manusia yang kompeten, sebagian besar sel dengan kromatin saat anafase menjembatani terjadinya pembelahan yang lengkap yang pada akhirnya menyelesaikan jembatan, sementara itu sel-sel sub populasi menjadi terenukleasi.

Kegagalan sitokinesis tidak selalu berhubungan dengan terjadinya mitosis yang berkepanjangan dan tidak selalu menyebabkan kerusakan DNA pada fase G1 berikutnya. Memang, sel-sel binukleat yang memiliki latar belakang genetik tipe liar (tipe normal) yang diinduksi oleh dosis minimum *cytochalasin D*, suatu polimerisasi aktin, menggabungkan BrdU dan memasuki mitosis berikutnya, menunjukkan tidak adanya siklus sel setelah kegagalan sitokinesis yang diinduksi oleh obat. Kelompok lain sampai pada kesimpulan yang sama, yang sangat menentang adanya titik pemeriksaan tetraploidi.

Kegagalan sitokinesis juga menimbulkan salinan tambahan dari sentrosom, yang, secara teori, berakhir dengan dua kali sentrosoma dalam mitosis berikutnya setelah duplikasi sentrosom selama fase S. Sentrosom supernumerik selama mitosis sering ditemukan di banyak garis sel kanker. Pencitraan sel hidup telah mengungkapkan bahwa pada awalnya membentuk spindel mitosis multipolar, yang

mengganggu kelekatan kinetokor-mikrotubulus yang tepat dan menunda terjadinya transisi metafase-anafase. Namun, berhentinya mitosis yang luas jarang diamati, setidaknya pada garis sel kanker yang mengandung sentrosom supernumerik. Sebaliknya, sentrosom ekstra pada akhirnya dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu yang membentuk spindel pseudo-bipolar dengan peningkatan insidensi perlekatan merotel. Sebagai akibatnya, sel-sel mitosis yang gagal sitokinesis pada siklus sel sebelumnya sering menghasilkan kromosom yang tertinggal dan mikronukleus, dan karenanya cenderung menderita kerusakan DNA yang berhubungan dengan kegagalan tersebut.

Pengetatan komponen CPC juga diketahui menyebabkan kegagalan sitokinesis. CPC mengubah lokalisasi dari sentromer ke poros tengah selama transisi metafase anafase untuk mengatur perkembangan sitokinesis dan waktu absorpsi. Mengingat bahwa CPC mengatur beberapa jalur penting selama mitosis, seperti kongresi kromosom dan destabilisasi gelendong mikrotubulus yang tidak terpasang dengan benar selama prometafase dan pembelahan alur urut dan titik pemeriksaan absisi dari anafase ke sitokinesis, penghambatan CPC menyebabkan tahap anafase dini dengan kromosom yang tidak selaras, yang menjadi kromosom yang tertinggal. Karena ketidakmampuan untuk terjadinya *cleavage furrow ingresi* dan menjalankan titik pemeriksaan absisi dengan adanya kromosom yang tertinggal, sel-sel tersebut gagal untuk menyelesaikan sitokinesis dan menjadi sel tetraploid yang memiliki mikronuklei, yang berpotensi menimbulkan kerusakan DNA pada saat masuk ke dalam putaran siklus sel selanjutnya seperti dijelaskan di atas.

Ringkasan

- Pembelahan sel adalah fenomena yang kompleks dimana bahan selular dibagi rata antara dua sel anakan.
- Amitosis disebut juga sebagai pembelahan langsung oleh karena dalam mekanismenya inti membelah tanpa melibatkan pembentukan kromosom.
- Sitokinesis adalah tahapan terpisahnya sitoplasma dan inti menjadi dua bagian membentuk 2 sel baru.
- Fase mitosis terlihat perubahan penampilan inti dan perubahan butir kromatin menjadi lengan kromosom. Selama perubahan penampilan mitosis dibedakan menjadi beberapa fase yaitu profase, prometafase, metafase, anafase dan telofase.
- Stadium G_1 , stadium dimana sel tumbuh dengan cepat, mensintesis sejumlah besar enzim dan protein struktural.
- Stadium S atau sintesis. Pada stadium ini sel mensintesis duplikat DNA dan protein kromosom, jadi memastikan adanya persediaan bahan-bahan kromosom yang cukup untuk pembelahan sel.
- Stadium G_2 , pada stadium ini menyiapkan diri untuk membelah dengan mensintesis protein khusus yang bertanggungjawab terhadap pembagian kromosom bila sel membelah.
- Stadium M atau mitosis. Pada stadium ini inti sel atau nukleus terbagi menjadi dua (kariokinesis) dan masing-masing memiliki jumlah kromosom yang sama dengan jumlah kromosom pada nukleus sel semula.
- Titik restriksi (titik R) yang merupakan batas untuk menentukan apakah sel membelah atau tidak.
- Mitosis adalah jenis pembelahan sel yang terjadi pada seluruh jenis jaringan tubuh baik jaringan somatis (vegetatif) maupun jaringan germinatif (generatif).
- Meiosis adalah tahapan pembelahan sel yang terjadi hanya pada jaringan germinatif yaitu sel induk benih. Meiosis didahului oleh

mitosis untuk melipatgandakan (proliferasi) jumlah sel induk benih lebih dulu.

Latihan Soal

1. Suatu fenomena yang kompleks dimana bahan selular dibagi rata antara sel anak disebut:
 - a. Siklus sel
 - b. Pembelahan sel
 - c. Metabolisme sel
 - d. Reproduksi sel
 - e. Regenerasi sel
2. Pada organisme prokariotik seperti bakteri, reproduksi sel terjadi secara:
 - a. Mitosis
 - b. Meiosis
 - c. Binari (biner)
 - d. Kariokinesis
 - e. Sitokinesis
3. Pada organisme eukariotik, reproduksi sel yang terjadi pada inti yang membelah disebut:
 - a. Mitosis
 - b. Meiosis
 - c. Binari (biner)
 - d. kariokinesis
 - e. Sitokinesis
4. Pada organisme eukariotik, reproduksi sel yang terjadi pada sitoplasma yang membelah disebut:
 - a. Mitosis
 - b. Meiosis
 - c. Binari (biner)
 - d. Kariokinesis
 - e. Sitokinesis
5. Pembelahan sel yang hanya terjadi pada jaringan germinatif (sel induk benih) disebut:
 - a. Mitosis
 - b. Meiosis
 - c. Binari (biner)
 - d. Kariokinesis
 - e. Sitokinesis
6. Di dalam inti sel badan atau somatik tersimpan kromosom yang ada dalam keadaan berpasangan disebut:
 - a. Haploid

- b. Diploid
 - c. Monoploid
 - d. Triploid
 - e. Tetraploid
7. Di dalam inti sel badan atau somatik tersimpan kromosom yang ada dalam keadaan tidak berpasangan misalnya pada sel gamet disebut:
 - a. Haploid
 - b. Diploid
 - c. Monoploid
 - d. Triploid
 - e. Tetraploid
 8. Setiap kromosom melakukan replikasi sehingga masing-masing kromosom menjadi dua anakan kromosom baru yang disebut:
 - a. Kromatin
 - b. Kromatid
 - c. Telomer
 - d. Sentromer
 - e. Satelit
 9. Pada awal pembelahan, dua sel anakan kromosom baru saling melekat pada bagian yang disebut:
 - a. Kromatin
 - b. Kromatid
 - c. Telomer
 - d. Sentromer
 - e. Satelit
 10. Pada stadium siklus sel, stadium dimana sel mensintesis duplikat DNA dan protein kromosom disebut:
 - a. G₁
 - b. S
 - c. G₂
 - d. M
 - e. Interfase

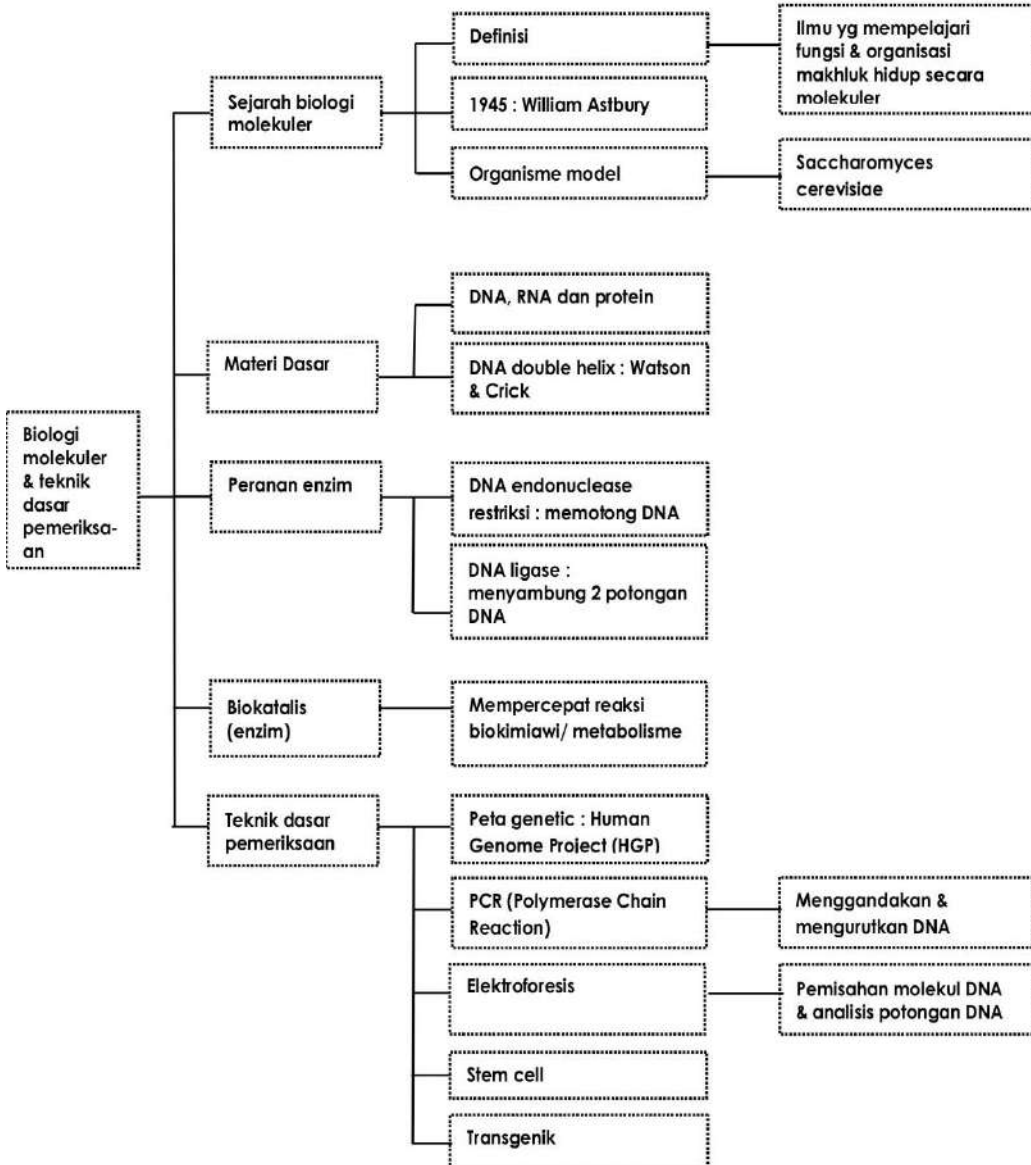
Referensi

- Andreassen PR, Lohez OD, Lacroix FB, Margolis RL. Tetraploid state induces p53-dependent arrest of nontransformed mammalian cells in G₁. *Molecular Biology of the Cell*, 2001; 12(5): 1315-28.
- Baker DJ, Chen J, van Deursen JM. The mitotic checkpoint in cancer and aging: what have mice taught us? *Current opinion in cell biology*, 2005; 17(6):583-9.
- Brito DA, Rieder CL. Mitotic checkpoint slippage in humans occurs via cyclin B destruction in the presence of an active checkpoint. *Current Biology*, 2006; 16(12):1194-200.
- Brito DA, Rieder CL. The ability to survive mitosis in the presence of microtubule poisons differs significantly between human nontransformed (RPE-1) and cancer (U2OS, HeLa) cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 2009; 66(8):437-47.
- Carvalho A, Carmena M, Sambade C, Earnshaw WC, Wheatley SP. Survivin is required for stable checkpoint activation in taxol-treated HeLa cells. *Journal of Cell Science*, 2003; 116(Pt 14): 2987-98.
- Castedo M, Perfettini J-L, Roumier T, Andreau K, Medema R, Kroemer G. Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition. *Oncogene*, 2004; 23(16):2825-37.
- Chan KL, Hickson ID. New insights into the formation and resolution of ultra-fine anaphase bridges. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2011; 22(8):906-12.
- Cheeseman I, Desai A. Molecular architecture of the kinetochore-microtubule interface. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008; 9:33-46.
- Clurman BE, Roberts JM. Cell cycle and cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87(20): 1499-1501.
- Compton DA. Mechanisms of aneuploidy. *Curr Opin Cell Biol*. 2011; 23(1):109-13.
- Dalton WB, Yu B, Yang VW. p53 suppresses structural chromosome instability after mitotic arrest in human cells. *Oncogene*, 2010; 29(13):1929-40.
- Dalton WB, Yang VW. Role of prolonged mitotic checkpoint activation in the formation and treatment of cancer. *Future Oncology*, 2009; 5(9):1363-70.
- Davoli T, de Lange T. The causes and consequences of polyploidy in normal development and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2011; 27:585-610.
- Fujiwara T, Bandi M, Nitta M, Ivanova EV, Bronson RT, Pellman D. Cytokinesis failure generating tetraploids promotes tumorigenesis in p53-null cells. *Nature*, 2005; 437(7061):1043-7.
- Ganem N, Storchova Z, Pellman D. Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Current opinion in genetics & development*, 2007; 17(2):157-62.
- Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature*, 2009; 460(7252):278-82.
- Gascoigne K, Taylor S. Cancer cells display profound intra-and interline variation following prolonged exposure to antimetabolic drugs. *Cancer Cell*, 2008; 14(2):111-22.
- Gassmann R, Carvalho A, Henzing AJ, Ruchaud S, Hudson DF, Honda R, et al. Borealin: a novel chromosomal passenger required for stability of the bipolar mitotic spindle. *Journal of Cell Biology*, 2004; 166(2):179-91.
- Hayashi MT, Karlseder J. DNA damage associated with mitosis and cytokinesis failure *Oncogene*, 2013; 32(39): 4593-4601.

- Hayashi MT, Cesare AJ, Fitzpatrick JAJ, Lazzarini-Denchi E, Karlseder J. A telomere-dependent DNA damage checkpoint induced by prolonged mitotic arrest. *Nature structural & molecular biology*, 2012; 19(4):387-94.
- Holland AJ, Cleveland DW. Losing balance: the origin and impact of aneuploidy in cancer. *EMBO reports*, 2012: 501-14.
- Imoto Y, Yoshida Y, Yagisawa F, Kuroiwa H, Kuroiwa T. The cell cycle, including the mitotic cycle and organelle division cycles, as revealed by cytological observations. *Journal of Electron Microscopy*, 2011; 60(supplement 1): S117-S136.
- Jeyaparakash AA, Klein UR, Lindner D, Ebert J, Nigg EA, Conti E. Structure of a Survivin- Borealin-INCENP core complex reveals how chromosomal passengers travel together. *Cell*, 2007; 131(2):271-85.
- Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007; 8(5):379-93.
- Nigg EA. Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression? *Nature Reviews Cancer*, 2002; 2(11):815-25.
- Pampalona J, Frías C, Genescà A, Tusell L. Progressive telomere dysfunction causes cytokinesis failure and leads to the accumulation of polyploid cells. *PLoS genetics*, 2012; 8(4): e1002679.
- Petronczki M, Glotzer M, Kraut N, Peters J-M. Polo-like kinase 1 triggers the initiation of cytokinesis in human cells by promoting recruitment of the RhoGEF Ect2 to the central spindle. *Dev Cell*, 2007; 12(5):713-25.
- Pfau SJ, Amon A. Chromosomal instability and aneuploidy in cancer: from yeast to man. *EMBO reports*, 2012; 13(6):515-27.
- Pines J, Rieder CL. Re-staging mitosis: a contemporary view of mitotic progression. *Nature cell biology*, 2001; 3(1): E3-E6.
- Quignon F, Rozier L, Lachages A-M, Bieth A, Simili M, Debatisse M. Sustained mitotic block elicits DNA breaks: one-step alteration of ploidy and chromosome integrity in mammalian cells. *Oncogene*, 2007; 26(2):165-72.
- Rieder C, Maiato H. Stuck in division or passing through: what happens when cells cannot satisfy the spindle assembly checkpoint. *Developmental Cell*. 2004; 7(5):637-51.
- Shi J, Orth JD, Mitchison T. Cell type variation in responses to antimitotic drugs that target microtubules and kinesin-5. *Cancer research*, 2008; 68(9):3269-76.
- Silkworth WT, Nardi IK, Scholl LM, Cimini D. Multipolar spindle pole coalescence is a major source of kinetochore mis-attachment and chromosome mis-segregation in cancer cells. *PLoS One*, 2009; 4(8): e6564.
- Steigemann P, Wurzenberger C, Schmitz MHA, Held M, Guizetti J, Maar S, et al. Aurora B-mediated abscission checkpoint protects against tetraploidization. *Cell*, 2009; 136(3):473-84.
- Thompson SL, Compton DA. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J Cell Biol*. 2010; 188(3):369-81.
- Uetake Y, Sluder G. Cell cycle progression after cleavage failure: mammalian somatic cells do not possess a "tetraploidy checkpoint. *The Journal of Cell Biology*, 2004; 165(5):609-15.
- Vakifahmetoglu H, Olsson M, Zhivotovsky B. Death through a tragedy: mitotic catastrophe. *Cell Death and Differentiation*, 2008; 15(7):1153-62.
- Vitale I, Galluzzi L, Castedo M, Kroemer G. Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011; 12(6):385-92.
- Vitale I, Galluzzi L, Castedo M, Kroemer G. Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12(6):385-92.
- Wong C, Stearns T. Mammalian cells lack checkpoints for tetraploidy, aberrant centrosome number, and cytokinesis failure. *BMC Cell Biology*, 2005; 6(6):1-12.

Bab 9

Biologi Molekular dan Teknik Dasar Pemeriksaan



Biologi molekular adalah bidang ilmu yang telah maju dengan pesat dan luar biasa dalam beberapa tahun terakhir ini, di mana terletak masa depan perkembangan biologi sel. Kajian-kajian ini berhubungan erat dengan genetika molekular, yaitu suatu disiplin ilmu yang mencoba menjelaskan fenomena pewarisan sebagai hasil dari komponen kimia tertentu yang terlokalisasi atau terbentuk dalam kromosom. Kajian ini telah memberikan bukti konklusif bahwa informasi genetik pada awalnya ditentukan oleh disposisi basa dalam asam deoksiribonukleat (DNA), dan bahwa informasi ini kemudian ditranskripsikan dalam molekul yang berbeda dari asam ribonukleat (RNA) (contoh *messenger* RNA, transfer RNA dan ribosomal RNA). Informasi genetik akhirnya diterjemahkan ke dalam berbagai protein dan enzim tertentu.

Pengetahuan tentang struktur dan fungsi DNA, RNA dan protein inti, serta pengaturan makromolekul kromosom adalah sangat penting dalam mengartikan proses duplikasi atau penggandaannya. Di dalam kromosom terdapat mikrofibril elementer dan fibril yang lebih kompleks yang menghasilkan struktur serat terlipat selama pembelahan sel mitosis dan meiosis. Di dalam kromosom tunggal manusia terdapat beberapa sentimeter panjang DNA yang dikemas rapat. Selain itu, bahasan tentang DNA yang terdapat di dalam nukleolus merupakan tempat terjadinya seluruh mekanisme pembentukan ribosom.

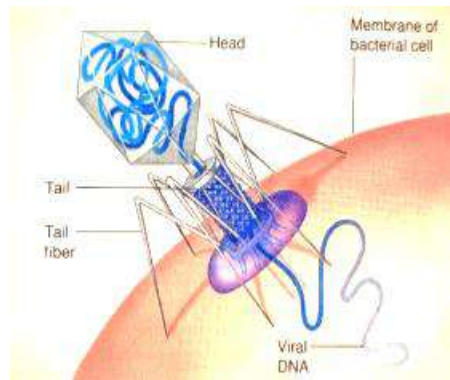
Konsep penting yang perlu diingat adalah bahwa kandungan DNA di dalam nukleus umumnya tetap untuk setiap spesies, walaupun mungkin ada beberapa pengecualian, terutama selama periode fisiologis tertentu. Mekanisme molekular dari duplikasi atau penggandaan DNA terutama akan dijelaskan yang terjadi di dalam sel bakteri. Akan ditunjukkan bahwa dalam sel-sel yang lebih tinggi, duplikasi DNA terjadi selama

periode interfase tertentu yang disebut **fase sintetik** atau **fase S**. Tahapan ini akan didahului dan diikuti oleh dua celah (*gap*) yaitu **G₁** dan **G₂**, di mana sintesis DNA tidak terjadi.

9.1

Struktur Bahan Genetik

Bahasan di dalam biologi molekular antara lain adalah molekul DNA dan bagaimana fungsinya sebagai dasar molekular dari hereditas. Pada bab ini akan dipelajari bagaimana mengeksplorasi struktur DNA, bagaimana replikasinya (dasar molekular mengapa keturunan menyerupai orang tuanya), bagaimana cara mengendalikan sel dengan mengarahkan sintesis protein, dan bagaimana caranya untuk dapat berubah. Bab ini dimulai dengan bahasan tentang bagaimana cara mengetahui bahwa DNA adalah bahan genetik, disamping bahasan tentang peranan utama dari T4.



Gambar 9-1 Bakteriofag T4 menginfeksi sel bakteri (Sumber: Campbell et al., 2000)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pada skala yang lebih kecil namun pada tingkat molekular, ternyata virus T4 dapat menyebabkan kematian. Virus T4 bekerja mengendalikan sel bakteri dan kemudian membunuhnya. DNA yang disuntikkan adalah materi genetik virus. Begitu masuk ke

dalam sel bakteri, DNA virus menggunakan sumber daya selnya untuk menghasilkan ratusan virus T4 yang baru. Virus-virus yang baru dihasilkan pada akhirnya memecah sel inangnya dan menginfeksi sel *E. coli* lain yang ditemui. Virus yang menyerang bakteri disebut **bakteriofag** (artinya pemakan bakteri) atau disingkat **fag**.

Virus T4 dan virus lain yang terdapat di dalam sel bakteri dapat terlihat kondisinya adalah antara hidup dan mati.

Virus memiliki kehidupan sendiri yaitu seperti memiliki DNA dan struktur yang sangat terorganisir, tetapi berbeda dari organisme hidup. Hal ini disebabkan karena virus bersifat mampu bereproduksi sendiri. Virus dapat bertahan hidup hanya dengan menginfeksi sel hidup yang disebut inang, dan menggunakan mesin molekuler sel untuk membuat lebih banyak virus yang baru. Virus T4 dan virus lainnya pada dasarnya adalah bahan genetik yang ditutupi atau diselubungi oleh selaput protein. Karena bentuk virus yang sangat sederhana, maka relatif mudah dipelajari pada tingkat molekuler, jauh lebih mudah daripada kacang polong yang digunakan oleh Mendel atau lalat buah yang digunakan oleh Morgan. Untuk alasan ini, diperlukan pengetahuan yang mendalam tentang fungsi DNA, yaitu molekul yang membawa sifat turun-temurun, bahkan untuk fag dan bakteri.

Percobaan Memperlihatkan Bahwa DNA adalah Materi Genetik

Pengetahuan tentang virus T4 dan DNA adalah relatif baru. Virus ditemukan sebagai agen penyakit satu abad yang lalu tetapi tidak benar-benar terlihat dengan mikroskop sederhana hingga tahun 1942. Demikian pula, DNA dikenal sebagai zat dalam sel 100 tahun yang lalu, tetapi Mendel, Morgan, dan ahli genetika awal lainnya melakukan semua percobaannya tanpa mengetahui secara pasti peran DNA sebagai faktor keturunan.

Hal ini dapat dilacak melalui penemuan yang menjelaskan peran genetik DNA kembali ke tahun 1928. Pada tahun tersebut, seorang ahli bakteriologi dari Inggris yang bernama **Frederick Griffith** melaporkan hasil percobaannya pada spesies bakteri yang menyebabkan pneumonia. Griffith mempelajari dua varietas bakteri, yaitu bakteri yang bersifat patogen yang menyebabkan penyakit dan varian bakteri yang tidak berbahaya. Griffith menemukan bahwa ketika bakteri patogen dibunuh dengan panas dan kemudian mencampurkan sisa-sisa sel dengan bakteri hidup dari varietas yang tidak berbahaya, yang terjadi adalah beberapa sel hidup diubah menjadi bentuk patogen. Lebih jauh dijelaskan bahwa sifat patogenitas baru ini diwarisi oleh semua keturunan bakteri yang telah ditransformasi (dirubah bentuk). Hal ini menjadi lebih jelas bahwa beberapa komponen kimiawi dari sel-sel patogen yang mati, dengan adanya beberapa faktor transformasi akan menyebabkan perubahan bentuk yang diwariskan ini, tetapi identitas dari faktor itu sendiri tidak diketahui.

Pada akhir tahun 1930an, penelitian eksperimental lain telah meyakinkan sebagian besar ahli biologi bahwa jenis molekul tertentu dan bukan campuran kimia kompleks adalah asal usul dari warisan. Perhatian difokuskan pada sifat kimiawi kromosom, yang telah dikenal sejak pergantian abad untuk mengetahui fungsinya sebagai pembawa informasi keturunan. Pada tahun 1940an, para ilmuwan baru mengetahui bahwa kromosom eukariotik terdiri dari dua zat yaitu DNA dan protein. Sebagian besar peneliti mengatakan bahwa protein adalah bahan gen. **Protein diketahui terbuat dari 20 jenis bahan penyusun yang disebut asam amino yang memiliki struktur dan fungsi yang rumit dan beragam.** DNA di sisi lain hanya memiliki empat jenis blok bangunan yang disebut **nukleotida**, yang terdiri dari basa purin dan pirimidin. Para ahli masih belum dapat

meyakini sepenuhnya tentang DNA sebagai bahan atau materi genetik yang diwariskan, hingga penelitian Griffith dipublikasikan pada tahun 1944. Meskipun masih banyak para ahli yang belum juga bisa menerima hasil penelitian Griffith.

Secara bertahap, penelitian dan percobaan terus dilakukan para ahli hingga diperoleh bukti-bukti yang mendukung DNA sebagai materi genetik terpenuhi. Pada tahun 1952, ahli biologi dari Amerika yang bernama **Alfred Hershey** dan **Martha Chase** melakukan salah satu eksperimen yang paling meyakinkan. Hershey dan Chase menunjukkan bahwa DNA adalah bahan genetik bakteriofag yang disebut **T2** (kerabat dekat T4). Pada saat itu, para ahli biologi sudah mengetahui bahwa T2 hanya terdiri dari DNA dan protein, dan T2 dapat memprogram ulang sel inangnya untuk menghasilkan fag baru. Tetapi Hershey dan Chase tidak mengetahui bahwa komponen fag yang mana DNA atau protein yang bertanggung jawab.

Hershey dan Chase menemukan jawabannya dengan menyusun kembali percobaan untuk menentukan apa yang ditransfer oleh fag ke bakteri *E. coli* selama infeksi. Percobaan yang dilakukan oleh Hershey dan Chase hanya menggunakan beberapa alat yang relatif sederhana: bahan kimia yang mengandung isotop radioaktif, alat untuk mendeteksi radioaktivitas, blender dapur, dan sentrifugasi, yang merupakan suatu atas yang dapat berputar dengan sangat cepat dengan menggunakan tabung reaksi untuk memisahkan bobot partikel yang berbeda.

Hershey dan Chase menggunakan isotop radioaktif yang berbeda untuk melabeli DNA dan protein dalam T2. Pertama, Hershey dan Chase menumbuhkan T2 dengan bakteri *E. coli* dalam media pertumbuhan yang mengandung belerang radioaktif. Protein mengandung belerang, tetapi DNA tidak mengandung belerang. Tidak seperti fag yang berlipat ganda, atom belerang radioaktif hanya dimasukkan ke

dalam proteinnya (bagian luar kepala, ekor, dan serat ekor). Selanjutnya, para peneliti menumbuhkan kumpulan fag yang terpisah ke dalam medium yang mengandung fosfor radioaktif. Karena hampir semua fosfor terdapat dalam fag DNANYA, maka prosedur yang dilakukan adalah memberi label DNA fagnya saja.

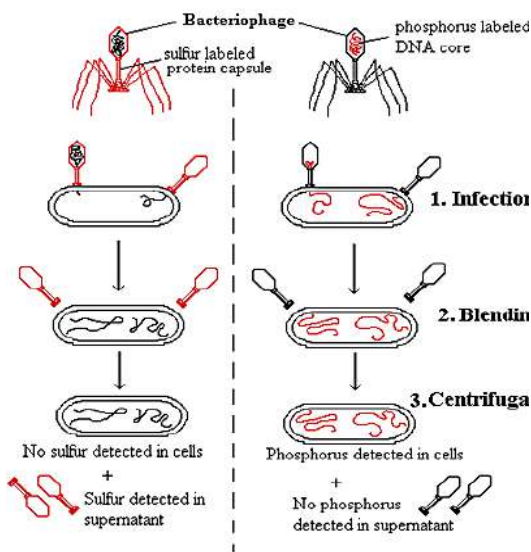
Dengan menggunakan radioaktif berlabel T2, Hershey dan Chase siap untuk melakukan percobaan yang selanjutnya diuraikan tahapannya:

1. Hershey dan Chase membiarkan *batch* T2 yang berlabel protein dan berlabel DNA menginfeksi sampel bakteri nonradioaktif yang terpisah.
2. Tak lama setelah timbulnya infeksi, Hershey dan Chase membiakkan kultur dalam blender untuk melepaskan bagian fag yang tersisa di luar sel bakteri.
3. Hershey dan Chase kemudian memutar campuran dengan mencentrifuganya. Sel-sel bakteri, yang lebih berat, diendapkan sebagai pelet di bagian bawah tabung centrifuge, tetapi fag dan bagian fag tetap tersuspensi dalam cairan.
4. Para peneliti kemudian mengukur dan membandingkan radioaktivitas dalam pelet dan cairan.

Hershey dan Chase menemukan bahwa ketika bakteri telah terinfeksi dengan fag T2 yang mengandung protein berlabel, sebagian besar radioaktivitas berada dalam cairan, yang mengandung fag tetapi bukan bakteri. Hasil ini menunjukkan bahwa protein fag tidak memasuki sel inang. Tetapi ketika bakteri telah terinfeksi dengan fag yang DNANYA ditandai dengan fosfor radioaktif, maka sebagian besar radioaktivitas ada di pelet, yang terdiri dari bakteri. Ketika bakteri ini dikembalikan ke media pertumbuhan cair, sel-sel bakteri melisiskan dan melepaskan fag baru yang mengandung fosfor radioaktif dalam DNANYA

tetapi tidak ada sulfur radioaktif dalam proteinnya.

Hershey dan Chase menyimpulkan bahwa DNA fag disuntikkan ke dalam sel inang tetapi sebagian besar protein fag tetap berada di luar (seperti yang ditunjukkan oleh diagram bakteri dan fag). Lebih penting lagi, Hershey dan Chase menunjukkan bahwa molekul DNA yang disuntikkanlah yang menyebabkan sel menghasilkan fag DNA dan protein tambahan yang pada akhirnya merupakan fag baru yang lengkap.



Gambar 9-2 Percobaan yang dilakukan oleh Hershey dan Chase (Sumber: <https://aprilisa.wordpress.com/bio-inside-2/eksperimen-hershey-chase/>)

Hasil percobaan yang dilakukan oleh Hershey dan Chase ditambahkan ke bukti sebelumnya, yang pada akhirnya dapat meyakinkan dunia ilmiah bahwa **DNA adalah bahan keturunan**. Apa yang terjadi selanjutnya adalah salah satu pencarian paling terkenal dalam sejarah sains yaitu upaya untuk mengetahui struktur DNA dan bagaimana struktur ini memungkinkan molekul untuk menyimpan informasi genetik dan mewariskannya dari orang tua ke keturunannya.

DNA dan RNA adalah Polimer Nukleotida

Pada saat Hershey dan Chase melakukan percobaannya ternyata banyak ilmuwan yang sudah mengetahui tentang DNA. Para ilmuwan telah mengidentifikasi semua atomnya dan tahu bagaimana atom-atom tersebut secara kovalen terikat satu sama lain. Hal yang tidak dipahami adalah pengaturan khusus dari bagian-bagian yang memberikan DNA sifat yang unik yaitu kapasitas untuk menyimpan informasi genetik, menyalinnya, dan meneruskannya dari generasi ke generasi. Namun, hanya satu tahun setelah Hershey dan Chase menerbitkan hasil percobaannya ternyata dinyatakan bahwa para ilmuwan menemukan struktur DNA tiga dimensi dan strategi dasar cara kerjanya.

DNA dan RNA adalah asam nukleat, yang terdiri dari rantai panjang (polimer) unit kimia (monomer) yang disebut nukleotida. Sampel rantai polinukleotida ini hanya menunjukkan satu kemungkinan pengaturan dari empat jenis nukleotida yang berbeda, disingkat menjadi A untuk adenin, C untuk sitosin, T untuk timin, dan G untuk guanin, yang membentuk DNA. Karena nukleotida dapat terjadi dalam polinukleotida dalam urutan apa pun dan polinukleotida bervariasi panjangnya dari panjang hingga sangat panjang maka jumlah kemungkinan polinukleotida yang dihasilkan akan menjadi sangat besar.

Setiap nukleotida terdiri dari tiga komponen: basa nitrogen, gula, dan gugus fosfat. Nukleotida bergabung satu sama lain dengan ikatan kovalen antara gula satu nukleotida dan fosfat berikutnya. Tahapan ini menghasilkan **tulang punggung yang terdiri dari gula-fosfat**, pola gula-fosfat-gula-fosfat yang berulang. Basa nitrogen diatur sebagai pelengkap di sepanjang tulang punggung ini.

Gugus fosfat memiliki atom fosfor (P) di pusatnya dan merupakan sumber asam dalam asam nukleat. Gula ini memiliki lima atom karbon, empat di cincinnya dan satu

memanjang di atas cincin. Cincin itu juga termasuk atom oksigen. Gula deoksiribosa adalah gula yang menyusun DNA, sedangkan gula ribosa adalah gula yang menyusun RNA, karena kehilangan atom oksigen. Dapat dilihat bahwa atom C di sudut kanan bawah cincin terikat pada atom H dan bukan ke gugus -OH, seperti pada ribosa. Nama lengkap untuk DNA adalah asam deoksiribonukleat, dengan bagian nukleat yang berasal dari DNA di dalam inti sel eukariotik. Basa nitrogen (salah satu contohnya adalah timin) memiliki cincin atom nitrogen dan karbon dengan berbagai gugus fungsi yang melekat. Berbeda dengan gugus fosfat yang bersifat asam, maka basa nitrogen bersifat basa.

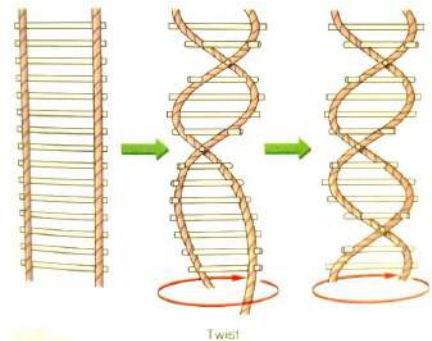
Keempat nukleotida yang ditemukan dalam DNA hanya berbeda dalam basa nitrogennya. Pada titik ini, detail struktur tidak sepenting fakta bahwa basanya terdiri dari dua jenis. **Timin (T)** dan **sitosin (C)** adalah struktur cincin tunggal yang disebut **pirimidin**. **Adenin (A)** dan **guanin (G)** lebih besar, struktur cincin ganda yang disebut **purin**. Perhatikan bahwa singkatan satu huruf dapat digunakan untuk jenis basa saja atau untuk nukleotida yang mengandungnya.

Perhatikan ribosa pada nukleotida RNA, cincin gula memiliki gugus -OH yang melekat pada atom C di sudut kanan bawahnya. Perbedaan lain antara RNA dan DNA adalah bahwa, DNA memiliki timin sedangkan RNA memiliki basa nitrogen yang disebut **urasil (U)**. Kecuali dengan adanya ribosa dan urasil, rantai polinukleotida RNA identik dengan rantai DNA polinukleotida.

DNA Adalah Untai Heliks Ganda

Para ahli biologi berdasarkan hasil percobaan yang telah dilakukan pada akhirnya meyakini bahwa DNA adalah bahan genetik, namun tidak hanya dengan mengetahui molekul-molekul pembentuk DNA nya saja. Para ahli selanjutnya berlomba melakukan percobaan-percobaan untuk menentukan bagaimana struktur molekul ini dapat menjelaskan

perannya dalam faktor keturunan. Struktur tiga dimensi protein yang terbentuk mulai menghasilkan petunjuk yang menarik tentang fungsi makromolekul tersebut, dimana para ahli biologi berharap struktur tiga dimensi DNA dapat melakukan hal yang sama. Di antara para ilmuwan yang menangani masalah ini ternyata beberapa ilmuwan telah membuat penemuan dalam menguraikan struktur protein yaitu **Linus Pauling** di California, dan **Maurice Wilkins** dan **Rosalind Franklin** di London. Namun, ilmuwan yang berhasil menyelesaikan percobaan dengan DNA, adalah dua ilmuwan yang relatif tidak dikenal pada saat itu yaitu ilmuwan dari Amerika yang bernama **James D Watson** dan ilmuwan dari Inggris yang bernama **Francis Crick**. Pada tahun 1962, Watson, Crick, dan Wilkins menerima Hadiah Nobel untuk hasil percobaannya dengan DNA yang memiliki struktur untai ganda (*double helix*).



Gambar 9-3 Model tangga tali untuk heliks ganda (Sumber: Campbell et al., 2000)

Kerjasama antara Watson dan Crick yang menentukan struktur DNA dimulai ketika Watson yang saat itu berusia 23 tahun pergi ke Universitas Cambridge, tempat Crick mempelajari struktur protein dengan teknik yang disebut kristalografi sinar-X. Saat mengunjungi laboratorium dimana Maurice Wilkins bekerja yaitu di King's College di London, Watson melihat foto kristalografi sinar-X DNA, yang diproduksi oleh rekan Wilkins yang bernama Rosalind Franklin. Foto yang dihasilkan itu dengan jelas

mengungkapkan bentuk dasar DNA adalah heliks. Atas dasar ingatan Watson terhadap koleksi foto-foto DNA maka Watson dan Crick menyimpulkan bahwa helix memiliki diameter yang sama yaitu 2 nm, dengan basa nitrogennya ditumpuk sekitar sepertiga nanometer terpisah. Sebagai perbandingan dapat diingat kembali bahwa membran plasma sel memiliki tebal sekitar 8 nm. Diameter heliks menunjukkan bahwa terdiri dari dua untai polinukleotida. Adanya dua untai menyumbang istilah **heliks ganda** yang sekarang banyak digunakan.

Dengan menggunakan model kawat nukleotida, Watson dan Crick mulai mencoba membangun heliks ganda untuk mengkonfirmasi data yang diperoleh dari Franklin dan apa yang diketahui tentang komposisi kimia DNA. Setelah gagal membuat model DNA yang memuaskan, yaitu dengan menempatkan tulang punggung gula-fosfat di dalam heliks ganda, maka Watson mencoba meletakkan tulang punggung di bagian luar dan memaksa basa nitrogen berputar ke bagian dalam molekul. Selanjutnya terpikir oleh Watson bahwa keempat jenis basa tersebut dapat berpasangan dengan cara tertentu. Gagasan pemasangan pasangan khusus ini adalah kilasan inspirasi yang memungkinkan Watson dan Crick untuk memecahkan teka-teki DNA.

Pada awalnya, Watson membayangkan bahwa basa berpasangan seperti misalnya, A dengan A, dan C dengan C. Tapi pasangan semacam itu tidak sesuai dengan kenyataan bahwa molekul DNA memiliki diameter yang sama. Sepasang AA (terbuat dari basa cincin ganda) akan hampir dua kali lebih lebar dari pasangan CC, menyebabkan tonjolan dalam molekul. Segera menjadi jelas bahwa basa cincin ganda (purin) harus selalu dipasangkan dengan basa cincin tunggal (pirimidin) pada untai yang berlawanan. Selain itu, Watson dan Crick menyadari bahwa struktur individu dari basa mengambil pasangan yang lebih khusus.

Setiap basa memiliki kelompok-kelompok kimia putar yang dapat membentuk ikatan hidrogen terbaik dengan satu pasangan yang tepat. Adenin dapat membentuk ikatan hidrogen dengan timin, dan guanin dengan sitosin. Ahli biologi akan menuliskan bentuk berpasangannya sebagai berikut, A berpasangan dengan T, dan G berpasangan dengan C. A juga dikatakan saling melengkapi dengan T, dan G ke C.

Skema pemasangan yang dilakukan oleh Watson dan Crick tidak hanya sesuai dengan apa yang diketahui tentang atribut fisik dan ikatan kimia DNA, tetapi juga menjelaskan beberapa data yang diperoleh beberapa tahun sebelumnya oleh ahli biokimia Amerika yang bernama **Erwin Chargaff**. Chargaff dan rekan-rekan kerjanya telah menemukan bahwa jumlah adenin dalam DNA dari satu spesies sama dengan jumlah timin, dan bahwa jumlah guanin sama dengan jumlah sitosin.

Aturan Chargaff, demikian sebutannya, dijelaskan oleh fakta bahwa A pada salah satu rantai polinukleotida DNA selalu berpasangan dengan T pada rantai polinukleotida lainnya, dan G pada satu pasangan rantai hanya dengan C pada rantai lainnya.

Dapat digambarkan model heliks ganda DNA yang diusulkan oleh Watson dan Crick sebagai tangga tali yang memiliki anak tangga kayu yang kaku, dengan tangga yang dipilin menjadi spiral. Tali samping adalah setara dengan tulang punggung gula-fosfat, dan anak tangga mewakili pasangan basa nitrogen yang bergabung dengan ikatan hidrogen.

Diagram seperti pita di sebelah kiri melambangkan basa dengan bentuk yang menekankan saling melengkapi. Di tengah adalah bentuk yang lebih kimiawi menunjukkan empat pasangan basa, dengan helix yang terpilin dan ikatan hidrogen ditentukan oleh garis putus-putus, dapat dilihat bahwa dua tulang punggung gula-fosfat dari heliks ganda berorientasi pada arah yang

berlawanan. Perhatikan bahwa gula pada kedua helai terbalik satu sama lain.

Meskipun aturan pasangan basa Watson-Crick menentukan kombinasi basa nitrogen berdampingan yang membentuk anak tangga dari heliks ganda, tetapi tidak menempatkan batasan pada urutan nukleotida di sepanjang untai DNA. Bahkan, urutan basa dapat bervariasi dalam banyak cara. Akibatnya, tidak mengherankan bahwa DNA dari spesies yang berbeda, yang memiliki gen yang berbeda, memiliki proporsi basa yang berbeda dalam DNANYa.

Pada April 1953, Watson dan Crick mengguncang dunia ilmiah dengan menyatakan secara singkat sebanyak dua halaman yang membahas tentang model molekul untuk DNA dalam jurnal Nature. Tonggak dalam sejarah biologi telah berkembang secara luas tentang ditemukannya heliks ganda DNA yaitu dengan pasangan basa AT dan CG.

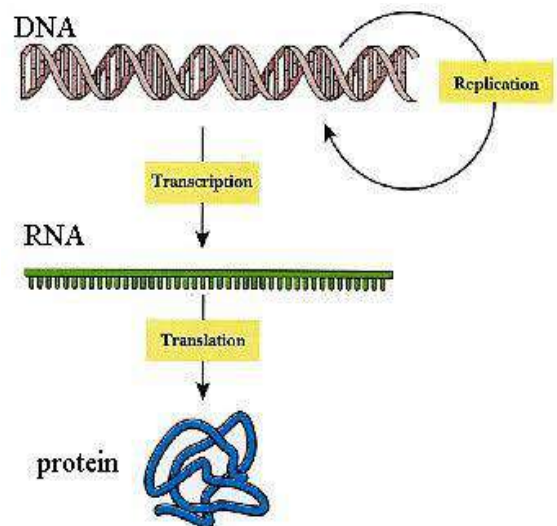
Model Watson-Crick memberi makna baru pada kata-kata gen dan kromosom-dan pada teori pewarisan kromosom. Dengan gambaran DNA yang lengkap, dapat dilihat bahwa informasi genetik dalam kromosom harus dikodekan dalam urutan molekul nukleotida. Struktur DNA juga menyarankan penjelasan molekuler untuk sifat unik reproduksi dan pewarisan kehidupan.

Struktur Genom

DNA adalah makromolekul, yaitu merupakan kumpulan dari sejumlah besar atom yang terikat bersama dalam pengaturan yang pasti yang struktur tiga dimensinya dapat dijelaskan dengan teknik seperti kristalografi sinar-X. Tetapi DNA juga merupakan tempat penyimpanan informasi yang sifatnya lebih sulit untuk dijelaskan dalam istilah molekuler yang sederhana.

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa gen sesuai dengan segmen DNA tertentu, maka jumlah informasi genetik yang

diwarisi oleh organisme dari orang tuanya adalah setara dengan jumlah semua segmen DNA yang ada dalam telur yang telah dibuahi oleh spermatozoa pada awal kehidupan. Semua individu yang membentuk suatu populasi suatu spesies akan memiliki sekumpulan gen yang sama, meskipun individu yang berbeda, akan selalu memiliki alel yang sedikit berbeda dari banyak gen ini. Dengan demikian setiap spesies organisme memiliki kandungan informasi genetik yang unik yang dikenal sebagai **genomnya**. Bagi manusia, genom pada dasarnya setara dengan semua informasi genetik yang ada dalam satu set (**haploid**) kromosom manusia, yang terdiri dari 22 autosom yang berbeda dan kromosom seks X dan Y.



Gambar 9-4 Dogma sentral yang menjabarkan tentang proses sintesis protein (Sumber: Campbell et al., 2000)

Untuk memahami bagaimana kompleksitas genom ditentukan maka yang pertama-tama perlu dilakukan adalah dengan mempertimbangkan salah satu sifat paling penting dari heliks ganda DNA, yaitu: kemampuannya untuk memisah menjadi dua untai komponennya yaitu sifat yang disebut denaturasi.

9.2

Replikasi DNA

Aspek penting dari reproduksi dan pewarisan adalah bahwa satu set lengkap instruksi genetik berpindah dari satu generasi ke generasi berikutnya. Agar ini terjadi, harus ada cara menyalin instruksi. Jauh sebelum DNA diidentifikasi sebagai materi genetik, beberapa ahli berpendapat bahwa replikasi gen harus didasarkan pada konsep yang disebut komplementer atau saling melengkapi.

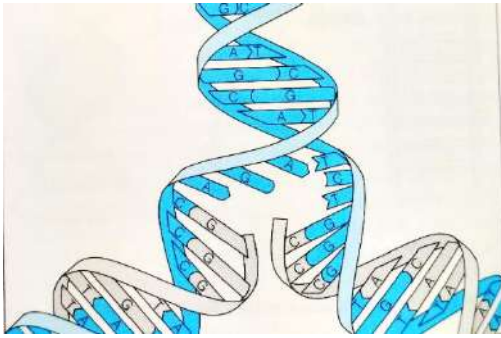
Menurut ide ini, ketika sebuah gen bereplikasi, maka sebuah gambar negatif dibuat di sepanjang permukaan asli (positif), sama seperti tanah liat atau plester memiliki bentuk negatif ketika dikemas di sekitar objek. Gambaran negatif gen, seperti plester, dapat berfungsi sebagai template (cetakan) untuk membuat salinan dari gambaran positif gen yang asli. Fotografi memberikan contoh lain dari prinsip cetakan: yaitu suatu cetakan dapat digunakan untuk membuat gambaran negatif, yang kemudian dapat digunakan untuk membuat salinan dari cetakan yang asli. Sampai tahun 1953, ide cetakan tidak diterima oleh banyak ahli genetika. Namun, model Watson dan Crick untuk struktur DNA menyarankan mekanisme cetakan untuk replikasi DNA. Seperti yang telah dikatakan dalam kesimpulan dari makalah pertamanya, bahwa pasangan spesifik yang segera didalilkan menyarankan kemungkinan mekanisme penyalinan untuk materi genetik.

Logika di balik proposal Watson-Crick untuk bagaimana DNA disalin-oleh pasangan spesifik dari basa pelengkap adalah cukup sederhana. Dapat dilihat ini dengan menutupi salah satu untai dalam molekul DNA induk dengan selembar kertas. Kita dapat menentukan urutan basa dalam untai yang tertutup dengan menerapkan aturan pasangan

basa pada untai yang belum dibuka untainya: A berpasangan dengan T, G berpasangan dengan C. Watson dan Crick memperkirakan bahwa sel menerapkan aturan yang sama saat menyalin gennya. Pertama, dua untai DNA induk terpisah, dan masing-masing menjadi cetakan untuk perakitan untai komplementer dari adanya nukleotida bebas. Nukleotida berjejer satu per satu di sepanjang untai cetakan sesuai dengan aturan pasangan basa. Enzim kemudian menghubungkan nukleotida untuk membentuk untai DNA baru. Molekul baru yang lengkap, identik dengan molekul induk, dikenal sebagai DNA anakan. Hipotesis ini dikonfirmasi oleh eksperimen yang dilakukan pada tahun 1950an.

Meskipun mekanisme umum replikasi DNA secara konseptual sederhana, namun proses yang sebenarnya melibatkan banyak proses biokimia yang kompleks. Beberapa kerumitan muncul dari fakta bahwa molekul DNA heliks ganda harus diurai saat bereplikasi dan harus menyalin dua untaian secara bersamaan. Tantangan lain adalah kecepatan proses. Nukleotida ditambahkan pada kecepatan sekitar 50 per detik pada mamalia dan 500 per detik pada bakteri.

Replikasi DNA dimulai di sisi tertentu pada heliks ganda, yang disebut **asal-usul replikasi**, di mana protein yang memulai proses menempel pada DNA dan berpisah, kemudian berproses di kedua arah, menciptakan apa yang disebut **gelembung replikasi**. Untai DNA induk terbuka saat untai anakan memanjang di kedua sisi setiap gelembung. Molekul DNA kromosom eukariotik memiliki banyak asal usul di mana replikasi dapat dimulai secara bersamaan, sehingga memperpendek total waktu yang diperlukan untuk proses tersebut. Dengan demikian, ribuan gelembung replikasi dapat ada sekaligus. Akhirnya, semua gelembung bergabung, menghasilkan dua molekul DNA anakan lengkap.



Gambar 9-5 Pelepasan dan replikasi DNA
(Sumber: Campbell et al., 2000)

Blok pembangun molekul segmen kecil DNA, mengingatkan kembali bahwa tulang punggung gula-fosfat DNA berjalan di arah yang berlawanan. Perhatikan bahwa setiap untai memiliki ujung 3' dan ujung 5'. Bilangan prima mengacu pada atom karbon dari gula nukleotida. Pada satu ujung setiap untai DNA, atom karbon 3' gula melekat pada gugus -OH, di ujung lainnya, karbon 5' gula memiliki gugus fosfat.

Orientasi yang berlawanan dari untai DNA penting dalam replikasi DNA. Enzim yang berfungsi menghubungkan nukleotida DNA dengan untai DNA anakan yang sedang tumbuh disebut **DNA polimerase**, yaitu hanya menambahkan nukleotida pada ujung untai 3', tidak pernah ke ujung 5'. Dengan demikian, untai DNA anakan hanya dapat tumbuh pada arah 5' → 3'. Struktur bercabang mewakili satu sisi dari gelembung replikasi. Salah satu untai DNA anakan dapat disintesis dalam satu bagian secara terus menerus oleh DNA polimerase yang bekerja menuju titik garpu DNA induk. Namun untuk membuat untai anakan lainnya, molekul polimerase harus bekerja keluar dari titik garpu. Untai baru ini disintesis dalam potongan-potongan pendek saat garpu terbuka. Enzim lain yang disebut **DNA ligase**, yaitu enzim yang berfungsi untuk mengikat atau ligasi potongan menjadi satu untai DNA.

Secara keseluruhan, replikasi DNA membutuhkan kerja sama lebih dari selusin enzim dan protein lainnya. Proses ini tidak hanya cepat tetapi luar biasa akurat, biasanya, hanya sekitar satu dari satu miliar nukleotida dalam DNA yang dipasangkan secara tidak benar. Selain perannya dalam menghubungkan nukleotida bersama-sama, DNA polimerase juga melakukan langkah proofreading yang dengan cepat menghilangkan nukleotida yang memiliki pasangan basa yang salah selama replikasi. DNA polimerase dan ligase DNA juga terlibat dalam memperbaiki DNA yang rusak oleh radiasi berbahaya (seperti sinar ultraviolet dan sinar-X) atau bahan kimia beracun di lingkungan. Replikasi DNA memastikan bahwa semua sel somatik dalam organisme multisel membawa informasi genetik yang sama. Ini juga merupakan sarana di mana instruksi genetik disalin untuk generasi organisme selanjutnya.

9.3

Aliran Informasi Genetik: DNA - RNA - Protein

Dengan pengetahuan akan DNA yang semakin lengkap, maka sekarang dapat didefinisikan genotipe dan fenotipe yang lebih tepat daripada sebelumnya. Yang dimaksud dengan genotipe organisme adalah susunan genetisnya merupakan informasi yang diturunkan dari DNAny. Fenotipe adalah sifat spesifik organisme. Dasar molekuler dari fenotipe terletak pada protein dengan berbagai fungsi. Sebagai contoh, struktur protein membantu membentuk tubuh suatu organisme, dan enzim mengkatalisasi aktivitas metabolismenya.

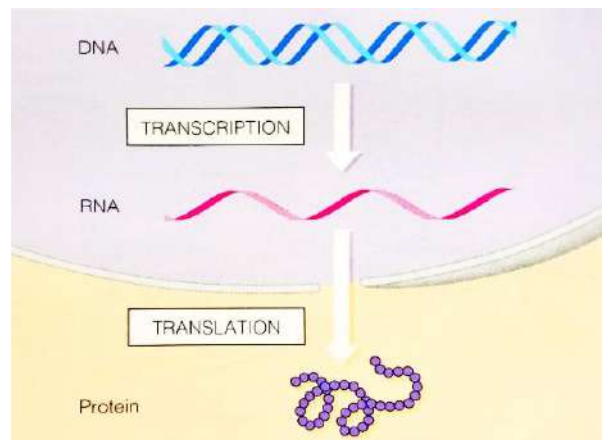
Apakah hubungan antara genotipe dan molekul protein yang secara langsung lebih menentukan fenotipe? Jawabannya adalah bahwa DNA menentukan sintesis protein. Sebuah gen tidak membentuk protein secara langsung, melainkan mengirimkan instruksi

dalam bentuk RNA, yang pada saatnya akan memprogram sintesis protein. Rantai perintah adalah dari DNA dalam inti sel ke RNA hingga hasil dari proses sintesis protein disebarkan ke dalam sitoplasma. Dua tahap utama dalam sintesis protein adalah transkripsi yaitu suatu proses transfer informasi genetik dari DNA ke dalam molekul RNA, dan translasi adalah suatu proses transfer informasi dalam RNA menjadi protein.

Hubungan antara gen dan protein pertama kali diusulkan pada tahun 1909 oleh seorang dokter dari Inggris yang bernama **Archibald Garrod** yang menyarankan bahwa gen menentukan fenotipe melalui enzim, dimana enzim yang disusun oleh protein berfungsi mengkatalisasi proses kimia dalam sel. **Gagasan Garrod datang dari pengamatannya tentang penyakit yang diturunkan.** Garrod berhipotesis bahwa penyakit bawaan mencerminkan ketidakmampuan seseorang untuk membuat enzim tertentu, dan menyebut penyakit tersebut seperti kesalahan bawaan metabolisme. Garrod memberikan contoh kondisi turun temurun yang disebut **alkaptonuria**, di mana urin berwarna merah gelap karena mengandung bahan kimia yang disebut alkapton. Garrod beralasan bahwa individu normal memiliki enzim yang memecah alkapton, sedangkan individu alkaptonuria kekurangan atau bahkan tidak memiliki enzim yang dapat memecah alkapton. Hipotesis yang dikemukakan Garrod lebih maju daripada waktunya, tetapi penelitian yang dilakukan beberapa dekade kemudian membuktikan bahwa apa yang dikatakan Garrod adalah benar. Pada tahun-tahun berikutnya, ahli biokimia mengumpulkan bukti bahwa sel-sel membuat dan memecah molekul-molekul yang penting secara biologis melalui jalur metabolisme, seperti dalam sintesis asam amino atau pemecahan gula. Setiap langkah dalam jalur metabolisme dikatalisis oleh enzim tertentu. Oleh karena itu, individu yang kekurangan salah satu enzim

untuk jalur metabolisme tersebut tidak dapat menyelesaikan jalurnya.

Terobosan besar dalam menunjukkan hubungan antara gen dan enzim datang pada tahun 1940-an, dari hasil percobaan ahli genetika Amerika bernama **George Beadle** dan **Edward Tatum** yang menggunakan jamur roti berwarna oranye yang disebut *Neurospora crassa*. Beadle dan Tatum mempelajari jenis-jenis jamur yang tidak dapat tumbuh pada media pertumbuhan sederhana yang biasa. Masing-masing dari apa yang disebut mutan nutrisi ini ternyata kekurangan enzim dalam jalur metabolisme yang menghasilkan beberapa molekul yang dibutuhkan jamur, seperti asam amino. Beadle dan Tatum juga menunjukkan bahwa setiap mutan yang rusak terdapat dalam satu gen atau gen tunggal. Dengan demikian, Beadle dan Tatum merumuskan suatu hipotesis yaitu bahwa **satu gen-satu enzim**, yang menyatakan bahwa fungsi gen individu adalah untuk menentukan produksi enzim tertentu.



Gambar 9-6 Aliran informasi genetik pada sel eukariotik (Sumber: Campbell et al., 2000)

Hipotesis enzim satu gen-satu telah cukup dikonfirmasi, tetapi dengan beberapa modifikasi penting. Hal pertama yang perlu menjadi perhatian adalah melampaui enzim untuk memasukkan semua jenis protein. Misalnya, alfa-keratin yang merupakan protein

struktur rambut, dan protein struktur yang membentuk bagian luar fag T4 sama banyaknya dengan produk gen seperti halnya enzim. Jadi ahli biologi segera mulai berpikir dalam hal satu gen-satu protein. Kemudian ditemukan bahwa banyak protein terdiri dari dua atau lebih rantai polipeptida yang berbeda, dan masing-masing polipeptida spesifik oleh gennya sendiri. Dengan demikian, hipotesis Beadle dan Tatum telah dinyatakan kembali sebagai satu gen-satu polipeptida.

Informasi Genetik Diterjemahkan Menjadi Sekuens Asam Amino

Dinyatakan bahwa informasi genetik dalam DNA ditranskripsi ke dalam RNA dan kemudian diterjemahkan ke dalam polipeptida tetapi tidak menjelaskan bagaimana proses ini terjadi. Transkripsi dan translasi adalah istilah baku yang digunakan, yang menyatakan bahwa asam nukleat dan polipeptida merupakan bahan kimia yang digunakan dalam sintesis protein. Untuk memahami bagaimana informasi genetik berpindah dari genotipe ke fenotipe, maka perlu dibahas bagaimana bahasa kimia DNA diterjemahkan ke dalam bahasa kimia yang berbeda dari polipeptida.

Apakah tepatnya bahasa untuk asam nukleat? Baik DNA dan RNA adalah polimer yang terbuat dari monomer dalam sekuens spesifik yang membawa informasi, seperti halnya sekuens huruf tertentu yang membawa informasi dalam bahasa Inggris atau Rusia, misalnya. Pada DNA, monomer adalah empat jenis nukleotida, yang berbeda dalam basa nitrogennya (A, T, C, dan G). Hal yang sama berlaku untuk RNA, meskipun memiliki basa U bukan T dalam DNA.

Bahasa DNA ditulis sebagai urutan linier dari basa nukleotida pada polinukleotida, urutan seperti yang ada pada untai DNA yang diperbesar. Urutan spesifik basa, masing-masing dengan awal dan akhir, membentuk

gen pada untai DNA. Gen tipikal terdiri dari ratusan atau ribuan nukleotida, dan sebuah molekul DNA mungkin mengandung ribuan gen. Untai di bawah bagian DNA yang diperbesar mewakili hasil transkripsi adalah molekul RNA. Proses ini disebut transkripsi karena bahasa asam nukleat DNA secara sederhana telah ditulis ulang sebagai urutan basa pada RNA, bahasa tersebut masih berupa asam nukleat. Perhatikan bahwa basa nukleotida pada molekul RNA saling melengkapi dengan yang ada pada untai DNA. Hal ini disebabkan karena RNA disintesis menggunakan DNA sebagai template atau cetakan.

Translasi adalah konversi bahasa asam nukleat menjadi bahasa polipeptida. Seperti asam nukleat, polipeptida adalah polimer, tetapi monomer yang menyusunnya - huruf dari alfabet polipeptida - adalah 20 asam amino yang umum untuk semua organisme. Sekali lagi, bahasa ditulis dalam urutan linier, dan urutan nukleotida molekul RNA menentukan urutan asam amino polipeptida. **RNA hanya pembawa pesan, informasi genetik yang menentukan urutan asam amino didasarkan pada DNA.**

Tanda kurung di bawah RNA menunjukkan bagaimana informasi genetik dikodekan dalam asam nukleat. Perhatikan bahwa setiap tanda kurung membungkus tiga nukleotida pada RNA. Yang perlu diingat bahwa hanya ada **empat jenis nukleotida dalam DNA (A, G, C, T) dan RNA (A, G, C, U)**. Dalam proses translasi, keempat basa ini harus menentukan 20 asam amino. Jika setiap basa nukleotida menentukan satu asam amino, maka hanya empat dari 20 asam amino yang dapat dihitung. Bagaimana jika bahasa tersebut terdiri dari kata kode dua huruf? Jika dibaca basa gen dua sekaligus, misalnya AG, dapat menentukan satu asam amino, sedangkan AT dapat menunjuk asam amino yang berbeda. Namun, ketika 4 basa diambil dalam doublet, hanya ada 16 (yaitu, 4^2) kemungkinan

pengaturan-masih belum cukup untuk menentukan semua 20 asam amino.

Kembar tiga basa atau triplet adalah kata terkecil dengan panjang seragam yang dapat menentukan semua asam amino. Misalkan setiap kata kode dalam DNA terdiri dari triplet, dengan masing-masing susunan tiga basa berturut-turut menentukan asam amino. Kemudian ada 64 (yaitu, 4^3) kode kata yang mungkin-lebih dari cukup untuk menentukan 20 asam amino. Memang, ada triplet yang cukup untuk memungkinkan lebih dari satu pengkodean untuk setiap asam amino. Sebagai contoh, triplet basa AAT dan AAC dapat mengkode asam amino yang sama.

Berbagai macam percobaan yang dilakukan oleh para ahli telah memverifikasi bahwa aliran informasi dari gen ke protein didasarkan pada **kode triplet**: instruksi genetik untuk urutan asam amino dari rantai polipeptida ditulis dalam DNA dan RNA sebagai serangkaian tiga kata-basa yang disebut **kodon**. Perhatikan pada gambar bahwa kodon tiga basa dalam DNA ditranskripsi menjadi kodon tiga basa komplementer dalam RNA, dan kemudian kodon RNA diterjemahkan menjadi asam amino yang membentuk polipeptida.

Kode Genetik Adalah Dasar Kehidupan

Pada tahun 1799, sebuah tablet batu besar ditemukan di Rosetta, Mesir, membawa tulisan panjang yang sama dalam tiga bahasa kuno: Mesir ditulis dalam hieroglif dan dua bentuk bahasa Yunani. Batu ini memberikan kunci yang memungkinkan para sarjana untuk memecahkan kode hieroglif yang sebelumnya tidak dapat dipahami.

Dalam memecahkan kode genetik, para ilmuwan menulis batu Rosettanya sendiri. Hal ini didasarkan pada informasi yang dikumpulkan dari serangkaian percobaan yang telah dilakukan oleh para ahli yang mengungkapkan terjemahan asam amino dari

masing-masing kata kode triplet-nukleotida. Kodon pertama diuraikan pada tahun 1961 oleh ahli biokimia Amerika bernama **Marshall Nirenberg**. Nirenberg mensintesis molekul RNA buatan dengan menghubungkan bersama nukleotida RNA identik yang memiliki urasil sebagai dasarnya. Tidak masalah dari mana pesan ini dimulai atau dihentikan, pesan itu hanya dapat berisi satu jenis kodon triplet yaitu **UUU**. Nirenberg menambahkan poli-U ini ke dalam campuran tabung reaksi yang mengandung ribosom dan bahan-bahan lain yang diperlukan untuk sintesis polipeptida. Campuran ini menerjemahkan poli-U menjadi polipeptida yang mengandung satu jenis asam amino yaitu fenilalanin. Dengan demikian, Nirenberg mempelajari bahwa RNA kodon UUU menentukan **asam amino fenilalanin (Phe)**. Dengan variasi pada metode ini, asam amino yang ditentukan oleh semua kodon ditentukan.

Triplet AUG memiliki fungsi ganda: tidak hanya mengkode untuk **asam amino metionin (Met)** tetapi juga dapat memberikan sinyal untuk memulai rantai polipeptida. Tiga dari kodon lain tidak menunjukkan asam amino. **AUG adalah kodon stop yang memerintahkan ribosom untuk mengakhiri polipeptida.**

Sebagai contoh, meskipun kodon UUU dan UUC sama-sama menentukan fenilalanin (redundansi), keduanya tidak pernah mewakili asam amino lain (tidak ada ambiguitas). Kodon adalah triplet yang ditemukan di RNA. Triplet memiliki hubungan yang langsung dan saling melengkapi dengan kodon dalam DNA. Nukleotida yang menyusun kodon terjadi dalam urutan linier sepanjang DNA dan RNA, tanpa celah atau tanda baca yang memisahkan kodon.

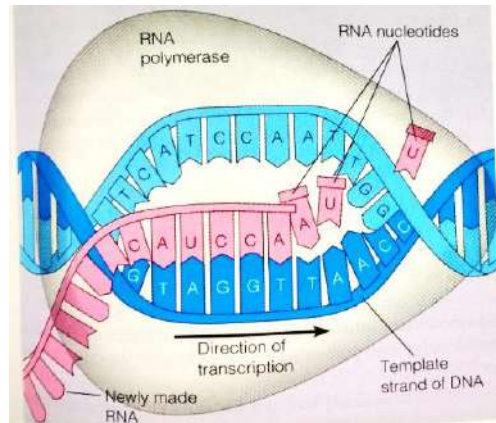
Sebagai latihan dalam menerjemahkan kode genetik, digunakan potongan DNA 12-nukleotida, yang dibaca sebagai serangkaian triplet. Dengan menggunakan aturan pasangan basa (dengan U dalam RNA dan bukan T),

dapat dilihat bahwa kodon RNA yang sesuai dengan triplet DNA pertama yang ditranskripsi, TAC, adalah AUG. AUG mengatakan untuk menempatkan metionin (Met) sebagai asam amino pertama dalam polipeptida. Triplet DNA kedua, TTC, menentukan kodon RNA AAG, yang menunjuk lisin (Lys) sebagai asam amino kedua. Dan terus dilakukan hingga mencapai kodon stop.

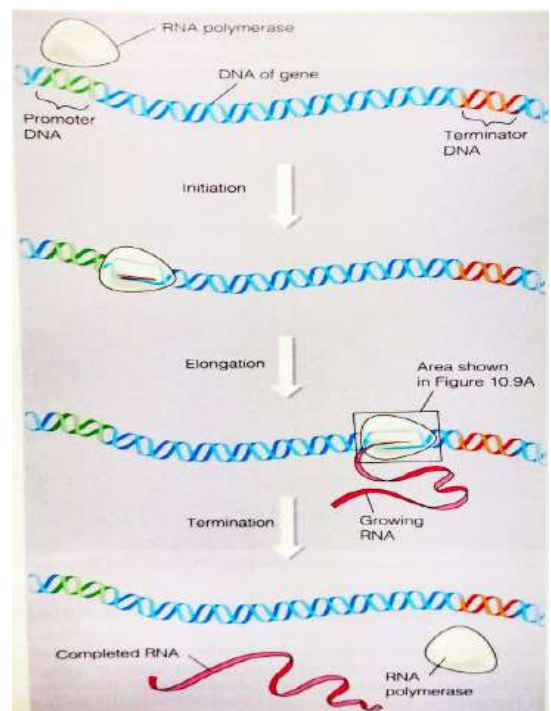
Hampir semua kode genetik digunakan bersama oleh semua organisme, dari bakteri paling sederhana hingga tanaman dan hewan paling kompleks. Dalam percobaan, bakteri dapat menerjemahkan pesan genetik manusia, dan sel manusia dapat menerjemahkan RNA bakteri. Keuniversalan kosa kata genetika menunjukkan bahwa kosa kata itu ditetapkan sangat awal dalam evolusi.

Transkripsi Menghasilkan Pesan Genetik Dalam Bentuk RNA

Transkripsi adalah proses transfer informasi genetik dari DNA ke RNA yang terjadi pada inti sel. Molekul RNA ditranskripsi dari cetakan DNA dengan proses yang menyerupai sintesis untai DNA selama replikasi DNA. Seperti replikasi, kedua untai DNA harus terpisah terlebih dahulu di tempat di mana proses akan dimulai. Namun, dalam transkripsi, hanya satu dari untai DNA yang berfungsi sebagai cetakan untuk molekul yang baru terbentuk. Nukleotida-nukleotida yang membentuk molekul RNA baru mengambil tempatnya satu per satu di sepanjang untai cetakan DNA dengan membentuk ikatan hidrogen dengan basa nukleotida yang ada. Perhatikan bahwa nukleotida RNA mengikuti aturan pasangan basa yang sama yang mengatur replikasi DNA, kecuali bahwa U, bukan T, berpasangan dengan A. Nukleotida RNA dihubungkan oleh enzim transkripsi RNA polimerase.



Gambar 9-7 Transkripsi DNA (Sumber: Campbell et al, 2000)



Gambar 9-8 Transkripsi gen (Sumber: Campbell et al, 2000)

RNA polimerase harus diinstruksikan dari mana harus memulai (start) dan di mana harus menghentikan (stop) proses transkripsi. Sinyal awal transkripsi adalah urutan nukleotida yang disebut **promoter**, yang terletak di dalam DNA di sebelah awal gen. Promoter adalah tempat pengikatan spesifik untuk RNA polimerase. Fase pertama transkripsi, yang disebut **inisiasi**, adalah perlekatan RNA polimerase ke promoter dan awal sintesis RNA. Untuk setiap

gen, promoter menentukan yang mana dari dua untai DNA yang akan ditranskripsi (untai tertentu bervariasi dari gen ke gen).

Selama fase kedua transkripsi, RNA memanjang. Saat sintesis RNA berlanjut, untai RNA terlepas dari cetakan DNA-nya, memungkinkan dua untai DNA yang terpisah untuk bersatu kembali di bagian yang telah ditranskripsi. Akhirnya, pada tahap yang ketiga disebut **terminasi, dimana RNA polimerase mencapai urutan basa khusus dalam cetakan DNA yang disebut terminator**. Urutan ini menandakan akhir gen, pada titik itu, molekul polimerase terlepas dari molekul RNA dan gen.

Selain menghasilkan RNA yang mengkode urutan asam amino, transkripsi membuat dua jenis RNA lain yang terlibat dalam membangun polipeptida.

Pesan Genetik Diterjemahkan Dalam Sitoplasma

Jenis RNA yang mengkode urutan asam amino disebut **messenger RNA (mRNA)** karena menyampaikan informasi genetik dari DNA ke mesin terjemahan (translasi) sel. Messenger RNA ditranskripsi dari DNA, dan pesan genetik yang dibawa RNA kemudian diterjemahkan ke dalam polipeptida. Pada prokariota, yang tidak memiliki nukleus, transkripsi, dan translasi keduanya terjadi di sitoplasma, situasinya berbeda dalam sel eukariotik. Karena DNA tetap di dalam nukleus, molekul mRNA eukariotik dan molekul RNA lain yang diperlukan untuk translasi harus melintasi selaput inti ke dalam sitoplasma, di mana peralatan untuk sintesis polipeptida berada.

Para peneliti pertama membuat nukleotida RNA radioaktif dan kemudian menumbuhkan sel eukariotik dalam kultur dengan nukleotida. Sel-sel menggunakan nukleotida radioaktif dalam mensintesis RNA. Emisi radioaktif dari RNA yang dihasilkan menghasilkan bintik hitam pada mikroskop cahaya yang

ditunjukkan di sini. Dengan demikian, titik-titik menunjukkan lokasi RNA radioaktif dalam sel.

Sel di sebelah kiri terbunuh setelah 15 menit tumbuh dengan nukleotida radioaktif, dan kelebihan nukleotida itu akan hilang. Seperti yang terlihat, RNA yang baru dibuat sangat terkonsentrasi atau terpusatkan di nukleus.

Sel di sebelah kanan juga diizinkan membuat RNA radioaktif selama 15 menit, yang kemudian dicuci bebas dari nukleotida radioaktif berlebih, tetapi tidak terbunuh. Sebagai gantinya, ditransfer selama 90 menit tambahan ke cairan pertumbuhan yang tidak mengandung nukleotida radioaktif. Seperti yang terlihat, RNA radioaktif pindah ke sitoplasma.

Sekarang dapat disiapkan untuk mulai memeriksa cara kerja proses penerjemahan (translasi). Translasi adalah konversi antara bahasa yang berbeda-dari bahasa asam nukleat ke bahasa protein-dan melibatkan mesin yang lebih kompleks daripada transkripsi. Mesin yang diperlukan untuk menerjemahkan mRNA meliputi:

- Transfer RNA, jenis lain dari molekul RNA.
- Ribosom, organel tempat sintesis polipeptida terjadi.
- Enzim dan sejumlah faktor protein.
- Sumber energi kimia, seperti ATP.

Molekul Transfer RNA Berfungsi Sebagai Penerjemah Selama Translasi

Penerjemahan bahasa apa pun ke bahasa lain membutuhkan penerjemah, seseorang yang dapat mengenali kata-kata dari satu bahasa dan mengubahnya menjadi yang lain. Penerjemahan pesan genetik yang dilakukan dalam mRNA ke dalam bahasa asam amino protein juga membutuhkan juru bahasa. Untuk mengubah tiga huruf kata (kodon) dari asam nukleat menjadi satu huruf, kata-kata asam amino dari protein, sel menggunakan

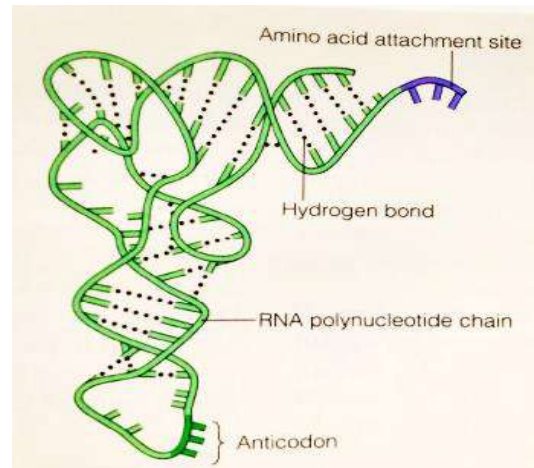
interpreter molekuler, jenis khusus RNA yang disebut **transfer RNA (tRNA)**.

Sebuah sel yang siap untuk memiliki beberapa informasi genetiknya diterjemahkan ke dalam polipeptida memiliki persediaan asam amino dalam sitoplasma. Entah itu mensintesisnya dari bahan kimia lain atau mendapatkannya dari makanan. Asam amino itu sendiri tidak dapat mengenali kodon yang disusun secara berurutan di sepanjang messenger RNA. Asam amino triptofan, misalnya, hanya lebih tertarik oleh kodon untuk triptofan daripada oleh kodon lain. Hal ini diserahkan pada penerjemah molekuler sel, molekul tRNA, untuk mencocokkan asam amino dengan kodon yang sesuai untuk membentuk polipeptida baru. Untuk melakukan tugas ini, molekul tRNA harus melakukan dua fungsi yang berbeda yaitu: (1) mengambil asam amino yang sesuai, dan (2) mengenali kodon yang sesuai dalam mRNA. Struktur unik molekul tRNA memungkinkannya untuk melakukan kedua tugas tersebut.

Molekul tRNA terbuat dari untai tunggal RNA-satu rantai polinukleotida-yang hanya terdiri dari sekitar 80 nukleotida. Dengan memutar dan melipat pada dirinya sendiri, tRNA membentuk beberapa daerah beruntai ganda di mana peregangannya pendek pasangan basa RNA dengan peregangannya lainnya. Satu untai beruntai di salah satu ujung molekul terlipat berisi triplet basa khusus yang disebut **antikodon**. **Triplet antikodon adalah pelengkap untuk triplet kodon pada mRNA**. Selama penerjemahan, antikodon pada tRNA mengenali kodon tertentu pada mRNA dengan menggunakan aturan pasangan basa. Di ujung lain molekul tRNA adalah tempat di mana asam amino dapat menempel.

Simbol ini menekankan dua bagian molekul - antikodon dan tempat perlekatan asam amino - yang memberikan tRNA kemampuan untuk mencocokkan kata asam nukleat (kodon) tertentu dengan kata protein

yang sesuai (asam amino). Meskipun semua molekul tRNA serupa, ada variasi tRNA yang sedikit berbeda untuk setiap asam amino.



Gambar 9-9 Struktur tRNA (Sumber: Campbell et al., 2000)

Menerjemahkan bahasa apa pun adalah tugas yang rumit. Demikian pula, konversi informasi genetik ke dalam polipeptida yang tepat yang ditentukan merupakan proses yang rumit, pada kenyataannya adalah lebih rumit, untuk dilakukan oleh penerjemah tRNA sel sendiri. Dengan sendirinya, molekul tRNA tidak dapat secara langsung mengenali asam amino. Apa yang memastikan bahwa asam amino yang sesuai melekat pada tRNA adalah enzim. Ada seluruh keluarga enzim ini, dengan setidaknya satu enzim untuk setiap asam amino. Setiap enzim secara spesifik mengikat satu jenis asam amino ke molekul tRNA yang sesuai, menggunakan molekul ATP sebagai energi untuk mendorong reaksi. Kompleks asam amino-tRNA yang dihasilkan kemudian dapat memberikan asam amino ke rantai polipeptida yang sedang tumbuh.

Ribosom Membentuk Polipeptida

Sekarang telah terlihat banyak hal yang dibutuhkan sel untuk melakukan penerjemahan (translasi): instruksi dalam bentuk molekul mRNA, tRNA untuk menafsirkan instruksi, ketersediaan asam

amino, enzim untuk menempelkan asam amino ke tRNA, dan ATP untuk energi. Masih dibutuhkan organel-organel yang menghasilkan polipeptida yang sebenarnya dalam sitoplasma yang mengkoordinasikan fungsi mRNA dan benar-benar dapat membuat polipeptida. Ribosom adalah tempat untuk menghasilkan polipeptida.

Ribosom terdiri dari dua subunit, masing-masing terdiri dari protein dan sejumlah besar jenis RNA lain yaitu **RNA ribosom (rRNA)**.

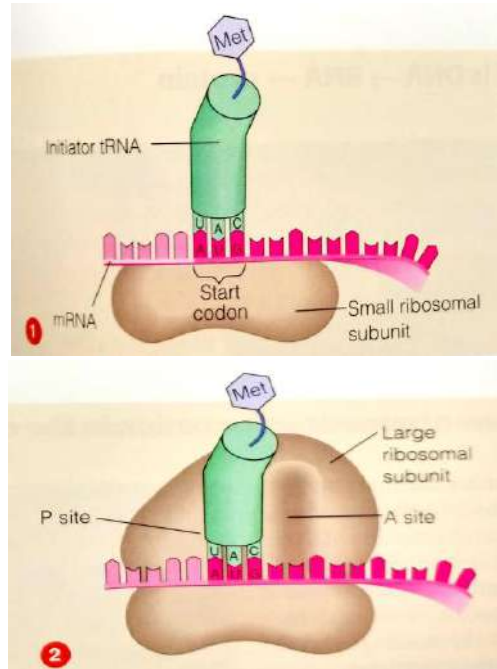
Setiap ribosom memiliki sisi pengikatan untuk mRNA pada subunit kecilnya. Selain itu, ribosom besar memiliki sisi pengikatan untuk tRNA. Salah satunya, sisi P, memegang tRNA yang membawa rantai polipeptida yang sedang tumbuh, sementara sisi yang lain yaitu sisi A, memegang tRNA yang membawa asam amino berikutnya untuk ditambahkan ke rantai. Antikodon pada setiap pasangan basa-tRNA dengan kodon pada mRNA. Subunit dari ribosom berfungsi seperti catok, menahan molekul tRNA dan mRNA berdekatan. Ribosom kemudian dapat menghubungkan asam amino dari tRNA sisi A ke polipeptida yang sedang tumbuh.

Kodon Inisiasi Menandai Dimulainya Pesan mRNA

Translasi dapat dibagi menjadi tiga fase yang sama dengan transkripsi: inisiasi, elongasi dan terminasi. Proses inisiasi polipeptida menyatukan mRNA, asam amino pertama dengan tRNA yang melekat, dan dua subunit dari ribosom.

Molekul mRNA yang ditranskripsi dari DNA adalah lebih panjang dari pesan genetik yang dibawanya.

Urutan nukleotida di kedua ujung molekul bukan bagian dari pesan tetapi membantu mRNA mengikat ribosom. Peran proses inisiasi adalah untuk menentukan dengan tepat di mana translasi akan dimulai, sehingga kodon mRNA akan diterjemahkan ke dalam urutan asam amino yang benar.



Langkah 1. Molekul mRNA berikatan dengan subunit ribosom kecil. Inisiator khusus tRNA berikatan dengan kodon khusus, yang disebut kodon start, di mana translasi akan dimulai pada molekul mRNA. Inisiator tRNA membawa asam amino metionin (Met): antikodonya, UAC, berikatan dengan kodon start, AUG.

Langkah 2. Subunit ribosom besar berikatan dengan subunit ribosom yang kecil, menciptakan ribosom fungsional. Inisiator tRNA sesuai dengan sisi P pada ribosom.

Elongasi Menambahkan Asam Amino Ke Rantai Polipeptida

Setelah inisiasi selesai, asam amino ditambahkan satu per satu ke asam amino pertama. Setiap penambahan terjadi dalam proses perpanjangan tiga langkah.

Langkah 1. Pengenalan kodon. Anticodon dari molekul tRNA yang masuk, membawa asam amino, berpasangan dengan kodon mRNA di sisi A dari ribosom.

Langkah 2. Pembentukan ikatan peptida. Polipeptida terpisah dari tRNA yang terikat

(yang ada di sisi P) dan menempel oleh ikatan peptida ke asam amino yang dibawa oleh tRNA di sisi A. Ribosom mengkatalisasi pembentukan ikatan. Jadi, satu lagi asam amino ditambahkan ke rantai.

Langkah 3. Translokasi. Sisi P tRNA sekarang meninggalkan ribosom, dan ribosom mentranslokasi (memindahkan) sisi A tRNA, membawa polipeptida yang tumbuh, ke sisi P. Kodon dan antikodon tetap terikat, dan mRNA dan tRNA bergerak sebagai satu unit. Gerakan ini membawa ke sisi A kodon mRNA berikutnya untuk diterjemahkan, dan prosesnya dapat mulai lagi dengan langkah 1.

Elongasi berlanjut sampai kodon stop mencapai sisi A ribosom. **Kodon stop: UAA, UAG, dan UGA**, tidak mengkode asam amino tetapi meminta translasi untuk berhenti. Ini adalah **tahap terminasi translasi**. Polipeptida lengkap, biasanya dengan panjang sekitar seratus asam amino, dibebaskan dari tRNA terakhir dan dari ribosom, yang kemudian terbagi menjadi sub-unitnya.

Rangkuman atau ringkasan tahapan utama dalam aliran informasi genetik dari DNA ke protein. Dalam transkripsi (DNA → RNA), RNA disintesis pada cetakan DNA (tahap 1). Dalam sel eukariotik, transkripsi terjadi pada nukleus, dan messenger RNA (mRNA) harus berpindah dari nukleus ke sitoplasma.

Translasi (RNA → protein) dapat dibagi menjadi empat tahap (2-5) yang semuanya terjadi dalam sitoplasma. Ketika polipeptida selesai, dua subunit ribosom terpisah, selanjutnya tRNA dan mRNA dilepaskan. Translasi adalah suatu proses yang berlangsung dengan cepat, ribosom tunggal dapat membuat polipeptida berukuran rata-rata dalam waktu kurang dari satu menit. Biasanya, molekul mRNA diterjemahkan secara simultan oleh sejumlah ribosom. Begitu kodon start muncul dari ribosom pertama, ribosom kedua dapat melekat padanya, dan

dengan demikian beberapa ribosom dapat mengikuti molekul mRNA yang sama.

Setiap gulungan dan lipatan polipeptida, dengan asumsi bentuk tiga dimensi, adalah struktur tersiernya. Beberapa polipeptida dapat bergabung bersama, membentuk protein dengan struktur kuaterner.

Apa arti penting keseluruhan dari transkripsi dan translasi? Jawabannya adalah proses-proses di mana gen mengendalikan struktur dan aktivitas sel, atau, lebih luas lagi, cara genotipe menghasilkan fenotipe. Rantai komando berasal dengan informasi dalam gen, urutan linear spesifik nukleotida dalam DNA. Gen berfungsi sebagai cetakan, yang menentukan transkripsi urutan nukleotida komplementer dalam mRNA. Pada gilirannya, mRNA menentukan urutan linier di mana asam amino muncul dalam polipeptida tertentu. Akhirnya, protein yang terbentuk dari polipeptida menentukan penampilan dan kemampuan sel dan organisme.

Mutasi Dapat Mengubah Arti Gen

Sejak ditemukan bagaimana gen diterjemahkan menjadi protein, para ilmuwan telah mampu menggambarkan banyak perbedaan yang diwariskan dalam istilah molekuler. Misalnya, ketika seorang anak dilahirkan dengan penyakit sel sabit (sickle cell disease), kondisinya dapat ditelusuri kembali melalui perbedaan protein menjadi satu perubahan kecil dalam gen. Dalam salah satu dari dua jenis polipeptida dalam protein hemoglobin, seorang anak yang menderita penyakit sel sabit memiliki asam amino tunggal yang berbeda yaitu Val (valin) bukan Glu (glutamin). Perbedaan ini disebabkan oleh perubahan nukleotida tunggal dalam untai pengkodean DNA. Dalam heliks ganda, pasangan basa diubah.

Alel sel sabit bukanlah kasus yang unik. Saat ini diketahui bahwa alel alternatif dari banyak gen dihasilkan dari perubahan

pasangan basa tunggal dalam DNA. Setiap perubahan dalam urutan nukleotida DNA disebut **mutasi**. Mutasi dapat melibatkan bagian besar kromosom atau hanya satu pasangan nukleotida, seperti pada penyakit sel sabit. Selanjutnya dapat dipertimbangkan bagaimana mutasi yang hanya melibatkan satu atau beberapa pasangan nukleotida dapat mempengaruhi terjemahan atau translasi gen.

Mutasi dalam gen dapat dibagi menjadi dua kategori umum yaitu **substitusi basa** dan **insersi atau delesi basa**. Substitusi basa adalah penggantian satu nukleotida dengan yang lain. A menggantikan G dalam kodon keempat molekul mRNA. Bergantung pada bagaimana substitusi basa diterjemahkan, maka dapat menghasilkan tidak ada perubahan protein, perubahan yang tidak signifikan, atau perubahan yang mungkin penting bagi kehidupan organisme. Karena redundansi kode genetik maka beberapa mutasi substitusi tidak berpengaruh. Misalnya, jika mutasi menyebabkan kodon mRNA berubah dari GAA ke GAG, tidak akan ada perubahan dalam produk protein, karena GAA dan GAG keduanya mengkode untuk asam amino yang sama (Glu). Perubahan lain dari nukleotida tunggal dapat mengubah asam amino tetapi memiliki sedikit efek pada fungsi protein.

Beberapa substitusi basa, seperti yang terlihat dalam sel sabit, menyebabkan perubahan protein yang mencegahnya bekerja secara normal. Kadang-kadang, substitusi basa mengarah pada peningkatan protein atau protein dengan kemampuan baru yang meningkatkan keberhasilan organisme mutan dan turunannya. Namun, mutasi itu berbahaya.

Mutasi yang melibatkan penyisipan (insersi) atau penghapusan (delesi) satu atau lebih nukleotida dalam gen seringkali memiliki efek yang merusak. Karena mRNA dibaca sebagai serangkaian triplet nukleotida selama penerjemahan, menambah atau mengurangi nukleotida dapat mengubah **kerangka**

pembacaan (pengelompokan triplet) dari pesan genetik. Semua nukleotida yang terdapat di hilir insersi atau delesi akan dikelompokkan kembali menjadi kodon yang berbeda, hasilnya kemungkinan besar akan menjadi polipeptida yang tidak berfungsi.

Terjadinya mutasi disebut proses **mutagenesis**, dapat terjadi dalam beberapa cara. Mutasi yang dihasilkan dari kesalahan selama replikasi dan rekombinasi DNA disebut **mutasi spontan**, seperti juga mutasi lain dari penyebab yang tidak diketahui. Sumber mutasi lainnya adalah agen fisik atau kimia yang disebut **mutagen**. Mutagen fisik paling umum di alam adalah radiasi energi tinggi, seperti sinar X dan sinar ultraviolet. Mutagen kimia terdiri dari berbagai jenis. Satu jenis, misalnya, terdiri dari bahan kimia yang mirip dengan basa DNA normal tetapi pasangannya tidak sesuai.

Meskipun mutasi bersifat berbahaya, namun ternyata juga sangat berguna, baik di alam maupun di laboratorium. Karena mutasi itulah ada begitu banyak keragaman gen di dunia yang hidup, keragaman yang memungkinkan evolusi melalui seleksi alam.

Mutasi juga merupakan alat penting bagi ahli genetika. Apakah terjadi secara alami (seperti pada kacang polong Mendel) atau dibuat di laboratorium (Morgan menggunakan sinar-X untuk membuat sebagian besar mutan lalat buahnya), mutasi menciptakan alel-alel berbeda yang diperlukan untuk penelitian genetik.

9.4

Teknik Dasar Pemeriksaan Molekuler

Mempelajari biologi molekuler tentunya berkaitan dengan analisis makromolekul dan dapat dilakukan berdasarkan reaksi kimiawi yang ditimbulkan oleh interaksinya dengan makromolekul lainnya. Atau juga dapat

mempelajari struktur fisiknya. Teknik pemeriksaan molekuler yang telah digunakan adalah untuk uji laboratorium dengan pendekatan diagnostic dan pemantauan penyakit.

Teknik dasar pemeriksaan molekuler bertujuan untuk mempelajari asam nukleat, pengaturan dan ekspresinya yaitu protein. Teknik paling dasar dan dimulai di awal dalam mengkaji gen adalah dengan mendeteksi kromosom, dengan cara melisis sel. Dengan cara ini dapat diketahui bahwa jumlah kromosom manusia adalah 23 pasang atau 46 buah. Metode pemeriksaan molekuler yang dikembangkan selanjutnya adalah mendeteksi asam nukleat (DNA atau RNA) dan protein.

Teknik Dasar Pemeriksaan Molekuler Untuk Asam Nukleat

Teknik dasar pemeriksaan molekuler untuk DNA diantaranya dengan cara:

1. Hibridisasi dengan probe asam nukleat dalam bentuk larutan.
2. Hibridisasi dengan menggunakan matriks padat.
3. Hibridisasi in situ.
4. Polimorfisme konformasional untai tunggal.
5. Microarray.
6. Polimerase Chain Reaction (reaksi rantai polymerase).

Hibridisasi Dengan Probe Asam Nukleat Bentuk Larutan

Hibridisasi dengan menggunakan probe asam nukleat dalam bentuk larutan adalah dengan menggunakan rangkaian potongan DNA yang khusus, dimana asam nukleat akan saling berinteraksi melalui pasangan basa nitrogennya. Probe asam nukleat yang telah dibuat dapat digunakan untuk mengidentifikasi potongan DNA tertentu dengan cara mensintesis protein yang ada dan rangkaian komplementernya. Selanjutnya,

probe asam nukleat dengan rangkaian tertentu juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi potongan komplementer DNANYa.

Dari hasil melakukan hibridisasi jenis ini maka dapat dikatakan bahwa semakin panjang probe asam nukleatnya, maka akan semakin besar kecenderungan DNA nya untuk bersifat lebih spesifik.

Langkah pertama dalam teknik hibridisasi dengan probe asam nukleat bentuk larutan adalah denaturasi cetakan DNA dengan suhu tinggi untuk memutus ikatan hidrogen di antara pasangan basa komplementernya.

Hibridisasi Menggunakan Matriks Padat

Meskipun hibridisasi dengan probe asam nukleat dapat dilakukan dalam bentuk larutan, maka bentuk lain dari hibridisasi probe yang lebih sering digunakan adalah dalam bentuk matriks padat yang dapat mengikat DNA yang akan dianalisis.

Prinsip dasar teknik hibridisasi menggunakan matriks padat adalah sampel DNA dilekatkan pada matriks padat seperti sebuah membran, dan kemudian di denaturasi, sehingga menyebabkan probe asam nukleat tertentu yang telah diberi label radioaktif atau label enzim dibiarkan bereaksi dengan DNA yang telah di denaturasi sebelumnya. Setelah mencuci materi yang tidak berikatan, keberadaan radioaktif atau enzim dengan menggunakan metode kolorimetri setelah menambahkan substrat yang sesuai dapat dideteksi. Adanya label yang terikat menunjukkan bahwa probe telah terhibridisasi ke sampel DNA yang pada akhirnya menentukan adanya rangkaian DNA tertentu di dalam sampel.

Restriction fragment length polymorphism (RFLP) adalah metode lain yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya variasi pada rangkaian DNA. Cara kerja RFLP adalah memotong rangkaian DNA menjadi potongan-potongan yang lebih kecil

dengan menggunakan enzim endonuklease restriksi. Potongan-potongan DNA dapat dipisahkan dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa. RFLP juga merupakan suatu metode yang dapat digunakan untuk memisahkan protein, dimana cara kerjanya seperti metode **Western Blotting**.

RFLP juga dapat digunakan untuk memetakan berbagai gen dengan cara mendeteksi adanya kelainan genetik dan selanjutnya mengevaluasi terjadinya variasi genetik pada gen tertentu pada individu yang berbeda, tidak pada keluarga dengan satu asal usul.

Analisis pengujian protein DNA di dalam sel dengan menggunakan RFLP meliputi lima tahapan, yaitu:

1. Membran sel inti dilisiskan terlebih dahulu, kemudian DNA diisolasi dan dimurnikan (purifikasi).
2. DNA digandakan atau diamplifikasi dengan menggunakan metode PCR (polymerase chain reaction). Pemotongan rangkaian DNA menggunakan enzim endonuklease restriksi.
3. Elektroforesis gel agarose digunakan untuk memisahkan dan mendeteksi produk atau hasil pemotongan DNA.
4. Dilakukan analisis data pada profil potongan DNA untuk setiap sampel yang akan diuji.
5. Setelah tahap 4, maka dilakukan analisis pengelompokan berdasarkan profil DNA pada sampel uji.

Salah satu teknologi perkembangan molekuler terjadi pada hibridisasi matriks padat yaitu dikembangkannya teknik pemeriksaan molekuler yang disebut **Southern Blotting**, yang dikembangkan oleh ilmuwan yang bernama **Edwin Southern**. Metode *Southern blotting* adalah metode analisis DNA dari pemotongan rangkaian DNA yang menggunakan enzim endonuclease restriksi menjadi potongan-potongan DNA yang lebih

kecil yang selanjutnya dianalisis dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa.

Hibridisasi in situ

Hibridisasi in situ adalah salah satu metode analisis DNA dengan menggunakan probe asam nukleat dengan tujuan untuk mengidentifikasi rangkaian DNA yang spesifik. Prinsip dalam melakukan hibridisasi in situ adalah mempersiapkan cetakan asam nukleat, specimen yang akan diuji, dan sel targetnya yaitu DNA atau RNA.

Langkah awal dalam melakukan hibridisasi in situ adalah mempersiapkan asam nukleat target, dengan tujuan untuk memudahkan akses ke probenya. Hibridisasi dapat terjadi dengan memanaskan sel pada suhu tinggi, sehingga probe DNA atau RNA yang telah diberi label dapat bereaksi. Pemberian label probe DNA atau RNA dapat menggunakan senyawa yang mengandung radioaktif atau antigenic seperti digoksinin. Selain itu digunakan antibodi yang berlabel dan spesifik disebut biotin, atau antibodi berlabel fluoresen. Karena hibridisasi in situ menggunakan probe yang berfluoresen maka disebut *fluorescen in situ hybridization* (FISH). Tujuan hibridisasi in situ adalah untuk mengidentifikasi serta melokalisasi DNA atau RNA dalam sel tertentu, dimana hasil akhirnya dapat mengekspresikan komponen yang hanya dapat dikode oleh DNA atau RNA.

Polimorfisme Konformasional Untai Tunggal

Polimorfisme gen adalah suatu kondisi perubahan gen ketika individu memiliki variasi dalam gen yang sama. Dalam suatu populasi terjadi polimorfisme genetik ketika ada dalam bentuk gen yang berbeda pada lokus kromosom tertentu dengan frekuensi lebih dari 1% hingga 2%.

Polimorfisme nukleotida tunggal (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNP) adalah tempat di

dalam genom ketika rangkaian DNA yang berbeda hanya terdapat pada basa tunggal. Terdapat sekitar 10 juta SNP pada populasi manusia dengan perkiraan telah terjadi dua variasi umum missense per gennya. Sebagian besar SNP bersifat diam (*silent*) atau tidak menyebabkan perubahan fungsi gen tertentu atau produknya. Salah satu teknik yang digunakan untuk mendeteksi SNP adalah *Single Strand Conformational Polymorphism*, SSCP.

Perubahan basa nukleotida tunggal dalam potongan DNA yang besar tidak dapat dideteksi dengan menggunakan elektroforesis gel. Hal ini disebabkan karena perbedaan ukuran potongan DNA yang tidak sama karena telah terjadi perubahan basa nukleotida tunggalnya. Setelah mengalami denaturasi maka DNA untai tunggal akan melipat dirinya sendiri menjadi struktur tiga dimensi selama proses renaturasi. Konformasi DNA untai tunggal tergantung pada rangkaian DNAnya, dan terjadinya mutasi bahkan pada basa nukleotida tunggal dapat mempengaruhi konformasi bentuk tiga dimensi untai tersebut.

Microarray

Tujuan dilakukannya teknik dasar pemeriksaan molekuler dengan microarray adalah untuk menganalisis jumlah gen yang ratusan bahkan ribuan yang terdapat pada rangkaian DNA yang berbeda. DNA microarray juga disebut **gene chips** yang merupakan matriks padat terdiri dari beragam bahan seperti kaca dan silikon. *Gene chips* berfungsi untuk melekatkan rangkaian DNA yang sangat panjang yang berbeda namun dalam jumlah yang sedikit. Selain itu, *gene chips* juga digunakan untuk mendeteksi ekspresi gen pada DNA atau RNA pada kondisi yang berbeda.

Metode *microarray* ini juga merupakan salah satu contoh pengembangan teknik pemeriksaan hibridisasi. Pada metode

microarray probe DNA dilekatkan ke matriks sampel uji.

Sampel uji DNA yang juga merupakan DNA target diberi label dengan fluoresen dan selanjutnya dibiarkan bereaksi dengan probe pada *gene chips*. Dilakukan pencucian materi yang tidak terikat, sehingga dapat dievaluasi pengikatan DNA target dengan probe tertentu, yaitu tergantung pada komplementaritas DNA target dengan probenya. Hal ini berarti bahwa semakin dekat rangkaian DNA target dengan rangkaian komplementer probenya, maka akan semakin kuat ikatan DNA target dengan probe tersebut. Semakin lama terjadinya rangkaian antara DNA target dengan probenya, berarti ikatan yang terbentuk semakin kuat.

Kekuatan ikatan yang antara DNA target dan probenya akan menghasilkan fluoresen yang lebih terang sehingga dapat diukur atau dihitung oleh mesin pembaca yang telah disiapkan. Pengidentifikasi perbedaan rangkaian potongan DNA dalam gen, baik dalam kondisi sehat atau sakit pada individu yang berbeda, atau pengidentifikasi perbedaan basa nitrogen tunggal disebut **polimorfisme nukleotida tunggal**.

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pada tahun 1968, dua orang ilmuwan yaitu **Kjell Kleppe** dan **Gobing Khana** menciptakan sebuah metode untuk memperkuat rangkaian DNA spesifik yang diproduksi dalam jumlah besar. Selanjutnya pada tahun 1983, seorang ilmuwan dari Amerika bernama **Kary Mullis** memperbaiki metode ini sehingga potongan atau bagian DNA tertentu dapat diperkuat dengan membuat banyak jumlah salinan DNA induknya yang berjumlah ribuan hingga jutaan.

Manfaat dari penggunaan teknik PCR adalah untuk menghasilkan potongan DNA yang sama dalam jumlah besar yang bermanfaat untuk mempermudah dalam mempelajarinya atau menganalisisnya. Teknik

PCR memerlukan beberapa bahan kimia dan alat yang perlu disiapkan sebelum dilakukannya analisis, antara lain: deoksinukleotida (dNTP pada basa-basa DNA berbeda), DNA polimerase yang stabil pada suhu tertentu, potongan DNA pendek yang disebut oligonukleotida primer yang biasanya memiliki panjang 10-30 pasangan basa), dan mesin termosikler yang merupakan pensiklus suhu.

Prinsip reaksi PCR adalah: rangkaian DNA yang sangat panjang akan dipanaskan dengan suhu yang tinggi untuk melelehkan atau melepaskan ikatan DNA disebut proses **denaturasi DNA**. Selain itu juga perlu dipersiapkan oligonukleotida primer yang spesifik yang berfungsi mengapit potongan DNA yang akan diperkuat, yaitu satu di ujung 3' untai DNA dan yang lain di ujung 5' untai antiparalelnya. Hasil dari denaturasi DNA kemudian dibiarkan berikatan dengan rangkaian spesifiknya pada masing-masing untai yang telah dilepaskan ikatannya. Setelah denaturasi, proses selanjutnya adalah **annealing** (penguatan) yaitu tahap pendinginan ketika primer dibiarkan berikatan dengan untai tunggal DNA. Pada tahap annealing, enzim DNA polimerase yang stabil pada suhu tertentu akan mensintesis untai DNA komplementer yang dimulai di primer dan menggunakan untai DNA terbuka sebagai template (cetakan). Enzim DNA polimerase berfungsi menambah nukleotida dan mengikuti rangkaian potongan DNA yang telah dilepas ikatannya. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sebuah untai DNA dapat direplikasi dalam satu arah dan untai lain direplikasi dalam arah lain, sehingga membuat salinan untai DNA terbuka dan memasuki tahap **elongasi** atau **ekstensi (pemanjangan)**. Pada tahap elongasi atau pemanjangan potongan DNA, terdapat 2 salinan potongan DNA, dimana masing-masing memiliki satu untuk.

Keseluruhan proses kemudian diulang dengan memanaskan kembali DNA (denaturasi), agar primer dapat berikatan dengan tempat spesifiknya kembali, yaitu setelah siklus pertama kini menjadi dua. Langkah selanjutnya adalah mensintesis dua salinan potongan DNA. Oleh karena jumlah DNA telah menjadi dua kali lipat pada siklus pertama, maka selanjutnya akan dihasilkan empat salinan DNA dan kemudian dilakukan pengulangan kembali seluruh prosedur mulai dari denaturasi, annealing, elongasi dan pendinginan berkali-kali untuk mendapatkan jumlah potongan DNA yang sesuai untuk diamplifikasi.

Langkah terakhir dalam proses PCR adalah mendinginkan campuran reaksi potongan DNA dengan menggunakan suhu di awal 5° C kemudian naik sampai suhu 15° C. Hal ini dilakukan untuk menyimpan produk akhir penggandaan DNA dengan menggunakan tambahan, yaitu potongan DNA yang di dapat selanjutnya divisualisasi dalam elektroforesis gel agarosa dan menggunakan zat warna etidium bromida agar terlihat pita-pita yang dihasilkan.

Metode PCR memiliki banyak manfaat dalam teknologi pemeriksaan biologi molekuler selain untuk menggandakan jumlah DNA yang sedikit, antara lain dapat mengidentifikasi organisme yang sulit tumbuh pada kondisi laboratorium, memainkan peranan penting dalam menentukan genotipe organisme, yaitu dengan mengidentifikasi rangkaian DNA spesifik untuk genotipe HLA tertentu.

Metode PCR selain digunakan untuk menggandakan jumlah DNA yang sedikit, juga digunakan untuk menggandakan jumlah RNA. Proses amplifikasi RNA tidak berbeda jauh dengan amplifikasi pada DNA, yaitu meliputi penghancuran RNA target menjadi DNA (denaturasi) dengan menggunakan enzim transkriptase terbalik yang merupakan jenis enzim yang mentranskripsikan RNA

menjadi DNA, maka disebut teknik **RT-PCR (reverse transcriptase PCR)**. Contoh penggunaan teknik RT-PCR pada sampel uji adalah identifikasi RNA virus untuk pemeriksaan HIV. Langkah yang dilakukan antara lain: RNA diekstraksi dari plasma sampel dan dibiarkan bereaksi dengan enzim reverse transcriptase sehingga mengubah RNA virus menjadi cDNA. Reaksi yang terjadi di dalam PCR kemudian digunakan untuk memperkuat potongan DNA spesifik yang berfungsi yang menyandi gen-gen virus tertentu. Selain itu, manfaat teknik RT-PCR adalah dapat digunakan untuk mengamati ekspresi gen dari produksi RNA gen tertentu yang akan merefleksikan ekspresi gennya sehingga dapat menghidupkan gen tertentu tersebut.

Teknik Pemeriksaan Dasar Molekuler untuk Protein

Protein berasal dari Bahasa Yunani yaitu *proteios* yang berarti utama atau pertama. Protein merupakan salah satu makromolekul yang menyusun lebih dari setengah bagian dari sel, selain lipid dan karbohidrat. Fungsi dari protein antara lain: dapat menentukan ukuran dan struktur sel, membantu terjadinya komunikasi antara sel-sel, dan sebagai katalis yang membantu berjalannya proses metabolisme di dalam sel. Protein adalah makromolekul yang menyusun hormon, enzim, dan antibodi.

Protein disusun oleh lebih dari 20 asam amino, dimana protein mempunyai jumlah dan urutan asam amino esensial. Protein juga merupakan makromolekul yang dapat dijumpai pada membran sel, maupun pada organel sel yang memiliki membran, seperti mitokondria dan nukleus. Protein juga dapat dijumpai pada enzim yang merupakan katalis pada proses metabolisme sel. Protein adalah makromolekul yang bersifat sangat heterogen, antara lain protein bersifat sangat tidak stabil ketika berada di luar sel. Oleh karena itu,

protein yang akan dianalisis sebaiknya dipertahankan aktivitas enzimatisnya atau dihindarkan

Untuk menganalisis protein dalam sampel plasma atau serum darah, maka digunakan metode fraksinasi. Tahapan fraksinasi dilakukan untuk mengendapkan sel-sel darah, agar protein yang larut di dalam plasma atau serum darah ada dalam bentuk supernatant yang bening. Selain metode fraksinasi, ada metode lain yang digunakan untuk analisis protein, tergantung pada tujuannya. Metode lain yang dimaksud adalah isolasi protein, yaitu bertujuan untuk memisahkan protein dari molekul lain yang dapat mengganggu jalannya analisis protein. Pada saat melakukan metode isolasi protein dibutuhkan sifat-sifat seperti: sifat fisik, sifat kimia, dan kelistrikan protein. Hal ini dilakukan agar hasil akhir analisis protein dapat menghasilkan konformasi dan aktivitas protein yang tidak mengalami perubahan.

Untuk menganalisis protein dilakukan metode fraksinasi sel dan homogenasi sel. Fraksinasi sel adalah metode untuk memisahkan organel sel dari molekul-molekul penyusunnya. Sedangkan homogenasi sel adalah metode yang dilakukan untuk memisahkan sel dari jaringannya, serta mengancurkan membran sel untuk mengambil sitoplasma dan organel sel. Homogenasi dilakukan dengan menggunakan alat yang disebut homogenizer, mortal, vibrasi dan sonikasi, tergantung pada sampel yang akan dihomogenasi.

Pada tahap awal dalam mengisolasi protein dalam sampel digunakan metode dengan daya pemisah terendah, seperti proses pengendapan protein dengan menggunakan ammonium sulfat. Pengendapan protein dapat dipengaruhi beberapa factor antara lain: jumlah gugus polar, posisi gugus polar, berat molekul, pH, dan temperatur larutan. Hasil sentrifugasi protein disebut **homogenat**. Homogenat yang masih mengandung protein disebut **protein**

kasar (*crude protein*). Homogenat selanjutnya dapat dianalisis secara kualitatif atau kuantitatif.

Homogenat kadang-kadang masih berupa suatu larutan yang keruh, dimana didalamnya mengandung sel-sel debris, yaitu sel yang tidak dapat dihancurkan, sehingga selain protein, masih dapat dijumpai organel sel atau molekul lain penyusunnya. Maka langkah selanjutnya adalah melakukan sentrifugasi agar sel debris dan organel sel yang tidak diinginkan dalam analisis protein akan mengendap di dasar tabung reaksi, disebut pellet. Sedangkan bagian yang tidak mengendap adalah protein disebut **supernatan**. Untuk analisis protein selanjutnya adalah menggunakan supernatan, yang dianggap sebagai larutan sampel yang telah murni yaitu hanya mengandung protein.

Untuk melakukan analisis kuantitatif protein dapat digunakan alat spektrofotometer dengan panjang gelombang tertentu, dan ditentukan oleh adanya jenis protein yang akan dianalisa dan pereaksi yang digunakan. Satu sampel yang dianalisis dengan spektrofotometer dapat dihitung protein dengan satuan mg protein/mL atau dalam satuan ppm (part per million). Selain menggunakan spektrofotometer, protein dalam sampel juga dapat dianalisis dengan menggunakan kromatografi atau elektroforesis.

DNA Fingerprinting

Dalam teknik DNA *fingerprinting*, yang digunakan secara luas untuk mengidentifikasi seseorang dari sampel DNAny, DNA dihasilkan dengan menggunakan nuklease spesifik yang disebut restriksi endonuklease, dan fragmen DNA dipisahkan berdasarkan panjangnya dengan menggunakan elektroforesis gel. Tempat dalam gel fragmen DNA yang mengandung urutan DNA spesifik ditentukan menggunakan probe berlabel dengan urutan yang saling melengkapi dengan yang dicari. Fragmen DNA yang mengikat probe ini memiliki panjang yang bervariasi dari satu orang ke orang yang lainnya karena

adanya jumlah pengulangan tandem yang bervariasi dalam genom. Laboratorium forensik biasanya menganalisis sekitar 13 jumlah lokus pengulangan tandem yang bervariasi yang dikenal bersifat sangat polimorfik. Kemungkinan bahwa dua individu akan memiliki jumlah pengulangan tandem identik yang sama di lokus ini secara astronomis adalah kecil. Salah satu contoh penggunaan sidik jari adalah dalam kasus kriminal di mana tersangka didakwa melakukan penikaman fatal terhadap wanita muda. Noda darah pada celana dan kemeja tersangka dibandingkan dengan standar darah yang diketahui dari korban dan tersangka. DNA dari noda darah pada pakaian tersangka tidak cocok dengan standar darahnya sendiri, tetapi noda darah tersebut sesuai dengan standar darah korban. Jalur atau pita yang dihasilkan dari elektroforesis gel tersebut mengandung DNA dari sumber berikut: pita 1, 2, 3, 9, dan 10 adalah sampel DNA kontrol yang berfungsi sebagai pemeriksaan kualitas kontrol, pita 4 adalah darah tersangka, pita 5 adalah noda darah dari celana tersangka, pita 6 dan 7 adalah noda darah dari baju tersangka, dan pita 8 adalah darah korban. Dengan munculnya teknik amplifikasi DNA, yaitu PCR, sampel yang sangat kecil dari DNA tetap dapat digunakan untuk analisis ini.

Stem Cell (Sel Punca)

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, mau tidak mau terus berdampak pada perkembangan ilmu-ilmu yang lainnya, salah satunya di bidang biologi molekuler dan genetika molekuler. *Stem cell* atau biasa disebut sel punca (sel induk) merupakan salah satu teknik dasar pengembangan ilmu biologi molekuler yang telah digunakan di bidang kedokteran.

Sel punca adalah sel-sel tubuh yang belum mengalami diferensiasi dengan dua sifat dasar yaitu mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel khusus yang matang misalnya sel

saraf, sel otot jantung, sel darah dan lain-lain, serta mampu memperbaharui diri atau regenerasi. Apabila dijabarkan lebih lanjut, maka sel punca dapat dikatakan sebagai sel yang tidak atau belum terspesialisasi yang mempunyai dua sifat yaitu:

1. Kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain. Dalam hal ini sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel dewasa seperti sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas dan lain-lain.
2. Kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri. Maksudnya adalah sel punca dapat membuat salinan atau kopi sel yang sama persis dengan dirinya melalui pembelahan sel.

Sejarah Sel Punca

Sejak tahun 1970an para dokter mencoba melakukan transplantasi sumsum tulang pada penderita defisiensi imun dan penyakit kanker darah (leukemia). Pada tahun 1990 para peneliti untuk pertama kalinya sukses melakukan ekstraksi sel punca embrio manusia. Tahun 1998, dari seorang ilmuwan dari Universitas Wisconsin-Madison yang bernama **James Thomson** mengisolasi sel punca dari massa sel embrio yang sangat muda dan selanjutnya mengembangkan pewarisan sel punca embrionik untuk pertama kalinya. Tahun 1999 para ilmuwan pertama kalinya berhasil melakukan transplantasi sel penghasil insulin manusia dari kadaver. Tahun 2004 peneliti-peneliti dari Universitas Harvard melanjutkan penelitian dengan menumbuhkan sel punca embrio kembali dengan bantuan dana dari pihak swasta.

Sel punca tanpa memandang asal sumbernya mempunyai sifat umum yang agak berbeda dengan sel tubuh yang lain, yaitu dapat memperbanyak diri dan dapat memperbaharui dirinya dalam waktu yang cukup lama, belum terdiferensiasi dan mampu berdiferensiasi menjadi jenis sel khusus. Ilmuwan berupaya

untuk memahami dua sifat dasar sel punca yang berkaitan dengan kemampuannya memperbaharui diri dalam jangka lama. Hal ini dapat membantu dengan pemahaman bagaimana pengaturan proliferasi sel yang tidak normal dapat menyebabkan sel menjadi sel kanker, dan bagaimana proliferasi sel dapat dilakukan secara *in vitro* di laboratorium.

Yang dimaksud dengan sel punca yang tidak terdiferensiasi secara khas adalah sifat dasar sel punca yang sel tidak memiliki struktur khas yang memungkinkannya untuk dapat melangsungkan fungsi yang khas juga. Misalnya sel punca tidak dapat bekerjasama dengan sel disekitarnya untuk memompa darah ke seluruh tubuh seperti halnya sel otot jantung dan tidak dapat membawa oksigen dalam peredaran darah seperti eritrosit. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa sel punca dapat menghasilkan sel yang khusus. Jika sel yang tidak khas mampu menghasilkan sel yang khusus diperlukan proses yang disebut **diferensiasi**. Sel punca yang terdiferensiasi biasanya melalui beberapa tahapan sebelumnya. Sinyal internal yang dikendalikan oleh gen yang berada di lokus sepanjang jalur molekul DNA yang dimiliki sel punca diperlukan dalam proses diferensiasi. Gen memberikan instruksi dengan sandi khusus untuk semua struktur dan fungsi dalam sel. Disamping sinyal internal diperlukan juga sinyal eksternal untuk diferensiasi sel termasuk bahan kimiawi yang dihasilkan oleh sel disekitar, kontak fisik dengan sel sekitar dan molekul tertentu dari lingkungannya. Interaksi sinyal selama berlangsungnya diferensiasi menyebabkan DNA sel memiliki penanda epigenetik yang membatasi ekspresi DNA dalam sel yang dilalui sepanjang pembelahan sel.

Sel punca dewasa secara khas menghasilkan jenis sel berdasarkan tempat dimana sel tersebut berada. Misalnya sel punca dewasa dalam sumsum tulang yang membentuk sel darah biasanya menghasilkan

jenis sel darah. Secara umum dapat diterima bahwa sel pembentuk sel darah dalam sumsum tulang disebut sel punca hematopoietik, yaitu sel yang tidak dapat menghasilkan jenis sel yang berbeda dengan jaringannya. Contohnya adalah sel punca sumsum tulang tidak dapat menghasilkan sel dalam jaringan otak. Tetapi ternyata dalam percobaan beberapa tahun belakangan menunjukkan bahwa sel punca pada jaringan dapat menghasilkan jenis sel yang sangat berbeda jenis jaringannya. Kenyataan ini masih merupakan perdebatan dalam komunitas penelitian.

Jenis Sel Punca

Berdasarkan kemampuan berdiferensiasinya, maka sel punca dapat dibagi menjadi:

1. **Totipoten** adalah sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel, seperti zigot atau telur yang telah dibuahi.
2. **Pluripoten** adalah sel punca yang memiliki kemampuan menjadi semua jenis. Sel punca pluripotent adalah sel yang berasal dari tiga lapisan germinal yaitu entoderm, mesoderm dan ektoderm, dan sel punca jenis ini tidak dapat menjadi sel jaringan ekstraembrional seperti plasenta dan tali pusar. Contoh: sel punca embrionik.
3. **Multipoten** adalah sel punca yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel yang saling berkaitan, misalnya sel punca hematopoietik dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel darah.
4. **Oligopoten** adalah sel punca yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi sedikit jenis sel. Contoh sel punca (dewasa) mieloid dan sel punca (dewasa) limfoid.
5. **Unipoten** adalah sel punca yang memiliki kemampuan berdiferensiasi hanya menjadi satu jenis sel yang tetap, namun tetap mempunyai kemampuan memperbaharui diri. Hal ini berbeda dengan sel non punca yang tidak dapat

memperbaharui diri. Contoh sel punca dewasa otot.

Sel punca dapat dibagi berdasarkan asal selnya yaitu:

1. **Sel punca zigot** merupakan sel punca yang terbentuk sesaat setelah pertemuan sel telur dan spermatozoa.
2. **Sel punca embrionik** merupakan sel punca yang terbentuk dari blastokista yaitu embrio dengan 50 sampai 150 sel. Sel punca jenis ini dapat diperoleh dari sisa embrio pada proses IVF (*in vitro fertilization*). Saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan sel punca embrionik yang tidak membahayakan embrio tersebut, sehingga dapat terus hidup dan bertumbuh. Untuk masa depan hal ini mungkin dapat mengurangi kontroversi etis terhadap penggunaan sel punca embrionik.
3. **Sel punca janin** (fetus) merupakan sel punca yang dapat diperoleh dari janin di klinik abortasi.
4. **Sel punca darah tali pusar** merupakan sel punca yang diperoleh dari darah tali pusar setelah kelahiran bayi. Sebagian orang memasukkan sel punca darah tali pusar dalam sel punca dewasa.
5. **Sel punca dewasa** merupakan sel punca yang diperoleh dari jaringan tubuh dewasa misalnya dari sumsum tulang, jaringan otot, jaringan saraf dan lain-lainnya.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tersebut terlihat bahwa minat terhadap sel punca, yang dulu disebut **sel induk**, kini meningkat. Hal ini diantaranya disebabkan karena potensi sel punca sangat menjanjikan untuk mengatasi berbagai jenis penyakit yang sampai kini belum ditemukan pengobatannya. Pendekatan terapi dengan melibatkan sel punca berbeda dengan pendekatan yang umum yang disebut **terapi sel**. Pendekatan pengobatan terapi sel mirip dengan pendekatan terapi transplantasi yang memindahkan komponen jaringan dalam

bagian tubuh yang rusak. Berbagai jenis penyakit seperti diabetes mellitus, kerusakan kulit, penyakit Parkinson, gejala stroke, penyakit jantung dan sebagainya diharapkan dapat diatasi dengan pendekatan terapi sel. Contoh paling sederhana terapi sel yaitu **transplantasi sumsum tulang**. Dalam jaringan sumsum tulang donor terdapat sel punca yang dapat digunakan untuk menggantikan sel darah yang rusak atau mengalami transformasi ganas (leukemia). Terapi sel dapat pula digunakan untuk mengganti jaringan kulit yang rusak karena luka bakar atau menumbuhkan jaringan kornea baru bagi penderita yang mengalami gangguan penglihatan. Kesemua tindakan ini mempunyai tujuan utama yaitu terapi sel memberikan sel yang sehat yang terintegrasi dalam tubuh dan mulai berfungsi sebagai sel lainnya dalam tubuh.

Potensi Sel Punca Pada Terapi Penyakit Degeneratif

Terdapat sejumlah cara dalam memanfaatkan sel punca, baik untuk penelitian maupun untuk kepentingan klinik. Pengkajian sel punca embrionik menghasilkan informasi tentang kejadian kompleks yang berlangsung selama perkembangan manusia. Sasaran utama pengembangan terapi sel dengan menggunakan sel punca adalah dengan mengidentifikasi bagaimana proses perubahan sel punca menjadi sel terdiferensiasi yang nantinya akan membentuk jaringan dan organ tubuh. Ilmuwan memahami bahwa proses perubahan yang terjadi dalam pengembangan terapi sel punca terutama dikendalikan oleh status aktif atau nonaktifnya gen dalam inti sel. Beberapa masalah serius di bidang kedokteran seperti kanker dan kelainan bayi yang dilahirkan disebabkan karena pembelahan dan diferensiasi sel. Pemahaman yang lebih lengkap tentang pengendalian genetik dan molekular proses tersebut menghasilkan informasi tentang bagaimana penyakit atau kelainan

timbul sehingga dapat digunakan strategi baru dalam mengatasinya. Pengendalian pembelahan dan diferensiasi sel membutuhkan penelitian dasar tentang sinyal molekular dan genetik yang mengatur pembelahan dan pengkhususan sel.

Sementara pengembangan dengan sel IPS memberikan saran bahwa adanya beberapa faktor khusus yang mungkin terlibat, teknik khusus harus dirancang untuk memasukkan faktor dalam sel secara aman serta difikirkan bagaimana mekanisme pengendalian proses yang diinduksi oleh faktor tersebut dipahami.

Sel punca manusia juga dapat digunakan untuk menguji obat-obatan baru. Misalnya obat-obatan baru dapat diuji untuk keamanan dalam sel terdiferensiasi yang berasal dari sel punca manusia yang bersifat pluripotent. Cara ini telah dilaksanakan dalam sel punca lain bagi obat-obatan tertentu. Pewarisan sel kanker tertentu misalnya digunakan untuk menguji obat-obatan anti-kanker. Kemudahan dalam memperoleh sel punca pluripotent memperlancar uji obat dalam jenis sel yang lebih luas. Untuk memindai obat-obatan secara lebih efektif diperlukan kondisi yang identik jika digunakan untuk membandingkan berbagai jenis sel.

Maka ilmuwan mampu mengendalikan proses diferensiasi sel punca menjadi sel jenis khusus yang merupakan sasaran untuk uji obat-obatan. Pengetahuan mutakhir tentang sinyal yang mengendalikan diferensiasi masih dipandang kurang untuk mampu menirukan secara tepat kondisi yang diperlukan untuk mengembangkan populasi murni sel terdiferensiasi yang digunakan untuk setiap jenis obat.

Dengan menggunakan pewarisan sel punca manusia dalam pengujian obat-obatan mempercepat pengembangan penggunaan obat-obatan baru. Hanya obat-obatan yang memberikan efek yang menguntungkan dalam uji dengan pewarisan sel diloloskan sebagai obat yang digunakan pada manusia.

Tentu saja potensi aplikasi sel punca manusia penting, dan yang paling utama yaitu mengembangkan sel dan jaringan yang dapat digunakan untuk terapi berdasarkan sel. Sekarang organ atau jaringan yang disumbangkan untuk mengganti jaringan atau organ penderita sering terjadi tetapi kebutuhan jaringan dan organ yang dapat ditransplantasikan jumlahnya melebihi jumlah jaringan dan organ yang tersedia.

Sel punca yang diarahkan untuk diferensiasi menjadi jenis sel khusus menawarkan sumber yang terbaharui yang tersedia untuk penggantian sel dan jaringan dalam rangka mengobati penyakit termasuk penyakit Alzheimer, cedera sumsum tulang belakang, stroke, kebakaran, penyakit jantung, diabetes, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis.

Dapat menjadi kenyataan untuk mengembangkan sel otot jantung yang sehat di laboratorium, kemudian sel ditransplantasikan ke penderita dengan penyakit jantung kronis. Penelitian pendahuluan dengan menggunakan mencit dan jenis hewan lain menunjukkan bahwa sel stroma sumsum tulang yang ditransplantasikan ke jantung yang mengalami kerusakan jaringan otot, mampu memberikan efek yang menguntungkan.

Namun apakah sel dapat membangkitkan sel otot jantung atau merangsang pertumbuhan pembuluh darah yang membantu melakukan repopulasi jaringan jantung atau membantu melalui beberapa cara lain masih giat dilakukan penelitian untuk jawabannya. Misalnya diharapkan dengan hanya menyuntikkan sel tanpa secara langsung masuk dalam jaringan jantung dapat menuntaskan perbaikan jantung melalui sekresi faktor pertumbuhan.

Hasil yang menjanjikan dari pengkajian pada hewan memberikan dasar pada sejumlah kecil eksplorasi manusia. Pengkajian lain yang kini dikerjakan pada sistem kultur sel mengindikasikan bahwa dapat dilakukan pengarahan diferensiasi sel punca embrionik

atau sel sumsum tulang dewasa ke dalam otot jantung.

Aplikasi potensial sel punca yaitu dengan pengembangan sel dan jaringan untuk terapi kedokteran. Tujuan terapi dengan menggunakan sel punca yaitu meningkatkan perbaikan kerusakan sel yang diluar kemampuannya dalam perbaikan dirinya sendiri.

Terapi berdasarkan sel ini sangat diperlukan karena pada masa kini seringkali organ dan jaringan yang disumbangkan untuk mengganti organ/jaringan yang terkena penyakit atau mengalami kerusakan. Sayangnya ketersediaan organ/jaringan yang diperlukan tidak dapat memenuhi kebutuhan transplantasi. Pada kondisi demikian sel punca pluripotent menawarkan sumber yang diperbaharui untuk sel dan jaringan yang diperlukan dalam terapi sejumlah kondisi atau penyakit atau gangguan fungsi seperti penyakit Parkinson, cedera sumsum tulang belakang, kebakaran, penyakit jantung, diabetes dan arthritis.

Cara menggunakan sel punca dalam terapi melalui 3 jalan:

1. Menyuntikkan secara langsung sel punca ke dalam jaringan yang rusak.
2. Sel punca ditumbuhkan lebih dahulu secara *in vitro* agar berdiferensiasi menjadi jaringan yang dikehendaki, baru kemudian ditransplantasikan dalam organ yang membutuhkan. Misalnya sel punca berasal dari sel pulau Langerhans pankreas ditumbuhkan sehingga dapat ditransplantasikan pada penderita dengan diabetes atau sel punca yang ditumbuhkan menjadi kardiomyosit dapat ditransplantasikan pada penderita jantung iskemik.
3. Merangsang sel punca endogenus dengan tujuan mempermudah perbaikan kerusakan jaringan. Cara ini menggunakan faktor pertumbuhan yang cocok agar dapat memperbanyak sel

punca endogenus atau sel progenitor atau mengarahkan sel berdiferensiasi menjadi jenis sel yang dibutuhkan.

Ilmuwan dapat melakukan percobaan dengan menggunakan terapi sel punca embrionik. Namun baru pada tahun 1998, ketika sekelompok peneliti yang dipimpin James Thomson dari Universitas Wisconsin mengembangkan teknik mengisolasi dan

menumbuhkan sel. Walaupun sel punca embrionik diusulkan mempunyai potensi penyembuhan dan terapi untuk banyak penyakit namun penelitian yang menggunakan sel punca embrionik manusia masih tetap pada tahap awal.

Studi Kasus 9.1: Virus Bermutasi Dapat Mengganggu Kesehatan Manusia

Mengakui adanya ancaman yang terus-menerus dari virus terhadap kesehatan manusia, ahli genetika dan pemenang Hadiah Nobel yang bernama Joshua Lederberg memperingatkan, kita hidup dalam persaingan evolusi dengan mikroba. Tidak ada jaminan bahwa kita dapat bertahan hidup. Lederberg mengutip epidemi AIDS dan epidemi flu berulang sebagai contoh kerentanan populasi manusia terhadap serangan virus. Saat ini, mutasi virus yang ada adalah sumber utama penyakit virus baru. Virus RNA cenderung memiliki tingkat mutasi yang luar biasa tinggi karena replikasi asam nukleatnya tidak melibatkan langkah-langkah proofreading dari replikasi DNA. Beberapa mutasi memungkinkan virus yang ada berevolusi menjadi variasi genetik baru yang dapat menyebabkan penyakit pada individu yang telah mengembangkan kekebalan terhadap virus nenek moyang yang telah ada sebelumnya.

Virus AIDS (HIV), yang tampaknya muncul secara tiba-tiba pada awal tahun 1980-an, dan varietas baru virus flu yang sering muncul, bukan satu-satunya contoh virus baru yang berbahaya. Virus mematikan yang disebut virus Ebola mengancam negara-negara Afrika tengah secara berkala, dan banyak ahli biologi khawatir kemunculannya sebagai ancaman global. Virus baru yang berbahaya lainnya bertanggung jawab untuk membunuh lusinan orang di Amerika Serikat Barat Daya pada tahun 1993. Ini pertama kali dianggap sebagai virus baru tetapi ternyata telah dikenal untuk pengobatan barat selama sekitar 45 tahun, sejak Perang Korea. Dinamai sungai di Korea maka virus itu disebut hantavirus. Hantavirus adalah masalah potensial di seluruh dunia, meskipun

jumlah kasus yang dilaporkan baru-baru ini di AS kecil yaitu sekitar 20 pada tahun 1998.

Meskipun virus yang disebutkan di sini mungkin tidak berasal dari baru-baru ini seperti yang diperkirakan, namun masih muncul pertanyaan yang menarik: bagaimana virus baru muncul, dan apa yang menyebabkan virus tertentu muncul sebagai ancaman utama terhadap kesehatan pada manusia? Kebanyakan ahli biologi menyukai hipotesis bahwa virus pertama yang muncul berasal dari potongan asam nukleat seluler yang memiliki beberapa cara untuk berpindah dari satu sel ke sel lainnya. Konsisten dengan gagasan ini, maka dinyatakan bahwa asam nukleat virus biasanya memiliki lebih banyak kesamaan dengan DNA sel inangnya daripada dengan asam nukleat virus yang menginfeksi inang

lain. Memang, beberapa gen virus hampir identik dengan gen inangnya. Virus-virus yang muncul di awal kemungkinan adalah potongan-potongan asam nukleat telanjang yang bergerak dari satu sel ke sel lainnya melalui permukaan sel yang terluka. Pengkodean gen untuk protein yang menyelubungi virus mungkin telah berkembang kemudian.

Epidemi flu disebabkan oleh virus yang secara genetis cukup berbeda dari virus tahun sebelumnya sehingga orang memiliki sedikit kekebalan terhadapnya.

Sumber lain penyakit virus baru adalah penyebaran virus yang ada ke spesies inang baru. Misalnya, hantavirus yang umum terjadi pada tikus, terutama tikus rusa. Populasi tikus rusa di AS Barat Daya meledak pada tahun 1993 setelah cuaca basah yang tidak biasa meningkatkan pasokan makanan tikus. Manusia memperoleh hantavirus ketika mereka menghirup debu yang mengandung jejak urin dan kotoran dari tikus yang terinfeksi. Akhirnya, penyakit virus dapat mulai pada populasi kecil yang terisolasi dan kemudian secara tiba-tiba menyebar. AIDS, misalnya, tidak disebutkan namanya dan hampir tanpa disadari selama beberapa dekade sebelum mulai menyebar ke seluruh dunia.

Penyakit AIDS yang menghancurkan sel-sel tubuh yang sehat dan normal disebabkan oleh sejenis virus RNA dengan beberapa putaran yang khusus. Dalam penampilan luar, virus AIDS (HIV) menyerupai virus flu atau gondong. HIV memiliki membran selaput dan struktur glikoprotein. Komponen-komponen ini memungkinkan HIV untuk masuk dan meninggalkan sel inang seperti halnya virus gondong. Namun, apabila diperhatikan bahwa HIV mengandung dua salinan RNA-nya, bukan satu. HIV juga memiliki cara reproduksi yang berbeda. Ini adalah jenis virus yang disebut **retrovirus**, virus RNA yang mereproduksi melalui molekul DNA. Retrovirus dinamakan demikian karena jenis

virus ini membalikkan DNA yang biasa -> RNA aliran informasi genetik. Virus ini membawa molekul enzim yang disebut **reverse transcriptase**, yang mengkatalisis transkripsi terbalik, menyebabkan terjadinya sintesis DNA pada cetakan RNA.

Apa yang terjadi setelah RNA HIV tidak dilapisi atau tidak diselubungi dalam sitoplasma sel inang:

1. Menggunakan RNA sebagai cetakan untuk membuat untai DNA dan kemudian,
2. Menambahkan untai DNA komplementer,
3. DNA untai ganda yang dihasilkan kemudian memasuki inti sel inang dan memasukkan dirinya ke dalam DNA kromosom, menjadi provirus. Provirus biasanya tetap menjadi bagian dari DNA sel.
4. Tetapi kadang-kadang provirus ditranskripsi menjadi RNA dan,
5. Diterjemahkan ke dalam protein virus,
6. Virus-virus baru yang dikumpulkan dari komponen-komponen ini akhirnya meninggalkan sel. Virus yang baru tersebut kemudian dapat menginfeksi sel lain. Ini adalah siklus reproduksi standar untuk retrovirus.

AIDS adalah singkatan dari Acquired Immune Deficiency Syndrome, dan HIV untuk Human Immunodeficiency Virus, istilah-istilah ini menggambarkan efek utama virus pada tubuh.

Studi Kasus 9.2: Ekspresi Molekuler dan Fenilketonuria

Pada tahun 1930, ditemukan seorang bayi dilahirkan dengan kondisi warna urin yang kecoklatan dan gelap. Oleh dokter, sampel urin tersebut dibawa ke laboratorium dan dianalisis. Ternyata didalam urine tersebut mengandung senyawa asam amino fenilpiruvat. Penyakit itu disebut fenilketonuria dan ditemukan berhubungan dengan gen resesif. Para ahli mencoba melakukan penelitian pada tikus model untuk melihat bagaimana pengaruh ekspresi gen terhadap terjadinya kelainan PKU pada manusia. Mutasi diduga merupakan salah satu pemicu terjadinya kelainan bawaan ini, dimana penerjemahan atau translasi protein yang terbentuk tidak sesuai dengan rangkaian asam amino yang ada.

Ahli genetika molekuler memiliki hubungan jauh - dekat dengan virus. Kajian tentang virus telah memberikan manfaat besar, pada dasarnya meluncurkan ilmu genetika molekuler sekitar 45 tahun yang lalu. Percobaan Hershey-Chase, membenarkan bahwa DNA fag T2 menginfeksi dan mengambil alih kendali sel bakteri, memusatkan perhatian pada peran sentral asam nukleat dalam pewarisan dan mengaturnya sesuai dengan aturan Watson dan Crick. Setelah struktur DNA didefinisikan, penelitian reproduksi virus membantu menunjukkan bagaimana gen berfungsi dan bagaimana informasi genetik mengalir dari DNA ke protein.

HIV menyerang dan membunuh sel-sel seperti ini, melemahkan sistem kekebalan tubuh orang yang terinfeksi. AIDS adalah salah satu penyakit paling mematikan yang pernah dihadapi manusia dan juga salah satu yang paling sulit untuk dilawan. Memerangi virus yang menyebabkan penyakit adalah tujuan praktis penting dari genetika molekuler. Vaksin yang efektif telah dikembangkan terhadap beberapa penyakit virus, termasuk gondong, campak dan polio.

Fenilketonuria (PKU) adalah kelainan bawaan sejak lahir yang disebabkan oleh karena kesalahan dalam metabolisme asam amino, dijumpai dengan rata-rata 1 dalam 8000 kelahiran Kaukasian di AS. Kekurangan

fenilalanin hidroksilase (PAH) mempengaruhi perombakan fenilalanin menjadi tirosin. Kekurangan aktivitas PAH menyebabkan PKU, yang jika tidak diobati adalah ditandai dengan tingginya tingkat fenilalanin darah (Phe) dan mengalami keterbelakangan mental.

Penelitian genom telah menjadi penelitian yang penting dengan metodologi baru yang digunakan untuk menyelidiki kompleksitas interaksi gen. Fungsional genomik bergantung pada penentuan perubahan dalam tingkat mRNA (transkriptom), yaitu kadar protein atau enzim (proteome), dan kadar konsentrasi metabolit hasil dari perubahan tersebut (metabolom), yang mempengaruhi fungsi jaringan atau organ. Kekurangan enzim yang disebabkan oleh mutasi pada gen fenilalanin hidroksilase (PAH) menyebabkan seseorang menderita fenilketonuria ke PKU. Regulator, katalitik, tetramerik dan bagian pengikatan BH4 dari gen PAH serta mutasi yang mempengaruhi gen yang menjadi faktor-faktor penentu timbulnya penyakit fenilketonuria yang diperlihatkan pada gambar di bawah ini. Mekanisme yang menyebabkan keterbelakangan mental dan seluruh spektrum neuropatologi yang terlihat pada penyakit ini tidak jelas dan terutama tidak bisa dijelaskan oleh karena adanya ketidakmampuan enzim bekerja.

Tikus sebagai hewan model digunakan untuk meneliti terjadinya kaskade dalam ekspresi gen yang terlibat dalam penyakit manusia karena tikus memiliki kedekatan homologi dan genom dengan manusia. Terjadinya ekspresi gen, transkripsi, terjemahan dan metabolit di otak tikus model dapat digunakan untuk mengetahui kejadian PKU pada manusia (BTBR-Pahenu2).

Tikus model untuk PKU (BTBR-Pahenu2) diproduksi menggunakan bahan kimia alkilasi Nethyl-N-nitrosourea. Mutasi PAH yang dihasilkan adalah lokus yang sama yang diamati pada pasien manusia dengan PKU. Mutasi pada tikus menyebabkan ketidakmampuan untuk memetabolisme fenilalanin yang sangat mirip dengan PKU klasik pada manusia. Tikus model memperlihatkan terjadinya kekurangan enzim dan peningkatan darah dalam jaringan dengan kadar fenilalanin (Phe) seperti yang diamati pada pasien PKU pada manusia. Fenotipe penyakit PKU pada manusia juga diperlihatkan pada tikus model yang menderita PKU yaitu warna bulu lebih terang dari tikus model yang normal.

Mutasi PAH pada tikus model menyebabkan ekspresi gen orexin menjadi berubah sehingga menyebabkan peningkatan tingkat mRNA dan kadar orexin. Orexins (Hypocretins) baru-baru ini ditemukan senyawa neuropeptida yang terletak terutama di lateral hipotalamus otak.

Orexin A (hypocretin 1) mengandung 33 residu asam amino dan memiliki residu pyroglutamyl di terminal NH₂ dan gugus amida di terminal COOH. Orexin B (hypocretin 2) mengandung 28 asam amino dan 46% identik untuk orexin. Kedua orexins yang dikodekan oleh gen tunggal dan mRNA untuk prekursor peptida yaitu preproorexin berfungsi mengkodekan 131 asam amino polipeptida. Orexins mengatur berbagai fungsi termasuk gairah dan asupan makanan.

Ekspresi gen prekursor untuk orexins disebut prepro-orexin, dan mRNA diatur dalam otak tikus PKU. Tingginya kadar mRNA untuk preproorexin mengarah ke peningkatan kadar orexin A di otak tikus PKU. Phenylketonuria adalah satu-satunya penyakit yang menunjukkan tingkat orexin A otak yang lebih tinggi. Karena orexin dikaitkan dengan pembentukan dan peningkatan aktivitas dan PKU pasien hiperaktif, kemungkinan tingkat orexin A dipengaruhi di otak tikus dengan PKU.

Orexins belum dipelajari terjadi pada penyakit PKU dan ini mungkin merupakan area penelitian neurokimia yang baru. Kaleng plasma juga digunakan untuk mempelajari kadar orexin, meskipun tingkat orexin dalam plasma sangat rendah. Karena ekspresi gen orexin mengatur siklus tidur-bangun maka ekspresi gen orexin sangat tergantung pada waktu kajian di masa mendatang.

Studi Kasus 9.3: Gen, Struktur Protein dan Anemia Sel Sabit

Indi tidak mau berangkat ke sekolah hari ini, karena ada pelajaran olah raga. Ibu Indi membujuk agar Indi tetap berangkat sekolah meskipun tidak mengikuti pelajaran olah raga. Indi malu pada teman-temannya dengan keadaan tubuhnya yang terlalu lemah, wajah selalu pucat dan seringkali merasa kelelahan yang luar biasa setelah pulang sekolah. Dokter mengatakan Indi menderita kelainan darah yang disebut anemia sel sabit, yaitu bentuk sel darah merah yang tidak normal (seperti bentuk sabit). Penyakit sel anemia sel sabit juga merupakan kelainan yang terangkai pada fenotipe yang terangkai pada kondisi yang resesif. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan dengan terapi obat-obatan karena terangkai pada gen.

Hiperfenilalaninemia pada PKU memengaruhi pengangkutan asam amino netral yang besar (LNAA) ke otak. LNAA termasuk fenilalanin, tirosin, triptofan, leusin, isoleusin, dan valin.

Dilakukan pemeriksaan pada aktivitas rantai amino transferase yang bercabang (BCAT), yang tergantung pada substrat di otak tikus PKU. Enzim BCAT mengkatalisasi amino transferase untuk leusin, isoleusin, dan valin, menghasilkan intermediet umum yaitu asetil-KoA dan suksinil-KoA. Karena rendahnya tingkat asam amino rantai cabang di otak tikus PKU, kdan dilakukan pemeriksaan aktivitas BCAT dan diperoleh hasilnya adalah menurun. Aktivitas BCAT di otak tikus model untuk PKU adalah $0,049 \pm 0,010$ mU / mg protein dibandingkan dengan tikus model yang normal $0,126 \pm 0,003$. Semua LNAA menggunakan transporter yang sama untuk menyeberangi penghalang darah otak dengan fenilalanin memiliki afinitas tertinggi mengikat ke transporter. Karena tingginya kadar Phe dalam darah pasien PKU, masuknya LNAA lain ke otak menjadi terhambat.

Penyakit sel sabit (SCD) adalah kelompok gangguan darah termasuk thalassemia beta sabit dan anemia sel sabit (tipe SS dan SC). Orang dengan SCD memiliki dominansi sel

darah merah yang menjadi mengeras, rapuh, dan berbentuk sabit ketika melepaskan oksigen. Hemoglobin yang mengeras dan sakit ini dapat menyebabkan keadaan vaso-oklusi, pembengkakan, dan nyeri.

Penyakit sel sabit mempengaruhi dua juta orang di seluruh dunia, dan lebih dari tiga ratus juta orang memiliki sifat sel sabit di seluruh dunia. Orang normal tanpa kelainan ini dapat menjalani kehidupan yang normal, tetapi orang yang sakit anemia sel sabit menderita berbagai komplikasi sepanjang hidupnya seperti anemia, nyeri tulang & sendi, pembengkakan sendi, infeksi berulang, osteomielitis, nekrosis tulang, krisis aplastik, nyeri perut, krisis sekuestrasi limpa, hepato-splenomegali dan lain-lain.

Anemia sel sabit disebabkan oleh penggantian asam amino tunggal dalam rantai- β hemoglobin manusia pada posisi keenam, dengan residu glutamat digantikan oleh residu valin. Glutamat bermuatan negatif dan hidrofilik dan cenderung tetap pada permukaan protein dalam lingkungan air dalam darah. Sebaliknya, valin adalah residu non-polar dan hidrofobik dan cenderung menyusut ke tengah protein.

Molekul protein yang terdeformasi kemudian membentuk bundel dan mendistorsi

sel darah merah yang membawanya menjadi bentuk khas sabit. Secara umum benar bahwa asam amino dari polaritas yang berbeda jarang saling menggantikan. Sedangkan asam amino dengan polaritas yang sama dapat saling menggantikan cukup sering.

Anemia sel sabit mungkin tidak seterkenal malaria atau penyakit lainnya. Namun, itu adalah salah satu penyakit genetik yang paling umum di dunia. Ini benar karena banyak alasan tetapi terutama karena itu adalah manifestasi paling umum dan sumber utama gangguan kehidupan akibat penyakit sel sabit (SCD).

Kecepatan saat ini dari program sekuensing protein yang sangat tinggi telah memberikan para peneliti dengan serangkaian urutan dan data biologis yang membingungkan. Identifikasi protein yang menarik dari studi biologi tertentu membutuhkan aplikasi alat bioinformatika untuk memproses dan memprioritaskan data. Analisis sekuens dan karakterisasi fisikokimia protein menggunakan alat bio-komputasi telah dilakukan oleh banyak peneliti dan telah dilaporkan. Dari sudut pandang fungsi protein, transfer anotasi dari protein yang diketahui ke target baru saat ini merupakan satu-satunya cara praktis untuk mengubah sejumlah besar data urutan mentah menjadi informasi yang bermakna.

Ringkasan

- Genetika molekuler, yaitu suatu disiplin ilmu yang mencoba menjelaskan fenomena pewarisan sebagai hasil dari komponen kimia tertentu yang terlokalisasi atau terbentuk dalam kromosom.
- Protein diketahui terbuat dari 20 jenis bahan penyusun yang disebut asam amino yang memiliki struktur dan fungsi yang rumit dan beragam.
- DNA dan RNA adalah asam nukleat, yang terdiri dari rantai panjang (polimer) unit kimia (monomer) yang disebut nukleotida.
- Basa nukleotida terdiri dari A untuk adenin, C untuk sitosin, T untuk timin, dan G untuk guanin, yang membentuk DNA.
- Setiap nukleotida terdiri dari tiga komponen: basa nitrogen, gula, dan gugus fosfat.
- Protein adalah ekspresi dari gen, dimana jumlah basa nitrogen dari protein yang diserap dan yang diekskresikan jumlahnya harus seimbang.
- Replikasi adalah tahapan dimana gen sebagai cetakan menghasilkan mRNA.
- Transkripsi adalah tahapan dimana proses sintesis mRNA dengan DNA (gen) sebagai cetakannya.
- Translasi adalah tahapan dimana proses sintesis protein dengan mRNA sebagai cetakannya.
- Proses sintesis protein disebut juga proses dogma sentral.
- DNA polimerase adalah suatu enzim yang berfungsi menghubungkan nukleotida DNA dengan untai DNA anakan yang sedang tumbuh.
- DNA ligase, yaitu enzim yang berfungsi untuk mengikat atau ligasi potongan menjadi satu untai DNA.
- Prinsip dasar teknik hibridisasi menggunakan matriks padat adalah sampel DNA yang dilekatkan pada matriks padat seperti sebuah membran, dan kemudian di denaturasi, menyebabkan probe asam nukleat tertentu yang telah diberi label radioaktif atau label enzim dibiarkan bereaksi dengan DNA yang telah di denaturasi sebelumnya.
- Southern blotting adalah metode pemeriksaan molekuler, dimana DNA dengan berat molekul tinggi pertama kali dipotong dengan menggunakan enzim restriksi endonuclease menjadi beberapa fragmen kecil, yang kemudian dipisahkan sesuai ukurannya melalui elektroforesis gel agarose.
- Hibridisasi in situ adalah metode analisis molekuler DNA yang menggunakan probe asam nukleat untuk mengidentifikasi

rangkaian DNA spesifik dalam sebuah sampel biologis.

- Fluorescen in situ hybridization (FISH). ISH dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan melokalisasi DNA atau RNA dalam jaringan atau sel tertentu, yang pada akhirnya mengekspresikan komponen yang dikodekan oleh DNA atau RNA tersebut dalam jaringan atau sel tertentu tersebut.
- Polimorfisme nukleotida tunggal (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) adalah tempat di dalam genom ketika rangkaian DNA berbeda hanya di sebuah basa tunggal.
- Polimorfisme gen adalah suatu kondisi perubahan ketika individu memiliki variasi dalam gen yang sama.
- Teknik microarray dilakukan untuk menganalisis ratusan atau bahkan ribuan gen atau rangkaian DNA yang berbeda.
- PCR (Polymerase Chain Reaction) adalah suatu metode untuk memperkuat dan menggandakan rangkaian DNA spesifik yang diproduksi dalam jumlah besar.
- Fraksinasi sel yaitu: (1) dengan memisahkan sel dari jaringannya, (2) dengan menghancurkan membran sel untuk mengambil kandungan sitoplasma dan organelnya, serta (3) dengan memisahkan organel-organel dan molekul penyusunnya.

Latihan Soal

1. Cabang ilmu pengetahuan yang mempelajari hubungan antara struktur dan fungsi molekul-molekul hayati serta kontribusi hubungan tersebut terhadap pelaksanaan dan pengendalian berbagai proses biokimia disebut:
 - a. Biologi sel
 - b. Biologi molekuler
 - c. Genetika
 - d. Biologi Teknologi
 - e. Biologi Umum
2. Istilah Biologi Molekuler digunakan pertama kali oleh:
 - a. Gregor Mendel
 - b. William Astbury
 - c. Robert Brown
 - d. Robert Altman
 - e. August Weismann
3. DNA disusun oleh oleh dua basa nukleotida yang salah satunya adalah pirimidin yang disusun oleh pasangan basa:
 - a. Adenin dan Guanin
 - b. Sitosin dan Timin
 - c. Adenin dan Timin
 - d. Guanin dan Sitosin
 - e. Adenin dan sitosin
4. Proses pemindahan gen (disebut transgen) ke organisme hidup sehingga organisme memiliki sifat dan ciri-ciri baru yang selanjutnya diteruskan ke keturunannya disebut:
 - a. Transgenik
 - b. Hibridoma
 - c. Kloning
 - d. Stem cell
 - e. DNA fingerprint
5. Area dalam rantai DNA yang bukan bagian dari gen pengkode disebut:
 - a. Ekson
 - b. Intron
 - c. Junction
 - d. Gap
 - e. Telomer
6. Area dalam rantai DNA yang merupakan bagian dari gen pengkode disebut:
 - a. Ekson
 - b. Intron
 - c. Junction
 - d. Gap
 - e. Telomer
7. Teknik untuk mengidentifikasi seseorang berdasarkan pada profil DNANYa atau fragmen DNANYa disebut:
 - a. Transgenik
 - b. Hibridoma
 - c. Kloning
 - d. Stem cell
 - e. DNA fingerprint
8. Teknik pemisahan molekul berdasarkan atas ukurannya dengan menggunakan medan listrik yang dialirkan pada medium yang mengandung sampel yang dipisahkan disebut:

- a. PCR
 - b. RT-PCR
 - c. Elektroforesis
 - d. RFLP
 - e. Genomik
9. Teknik penggandaan DNA dimana berlangsung satu siklus tambahan yaitu adanya perubahan RNA menjadi cDNA (complementary DNA) dengan menggunakan enzim Reverse Transkriptase disebut:
- a. PCR
 - b. RT-PCR
 - c. Elektroforesis
 - d. RFLP
 - e. Genomik
10. Metode yang digunakan oleh ahli biologi molekuler untuk mengikuti urutan tertentu DNA seperti yang disampaikan kepada sel-sel lain disebut:
- a. PCR
 - b. RT-PCR
 - c. Elektroforesis
 - d. RFLP

Referensi

Abrescia NG, Thompson A, Huynh-Dinh T, Subirana, JA. Crystal structure of an antiparallel DNA fragment with Hoogsteen base pairing. *Proc Natl. Acad Sci USA*. 2002; 99: 2806-2811.

Alberts B. DNA replication and recombination. *Nature*, 2003; 421: 431-435.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. Intracellular Control of Cell-Cycle Events: S-Phase Cyclin-Cdk Complexes (S-Cdks) Initiate DNA Replication Once Per Cycle. In: *Molecular Biology of the Cell*. UK: Garland Science; 2002.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. Chapter 5: DNA Replication, Repair, and Recombination. In: *Molecular Biology of the Cell*. UK: Garland Science; 2002. pp. 235-298.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. DNA Replication Mechanisms: DNA Topoisomerases Prevent DNA Tangling During Replication. In: *Molecular Biology of the Cell*. UK: Garland Science; 2002.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. DNA Replication Mechanisms: Special Proteins Help to Open Up the DNA Double Helix in Front of the Replication Fork. In:

Molecular Biology of the Cell. UK: Garland Science; 2002.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edn. UK: Garland Science; 2002. pp. 238-240.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, et al. Chapter 5: DNA Replication Mechanisms. In: *Molecular Biology of the Cell*. UK: Garland Science; 2002.

Allemand JF, Bensimon D, Lavery R, Croquette V. Stretched and overwound DNA forms a Pauling-like structure with exposed bases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 14152-14157.

Antonarakis S, McKusick VA. OMIM passes the 1000 disease gene mark. *Nature Genet*, 2000; 25:11.

Aravind L, Leipe DD, Koonin EV. Toprima conserved catalytic domain in type IA and II topoisomerases, DnaG-type primases, OLD family nucleases and RecR proteins. *Nucleic Acids Research*, 1998; 26(18): 4205-4213.

Ariyoshi M, Nishino T, Iwasaki H, Shinagawa H, Morikawa K. Crystal structure of the holliday junction DNA in complex with a single RuvA tetramer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 97: 8257-8262.

Arnott S, Chandrasekaran R, Hukins DWL, Smith PJC, Watts L. Structural details of double-helix observed for DNAs containing alternating purine and pyrimidine sequences. *J Mol Biol*, 1974; 88: 523-533.

Arnott S, Selsing E. Structures for the polynucleotide complexes poly(dA) with poly (dT) and poly(dT) with poly(dA) with poly (dT). *J Mol Biol*. 1974; 88: 509-521.

Ashokan KV, Mundaganur DS, Mundaganur YD. Catalase: Phylogenetic characterization to explore protein cluster. *Journal of research in Bioinformatics*. 2011; 1:001-008.

Ban C, Ramakrishnan B, Sundaralingam M. Crystal structure of the self-complementary 5 ϵ -purine start decamer d(GCGCGCGCGC) in the Z-DNA conformation. *I Biophys J*. 1996; 71: 1215.

Bansal M. DNA structure: revisiting the Watson-Crick double helix. *Current Science*, 2003; 85(11): 155-1563.

Bansal M. DNA structure: Yet another avatar? *Curr Sci*. 1999; 76: 1178-1181.

Bansal M, Sasisekharan V. Molecular model-building of DNA: Constraints and restraints. In *Theoretical Chemistry of Biological Systems*. ed. Naray Szabo. Amsterdam: Elsevier; 1986, pp. 127-218.

Barry ER, Bell SD. DNA Replication in the Archaea. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006; 70(4): 876-887.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Clarke ND. Chapter 27, Section 4: DNA Replication of Both Strands Proceeds Rapidly from Specific Start Site. In:

- Biochemistry. USA: WH Freeman and Company; 2002.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Clarke ND. Chapter 27: DNA Replication, Recombination, and Repair. In: Bio-chemistry. USA: WH Freeman and Company; 2002.
- Biegeleison K. Topologically non-linked circular duplex DNA. *Bull Math Biol.* 2002; 64: 589-609.
- Bingman CA, Zon G, Sundaralingam M. Crystal and molecular structure of the A-DNA dodecamer d(CCGTACGTACGG). Choice of fragment helical axis. *J Mol Biol.* 1992; 227: 738.
- Blackburn EH, Szostak JW. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1984; 53: 163-194.
- Brown TA. Termination of replication. In: *Genomes*. BIOS Scientific Publishers; 2002.
- Brown TA. *Genomes*. 2nd edn. Oxford: Wiley-Liss; 2002.
- Campbell NA, Mitchell LG, Reece JB. *Biology Concepts and Connections*. Third Edition. San Fransisco: Benjamin/Cummings; 2000.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong X, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knock out mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999; 98:437-451.
- Chen X, Ramakrishnan B, Rao ST, Sundaralingam M. Binding of two distamycin A molecules in the minor groove of an alternating B-DNA duplex. *Nature Struct Biol.* 1994; 1: 169-175.
- Cluzel P, Lebrun A, Heller C, Lavery R, Viovy JL, Chatenay D, Caron F. DNA: an extensible molecule. *Science*, 1996; 271: 792-794.
- Crick FHC, Wang JC, Bauer WR. Is DNA really a double helix? *J Mol Biol.* 1979; 129: 449-461.
- David F, Charles R. DNA primases. *Annu Rev Biochem.* 2001; 70: 39-80.
- DiLella AG, Kwok SCM, Ledley FD, Marvit J, Woo SLC. Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochemistry*, 1986; 25:743-749.
- Drew HR, Wing RM, Takano T, Broka C, Tanaka S, Itakura K, Dickerson RE. Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78: 2179.
- Eichman BF, Vargason JM, Mooers BH, Ho PS. The Holliday junction in an inverted repeat DNA sequence: sequence effects on the structure of four-way junctions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 3971-3976.
- Eisensmith RC, Woo SLC. Phenylketonuria and the phenylalanine hydroxylase gene. *Mol Biol Med.* 1991; 8:3-18.
- Franklin RE, Gosling R. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, 1953; 171: 740-741.
- Franklin RE, Gosling R. The structure of sodium thymonucleate fibres. I. The influence of water content. *Acta Crystallogr.* 1953; 6: 673-677.
- Fuller W, Wilkins MHF, Wilson HR, Hamilton LD. The molecular configuration of deoxyribonucleic acid. iv. X-ray diffraction study of the form. *J Mol Biol.* 1965; 12: 60-80.
- Gehring K, Leroy JL, Gueron M. A tetrameric DNA structure with protonated cytosine-cytosine base pairs. *Nature*, 1993; 363: 561-565.
- Ghosh A, Bansal M. A glossary of DNA structures from A to Z. *Acta Crystallogr.* 2003; D59: 620-626.
- Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. *Introduction to Genetic Analysis*. UK: WH Freeman and Company; 2008.
- Gunter C, Dhand R. Human biology by proxy. *Nature*, 2002; 420:509.
- Hansen, Barbara (2011) *Biochemistry and Medical Genetics: Lecture Notes*. Kaplan Medical. p. 21.
- Heinemann U, Alings C, Bansal M. Double helix conformation, groove dimensions and ligand binding potential of a G/C stretch in B-DNA. *EMBO J.* 1992; 11: 1931-1939.
- Holliday R. A mechanism for gene conversion in fungi. *Genet Res Camb.* 1964; 5: 282-304.
- Hoogsteen K. The crystal and molecular structure of a hydrogenbonded complex between 1-methylthymine and 9-methyladenine. *Acta Crystallogr.* 1963; 16: 907-916.
- Horvath MP, Schultz SC. DNA G-quartets in a 1.86 Å resolution structure of an oxytricha nova telomeric protein-DNA complex. *J Mol Biol.* 2001; 310: 367-377.
- Htun H, Dahlberg JE. Topology and formation of triplestranded H-DNA. *Science*, 1989; 243: 1571-1576.
- Huberman JA, Riggs AD. On the mechanism of DNA replication in mammalian chromosomes. *J Mol Biol.* 1968; 32(2): 327-341.
- Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature*, 2001; 409:853-855.
- Johnson RE, Klassen R, Prakash L, Prakash S. A major role of DNA polymerase δ in replication of both the leading and lagging DNA strands. *Molecular Cell*, 2015; 59(2): 163-175.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwain J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Headford A, Howland J, Kann L, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001; 409:860-921.

- Langridge R, Marvin DA, Seeds WE, Wilson HR, Hooper CW, Wilkins MHF, Hamilton LD. The molecular configuration of deoxyribonucleic acid.: Molecular models and their Fourier transforms. *J Mol Biol.* 1960; 2: 38-64.
- Lodish H, Berk A, Zipursky LS, Matsudaira P, Baltimore D, et al. General Features of Chromosomal Replication: Three Common Features of Replication Origins. In: *Molecular Cell Biology.* UK: WH Freeman and Company; 2000.
- Lu XY, Bagnol D, Burke S, Akil H, Watson SJ. Differential distribution of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor mRNA in the brain upon fasting. *Horm Behav.* 2000; 37:335-344.
- Madsen O, Scally M, Douady CJ, Kao DJ, DeBry RW, Adkins R, Amrine HM, Stanhope MJ, de Jong WW, Springer MS. Parallel adaptive radiations in two major clades of placental mammals. *Nature.* 2001;409:610-614.
- Madhu S, Mahesh P. Sequence analysis of Semaphorin in tumor progression: An Insilico approach. *International Journal of Asian Academic Research of Multidisciplinary.* 2015; 1(29): 407-423.
- Mahesh P, Divya P, Akshatha M, Prathima R, Lava Kumar C. Insilico characterization and phylogenetic analysis of novel probiotic bacteria in honey bees. *International Journal of Asian Academic Research of Multidisciplinary.* 2015; 1(32): 337-357.
- Marvin DA, Spencer M, Wilkins MHF, Hamilton LD. The molecular configuration of deoxyribonucleic acid. III. X-ray diffraction study of the C form of the lithium salt. *J Mol Biol.* 1961; 3: 547-565.
- Matalon R, Surendran S, Matalon KM, Quast M, Wei J, Ezell E, Szucs S. Future role of large neutral aminoacid in the transport of phenylalanine into the brain of mice with PKU. *Pediatrics.* 2003; 112:1570-1574.
- Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, Moseley K, Surendran S, Tyring S, Erlandsen H, Gamez A, Stevens RC, Romstad A, Moller LB, Guttler F. Bipterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2004; 6:27-32.
- Matalon R, Surendran S, Tyring SK, Matalon KM. Phenylketonuria: Genomic interaction and the phenotype. *EXCLI Journal.* 2004; 3:39-45.
- McDonald JD, Bode VC, Dove WF, Shedlovsky A. Pahhph-5: A mouse mutant deficient in phenylalanine hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87:1965-1967.
- McKean CM. The effects of high phenylalanine concentrations on serotonin and catecholamine metabolism in the human brain. *Brain Res.* 1972; 47:469-476.
- Meister P, Taddei A, Gasser SM. In and out of the Replication Factory. *Cell.* 2006; 125(7): 1233-1235.
- Mohanty D, Bansal M. Conformational polymorphism in G-tetraplex structures: Strand reversal by base flipover or sugar flipover. *Nucleic Acids Res.* 1993; 21: 1767-1774.
- Murphy WJ, Eizirik E, Johnson WE, Zhang YP, Ryder OA, O'Brien SJ. Molecular phylogenetics and the origins of placental mammals. *Nature.* 2001; 409:614-618.
- Nadeau JH. Single nucleotide polymorphisms: tackling complexity. *Nature.* 2002; 420:517-518.
- Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoy Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* 1999; 827:243-260.
- Nurhayati B, Darmawati S. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medis (TLM) Biologi Sel dan Molekuler. Edisi Tahun 2017. Jakarta: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
- Olby R. Quiet debut for the double helix. *Nature.* 2003; 421: 402- 405.
- Oliver SG. From DNA sequence to biological function. *Nature.* 1996; 379:601-603.
- Parkinson G N, Lee MPH, Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature.* 2002; 417: 876.
- Pauling L, Corey RB. A proposed structure for the nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1953; 39: 84-96.
- Pey AL, Desviat LR, Gamez A, Ugarte M, Perez B. Phenylketonuria: genotype-phenotype correlations based on expression analysis of structural and functional mutations in PAH. *Hum Mutat.* 2003; 21:370-378.
- Praveen KKS, Pattabhiramaiah M. Sequence analysis of basic phospholipase A2 (neurotoxin) as a potential drug target: an in silico approach. *International Journal of Engineering Research and General Science.* 2015; 3: 1057-1067.
- Radhakrishnan I, Patel D J. Solution structure of a purine. purine. pyrimidine DNA triplex containing GGC and TAT triples. *Structure.* 1993; 1: 135-152.
- Reece RJ, Maxwell A, Wang JC. DNA Gyrase: Structure and Function. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1991; 26(3-4): 335-375.
- Rodley GA, Scobie RS, Bates RH, Lewitt RM. A possible conformation for double-stranded

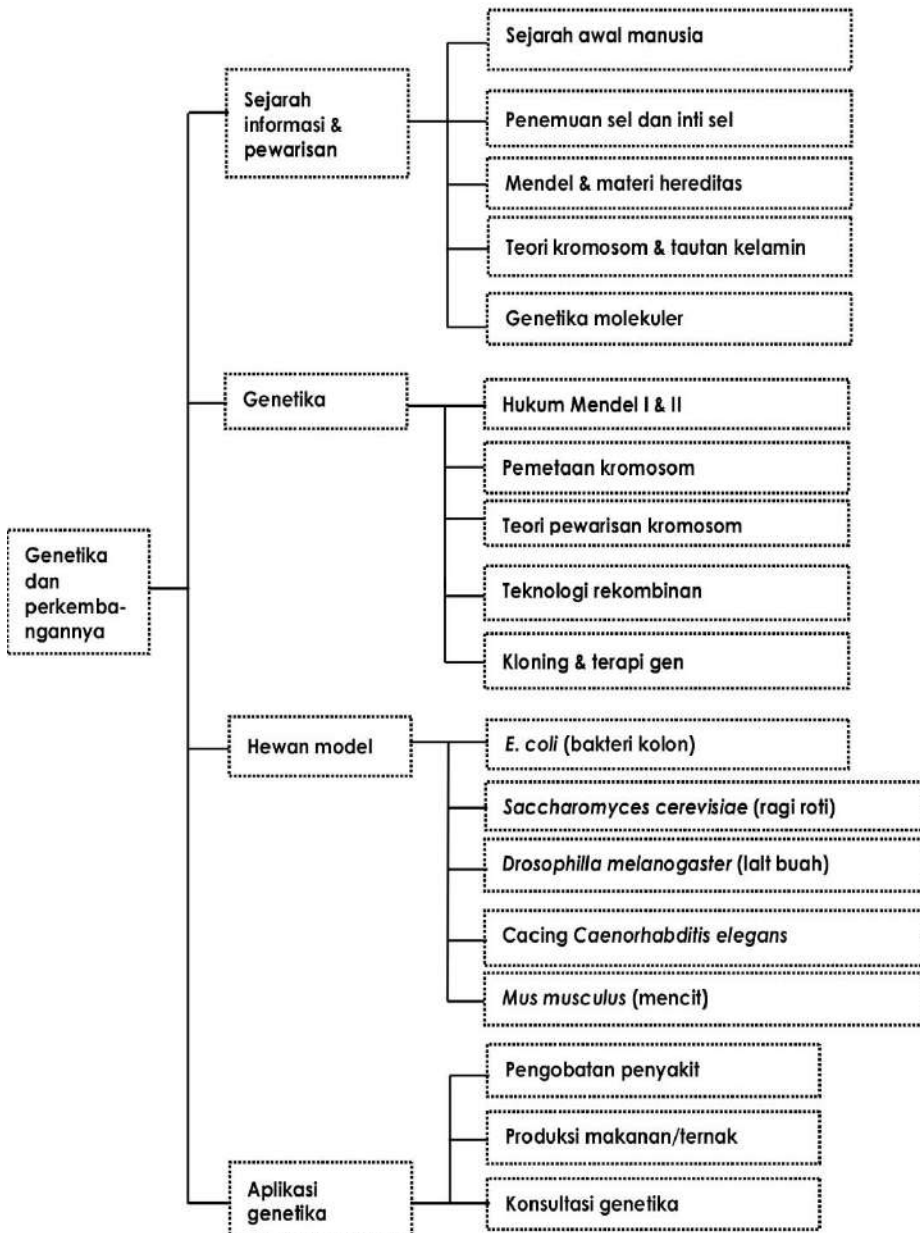
- polynucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73: 2959-2963.
- Rosenberg JM, Seeman NC, Day RO, Rich A. RNA double-helical fragments at atomic resolution. II. The crystal structure of sodium guanylyl-3 ϵ ,5 ϵ -cytidine nonahydrate. *J Mol Biol*. 1976; 104: 145-167.
- Saenger W. In *Principles of Nucleic Acid Structure*. ed. Cantor CR. Springer-Verlag; 1983.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 1988; 239(4839): 487-491.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamus neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998; 92:573-585.
- Sasisekharan V, Pattabiraman N., Double-stranded polynucleotides: Two typical alternative conformations for nucleic acids. *Curr Sci*. 1976; 45: 779-783.
- Sasisekharan V, Pattabiraman N, Gupta G. Some implications of an alternative structure for DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978; 75: 4092-4096.
- Seeman NC, Rosenberg JM, Suddath FL, Kim JJP, Rich A. RNA double-helical fragments at atomic resolution. I. The crystal and molecular structure of sodium adenylyl-3 ϵ ,5 ϵ - uridine hexahydrate. *J Mol Biol*. 1976; 104: 109-144.
- Seeman NC. DNA in a material world. *Nature*, 2003; 421: 427-431.
- Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press. The blood; 2001; pp. 113-5.
- Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler A, Nguyen LE, Yudkoff M, Dyer CA. Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse. *J Neurosci Res*. 2000; 61:549-563.
- Slater S, Wold S, Lu M, Boye E, Skarstad K, et al. E. coli Seq A protein binds oriC in two different methyl-modulated reactions appropriate to its roles in DNA replication initiation and origin sequestration. *Cell*, 1995; 82(6): 927-936.
- Stettler UH, Weber H, Koller T, Weissmann C. Preparation and characterization of form V DNA, the duplex DNA result-ing from association of complementary, circular single-stranded DNA. *J Mol Biol*. 1979; 131: 21-40.
- Surendran S, Campbell GA, Tyring SK, Matalon K, McDonald D, Matalon R. High levels of orexin A in the brain of the mouse model for phenylalanine: possible role of orexin A in hyperactivity seen in children with PKU. *Neurochem Res*. 2003; 28:1891-1894.
- Surendran S, Rady PL, Szucs S, Michals- Matalon K, Tyring SK, Matalon R. High level of orexin A observed in the phenylketonuria mouse brain is due to the abnormal expression of prepro-orexin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 317:522-526.
- van den Pol AN. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J Neurosci*. 1999; 19:3171-3182.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GC, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, Wortman JR, Zhang Q, Kodira CD, et al. The sequence of the human genome. *Science*, 2001; 291:1304-1351.
- Vishwanath KV, Pattabhiramaiah M, Ramesh K. Bio computational analysis of protein sequence of sickle cell anemia. *International Journal of Engineering Research and Generic Science (IJERGS)*, 2015; 1(1): 63-73.
- Vishwamitra M, Kennard O, Jones PG, Sheldrick GM, Salisbury S, Falvello L, Shakked Z. DNA double helical fragment at atomic resolution. *Nature*, 1978; 273: 687-688.
- Vlieghe D, Van Meervelt L, Dautant A, Gallois B, Precigoux G, Kennard O. Parallel and antiparallel (GGC)₂ triple helix fragments in a crystal structure. *Science*, 1996; 273: 1702.
- Wang JC, Helical repeat of DNA in solution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979; 76: 200-203.
- Wang AHJ, Quigley GJ, Kolpak FJ, Crawford JL, VanBoom JH, Marel GVD, Rich A. Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature*, 1979; 282: 680-686.
- Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P, Agarwala R, Ainscough R, Alexanderson M, An P, Antonarakis SE, Attwood J, et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 2002; 420:520-562.
- Watson JD, Crick FHC. Molecular structure for nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 1953; 171: 737-738.
- Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, et al. *Molecular Biology of the gene*. Pearson Education; 2008. 237.
- Weigel C, Schmidt A, Rückert B, Lurz R, Messer W. DnaA protein binding to individual DnaA boxes in the *Escherichia coli* replication origin, oriC. *EMBO J*. 1997; 16(21): 6574-6783.
- Williams MC, Rouzina I, Bloomfield V. Thermodynamics of DNA interactions from

single molecule stretching experiments. *Acc Chem Res.* 2002; 35: 159-166.
Xia and Kumar "Bioinformatics and the Cell: Modern Computational Approaches in Genomics" J Springer, pp 33 to 40,2006

Xia and Li "Bioinformatics and the Cell: Modern Computational Approaches in Genomics" J Springer, pp 33 to 40,1998.

Bab 10

Genetika Mendel dan Perkembangannya Pada Manusia



Dasar yang kuat tentang genetika ditemukan oleh Gregor Mendel pada tahun 1866, tetapi secara umum tetap tidak diketahui hingga tahun 1900. Selama paruh pertama abad kedua puluh secara bertahap ditetapkan bahwa gen memainkan peran utama dalam fungsi dan evolusi organisme yang lebih tinggi. Signifikansi yang mendasar dari peran ini, adalah menjadi jelas hanya dengan pengakuan bahwa asam nukleat adalah bahan keturunan dari semua organisme. Penemuan sifat kimiawi DNA membuka prinsip-prinsip hereditas dan menghasilkan pemahaman tentang bagaimana gen, dalam bentuk molekul DNA, ditransmisikan dari generasi ke generasi dan diekspresikan dalam setiap generasi. Informasi hereditas terkandung dalam sekuens nukleotida DNA, diekspresikan melalui sekuens itu ketika menentukan sekuens asam amino protein. Kesatuan semua makhluk hidup ditunjukkan oleh fakta bahwa kode yang menghubungkan sekuens nukleotida dengan sekuens asam amino adalah sama di semua organisme: mulai dari bakteri, tanaman, hewan, bahkan pada manusia. Kode ini bersifat universal.

Dalam sepuluh tahun terakhir para ahli genetika telah menemukan alat yang memungkinkan mereka menciptakan kembali, di laboratorium, langkah-langkah dalam evolusi organisme. Memang, alat-alat ini menyediakan sarana untuk melakukan eksperimen yang hanya mampu dilakukan oleh alam. Dengan teknik-teknik penelitian DNA rekombinan, para ahli genetika telah belajar bagaimana mentransplantasikan gen dari satu organisme ke organisme lain, sehingga merombak bahan-bahan genetik dengan cara-cara yang tidak pernah dialami dalam evolusi kehidupan di bumi.

Kita sungguh beruntung hidup di saat perkembangan teknologi dapat dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari. Bentuk

komputerpun semakin kecil dan kerjanya lebih cepat, dan yang lebih penting dapat dilakukan oleh siapapun. Ilmuwan luar angkasa bahkan dapat lebih banyak mengirimkan hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan di luar bumi, obat-obatan telah banyak ditemukan dengan menggunakan metode yang paling baru mulai dari pengobatan untuk jaringan hingga seluruh bagian tubuh manusia, dan bahkan telah mencapai penggunaan terapi gen terhadap beberapa jenis penyakit yang dapat diwariskan pada manusia, dari satu generasi ke generasi berikutnya.

Sebelum kita mempelajari lebih lanjut pada bidang genetika yang lebih khusus dan beberapa prosesnya, langkah awal yang perlu dilakukan adalah melihat lebih dalam pada sejarah terjadinya genetika.

10.1 Sejarah Informasi dan Pewarisan

Genetika telah dikenal sejak beberapa ribu tahun yang lalu. Berbagai bentuk tercatat memperlihatkan dengan jelas bagaimana genetika mulai dilakukan sejak 7000 - 5000 sebelum Masehi, ketika suku Maya menanam jagung, China menanam padi, dan bangsa Assyria menanam palem. Mereka memiliki gagasan-gagasan untuk menyilangkan berbagai jenis tanaman untuk menghasilkan jenis-jenis tanaman dengan ciri-ciri beraneka ragam seperti yang kita gunakan hingga saat ini.

Bangsa Yunani kuno juga mengalami keadaan ini dengan mencoba memahami dasar-dasar dari kehidupan. Sekolah kedokteran Hippocratic (500 - 400 Sebelum Masehi) mempercayai bahwa semen disusun oleh "humor" atau cairan yang merupakan sifat pewarisan pada individu. Cairan ini dihasilkan dari jaringan yang berbeda pada individu, dan mereka memunculkan status kesehatan dari

jaringan tubuh. Cairan ini dimana selanjutnya terkombinasi menghasilkan janin atau bayi baru. Ide ini diusulkan bahwa jaringan yang sakit akan menghasilkan janin dengan kelahiran cacat, dan janin ini dapat berbeda dari kedua orangtuanya karena sifat orangtuanya yang diwariskan kepada anak laki-laki atau anak perempuannya. Beberapa individu bahkan mempercayai bahwa cairan ini sebenarnya memiliki organ miniatur yang terdapat di sperma dan telur yang selanjutnya akan menghasilkan janin.

Selama 200 tahun selanjutnya, ide-ide baru mengenai pewarisan tidak mengalami perubahan yang nyata. Untuk itu bahasan yang akan kita lakukan adalah membagi sejarah genetika berdasarkan perjalanan tahunnya, antara lain dari periode sebelum tahun 1860, tahun 1860 - 1900, tahun 1900 - 1944, dan tahun 1944 sampai saat ini.

Preformasi dan Epigenesis

Pada abad kedelapan belas, **teori preformasi** memberikan jawaban yang radikal untuk masalah diferensiasi hanya dengan menyangkalnya. Pada akhir abad ketujuh belas, seorang pengamat menggunakan mikroskop dengan kualitas yang kurang baik dan memiliki imajinasi yang hidup menyatakan telah melihat **homunkulus**, yaitu sosok miniatur manusia, di dalam spermatozoa. Seorang naturalis dari Belanda bernama **Jan Swammerdam** (menemukan telur serangga dan korpuskel darah merah) dan seorang naturalis dari Swiss yang bernama **Charles Bonnet** mengembangkan penemuan yang tidak nyata ini, yang telah dikonfirmasi oleh para ilmuwan, menjadi teori preformasi.

Menurut beberapa penganut preformasi, tubuh manusia sudah dibentuk sebelumnya di dalam spermatozoa, pengembangan hanyalah masalah pertumbuhan homunkulus kecil yang terkandung dalam sperma menjadi manusia ukuran penuh. Ini adalah teori dari penganut

spermatisis, tetapi kemudian ada penganut ovisis, yang mengklaim bahwa sel telur, bukanlah spermatozoa, yang mengandung homunkulus. Bonnet menegaskan bahwa perempuan mengandung semua sel-sel germinal dari keturunannya, baik secara langsung maupun dari jarak jauh.

Kepercayaan pada preformasi keturunan ini dimulai pada pertengahan tahun 1600an, ketika **William Harvey** pertama kali menyatakan idenya yang selanjutnya menjadi **teori epigenesis**. Teori ini menyatakan bahwa bahan-bahan dalam gamet akan menghasilkan struktur dewasa, dibandingkan tumbuh kembangnya struktur miniatur dewasa yang telah ada dalam gamet. Bahan-bahan alami ini yang mengarahkan perkembangan bentuk dewasa dan bagaimana mereka menampilkan fungsinya masih belum jelas.

Kaspar Friedrich Wolff pada abad ke-18, dan **Karl Ernst von Baer** pada abad ke-19, sebaliknya mengajukan teori epigenesis. Menurut teori epigenesis, sel-sel seks sebagian besar merupakan potongan-potongan materi organik homogen yang tidak mengandung apa pun yang menyerupai tubuh yang akan berkembang darinya suatu saat. Yang dimaksud untuk perkembangan adalah diferensiasi seperti halnya pertumbuhan. Yang dimaksud untuk perkembangan adalah diferensiasi seperti halnya pertumbuhan. Von Baer memberikan deskripsi yang cukup akurat tentang perkembangan embrio anak ayam. Proses yang teratur dan perubahan yang bertahap mengarah dari telur ke janin dan akhirnya membentuk tubuh orang dewasa.

Kita sekarang mengetahui bahwa teori epigenesis lebih mendekati kebenaran yang terjadi di kehidupan daripada teori preformasi. Organisme tidak terbentuk menjadi zigot. Apa yang diwariskan dari orang tua kepada anak-anak adalah serangkaian instruksi informasi genetik yang terkandung dalam DNA yang berinteraksi dengan lingkungan, mengarahkan perkembangan organisme.

Pewarisan Mendelian dan Pengamatan Kromosom

Gregor Mendel, seorang pendeta Austria, menampilkan percobaan hibridisasi klasiknya dengan menggunakan tanaman kacang kapri pada tahun 1856 dan 1863. Pada percobaan ini, yang dipublikasikan pada tahun 1866, Mendel menguraikan pola pewarisan fenotipe secara statistik dan mengusulkan teori bahwa faktor-faktor dalam sel-sel germinal dihitung untuk mendapatkan dasar pewarisan. Namun, publikasi ini menjadi tidak penting hingga selanjutnya ditemukan kembali pada tahun 1900 oleh Hugo de Vries, Carl Correns, dan Erich von Tschermak. Meskipun percobaan Mendel dan penemuannya kembali merupakan peristiwa yang sangat penting, semuanya bukan merupakan satu-satunya penemuan yang penting di periode ini. Pada tahun 1875, ilmuwan embiologi dari Jerman Oscar Hertwig menguraikan peleburan sperma dan sel telur untuk membentuk zigot.

Dari tahun 1879 hingga 1885, **Walther Flemming**, dokter pertama selama perang Perancis - Rusia, menggunakan pewarna anilin untuk mensintesis secara baru dan memperlihatkan serta menjabarkan kromosom, dan bagaimana caranya bergerak selama mitosis. Pada tahun 1888, **Heinrich Waldeyer** pertama kali menggunakan istilah **kromosom**. Juga pada tahun 1880, Theodor Boveri, seperti halnya Karl Rabl dan Edouard van Beneden, berhipotesa bahwa kromosom adalah struktur tunggal yang berkelanjutan dari satu generasi ke generasi berikutnya daripada bentuk tidak terlihatnya pada saat pembelahan sel. Pada tahun 1885, **August Weismann** menyatakan bahwa sifat-sifat pewarisan secara eksklusif terdapat di dalam nukleus. Kemudian, pada tahun 1887, Weismann memperkirakan terjadinya tahapan pengurangan dari pembelahan sel, yang saat ini kita sebut meiosis. Pada tahun 1890, Hertwig

dan Boveri telah menjelaskan tentang proses meiosis secara rinci.

Informasi genetik dikodekan dalam urutan atau sekuens basa dalam asam nukleat seperti halnya dalam sebuah buku yang berisi informasi. Gen dapat dianggap sebagai suatu kalimat molekuler di mana kata-kata yang ada terdiri dari urutan tertentu dari huruf nukleotida. Materi genetik yang terkandung dalam zigot suatu organisme kemudian dapat dianggap sebagai buku yang terdiri dari kalimat-kalimat molekuler.

Karena ada empat jenis basa dalam DNA, maka jumlah sekuens berbeda yang mungkin dalam gen dengan n nukleotida adalah 4^n . Hal ini merupakan jumlah yang sangat besar ketika n ada dalam jumlah ratusan, seperti yang umumnya berlaku untuk gen individu. Namun, unit informasi yang digunakan untuk menentukan urutan asam amino protein bukan merupakan basa individu, tetapi kelompok yang terpisah dari tiga basa berturut-turut, yang disebut **triplet**. Karena ada empat basa yang berbeda, ada $4^3 = 64$ triplet yang berbeda, tetapi beberapa di antaranya identik dalam arti mereka mengkode informasi yang sama, jadi hanya ada 21 unit informasi yang berbeda di antara 64 triplet. Rantai polinukleotida dengan $n = 600$ nukleotida memiliki $n / 3 = 200$ kelompok yang tidak saling bertumpuk dari tiga basa. Dengan demikian hampir tidak ada batasan untuk jumlah pesan yang berbeda yang dapat dikodekan dalam rantai asam nukleat yang panjang.

Teori Kromosom dan Terangkai Seks

Dari tahun 1900 hingga 1944, genetika modern sepenuhnya mengalami perkembangan khususnya terhadap teori kromosom, yang menyatakan bahwa kromosom adalah pancaran linear dari gen-gen yang mengandung informasi genetik yang dibutuhkan oleh organisme hidup. Sebagai tambahan, ilmuwan genetika membuat

penemuan yang menyediakan dasar evolusi modern dan genetika molekular.

Pada tahun 1902, **Walter Sutton**, seorang sarjana berusia 25 tahun dari Universitas Columbia, mengemukakan bahwa perilaku kromosom, selama meiosis menjelaskan aturan pewarisan dari Mendel, yang selanjutnya menuntun pada penemuan bahwa gen-gen terdapat di dalam kromosom. Pada awal tahun 1900, seorang ilmuwan genetika **Thomas Hunt Morgan** memperkenalkan *Drosophila melanogaster* sebagai model sistem genetika, yang memainkan peranan penting dari penemuan-penemuan genetik hingga abad berikutnya. Nettie Maria Stevens, Bryn Mawr seorang murid yang belajar pada Morgan, mengamati penentuan seks atau jenis kelamin pada cacing yang terdapat di daging, mempublikasikan penemuannya tentang kromosom X dan kromosom Y pada tahun 1905. Pada tahun 1911, Morgan menjelaskan bahwa gen-gen menghasilkan warna mata putih, warna tubuh kuning, dan bentuk kecil sayap pada *Drosophila* yang terletak di kromosom X.

Alfred Sturtevant, seorang sarjana yang bekerja di Laboratorium Morgan di Universitas Columbia, menggunakan *Drosophila* untuk menciptakan peta genetik yang pertama pada tahun 1913, yang juga memperlihatkan bahwa gen-gen ada dalam urutan yang linear di dalam kromosom. **Calvin Bridges**, yang bekerja dengan Morgan pada tahun 1914, menguraikan nondisjunction pada kromosom seks *Drosophila* untuk membuktikan teori pewarisan kromosom. Pada tahun 1927, **Lewis Staddler** dan **Herman Muller** memperlihatkan bahwa gen-gen dapat mengalami mutasi secara buatan dengan menggunakan sinar X.

Jumlah karakteristik kromosom suatu organisme dipertahankan konstan dari generasi ke generasi karena ada dua jenis pembelahan sel, satu untuk pembentukan sel somatik (tubuh), yang lain untuk pembentukan gamet. Sel somatik membelah dengan proses

yang disebut mitosis. Kromosom dengan tepat digandakan sebelum awal pembelahan sel. Selama mitosis, kromosom yang terduplikasi didistribusikan secara merata ke kedua sel anak. Semua sel somatik dari suatu organisme karenanya memiliki jumlah kromosom yang sama.

Gamet terbentuk oleh proses meiosis, di mana setiap sel membelah dua kali sementara kromosom digandakan hanya sekali. Karenanya gamet yang dihasilkan hanya memiliki setengah kromosom yaitu sebanyak sel somatik. Dua gamet (satu sel seks laki-laki dan satu sel seks perempuan) bergabung dalam proses yang disebut fertilisasi. Zigot yang dihasilkan dengan demikian memiliki jumlah karakteristik kromosom dari sel somatik organisme.

Jika jumlah kromosom dalam gamet direpresentasikan sebagai N, zigot akan memiliki 2N kromosom, setengahnya diperoleh dari masing-masing dua gamet induk. Zigot membelah secara mitosis, menghasilkan dua sel, masing-masing dengan 2N kromosom. Sel-sel ini membelah lagi dan lagi selama perkembangannya, sehingga organisme multiseluler terdiri dari banyak sel, masing-masing dengan 2N kromosom. Organisme juga akan menghasilkan gamet, tetapi hal ini hanya akan terjadi melalui meiosis dan dengan demikian hanya akan memiliki N kromosom. Ketika dua gamet bersatu saat proses pembuahan, jumlah 2N kromosom organisme disimpan dan dengan demikian dipertahankan dari generasi ke generasi. Jumlah kromosom sangat bervariasi di antara organisme eukariota. Beberapa spesies hanya memiliki dua kromosom; spesies yang lain memiliki beberapa ratus kromosom. Sel dengan dua set kromosom, seperti sel somatik, dikatakan **diploid**, sel dengan hanya satu set kromosom, seperti gamet, disebut **haploid**.

Pada organisme diploid, dua anggota dari setiap pasangan kromosom yang sama disebut **kromosom homolog**, kromosom yang bukan

anggota dari pasangan yang sama disebut kromosom bukan homolog (**kromosom nonhomolog**). Pada organisme dengan jenis kelamin yang terpisah, seperti kebanyakan hewan, biasanya ada satu pasang kromosom yang terlibat dalam penentuan jenis kelamin yang disebut **kromosom seks**. Kromosom yang lain disebut **autosom**. Dua kromosom seks, tidak seperti semua pasangan kromosom lainnya, tidak perlu sama persis dalam ukuran dan bentuk. Salah satu jenis kelamin (jantan pada mamalia dan banyak serangga, tetapi betina pada kupu-kupu dan burung) disebut **heterogametik** karena memiliki dua kromosom seks (biasanya disebut X dan Y) yang sangat berbeda satu sama lain, sedangkan jenis kelamin lainnya, yang **homogametik**, memiliki dua kromosom yang serupa (keduanya disebut X). Jadi pada manusia, tikus, dan lalat buah *Drosophila*, laki-laki adalah XY sehubungan dengan kromosom seks, sedangkan perempuan adalah XX. Pada beberapa spesies kromosom Y sama sekali kurang bahkan tidak ada, sehingga jenis kelamin heterogametik adalah XO, sedangkan jenis kelamin homogametik adalah XX.

Seperti halnya para ilmuwan biologi terus meningkatkan pemahamannya tentang adanya mekanisme pewarisan dan menghasilkan hipotesa, mereka juga menciptakan terminologi baru untuk menjelaskan penemuan dan prediksinya. Seorang ilmuwan Inggris **William Bateson** pertama kali menggunakan istilah **F₁**, **F₂**, **homozgot**, **heterozigot** dan **alelomorf** (yang mana kemudian dipendekkan menjadi alel) pada tahun 1902, dan menciptakan istilah **genetika** pada tahun 1905. Seorang ilmuwan botani dari Denmark **Wilhelm Johannsen** mengenalkan istilah **fenotipe**, **genotipe**, dan **gen** pada tahun 1909.

Antara tahun 1930 dan 1932, Ronald A Fisher, Sewall Wright, dan John BS Haldane mengembangkan dasar aljabar untuk kita dapat memahami proses evolusi. Pada tahun

1943, Salvador Luria dan Max Delbruck memperlihatkan bahwa bakteri mempunyai sistem genetik dan fenotipe yang dapat dipelajari. Hal ini menyebabkan munculnya variasi bakteri dan virusnya untuk tersedia sebagai model untuk mempelajari dasar-dasar proses genetik.

DNA, RNA, dan Genetika Molekular

Periode dari tahun 1944 hingga saat ini adalah era genetika molekular, yang dimulai dengan memperlihatkan bahwa DNA adalah bahan genetik dan bergabung dengan ledakan- ledakan pengetahuan kita yang didasarkan pada teknologi DNA rekombinan dan sekuens genomik dari beberapa ratus organisme yang berbeda.

Percobaan yang dilakukan oleh Oswald Avery dan koleganya di Institut Rockefeller pada tahun 1944, dan Alfred Hershey serta Martha Case di Cold Spring Harbor pada tahun 1952, memperlihatkan secara eksklusif bahwa asam deoksiribonukleat - DNA - adalah bahan genetik. Kita juga masih mengingat bahwa James Watson dan Francis Crick mengerjakan struktur DNA pada tahun 1953, didasarkan pada penemuan ini dan data eksperimen lainnya.

Antara tahun 1968 dan 1973, Werner Arber, Hamilton Smith, dan Daniel Nathans, bersama dengan koleganya, menemukan dan menjabarkan enzim restriksi endonuklease, yaitu suatu enzim yang membuka kemampuan untuk memanipulasi DNA melalui teknologi DNA rekombinan. Pada tahun 1972, Paul Berg adalah yang pertama kali menyusun molekul DNA rekombinan yang mengandung bagian DNA dari spesies yang berbeda.

Sejak tahun 1972, ilmuwan genetika telah melakukan kloning pada sejumlah gen, termasuk sejumlah besar gen-gen manusia yang ada hubungannya dengan penyakit yang diwariskan. Kloning gen melibatkan isolasi sekuens DNA khusus dari suatu organisme

dan bergabung membentuk suatu **vektor**, yaitu merupakan potongan DNA yang dapat direplikasi di dalam sel. Kloning gen telah disederhanakan melalui identikasi enzim-enzim restriksi, amplifikasi sekuens DNA dengan menggunakan polymerase chain reaction (PCR), dan mengurutkan genom dari beberapa organisme yang berbeda. Pada tahun 1995, *Haemophilus influenza* adalah organisme pertama yang memiliki sekuens genom yang lengkap. **Genom** berhubungan dengan semua DNA, baik gen maupun bagian di antara gen, pada organisme. Genom manusia telah diurutkan dan dipublikasikan pada tahun 2001. Seperti halnya pada bulan September tahun 2007, sebanyak 634 organisme yang berbeda telah memiliki sekuens genomnya yang lengkap dan telah dipublikasikan.

Dengan kloning dan identifikasi gen, ilmuwan dapat menciptakan **organisme transgenik**, yaitu organisme dengan fungsi-fungsi gen asing. Sebagai contohnya, gen-gen telah diperkenalkan pada peternakan untuk memampukannya menghasilkan farmasetikal dalam susunya, yang kemudian dapat dipanen secara mudah dan tidak mahal untuk kepentingan manusia. Pada tahun 1997, sapi transgenik yang pertama, dinamakan Rosie, diciptakan. Rosie menampilkan protein alfa-lactalbumin manusia yang ada di dalam air susunya, yang mana menjadi lebih menguntungkan daripada air susu sapi yang normal untuk bayi dan orang dewasa yang mengalami gangguan pencernaan.

Sebaliknya pada hewan transgenik yang menampilkan gen asing, **kloning hewan** berasal dari nukleus somatik dari individu lainnya. Kloning hewan selanjutnya secara genetik identik dengan hewan aslinya. Pada tahun 1996, mamalia pertama dikloning, domba yang diberi nama Dolly. Sejak saat itu, babi, mules, kerbau, kucing, dan anjing adalah beberapa hewan yang telah dikloning. Hewan yang dikloning menyediakan sumber yang sangat berharga untuk meneliti penyakit-

penyakit khusus, ekspresi farmasetik, dan isolasi jaringan serta organ yang dapat digunakan oleh manusia.

Penemuan Ilmu Baru

Cabang ilmu pengetahuan baru dengan cepat bermunculan di area genetika. **Genomik** adalah analisis kandungan DNA dan pengaturann gen di dalam dan di antara organisme. **Proteomik** adalah kajian semua protein yang dimunculkan oleh individu atau organisme. Oleh karena kemampuan keseluruhan sekuens DNA genomik untuk sejumlah besar organisme dan ciptaan dengan menggunakan program komputer untuk menganalisa sejumlah besar data, beberapa ilmuwan mulai menguji pertanyaan-pertanyaan umum tentang genom.

Informasi yang diperoleh dari kajian-kajian ini menjanjikan untuk mengarahkan pada perlakuan yang lebih individual untuk kisanan penyakit yang luas, mulai dari kanker sampai kelainan mental. Aplikasi **terapi gen**, pengenalan gen asing ke dalam sel-sel somatik individu untuk mengobati penyakit pewarisan, telah diuji pada beberapa penyakit. Meskipun terapi gen belum lah lengkap untuk mengobati berbagai penyakit pada manusia sampai titik ini, kesuksesan sepertinya sudah di dalam genggaman untuk berbagai macam kondisi.

10.2 Genetika Klasik

Berdasarkan sejarah, ilmuwan genetika bekerja pada tiga area yang berbeda yaitu: genetika klasik, genetika molekular dan genetika populasi serta evolusi. Masing-masing area tersebut memiliki kekhasan dalam bentuk pertanyaan, terminologi, peralatan dan bahkan organismenya.

Pada **genetika klasik**, ilmuwan fokus mempelajari tentang gen, mutasi, dan fenotipe.

Kajian ini dimulai dengan pengaturan gen-gen pada kromosom dan pewarisannya pada generasi berikutnya melalui proses pembelahan meiosis, metoda yang menghasilkan mutasi dan pengenalan mutan yang terbentuk, serta berbagai macam pola pewarisan untuk menghasilkan sifat yang khusus atau fenotipe.

Gregor Mendel mempublikasikan aturan-aturan dasar pewarisan pada tahun 1866, yaitu menjabarkan dengan hati-hati hasil penelitiannya mengendalikan persilangan di antara tanaman kacang kapri, *Pisum sativum*. Pada saat itu, aturan kromosom dan gen dalam pewarisan dan menghasilkan sifat yang tetap berlaku hingga saat ini. Selanjutnya, Mendel memperbaiki hipotesanya bahwa sifat seperti warna buah dikendalikan secara genetik yang saat ini disebut **gen**. Bentuk lain dari gen disebut **alel**, yaitu yang dapat memperlihatkan ciri-ciri yang membedakan organisme. **Genotipe** organisme mengacu pada kombinasi alel-alel yang ada, dan **fenotipe** yang mencirikan sifat yang dibawanya.

Mendel juga memperkirakan bahwa individu dewasa memiliki dua salinan dari masing-masing gen (keadaan diploid); gamet-gamet hanya menerima satu dari salinan ini (keadaan haploid). Dengan kata lain, satu dari kedua salinan parental berpisah menjadi gamet yang diberikan kepada keturunannya. Selama proses fertilisasi, zigot mendapatkan satu salinan dari masing-masing gamet, membentuk kembali keadaan diploid. Mendel mengamati 7 karakter yang terdapat pada tanaman kacang kapri.

	Galur Murni	Sifat Beda
Bentuk biji	Biji bulat	Biji keriput
Warna biji	Biji kuning	Biji hijau
Bentuk buah	Buah halus	Buah keriput

Warna buah	Bunga merah	Buah kuning
Warna bunga	Bunga ketiak	Buah putih
Letak daun	daun ujung	Bunga di ujung daun
bunga	Batang	Batang
Tinggi batang	tinggi	pendek

Pada persilangan tanaman ercis dengan induk berbatang tinggi dan induk berbatang pendek. Genotipe untuk induk berbatang tinggi *DD* (gamet: *D*), induk berbatang pendek *dd* (gamet: *d*). Hasil persilangan atau keturunannya memiliki genotipe *Dd* yang berarti memiliki batang tinggi. Apabila sesama keturunan dilakukan persilangan sesamanya maka hasil persilangannya adalah 3/4 berbatang tinggi dengan genotipe *DD* dan *Dd*, 1/4 berbatang pendek dengan genotipe *dd* (kembali ke karakter seperti induknya).

Parental diploid	<i>DD</i>	x	<i>dd</i>
	Tinggi		Pendek
Gamet haploid	<i>D</i>		<i>d</i>
Keturunan diploid	<i>Dd</i>	x	<i>Dd</i>
	Tinggi		Tinggi
	<i>D, d</i>		<i>D, d</i>
	<i>DD</i>	<i>Dd</i>	<i>Dd</i>
	<i>DD</i>	<i>Dd</i>	<i>dd</i>
	Tinggi	Tinggi	Tinggi
	Tinggi	Tinggi	Pendek
	3/4 tanaman tinggi		
	1/4 tanaman pendek		

Keterangan: Mendel menyilangkan tanaman kapri tinggi dan pendek dan menyatakan bahwa fenotipe untuk tinggi adalah dominan. Masing-masing parental mewariskan satu salinan untuk setiap gen pada keturunannya melalui gamet. Peleburan gamet dihasilkan pada generasi yang diploid. Dengan menyilangkan dua tanaman yang tinggi dan mengamati fenotipe keturunannya. Mendel menyimpulkan bahwa fenotipe tanaman tinggi adalah dominan. Alel *d*, yang menyatakan fenotipe pendek, adalah

resesif karena dua salinan alel *d* dibutuhkan untuk mengamati fenotipe tanaman pendek

Dari penelitian Mendel dihasilkan dua aturan, yaitu sebagai **hukum segregasi** (dua alel terpisah secara acak satu sama lain selama pembentukan gamet) dan **hukum independent assortment** (alel-alel dari gen yang berbeda akan dipisahkan satu sama lain menjadi gamet-gamet). Ilmuwan tidak mendapatkan petunjuk tentang bagaimana aturan-aturan ini dapat bekerja sampai mereka mengamati segregasi atau pemisahan kromosom pada proses pembelahan meiosis. Pada saat itu, yaitu pertengahan tahun 1900, ilmu genetika dilahirkan.

Selama awal abad ke 20, ilmuwan genetika menemukan beberapa gen dengan melihat pada organisme di dalam spesies yang menyebabkan perubahan fenotipe (mutan). Persilangan yang telah dibuat untuk menentukan kendali genetik pada sifat-sifat mutan. Dari hasil penelitian melibatkan pemetaan kromosom, kemampuan untuk menempatkan gen-gen pada posisi di kromosom melalui persilangan organisme tertentu dengan genotipe yang berbeda.

Dari percobaan pemetaan ini muncullah **teori pewarisan kromosom**: kromosom, yang mengandung gen-gen, membawa bahan genetik. Model *beads on a string* dari pengaturan gen, yang mana masing-masing gen merupakan unit yang terlihat terletak pada posisi yang tepat pada kromosom, tidak mengalami modifikasi dalam bentuk apapun sampai di pertengahan abad ke 20, setelah Watson dan Crick mengerjakan struktur DNA.

Mutasi, yang berhubungan dengan gen, terletak dalam jalur yang linear dalam kromosom. Kromosom 2 dari *Drosophila melanogaster*, lalat buah, memperlihatkan peta posisi dari beberapa mutasi yang terletak di kiri (pada unit peta rekombinan), lokasi dari masing-masing gen yang berhubungan pada warna biru, dan nama dari masing-masing

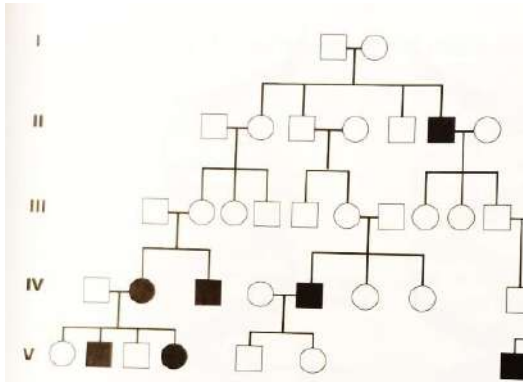
mutasi terletak di sebelah kanan. Mutasi dominan dinyatakan oleh huruf pertama dari nama mutasi yang dicirikan dengan *uppercase*. Sentromer adalah konstiksi pada kromosom.

Secara umum, sekuens DNA dari gen mengkode sekuens asam amino dari protein, termasuk enzim, yaitu yang bekerja sebagai katalis biologi dalam jalur biokimia. Pada awal tahun 1940, George Beadle and Edward Tatum mengusulkan bahwa satu gen mengkode satu enzim. Saat ini kita mengetahui bahwa banyak enzim telah dibuat lebih dari satu polipeptida, dimana masing-masing polipeptida sering mengkode berdasarkan gen yang berbeda. Jadi, pernyataan yang lebih tepat adalah satu gen mengkode satu polipeptida.

Analisis dari pola pewarisan untuk gen-gen manusia adalah satu aplikasi yang baru dari genetika klasik. Hal ini melibatkan generasi dari diagram silsilah (*pedigree*), yaitu yang merupakan bentuk yang dapat ditampilkan dari individu yang ada hubungannya (keluarga) dan fenotipe yang dimiliki oleh masing-masing individu. Dengan menguji diagram silsilah, adalah dimungkinkan untuk menyatakan pola pewarisan, seperti apakah itu fenotipe yang bersifat dominan atau resesif atau apakah gen yang ada hubungannya terletak pada kromosom seks atau autosom. Dengan membandingkan dua atau lebih fenotipe (yaitu yang dikodekan dengan memisahkan gen-gen) dalam diagram silsilah, adalah mungkin untuk menghitung hubungan tautan atau jarak peta antara gen. Diagram silsilah ini dan analisis tautan membantu ilmuwan genetika untuk menghitung probabilitas dimana individu memiliki alel khusus, atau anak akan memiliki fenotipe khusus.

Tambahan sarana dalam genetika klasik adalah **kariotipe**, yaitu yang menampilkan semua kromosom yang dimiliki individu. Menguji kariotipe mengulang tidak hanya jenis kelamin individu, tetapi jika berlebih atau lebih sedikit kromosom yang ada dan apakah kromosom seara nyata mengalami

abnormalitas atau urutan pengaturan. Kajian tentang kromosom dan pengaturannya disebut **sitogenetika**.



Gambar 10.1 diagram silsilah dari keluarga besar yang menampilkan penyakit yang terangkai pada autosom resesif. Simbol yang diwarnai berarti individu yang menderita penyakit, dan symbol yang kosong menandakan individu yang tidak sakit (normal)

10.3 Genetika Molekular

Genetika molekular adalah suatu kajian tentang struktur, replikasi, dan ekspresi dari bahan genetik dan terekspresikannya protein. Hal ini juga termasuk metode yang melibatkan manipulasi ekspresi dan analisis bahan genetik (teknologi DNA rekombinan dan genomik).

Bahan genetik untuk semua organisme seluler adalah untai ganda DNA, bentuk molekul untai ganda seperti *twisted ladder*. Tulang belakang dari heliks adalah pengulangan unit gula (deoksiribosa) dan gugus fosfat. **Polaritas** atau pengarahannya adalah aspek asam nukleat dan protein yang penting. Setiap untai linear DNA mengandung ujung 3', memiliki gugus hidroksil bebas (-OH) pada ujung 3' karbon deoksiribosa, dan ujung 5', memiliki gugus fosfat bebas (-PO₄) pada ujung 5' karbon deoksiribosa. Dua untai pada untai ganda DNA adalah **antiparalel**, basa pada

ujung 5' dari satu untai yang berpasangan dengan basa pada ujung 3' di sisi yang lainnya.

Dua heliks tertahan bersama oleh basa-basa yang memanjang dari setiap untai tulang belakang gula - fosfat, mirip pada *rungs of the ladder*. Hanya empat basa secara normal terjadi dalam DNA: adenin, timin, guanin, dan sitosin, disingkat A, T, G, dan C. Sekuens dari basa ini pada satu untai menentukan sekuens pada untai yang kedua melalui suatu hubungan yang disebut **komplementer**. Adenin berpasangan dengan timin, dan guanin berpasangan dengan sitosin.

Komplementer alami dari pasangan basa DNA memberikan petunjuk tentang proses replikasi DNA. Untai ganda "unzips", dan setiap untai bekerja sebagai cetakan untuk untai yang baru, menghasilkan dua untai ganda dengan tepat seperti yang pertama. Enzim yang terlibat dalam replikasi DNA dikenal sebagai **DNA polimerase**, dimana terdapat beberapa bentuk yang berbeda di dalam sel. Mutasi dapat dihasilkan baik merupakan suatu kesalahan pada pasangan basa selama proses replikasi atau beberapa pasang kerusakan pada DNA yang tidak dapat diperbaiki oleh waktu pada siklus replikasi berikutnya.

Kelompok dari tiga basa nukleotida membentuk **kodon** yang menentukan satu dari 20 terbentuknya asam amino secara alami yang digunakan dalam sintesis protein. Sekuens basa membentuk kodon yang mengacu sebagai kode genetik

Teknologi Rekombinan

Genetika molekular mengalami kemajuan yang sangat pesat dalam 30 tahun terakhir ini dengan mempelajari informasi dengan menggunakan **teknik DNA rekombinan**. Revolusi ini dimulai dengan penemuan **restriksi endonuklease**, suatu enzim yang memotong DNA pada sekuens tertentu untuk menghasilkan fragmen DNA dengan sekuens basa yang dapat direproduksi pada akhirnya. Akhiran ini membuat DNA dari sumber yang berbeda

menjadi bergabung. Banyak pekerjaan dengan DNA rekombinan ini menggunakan **plasmid**, yaitu berbentuk kecil, merupakan unit DNA ekstrakromosomal sirkular yang ditemukan pada beberapa bakteri. Masuknya DNA asing (kloning) ke dalam plasmid menyebabkan gen asing menjadi tumbuh di dalam bakteri dalam jumlah yang dapat dianalisa untuk sekuens dan fungsi. Sebagai contoh, plasmid rekombinan telah dimasukkan ke dalam bakteri *E. coli* untuk menghasilkan hormon pertumbuhan manusia, yang dapat digunakan untuk farmasetikal.

Ciri-ciri dasar kloning gen adalah plasmid yang kecil, berbentuk sirkular, yang mana dapat mengalami replikasi dalam sel bakteri, dan satu potongan DNA asing yang keduanya dipotong dengan enzim restriksi endonuklease yang sama, yang memotong untai ganda DNA pada sekuens tertentu untuk menghasilkan jenis ujung yang sama dari potongan DNA. Potongan plasmid sirkular akan menciptakan molekul DNA yang linear. DNA asing dan plasmid linear dapat digabung atau dicampur bersama sehingga DNA asing menggabungkan kembali plasmid ke dalam lingkaran dengan menggunakan enzim DNA ligase. Hibrid molekul DNA rekombinan ini dapat dimasukkan ke dalam bakteri, dimana selanjutnya akan mengalami replikasi.

Perkembangan DNA komplementer (cDNA), yang merupakan salinan mRNA yang telah ditranskripsi, dan **polymerase chain reaction** (PCR), yang menggandakan sekuens DNA yang diinginkan, mengalami peningkatan kemampuan yang sangat tinggi untuk mengkloning dan memanipulasi sekuens DNA secara *in vitro*.

Teknologi ini memiliki kemungkinan atau peluang yang sangat luar biasa untuk industri kesehatan dan *agriculture*. Hal ini memberikan kesempatan untuk meletakkan dan mempelajari gen yang menyebabkan penyakit seperti *cystic fibrosis* (CF) dan *Duchenne muscular dystrophy* (DMD).

Kloning dan Terapi Gen

Kloning sudah sering digunakan pada pertanian untuk menghasilkan seluruh tanaman dari beberapa sel meristem saja. Kentang misalnya, jarang tumbuh dari benih yang dihasilkan oleh bunga melainkan dari benih kentang, umbi atau bagian-bagian umbi yang ditanam dan tumbuh. Teknik-teknik rekayasa genetika kini meningkatkan kemampuan untuk mengkloning hewan yang melibatkan transplantasi inti sel atau nukleus dari sel somatik ke dalam sel telur yang tidak berinti untuk menghasilkan individu yang secara genetik identik. Mamalia kloning pertama adalah Dolly sebuah domba Finn Dorset yang diciptakan oleh Ian Wilmut pada tahun 1996 di Roslin Institute di Skotlandia. Sejak Dolly, berbagai organisme yang berbeda telah dikloning.

Dalam beberapa tahun terakhir kloning gen dan pengurutan lebih dari 630 genom berbeda telah menggeser pertanyaan genetik yang ada. Meskipun tetap penting dan bersifat informatif untuk mempelajari bagaimana ekspresi gen tunggal dikendalikan, para ilmuwan sekarang dapat bertanya bagaimana ekspresi semua gen dalam perubahan sel selama pengembangan atau sebagai akibat dari terapi penyakit atau obat. Pertanyaan dengan skala besar ini telah menciptakan bidang *omics* yaitu genomik dan proteomik. **Genomik** adalah kajian dimana organisme menyelesaikan urutan DNA atau RNA dengan lengkap, pengaturan dan ekspresi gen dan hubungan unsur-unsurnya di antara jenis yang berbeda. **Transkriptomik** adalah kajian semua gen yang telah ditranskripsi dan bagaimana ekspresinya berubah dalam menanggapi rangsangan yang berbeda atau penyakit. Kajian ini membawa potensi untuk merancang terapi obat yang disesuaikan untuk penyakit tertentu pada individu. Sebagai contoh banyak orang mengalami kanker usus besar (kanker kolon). Mutasi di sejumlah gen yang berbeda dapat menghasilkan kanker usus besar. Identifikasi

mutasi tertentu yang menyebabkan kanker usus besar individu mungkin menyebabkan terapi yang disesuaikan yang berhasil terhadap jenis tertentu kanker usus besar, menghindari pendekatan yang meledak dari terapi antikanker yang lebih konvensional.

Proteomik adalah kajian dari semua protein dalam sel atau individu. Ini termasuk menganalisis protein yang dimunculkan dan setiap perubahan jumlah protein atau dalam modifikasi seperti fosforilasi. Proteomik juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi protein apa yang berinteraksi secara fisik dengan protein lain dan interaksi yang sangat penting untuk fungsi protein.

Populasi dan Evolusi Genetika

Populasi dan **genetika evolusioner** adalah kajian tentang mekanisme yang mengakibatkan perubahan frekuensi alel dalam populasi dari waktu ke waktu dan konsekuensi perubahannya. Konsep evolusi Darwin melalui seleksi alam menemukan pijakan genetik di area ini melalui kajian pewarisan (hereditas).

Charles Darwin menjelaskan evolusi sebagai hasil seleksi alam. Pada tahun 1920-an dan 1930-an ahli genetika termasuk Fisher, Wright dan Haldane membuat model aljabar untuk menjelaskan proses evolusi. Penggabungan teori Darwin dan genetika populasi disebut **neo-Darwinisme**. Pada tahun 1908 Godfrey Hardy (matematikawan Inggris) dan Wilhelm Weinberg (ahli kandungan Jerman) seumur hidupnya tertarik pada. Keseimbangan genetik sederhana terjadi dalam suatu populasi jika populasi besar, terjadi kawin acak dan memiliki efek yang diabaikan melalui mutasi, migrasi dan seleksi alam. Pengamatan ini dikenal sejak adanya hukum keseimbangan Hardy-Weinberg.

Keseimbangan ini menjadikan genetika merupakan dasar untuk membandingkan populasi, untuk melihat apakah ada proses

evolusi yang terjadi. Maka dapat dirumuskan sebuah pernyataan untuk menggambarkan kondisi ekuilibrium yaitu jika asumsi terpenuhi maka jumlah tidak mengalami perubahan frekuensi alel, frekuensi alel secara akurat memprediksi frekuensi genotipe (kombinasi alel pada individu misalnya *AA*, *Aa* atau *aa*) dalam populasi.

Baru-baru ini beberapa hasil penelitian ditemukan di area genetika evolusioner. **Elektroforesis** adalah metode untuk memisahkan DNA, protein dan molekul lain serta sekuensing atau pengurutan DNA menunjukkan polimorfisme lebih banyak (variasi alelik) ada dalam populasi alami dari model matematika. Satu penjelasan yang menarik untuk variabilitas adalah banyak polimorfisme bersifat netral. Artinya seleksi alam adalah suatu model bimbingan evolusi yang tidak bertindak diferensial pada banyak hal, jika tidak sebagian besar perbedaan genetik ditemukan di alam. Pada awalnya teori ini cukup kontroversial dan menarik beberapa pengikut. Sekarang mayoritas ilmuwan menerima pandangan ini untuk menjelaskan begitu banyak variasi molekul yang ditemukan dalam populasi alami.

Teori lain yang kontroversial menyangkut tingkat perubahan evolusioner juga ditemukan. Berdasarkan catatan fosil, awalnya merupakan suatu pemikiran bahwa perubahan evolusi adalah bertahap. Namun bukti terbaru menunjukkan bahwa perubahan evolusi dapat terjadi dalam jangka pendek, diikuti oleh periode panjang perubahan yang terjadi dalam jumlah sedikit. Teori ini disebut *punctuated equilibrium*.

Perubahan Gen

Beberapa tahun yang lalu, Igor Dawid dan, secara independen, Joseph Gall di Yale menemukan mekanisme perubahan gen lain yang disebut amplifikasi gen. Dalam kasus ini, gen spesifik adalah sebenarnya digandakan. Contoh yang dipelajari terjadi pada sel telur

yang tumbuh (oosit) katak, ikan, dan banyak (tetapi tidak semua) hewan lainnya. Oosit tumbuh menjadi ukuran yang sangat besar dan mensintesis konstituen sitoplasma tertentu dalam jumlah besar. Salah satunya adalah komponen penting untuk sintesis protein yang disebut ribosom. Oosit, yang merupakan sel tunggal, dapat mensintesis banyak ribosom dalam satuan waktu sebanyak ribuan sel tubuh katak yang paling aktif. Setiap ribosom terdiri dari tiga molekul RNA dan sekitar seratus protein yang berbeda. Lebih dari satu mekanisme genetik memungkinkan oosit menghasilkan ribosom dalam jumlah yang sangat besar. Dua molekul RNA dikodekan oleh gen yang mengamplifikasi lebih dari seribu kali lipat pada awal pertumbuhan oosit. Amplifikasi gen ini adalah mekanisme di mana sel menghasilkan lebih banyak produk yang diberikan. Itu membuat lebih banyak gen yang pertama dan dengan kelebihan gen ini kemudian dapat mensintesis lebih banyak RNA. Namun, ada molekul RNA yang ketiga di setiap ribosom yang disebut 5S RNA ribosomal, yang juga telah dipelajari, ada seperangkat gen tambahan untuk 5S RNA yang hadir dalam kromosom semua sel katak, tetapi gen ini hanya dinyatakan dalam oosit di mana permintaan untuk 5S RNA sangat besar. Di semua sel yang lain, gen spesifik "oosit" ada, tetapi dalam keadaan diam.

Sekarang ada contoh gen selain ribosom yang telah terbukti diperkuat sebagai bagian dari program perkembangan. Fenomena terkait, yang disebut sebagai "amplifikasi gen yang dipaksa" memiliki implikasi medis. Ketika sebuah sel (hewan atau bakteri) ditantang dengan obat yang dapat membunuhnya, sel tersebut dapat lepas dari efek obat jika dapat memetabolisme obat. Seringkali mesin metabolisme ini ada dalam sel, tetapi tidak dalam jumlah yang cukup besar untuk mengatasi dosis tinggi obat. Sel-sel yang resisten dapat muncul.

Sebagai contoh, tumor akan ditekan untuk sementara waktu dengan kemoterapi, tetapi sel-sel resisten akan sering tumbuh. Sel belajar mengatasi obat dengan meningkatkan jumlah mesin metabolismenya dengan membuat lebih banyak gen untuk mesin itu. Contoh penting lain dari amplifikasi gen terjadi pada beberapa sel kanker di mana amplifikasi gen telah terjadi. Tampaknya terlalu banyak produk gen tertentu akan menyebabkan perubahan kanker.

Sekitar empat puluh tahun yang lalu, Barbara McClintock, belajar di Departemen Genetika Institusi Carnegie di Cold Spring Harbor, New York, menemukan unsur genetik transposable dalam jagung (jagung). Dia mencatat bahwa beberapa jenis mutasi genetik tidak stabil dan karakteristik ketidakstabilan itu sendiri secara genetik diwarisi. Melalui sitogenetika dan pengembangbiakan tanaman mutan, ia menyimpulkan bahwa ketidakstabilan itu disebabkan oleh gen yang mampu bergerak di sekitar kromosom, memasuki dan meninggalkan gen diam lainnya. Ketika elemen transposable pindah ke gen lain, aktivitas gen stasioner sering dihapuskan. Ketika unsur itu pindah lagi, gen itu sekali lagi bisa berfungsi secara normal. Ini adalah salah satu kisah hebat tentang sains yang tidak dihargai dan tidak dikenal. Namun, dalam retrospeksi, tidak mengherankan bahwa para ilmuwan tidak dapat memahami pentingnya temuan aneh ini. (Untung dia bekerja di sebuah lembaga penelitian di mana permohonan hibah tidak diperlukan.) Konsekuensi dari unsur-unsur transposable tumbuh setiap hari, serta realisasi pentingnya mereka. Saya akan memberikan beberapa contoh penataan ulang genetik.

Pergerakan gen dari satu bagian genom ke yang lain dapat dibagi menjadi peristiwa-peristiwa yang tidak diprogram ke dalam jadwal perkembangan dan yang merupakan bagian integral dari siklus hidup suatu organisme. Contoh paling terkenal dari tipe yang terakhir adalah sistem kekebalan tubuh.

Dalam sperma dan telur, gen fungsional untuk antibodi tidak ditemukan bersebelahan. Selama perkembangan sel-sel yang membuat antibodi, gen-gen untuk antibodi diatur ulang sehingga mereka kemudian dapat berfungsi. Jika amplifikasi gen adalah cara sel untuk membuat sejumlah besar molekul dalam jumlah besar, maka penataan ulang genetik adalah cara populasi sel dapat membuat banyak molekul yang berkaitan erat. Amplifikasi gen memenuhi kebutuhan kuantitas, sedangkan penataan ulang menyediakan keragaman ekspresi gen.

10.4

Hukum Mendel

Antara tahun 1856 hingga 1863, Mendel telah melakukan pengujian dan pembudidayaan lebih dari 28000 tanaman kacang. Mendel menemukan bahwa suatu tanaman mewariskan sifat-sifat keturunan yang berasal dari induknya. Dari hasil penelitiannya tentang genetika tanaman kacang polong atau kacang ercis, Mendel mendapat julukan sebagai Bapak Genetika.

Alasan Mendel memilih kacang ercis sebagai bahan percobaannya adalah karena tanaman ini memiliki beberapa pasang sifat yang sangat mencolok perbedaannya, misalnya warna bunganya mudah sekali untuk dibedakan antara yang ungu dan yang putih. Selain itu, kacang ercis merupakan tanaman yang dapat melakukan penyerbukan sendiri, penyerbukan dengan bantuan manusia, dan dapat juga penyerbukan silang. Hal ini disebabkan oleh adanya bunga sempurna, yaitu bunga yang mempunyai sifat kelamin jantan dan betina.

Pertimbangan lainnya adalah bahwa kacang ercis memiliki daur hidup atau waktu generasi yang relatif pendek, serta mudah untuk ditumbuhkan dan dipelihara (tidak membutuhkan ruangan yang besar atau luas).

Mendel juga beruntung karena secara kebetulan kacang ercis yang digunakannya merupakan tanaman diploid (mempunyai dua pasang kromosom). Seandainya Mendel menggunakan organisme poliploid, maka Mendel tidak akan memperoleh hasil persilangan yang sederhana dan mudah untuk dianalisis.

Mendel memilih tujuh karakter yang berbeda untuk dipelajari. Kata karakter dalam hal ini berarti ciri spesifik suatu organisme, ahli genetika menggunakan istilah ini sebagai sinonim untuk karakteristik atau sifat.

Untuk setiap karakter yang dipilih, Mendel memperoleh garis-garis tanaman, yang ditanam selama dua tahun untuk memastikan bahwa semuanya murni. **Garis murni** adalah populasi dimana persilangan murni (menunjukkan tidak adanya variasi yang terbentuk) karakter tertentu yang sedang dipelajari, yaitu, semua keturunan yang dihasilkan oleh persilangan sendiri dalam populasi yang identik untuk karakter ini. Dengan memastikan garis persilangan murninya, Mendel telah membuat awal yang cerdas: telah menetapkan garis dasar yang tetap untuk studi masa depannya sehingga setiap perubahan yang diamati setelah manipulasi yang disengaja dalam penelitiannya akan bermakna secara ilmiah, karena itu, Mendel telah menetapkan percobaan kontrol.

Dua dari garis kacang yang dipelajari oleh Mendel disilangkan murni untuk karakter warna bunga. Satu garis disilangkan murni untuk bunga ungu, yang lain, untuk bunga putih. Setiap tanaman di garis bunga ungu - ketika disilangkan sendiri atau ketika disilangkan dengan yang lain dari garis yang sama menghasilkan biji yang semuanya tumbuh menjadi tanaman dengan bunga ungu. Ketika tanaman ini pada gilirannya disilangkan sendiri atau disilangkan dalam garis, keturunannya juga memiliki bunga ungu, dan sebagainya. Garis bunga warna putih sama menghasilkan hanya bunga putih sepanjang

generasi. Mendel memperoleh tujuh pasang garis murni untuk tujuh karakter, dengan masing-masing pasangan berbeda hanya dalam satu karakter.

Setiap pasangan garis tanaman Mendel dapat dikatakan menunjukkan perbedaan karakter adalah perbedaan yang kontras antara dua garis organisme (atau antara dua organisme) dalam satu karakter tertentu. Fenotipe yang kontras untuk karakter tertentu adalah titik awal untuk setiap analisis genetik. Garis yang berbeda (atau individu) mewakili bentuk berbeda yang dapat diambil karakter: dapat disebut bentuk karakter, varian karakter, atau fenotipe. Istilah fenotipe (berasal dari bahasa Yunani) secara umum berarti bentuk yang ditunjukkan, itu adalah istilah yang digunakan oleh para ahli genetika saat ini. Meskipun kata-kata seperti gen dan fenotipe tidak diciptakan atau digunakan oleh Mendel, kita akan menggunakannya untuk menggambarkan hasil dan hipotesis Mendel.

Deskripsi karakter agak arbitrer. Misalnya, kita dapat menyatakan perbedaan warna - karakter setidaknya dalam tiga cara:

<u>Karakter</u>	<u>Fenotipe</u>
Warna bunga	ungu vs putih
Bunga berwarna ungu	ada vs tidak ada
Bunga berwarna putih	tidak ada vs ada

Untungnya, uraian tersebut tidak mengubah kesimpulan akhir analisis, kecuali dalam kata-kata yang digunakan.

Sekarang kita beralih ke analisis Mendel tentang garis-garis persilangan yang murni untuk warna bunga. Dalam salah satu eksperimen awalnya, Mendel menyerbuki tanaman berbunga ungu dengan serbuk sari dari tanaman berbunga putih. Kita menyebut tanaman dari garis murni sebagai generasi orang tua atau induk (P). Semua tanaman yang dihasilkan dari persilangan ini memiliki bunga warna ungu. Generasi keturunan ini disebut generasi anak pertama (filial F₁). Generasi

berikutnya yang diproduksi oleh persilangan sendiri dilambangkan F₂, F₃, dan sebagainya.

Dominan dan Resesif

Tanaman kacang kapri dihasilkan melalui persilangan sendiri: tanaman dibuat sedemikian rupa sehingga serbuk sari dari bunga biasanya jatuh pada stigma bunga yang sama dan memfertilisasinya. Namun, relatif mudah untuk mendapatkan fertilisasi silang. Mendel membuka kuncup bunga dan menghilangkan benang sari sebelum serbuk sari disilangkan, sehingga mencegah persilangan sendiri, kemudian Mendel menggunakan serbuk sari dari bunga lain untuk membuahi yang pertama.

Dalam satu percobaan, Mendel mempelajari pewarisan bentuk biji dengan menyilangkan tanaman yang menghasilkan biji bulat dengan tanaman yang menghasilkan biji keriput. Hasilnya jelas dipotong: semua tanaman hibrida dari generasi keturunan pertama (F₁) menghasilkan biji bulat, terlepas dari apakah tanaman biji bulat itu adalah induk betina atau induk jantan. Biji keriput tampaknya ditekan oleh dominasi biji bulat. Mendel menemukan bahwa ketujuh karakter yang dipilihnya untuk dipelajari berperilaku dengan cara ini, dalam setiap kasus hanya satu dari dua sifat yang kontras muncul dalam hibrida F₁. Mendel menyebut sifat-sifat seperti itu (biji bulat, warna biji kuning, letak bunga aksial, dll) adalah dominan, dan alternatifnya (biji keriput, warna kacang hijau, letak bunga terminal, dll) yang disebut resesif.

Para ilmuwan kemudian menemukan bahwa dominasi satu sifat atas yang lain adalah fenomena yang umum tetapi tidak universal. Dalam beberapa kasus, ada yang disebut dengan **dominansi tidak lengkap**: keturunan F₁ adalah perantara antara kedua orang tua. Pada tanaman snapdragon, misalnya, tanaman dengan bunga crimson disilangkan dengan tanaman dengan bunga warna putih

menghasilkan keturunan F_1 semua tanaman dengan warna bunga merah muda. Ini hanya karena bunga warna merah muda memiliki lebih sedikit pigmen merah daripada bunga warna merah tua, dan bunga warna putih tidak memilikinya. Ada juga kasus di mana sifat-sifat orang tua keduanya ditunjukkan pada keturunan F_1 nya yang disebut **kodominan**. Pada manusia, misalnya, karakteristik golongan darah A dan golongan darah B diekspresikan secara merata pada individu yang mewarisi keduanya, satu dari masing-masing orangtua. Zat (antigen) yang khas dari golongan darah A dan golongan darah B keduanya ada dalam darah dan dapat diidentifikasi dengan reaksi (antigenik) yang tepat.

Mendel melakukan persilangan resiprok atau persilangan sendiri antara generasi. Pada sebagian besar tanaman, setiap persilangan dapat dibuat dengan dua cara, tergantung pada fenotipe yang digunakan sebagai jantan atau betina. Sebagai contoh, dua persilangan berikut adalah persilangan resiprok. Persilangan resiprok yang dilakukan Mendel di mana Mendel menyerbuki bunga putih dengan serbuk sari dari tanaman berbunga ungu menghasilkan hasil yang sama (semua bunga berwarna ungu) pada F_1 . Mendel menyimpulkan bahwa tidak ada bedanya ke arah mana persilangan tersebut dibuat. Jika salah satu induk murni disilangkan yaitu bunga warna ungu dan yang lainnya berbunga putih, semua tanaman di F_1 memiliki bunga warna ungu. Warna bunga ungu pada generasi F_1 identik dengan induk berbunga ungu. Dalam hal ini, pewarisan bukan perpaduan sederhana warna ungu dan putih untuk menghasilkan beberapa warna menengah. Untuk mempertahankan teori campuran pewarisan, kita harus mengasumsikan bahwa warna ungu entah bagaimana lebih kuat daripada warna putih dan benar-benar menutupi jejak fenotipe bunga warna putih dalam campuran.

Pemisahan atau separasi kromosom-kromosom homolog pada saat meiosis melalui pembelahan reduksi pada umumnya merupakan dasar fisik bagi hukum segregasi Mendel. Alel-alel atau gen-gen yang menentukan sifat tertentu, berada berpasangan karena alel-alel ini terdapat pada sepasang kromosom homolog pada lokus atau tempat yang sama. Karena kromosom homolog selalu berpisah ke dalam berbagai sel benih pada saat meiosis, maka alel-alel tersebut harus juga berpisah satu dengan yang lain. Perlu disertakan dalam definisi kita mengenai alel, fakta bahwa alel berada pada kromosom homolog, karena sekarang kita mengetahui bahwa banyak sifat ditentukan oleh lebih dari satu pasang gen yang sering terdapat pada kromosom non homolog.

Sekarang mudah untuk dimengerti mengapa hanya ada dua alel yang bisa terdapat dalam satu individual pada satu lokus, sekalipun dalam sistem alel ganda (*multiple allele*). Kromosom homolog dalam organisme yang bereproduksi secara seksual hanya bisa berada dalam pasangan, yang satu diwariskan dari induknya dan yang lain dari bapaknya.

Sifat-sifat tanaman yang dipergunakan Mendel dalam percobaannya adalah: tinggi tanaman (tinggi dan pendek), warna bunga (ungu dan putih), letak bunga (di sepanjang batang dan di ujung batang), warna buah polong (hijau dan kuning), bentuk polong (menggelembung dan pipih), warna kulit biji (kuning dan hijau), dan bentuk biji (bulat dan berkerut).

Sifat-sifat tanaman yang dipergunakan Mendel dalam percobaannya adalah: tinggi tanaman (tinggi dan pendek), warna bunga (ungu dan putih), letak bunga (di sepanjang batang dan di ujung batang), warna buah polong (hijau dan kuning), bentuk polong (menggelembung dan pipih), warna kulit biji (kuning dan hijau), dan bentuk biji (bulat dan berkerut).

Pada salah satu percobaannya, Mendel menyilangkan tanaman kacang ercis yang tinggi dengan yang pendek. Tanaman yang dipilih adalah tanaman galur murni, yaitu tanaman yang dapat melakukan penyerbukan sendiri sehingga tidak akan menghasilkan tanaman yang berbeda dengan induknya. Dalam hal ini tanaman yang tinggi akan tetap menghasilkan anakan tanaman tinggi. Begitu juga dengan tinggi tanaman yang pendek akan selalu menghasilkan tinggi tanaman yang pendek.

Selanjutnya, Mendel menyilangkan sendiri tanaman F_1 , memungkinkan serbuk sari dari setiap bunga jatuh pada stigmanya sendiri. Mendel memperoleh 929 biji kacang polong dari hasil persilangannya sendiri yaitu F_1 disilang dengan F_1 (individu F_2) dan menanamnya. Menariknya, beberapa tanaman yang dihasilkan berbunga putih, fenotipe putih telah muncul kembali. Mendel kemudian melakukan sesuatu yang, lebih dari apa pun, menandai kelahiran genetika modern: Mendel menghitung jumlah tanaman dengan masing-masing fenotipenya. Prosedur ini jarang terjadi, jikapun pernah, digunakan dalam penelitian tentang pewarisan sebelum karya Mendel. Memang, yang lain telah memperoleh hasil yang sangat mirip dalam kajian persilangan tetapi gagal menghitung jumlahnya di setiap kelompok. Mendel menghitung 705 tanaman berbunga ungu dan 224 tanaman berbunga putih. Mendel mencatat bahwa rasio 705: 224 hampir persis rasio 3: 1 (pada kenyataannya, itu adalah 3,1: 1).

Mendel mengulangi prosedur penyilangan untuk enam pasang perbedaan karakter kacang lainnya. Mendel menemukan rasio 3: 1 yang sama pada generasi F_2 untuk setiap pasangan. Pada saat ini, Mendel tidak diragukan lagi mulai percaya pada pentingnya rasio 3:1 dan untuk mencari penjelasan akan hasil yang diperoleh ini. Dalam semua kasus, satu fenotipe orang tua menghilang di F_1 dan

muncul kembali di seperempat F_2 . Fenotipe warna bunga putih, misalnya, benar-benar tidak ada pada generasi F_1 tetapi muncul kembali (dalam bentuk asli penuh) di seperempat tanaman F_2 .

Sangat sulit untuk menerapkan teori pencampuran pewarisan untuk menyusun penjelasan tentang hasil ini. Meskipun F_1 bunga berwarna ungu, tanaman itu ternyata masih memiliki potensi untuk menghasilkan keturunan dengan bunga putih. Mendel menyimpulkan bahwa tanaman F_1 menerima pewarisan dari orang tuanya sehingga mampu untuk menghasilkan fenotipe bunga warna ungu dan fenotipe bunga warna putih dan bahwa kemampuan ini dipertahankan dan diteruskan ke generasi mendatang daripada pewarisan yang dicampur. Mengapa fenotipe bunga warna putih tidak diekspresikan atau tidak muncul pada tanaman F_1 ? Mendel menggunakan istilah dominan dan resesif untuk menggambarkan fenomena ini tanpa menjelaskan mekanismenya. Fenotipe bunga warna ungu bersifat dominan terhadap fenotipe bunga warna putih dan fenotipe bunga warna putih bersifat resesif terhadap bunga warna ungu. Jadi definisi operasional dominasi disediakan oleh fenotipe F_1 yang dibentuk dengan menyilangkan dua garis murni. Fenotipe orang tua yang diekspresikan pada individu-individu seperti individu F_1 secara definisi adalah fenotipe dominan.

Tanaman yang tinggi dan pendek yang digunakan pada awal persilangan dikatakan sebagai tetua atau parental (P). Hasil persilangannya merupakan keturunan atau filial (F) generasi pertama, disingkat F_1 . Persilangan sesama individu F_1 menghasilkan keturunan generasi kedua, disingkat F_2 . Tanaman tinggi pada generasi P dilambangkan atau memiliki genotipe homozigot dominan DD , sedangkan tanaman pendek memiliki

genotipe homozigot resesif *dd*. Sementara itu, tanaman tinggi yang diperoleh pada generasi F₁ memiliki genotipe heterozigot *Dd*.

Pada persilangan monohibrid tersebut di atas, nampak bahwa untuk menghasilkan individu *Dd* pada F₁, maka baik *DD* maupun *dd* pada generasi P membentuk gamet (sel kelamin). Individu *DD* membentuk gamet *D*, sedang individu *dd* membentuk gamet *d*. Dengan demikian, individu *Dd* pada F₁ merupakan hasil penggabungan kedua gamet tersebut. Begitu pula halnya, ketika sesama individu *Dd* ini melakukan penyerbukan sendiri untuk menghasilkan F₂, maka masing-masing akan membentuk gamet terlebih dahulu. Gamet yang dihasilkan oleh individu *Dd* ada dua macam, yaitu *D* dan *d*. Selanjutnya dari kombinasi gamet-gamet tersebut diperoleh individu-individu generasi F₂ dengan rasio *DD* : *Dd* : *dd* = 1 : 2 : 1. Jika *DD* dan *Dd* dikelompokkan menjadi satu (karena sama-sama melambangkan tanaman tinggi), maka rasio tersebut menjadi *D_* : *dd* = 3 : 1.

Dari diagram itu pula dapat dilihat bahwa pewarisan suatu sifat ditentukan oleh pewarisan materi tertentu, yang dalam contoh tersebut dilambangkan dengan *D* atau *d*. Mendel menyebut materi yang diwariskan ini sebagai faktor keturunan (herediter), yang pada perkembangan berikutnya hingga sekarang dinamakan gen.

P : tinggi x pendek
DD dd
 Gamet : *D d*
 F₁ : *Dd* tinggi (persilangan sendiri)
 F₁xF₁ : tinggi x tinggi
Dd Dd
 Gamet : *D, d D, d*
 F₂ : *DD, Dd, Dd, dd*
 3/4 tinggi dan 1/4 pendek
 Rasio fenotipe adalah tinggi : pendek = 3:1

Dari persilangan di atas menunjukkan genotipe dalam persilangan. Ketika

menyilangkan tanaman tinggi homozigot dan tanaman pendek homozigot, setiap induk hanya menghasilkan satu jenis gamet, yang melebur hanya untuk menghasilkan F₁ tanaman tinggi heterozigot *Dd*. Persilangan sendiri antara tanaman generasi F₁ menghasilkan keduanya, tanaman tinggi (genotipe *DD* dan *Dd*) dan tanaman pendek (*dd*) oleh karena kedua induk menghasilkan dua jenis gamet yang berbeda yang dapat mengalami kombinasi dalam empat cara yang berbeda. Kehilangan fenotipe tanaman pendek pada generasi F₁ dan kemunculannya kembali pada generasi F₂ adalah konsisten dengan fenotipe resesif.

Kajian lebih lanjut menunjukkan bahwa rasio 1: 2: 1 tersebut mendasari semua rasio fenotipe yang telah diamati Mendel. Jadi, masalahnya adalah menjelaskan rasio 1: 2: 1. Penjelasan Mendel adalah memberikan contoh klasik dari model kreatif atau hipotesis yang berasal dari pengamatan dan cocok untuk pengujian dengan eksperimen lebih lanjut. Mendel menyimpulkan penjelasannya sebagai berikut:

1. Keberadaan gen. Ada faktor penentu pewarisan dari sifat partikulat. Saat ini disebut gen-gen penentu.
2. Gen ada dalam bentuk berpasangan. Fenotipe alternatif dari suatu karakter ditentukan oleh bentuk yang berbeda dari satu jenis gen. Berbagai bentuk dari satu jenis gen disebut alel. Pada tanaman kacang dewasa, setiap jenis gen muncul dua kali di setiap sel, yang merupakan pasangan gen. Pada tanaman yang berbeda, pasangan gen bisa dari alel yang sama atau dari alel yang berbeda dari gen tersebut. Alasan Mendel di sini sangat jelas: Tanaman F₁, misalnya, pasti memiliki satu alel yang bertanggung jawab untuk fenotipe dominan dan alel lain yang bertanggung jawab untuk fenotipe resesif dan alel lainnya bertanggung jawab untuk fenotipe resesif, yang muncul hanya pada generasi selanjutnya.

3. Prinsip pemisahan (segregasi). Anggota-anggota gen yang mengalami segregasi (terpisah) secara sama menjadi gamet, atau telur dan sperma.
4. Isi gametik. Akibatnya, setiap gamet hanya membawa satu anggota dari setiap pasangan gen.

Fertilisasi secara acak. Penyatuan satu gamet dari setiap induk untuk membentuk sel pertama (zigot) dari individu keturunan yang baru adalah acak - yaitu, gamet bergabung tanpa memperhatikan anggota gen mana yang dibawa.

Hukum Mendel I

Meskipun genotipe individu melibatkan dua alel, hanya satu dari alel ini yang akan dilewatkan kepada gamet, yaitu baik pada tanaman serbuk sari maupun putik. Peleburan dua gamet, atau fertilisasi, membentuk zigot yang menyimpan dua alel dalam sel. Perjesalan tentang bagaimana alel-alel diwariskan dari generasi ke generasi mengikuti prinsip hukum Mendel pertama, hukum segregasi.

Hukum segregasi menyatakan bahwa selama pembentukan gamet, dua alel akan terpisah (segregasi) secara acak, dengan setiap gamet memiliki probabilitas yang sama besar dari alel yang diterima. **Fertilisasi** melibatkan peleburan dua gamet, yang akan membentuk kembali dua salinan gen dalam sel. Kita dapat melihat hukum Mendel segregasi menjelaskan beberapa hal, antara lain:

1. Keturunan F_1 heterozigot, dimana semuanya memiliki karakter dominan tinggi, mendapatkan satu alel dari setiap induk.
2. Keturunan F_1 adalah heterozigot karena mereka memiliki dua alel yang berbeda.
3. Keturunan F_1 memiliki alel resesif (meskipun mereka semua memiliki fenotipe tinggi), yang dihitung untuk munculnya kembali fenotipe tanaman pendek pada generasi F_2

4. Hibrid murni dari individu F_1 dihitung untuk rasio 3:1 fenotipe tanaman tinggi terhadap tanaman pendek pada keturunan F_2

Memecahkan Masalah Segregasi

Dengan menggunakan hukum Mendel untuk memperkirakan fenotipe dan genotipe membutuhkan pembacaan masalah dengan hati-hati untuk mengidentifikasi dan mengatur informasi yang berhubungan. Kadang-kadang juga dibutuhkan akal sehat dalam memecahkan masalah ini. Beberapa tahapan di bawah ini dapat membantu untuk memecahkan masalah berdasarkan hukum Mendel pertama, yang menjabarkan pewarisan dari sifat gen tunggal.

1. Buatlah daftar genotipe dan fenotipe yang mungkin untuk sifat.
2. Tentukan genotipe individu pada generasi pertama (P). Gunakan informasi tentang induk individu ini.
3. Setelah menyebutkan genotipe, didapatkan alel yang mungkin dalam gamet setiap individu yang dihasilkan.
4. Gabungkan gamet-gamet tersebut dalam semua kombinasi untuk menghasilkan semua kemungkinan genotipe. Hitunglah rasio dari generasi F_1 .
5. Untuk melanjutkan prediksi pada generasi F_2 , gunakan genotipe individu F_2 yang khusus dan mengulang tahap 3 serta 4.

Sebagai contoh, pertimbangkan rambut yang berombak. Jika C adalah alel dominan, yang mencerminkan rambut berombak, dan c adalah alel resesif, maka genotipe CC dan Cc menghasilkan rambut yang bergelombang. Seseorang dengan genotipe cc memiliki fenotipe rambut yang lurus.

Wendy memiliki rambut bergelombang yang indah, dan suaminya Rick memiliki rambut yang lurus. Ayah Wendy tidak memiliki rambut (botak), dimana sebelumnya pernah memiliki rambut bergelombang, ibu Wendy memiliki rambut yang benar-benar lurus. Berapakah probabilitas yang dimiliki oleh anak-anak Wendy dan Rick yang memiliki rambut lurus? Lakukan tahap 1 sampai 5 untuk menyelesaikan masalah ini.

1. Nyatakan kemungkinan genotipenya: CC , Cc = rambut bergelombang, cc = rambut lurus.
2. Tentukan genotype: Rick memiliki cc , karena rambutnya lurus. Wendy memiliki Cc , karena rambut ibunya lurus sehingga memberikannya alel c .
3. Tentukan gamet-gamet: sperma Rick hanya membawa c . Setengah dari oosit Wendy membawa C , dan setengah lagi membawa c .
4. Gamet-gamet yang ada: c dan C .
5. Kesimpulan: masing-masing anak Wendy dan Rick memiliki 50 persen kemungkinan anak memiliki rambut bergelombang (Cc) dan 50% kemungkinan anak memiliki rambut lurus (cc).

Persilangan Testcross and Backcross

Cara lain untuk menguji hukum segregasi adalah menggunakan persilangan **testcross**, yaitu menyilangkan organisme dengan homozigot resesif. Jenis persilangan yang lain adalah persilangan **backcross**, yang mengacu pada persilangan keturunan dengan induk atau individu dengan salah satu genotipe parentalnya. Ketika induk memiliki genotipe homozigot resesif, persilangan *backcross* juga *testcross*.

Oleh karena gamet homozigot resesif hanya mengandung alel resesif, alel yang dibawa oleh gamet dari induk yang lain akan menentukan fenotipe keturunannya. Persilangan *testcross* ini dapat digunakan untuk

membedakan genotipe secara fenotipik pada individu yang bersifat dominan. Jika individu yang diuji memiliki genotipe homozigot dominan, maka persilangan *testcross* hanya akan menghasilkan keturunan dengan fenotipe dominan. Sebaliknya, jika individu yang diuji bersifat heterozigot, persilangan *testcross* akan menghasilkan keturunan dimana 50% akan menjadi dominan secara fenotipik dan 50% akan menjadi resesif.

Hukum Mendel II (Independent Assortment)

Hukum kedua, hukum berpasangan secara bebas, menyatakan bahwa untuk dua gen pada kromosom yang berbeda, pewarisan dari satu tidak memengaruhi kemungkinan mewarisi yang lain. Kedua gen dengan demikian berpasangan secara bebas karena dikemas ke dalam gamet secara acak. Dua gen yang berjauhan pada kromosom yang sama juga tampak berpasangan secara bebas, karena begitu banyak persilangan terjadi di antaranya sehingga seolah-olah dibawa pada kromosom yang terpisah.

Mendel melihat bentuk biji, yang bulat atau keriput (ditentukan oleh gen W), dan warna biji, yang kuning atau hijau (ditentukan oleh gen G). Ketika Mendel menyilangkan tanaman induk murni yang memiliki biji kuning bulat dengan tanaman induk murni biji keriput warna hijau, semua keturunan memiliki biji kuning bulat. Keturunan ini adalah heterozigot ganda, atau dihibrid, dari genotipe $WwGg$. Dari penampilannya, Mendel menyimpulkan bahwa biji bulat bersifat dominan terhadap biji keriput dan warna biji kuning dominan terhadap warna biji hijau.

Selanjutnya, Mendel menyilangkan tanaman dihibrid pada persilangan dihibrid, dinamakan seperti itu karena dua gen dan sifat yang mengikutinya. Mendel mendapatkan empat jenis biji selanjutnya, generasi ketiga: 315 tanaman biji bulat, warna kuning; 108 tanaman biji bulat, warna biji hijau; 101 tanaman biji

keriput, warna biji kuning; dan 32 tanaman biji keriput, warna biji hijau. Kelompok ini terjadi pada rasio 9:3:3:1.

Eksperimen Mendel yang dijelaskan sejauh ini berasal dari dua jalur induk murni yang berbeda dalam satu karakter. Seperti yang telah dilihat, jalur tersebut menghasilkan keturunan F_1 yang heterozigot untuk satu gen (genotipe A/a). Heterozigot semacam itu kadang-kadang disebut monohibrid. Persilangan sendiri atau silang dari individu F_1 heterozigot yang identik (secara simbolis $A/a \times A/a$) disebut persilangan monohibrid, dan jenis persilangan inilah yang memberikan rasio keturunan 3: 1 yang menarik yang menyarankan prinsip segregasi yang sama. Mendel melanjutkan untuk menganalisis keturunan garis murni yang berbeda dalam dua karakter. Di sini kita membutuhkan simbolisme umum untuk mewakili genotipe termasuk dua gen. Jika dua gen berada pada kromosom yang berbeda, pasangan gen dipisahkan oleh titik koma: misalnya, $A/a; B/b$. Jika mereka berada di kromosom yang sama, alel pada satu kromosom ditulis secara terpisah dan dipisahkan dari kromosom lain dengan garis miring: misalnya, AB/ab atau Ab/aB . Simbolisme yang diterima tidak ada untuk situasi di mana tidak diketahui apakah gen berada pada kromosom yang sama atau pada kromosom yang berbeda. Untuk situasi ini, kita akan memisahkan gen dengan titik: misalnya, $A/a \cdot B/b$. Heterozigot ganda, $A/a \cdot B/b$, juga dikenal sebagai dihibrid. Dari mempelajari persilangan dihibrid ($A/a \cdot B/b \times A/a \cdot B/b$), Mendel datang dengan prinsip penting lain dari pewarisan.

Dua karakter spesifik yang mulai dikerjakannya adalah bentuk biji dan warna biji. Kita telah mengikuti persilangan monohibrid untuk warna biji ($Y/y \times Y/y$), yang memberikan rasio progeni 3 kuning: 1 hijau. Fenotipe bentuk biji bulat (ditentukan oleh alel R) dan berkerut (ditentukan oleh alel r). Persilangan monohibrid

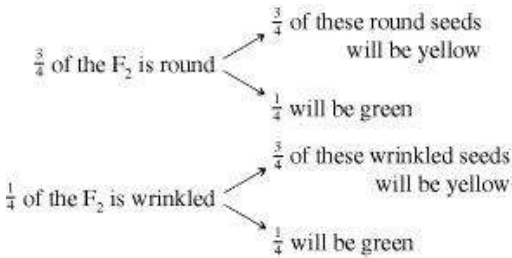
$R/r \times R/r$ memberikan rasio keturunan 3 bulat: 1 berkerut. Untuk melakukan persilangan dihibrid, Mendel mulai dengan dua garis murni orangtua. Satu baris memiliki biji kuning dan keriput; karena Mendel tidak memiliki konsep lokasi kromosom gen, kita harus menggunakan representasi titik untuk menulis genotipe ini sebagai $Y/Y \cdot r/r$. Baris lain memiliki biji bulat hijau, genotipenya $y/y \cdot R/R$. Persilangan antara dua garis ini menghasilkan gen F_1 biji dihibrid $R/r \cdot Y/y$ yang dihibrid, yang ia temukan bulat dan kuning. Hasil ini menunjukkan bahwa dominasi R atas r dan Y terhadap y tidak terpengaruh oleh adanya heterozigositas untuk kedua pasangan gen dihibrid dalam $R/r \cdot Y/y$. Selanjutnya Mendel membuat persilangan dihibrid dengan memasang F_1 dihibrid untuk mendapatkan generasi F_2 . Benih F_2 terdiri dari empat jenis berbeda dalam proporsi berikut:

9/16 bulat kuning
 3/16 bulat hijau
 3/16 keriput kuning, dan
 1/16 keriput hijau

Rasio 9: 3: 3: 1 yang agak tak terduga ini tampaknya jauh lebih rumit daripada rasio sederhana 3: 1 dari persilangan monohibrid. Apa yang bisa menjadi penjelasannya? Sebelum mencoba menjelaskan rasionya, Mendel membuat persilangan dihibrid yang mencakup beberapa kombinasi karakter lain dan menemukan bahwa semua individu F_1 dihibrid menghasilkan 9: 3: 3: 1 rasio keturunan yang sama dengan yang diperoleh untuk bentuk dan warna biji. Rasio 9: 3: 3: 1 adalah pola keturunan lain yang konsisten yang perlu diubah menjadi sebuah gagasan.

Mendel menambahkan jumlah individu dalam kelompok fenotipe F_2 tertentu untuk menentukan apakah rasio monohibrid F_2 3: 1 masih ada. Mendel mencatat bahwa, sehubungan dengan bentuk biji, ada 423 biji bundar (315 + 108) dan 133 biji keriput (101 + 32). Hasil ini mendekati rasio 3: 1. Selanjutnya,

dalam hal warna biji, ada 416 biji kuning (315 + 101) dan 140 hijau (108 + 32), juga sangat dekat dengan rasio 3: 1. Adanya dua rasio 3: 1 yang tersembunyi dalam rasio 9: 3: 3: 1 ini tidak diragukan lagi merupakan sumber wawasan yang perlu Mendel jelaskan dengan rasio 9: 3: 3: 1, karena Mendel menyadari bahwa itu tidak lebih dari dua rasio 3: 1 independen yang dikombinasikan secara acak. Salah satu cara memvisualisasikan kombinasi acak dari dua rasio ini adalah dengan diagram cabang, sebagai berikut:



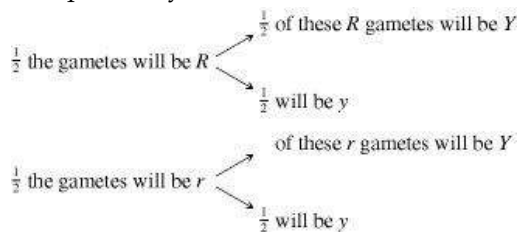
Proporsi gabungan dihitung dengan mengalikan cabang-cabang dalam diagram karena, misalnya, $\frac{3}{4}$ dari $\frac{3}{4}$ dihitung sebagai $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4}$, yang sama dengan $\frac{9}{16}$. Penggandaan ini memberi kita empat proporsi berikut:

$$\begin{aligned} \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} &= \frac{9}{16} \text{ round yellow} \\ \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} &= \frac{3}{16} \text{ round green} \\ \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} &= \frac{3}{16} \text{ wrinkled yellow} \\ \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} &= \frac{1}{16} \text{ wrinkled green} \end{aligned}$$

Proporsi ini merupakan rasio 9: 3: 3: 1 yang coba dijelaskan. Namun, bukankah ini hanya juggling angka? Apa yang bisa diartikan kombinasi dari dua rasio 3: 1 secara biologis? Cara Mendel mengutarakan penjelasannya sebenarnya merupakan mekanisme biologis. Dalam hal apa yang sekarang dikenal sebagai hukum kedua Mendel, yang menyimpulkan bahwa pasangan gen yang berbeda berpasangan secara bebas dalam pembentukan gamet. Dengan melihat ke belakang tentang lokasi kromosom gen, kita sekarang tahu bahwa hukum ini hanya berlaku dalam

beberapa kasus. Sebagian besar kasus independensi diamati untuk gen pada kromosom yang berbeda. Gen pada kromosom yang sama umumnya tidak berpasangan secara independen, karena mereka disatukan di dalam kromosom. Oleh karena itu versi modern dari hukum kedua Mendel dinyatakan sebagai pesan berikut.

Kita telah menjelaskan rasio fenotipik 9: 3: 3: 1 sebagai dua gabungan rasio fenotipik 3: 1. Tetapi hukum kedua berkaitan dengan pengemasan alel menjadi gamet. Bisakah rasio 9: 3: 3: 1 dijelaskan berdasarkan genotipe gametik? Mari kita perhatikan gamet yang diproduksi oleh F_1 dihibrid $R/r; Y/y$ (titik koma menunjukkan bahwa kita sekarang mengasumsikan gen berada pada kromosom yang berbeda). Sekali lagi, kita akan menggunakan diagram cabang untuk memulai karena itu menggambarkan kemandirian secara visual. Menggabungkan hukum Mendel tentang segregasi yang sama dan bermacam-macam independen, kita dapat memprediksinya.



Multiplikasi atau penggandaan sepanjang percabangan memberikan kita proporsi gamet:

$$\begin{aligned} \frac{1}{4} R; Y \\ \frac{1}{4} R; y \\ \frac{1}{4} r; Y \\ \frac{1}{4} r; y \end{aligned}$$

Proporsi ini adalah akibat langsung dari penerapan dua hukum Mendel. Namun, kita masih belum sampai pada rasio 9: 3: 3: 1. Langkah selanjutnya adalah mengenali bahwa gamet jantan dan betina akan menunjukkan proporsi yang sama dengan yang baru saja diberikan, karena Mendel tidak menentukan aturan yang berbeda untuk pembentukan

gamet jantan dan betina. Keempat tipe gamet betina akan dibuahi secara acak oleh empat tipe gamet jantan untuk mendapatkan F₂, dan cara terbaik untuk menunjukkan ini secara grafis adalah dengan menggunakan kisi 4 × 4 yang disebut kotak Punnett. Kisi berguna dalam genetika karena proporsinya dapat digambar berdasarkan proporsi genetik atau rasio yang dipertimbangkan, dan dengan demikian diperoleh representasi data visual. Pada kotak Punnett pada, misalnya, kita melihat bahwa area dari 16 kotak yang mewakili berbagai peleburan gametik masing-masing adalah seperenam belas dari total area grid, hanya karena baris dan kolom digambar agar sesuai dengan proporsi gametik masing-masing. Seperti yang diperlihatkan kotak Punnett, F₂ berisi beragam genotipe, tetapi hanya ada empat fenotipe dan proporsinya dalam perbandingan 9: 3: 3: 1. Jadi kita melihat bahwa, ketika kita bekerja pada level biologis pembentukan gamet, hukum Mendel tidak hanya menjelaskan fenotip F₂, tetapi juga genotipe yang mendasarinya.

Mendel adalah seorang ilmuwan yang teliti; yang melanjutkan pekerjaannya untuk menguji prinsip bermacam-macam berpasangan secara independen dalam beberapa cara. Cara paling langsung memusatkan perhatian pada rasio gametik 1: 1: 1 yang dihipotesiskan akan diproduksi oleh F₁ dihibrid $R/r; Y/y$, karena rasio ini muncul dari prinsipnya bermacam-macam berpasangan secara independen dan merupakan dasar biologis dari rasio 9: 3: 3: 1 dalam F₂, seperti yang baru saja ditunjukkan dengan menggunakan kotak Punnett. Mendel beralasan bahwa, jika memang ada rasio 1: 1: 1 dari gamet $R; Y, R; y, r; Y, dan r; y$, maka, jika Mendel menyilangkan F₁ dihibrid dengan tanaman genotipe $r/r; y/y$, yang hanya menghasilkan gamet dengan alel resesif (genotipe $r; y$), proporsi keturunan dari

persilangan ini harus menjadi manifestasi langsung dari proporsi gametik dari dihibrid; dengan kata lain,

$$1/4 R/r; Y/y$$

$$1/4 R/r; y/y$$

$$1/4 r/r; Y/y$$

$$1/4 r/r; y/y$$

Proporsi ini adalah hasil yang diperolehnya, sangat konsisten dengan harapannya. Hasil yang sama diperoleh untuk semua persilangan dihibrid lain yang telah dibuat, dan tes-tes ini serta jenis-jenis pengujian lainnya menunjukkan bahwa Mendel sebenarnya telah merancang model yang kuat untuk menjelaskan pola pewarisan yang diamati dalam berbagai persilangan kacang polongnya.

Jenis persilangan yang baru saja dipertimbangkan, dari individu dengan genotipe yang tidak diketahui dengan homozigot sepenuhnya resesif, sekarang disebut **testcross**. Individu resesif disebut penguji. Karena tester hanya berkontribusi pada alel resesif, gamet dari individu yang tidak diketahui dapat disimpulkan dari fenotipe keturunan.

Ketika hasil Mendel ditemukan kembali pada tahun 1900, prinsip-prinsipnya diuji dalam spektrum yang lebih luas dari organisme eukariotik (organisme dengan sel yang mengandung nukleus). Hasil tes ini menunjukkan bahwa prinsip Mendel secara umum dapat diterapkan. Rasio Mendel (seperti 3: 1, 1: 1, 9: 3: 3: 1, dan 1: 1: 1: 1) dilaporkan secara luas, menunjukkan bahwa segregasi yang sama dan bermacam-macam pasangan secara independen adalah proses herediter mendasar yang ditemukan di seluruh alam. Hukum Mendel bukan hanya hukum tentang kacang polong, tetapi hukum tentang genetika organisme eukariotik secara umum. Pendekatan eksperimental yang digunakan oleh Mendel dapat diterapkan secara luas di tanaman. Namun, pada beberapa tanaman dan pada sebagian besar hewan, teknik

menyilangkan diri sendiri tidak mungkin dilakukan. Masalah ini dapat diatasi dengan menyilangkan genotipe yang identik. Sebagai contoh, seekor hewan F₁ yang dihasilkan dari perkawinan orang tua dari garis-garis murni yang berbeda dapat dikawinkan dengan saudara-saudara F₁-nya (saudara jantan atau betina) untuk menghasilkan F₂. Individu F₁ identik untuk gen adalah suatu pertanyaan, jadi persilangan F₁ setara dengan persilangan sendiri.

Persilangan Trihibrid

Mendel menggunakan hukum berpasangan secara bebas (*law of independent assortment*) untuk beberapa kombinasi dua karakter. Mendel juga menyatakannya melalui percobaan dimana induk yang berbeda secara terus menerus pada tiga karakter yang disebut persilangan trihibrid.

Gamet dari induk betina semuanya akan menjadi RYC, gamet dari induk jantan semua akan memiliki ryc, oleh karena itu keturunan F₁ akan menjadi heterozigot ganda tiga, atau trihibrid, dari kelas genetik Rr Yy Cc. Karena sifat dominansinya, maka tanaman ini akan memiliki biji bulat warna biji kuning dan bunga warna ungu. Jika ketiga pasangan gen berpasangan secara bebas, tanaman trihibrid akan menghasilkan delapan jenis gamet, semuanya dengan probabilitas yang sama. Sebagai contoh, persilangan antara dua tanaman kacang kapri:

Induk betina
 Biji bulat (RR)
 Biji kuning (YY)
 Bunga ungu (CC)

Induk jantan
 Biji keriput (rr)
 Biji hijau (yy)
 Bunga putih (cc)

F₁ × F₁ bulat, kuning, bunga ungu × keriput,
 hijau, bunga putih
 RrYyCc RrYyCc

Generasi F₂

27/64: 27 bulat-kuning-ungu

9/64: 9 bulat-kuning-putih

9/64: 9 bulat-hijau-ungu

9/64: 9 keriput-kuning-ungu

3/64: 3 bulat-hijau-putih

3/64: 3 keriput-kuning-putih

3/64: 3 keriput-hijau-ungu

1/64: 1 keriput-hijau-putih

Penyatuan secara acak di antara 8 gamet yang berbeda dari hasil 2 orang tua dalam 27 kelas genetik yang berbeda. Oleh karena adanya sifat dominansi, maka 27 kelas genetik ini berkurang menjadi 8 jenis tanaman, yang diharapkan dalam proporsi berikut.

Hasilnya dapat diperkenalkan beberapa aturan umum yang berlaku untuk keturunan antara orang tua yang berbeda sehubungan dengan sejumlah gen tertentu. Secara umum, setiap gen yang ditambahkan mengalikan jumlah gamet yang berbeda dengan 2 dan jumlah kelas genetik (genotipe) dengan 3. Oleh karena itu, satu individu heterozigot untuk pasangan gen dapat menghasilkan 2ⁿ jenis gamet dan 3ⁿ jenis genotipe. Jumlah jenis organisme berkenaan dengan penampilannya (fenotipe) adalah sama dengan jumlah gamet yang berbeda jika ada sifat dominansi, tetapi sama dengan jumlah genotipe yang berbeda jika ini bukan merupakan dominansi.

Prosedur sederhana juga dapat diterapkan untuk menghitung frekuensi genotipe yang diberikan pada keturunan dari kedua orang tua yang berbeda sehubungan dengan sejumlah pasangan gen yang berbeda-beda. Prosedur ini terdiri dari menghitung probabilitas genotipe secara terpisah untuk setiap pasangan gen dan kemudian mengalikan probabilitas ini. Anggaphlah kita ingin menghitung frekuensi yang diharapkan dari genotipe Rr yy Cc dalam keturunan dari persilangan Rr Yy Cc × Rr Yy Cc.

Probabilitas individu Rr dalam keturunan $Rr \times Rr$ adalah $\frac{1}{2}$, probabilitas yy dalam keturunan $Yy \times Yy$ adalah $\frac{1}{4}$, dan probabilitas Cc dalam keturunan $cc \times Cc$ adalah $\frac{1}{2}$. Oleh karena itu probabilitas genotipe $Rr yy Cc$ adalah $(\frac{1}{2})(\frac{1}{4})(\frac{1}{2}) = \frac{1}{16}$.

10.5 Pewarisan Gen Tunggal

Hukum pertama Mendel tentang sifat ditentukan oleh gen tunggal. Gen mengendalikan warna rambut seperti pirang, coklat, hitam, warna merah cerah, bentuk rambut seperti lurus, keriting, atau berombak. Bentuk dahi, bentuk alis dan yang lainnya dapat dijumpai dalam suatu keluarga. Beberapa orang memiliki rambut beraneka warna, seperti kucing, yang lain memiliki rambut di tempat-tempat aneh, seperti pada siku, ujung hidung, buku-buku jari, telapak tangan, atau telapak kaki. Gigi bisa hilang atau tumbuh berlebih, menonjol atau menyatu, ada saat lahir, berbentuk sekop, atau diselimuti lapisan putih seperti salju. Seseorang dapat memiliki lidah yang beralur, bibir bebek, telinga yang melebar, pupil berbentuk telur, tiga baris bulu mata, kuku yang terlihat, atau ibu jari yang lebar dan jari kaki yang besar. Payudara ekstra diketahui pada manusia dan marmut, dan satu keluarga menyatakan berdasarkan genetik adalah kuku ganda pada jari kaki yang paling kecil.

Varian genetik yang tidak biasa dapat memengaruhi metabolisme, menghasilkan penyakit atau efek yang tidak berbahaya, namun nyata. Anggota dari beberapa keluarga mengalami ekskresi urin dari komponen asparagus yang berbau harum atau ekskresi pigmen bit, menghasilkan bau aneh atau urin gelap setelah mengonsumsi sayuran yang telah disebutkan tersebut. Pada *blue diaper syndrome* (sindrom popok biru), urin bayi membiru saat

kontak dengan udara, hal ini disebabkan karena ketidakmampuan bawaan untuk memecah asam amino triptofan.

Pewarisan gen tunggal juga disebut pewarisan Mendelian, atau monofaktorial. Kelainan atau penyakit ini, seperti penyakit sel sabit atau distrofi otot, adalah jarang dibandingkan dengan penyakit infeksi, kanker, dan gangguan multifaktorial, mempengaruhi 1 dari 10.000 atau lebih sedikit individu. Karena kelangkaan penyakit gen tunggal, untuk mendapatkan diagnosis yang akurat bisa sulit karena dokter tidak terbiasa dengan fenotipe.

Pewarisan gen tunggal jauh lebih rumit daripada yang mungkin muncul dari mempertimbangkan sifat yang jelas seperti warna kacang hijau atau kuning. Konsekuensi dari genom manusia dan penggunaan titik-titik dalam genom di mana orang-orang dapat membuat katalog variasi yang diturunkan telah mengungkapkan bahwa fenotipe yang terkait dengan gen tunggal dipengaruhi oleh gen lain dan juga oleh faktor lingkungan. Warna mata adalah contoh yang baik dari pandangan baru tentang sifat-sifat gen tunggal.

Warna Mata

Kebanyakan orang memiliki mata coklat. Warna iris disebabkan oleh pigmen melanin, yang ada dalam dua bentuk - eumelanin coklat gelap. Di mata, sel-sel yang disebut melanosit menghasilkan melanin, yang disimpan dalam struktur yang disebut melanosom di lapisan terluar iris. Orang berbeda dalam jumlah melanin dan jumlah melanosom, tetapi memiliki jumlah melanosit yang sama di matanya. Nuansa warna mata - terang versus coklat gelap, muncul dari puncak dan lembah khas di belakang iris. Daerah yang lebih tebal menggelapkan penampilan pigmen, membuat mata coklat hampir kembali ke beberapa bagian. Efek permukaan iris pada warna sedikit mirip dengan efek visual kanvas bertekstur kasar pada cat.

Gen tunggal pada kromosom no 15, OCA2 memunculkan warna mata dengan mengendalikan sintesis melanin. Jika gen ini hilang, hasilnya adalah albino, menyebabkan kulit terlihat sangat pucat dan warna merah. Alel resesif dari gen ini memunculkan warna mata biru dan alel dominan memunculkan warna coklat. Warna mata manusia yang normal adalah coklat oleh karena itu merupakan fenotipe yang paling umum pada populasi manusia secara umum. Tetapi masalah yang dihadapi saat ini lebih rumit. Di dekat gen OCA2 pada kromosom no 15 adalah gen yang kedua, HERC2, yang mengendalikan ekspresi gen OCA2. SNP tertentu dalam HERC2 menghapuskan pengendalian atas OCA2, dan hasilnya adalah warna mata biru. Seseorang pastinya mewarisi dua salinan dari SNP ini untuk memiliki warna mata biru.

Homozigot dominan DD hanya dapat menghasilkan satu jenis gamet, yaitu yang mengandung alel dominan D , dan homozigot resesif dd dapat menghasilkan gamet yang mirip yang mengandung alel resesif d . Jadi, individu F_1 secara umum merupakan heterozigot Dd . Masing-masing individu F_1 dapat menghasilkan dua jenis gamet yang memiliki frekuensi yang sama besar. Kedua jenis gamet ini secara acak melebur selama fertilisasi untuk menghasilkan generasi F_2 .

Generasi F_2 akan menghasilkan rasio fenotipe 3:1, merupakan rasio Mendel yang standart untuk persilangan monohybrid. Tetapi kita juga akan mengharapkan rasio genotipe 1:2:1, yaitu, dua kali banyaknya dari heterozigot. Tantangannya adalah untuk menggambarkan bahwa rasio genotipe ini ada di dalam F_2 keturunan, ketika kita hanya mengamati fenotipe.

Cara yang paling mudah untuk menguji hipotesis adalah dengan melakukan persilangan sendiri di antara individu F_2 untuk

menghasilkan generasi F_3 , yaitu yang telah dilakukan oleh Mendel.

Hukum Segregasi memperkirakan frekuensi dari klas fenotipe yang akan dihasilkan.

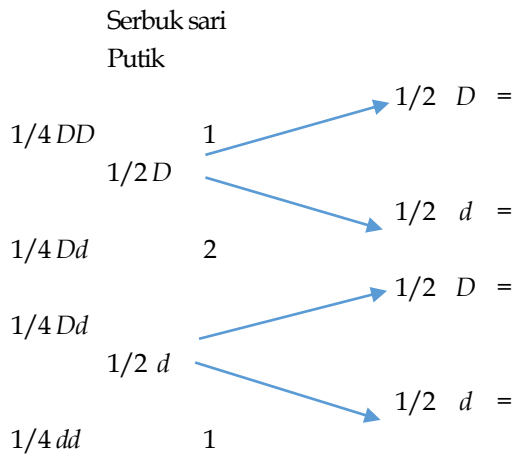
Skematik Putik x Serbuk sari
 Dd Dd
 Gamet D atau d D atau d
 DD Dd Dd dd
 DD Dd dd

Rasio genotipe 1 : 2 : 1

Diagramatik Kotak Punnet

	D	d
D	DD	Dd
d	Dd	dd

Probabilitas



Gambar diatas menjelaskan tentang metode menentukan kombinasi genotipe F_2 pada persilangan sendiri monohybrid. Ketiganya berdasarkan pada masing-masing parental heterozigot menghasilkan 50% gamet D dan 50% gamet d . Dengan fertilisasi acak, keturunan F_2 memiliki rasio genotipe 1:2:1. Kotak Punnet dinamakan dari ilmuwan genetika yang menemukannya RC Punnett.

Dapat dilihat bahwa homozigot dominan DD hanya dapat menghasilkan satu jenis gamet, yaitu yang mengandung alel dominan D , dan homozigot resesif dd dapat menghasilkan gamet yang mirip yang

mengandung alel resesif *d*. Jadi, individu F_1 secara umum merupakan heterozigot Dd . Masing-masing individu F_1 dapat menghasilkan dua jenis gamet yang memiliki frekuensi yang sama besar. Kedua jenis gamet ini secara acak melebur selama fertilisasi untuk menghasilkan generasi F_2 .

Generasi F_2 akan menghasilkan rasio fenotipe 3:1, merupakan rasio Mendel yang standart untuk persilangan monohibrid. Tetapi juga dapat diharapkan rasio genotipe 1:2:1, yaitu, dua kali banyaknya dari heterozigot. Tantangannya adalah untuk menggambarkan bahwa rasio genotipe ini ada di dalam F_2 keturunan, ketika kita hanya mengamati fenotipe.

Cara yang paling mudah untuk menguji hipotesis adalah dengan melakukan persilangan sendiri di antara individu F_2 untuk menghasilkan generasi F_3 , yaitu yang telah dilakukan oleh Mendel. Hukum Segregasi memperkirakan frekuensi dari klas fenotipe yang akan dihasilkan.

Mendel mendapatkan bahwa tanaman F_2 pendek (homozigot) merupakan persilangan murni yang telah diprediksi. Mendel menemukan bahwa semua F_2 tanaman pendek homozigot disilangkan seperti yang sudah diprediksikan. Di antara tanaman yang tinggi, 28% induk murni (28/100) (hanya menghasilkan keturunan tanaman tinggi) dan 72% (72/100) menghasilkan keduanya, keturunan tanaman tinggi dan pendek, yang mana sangat mendekati pada rasio yang telah diprediksi 1/3 (33,33%) dan 2/3 (66,7%). Maka kita dapat menyimpulkan bahwa percobaan Mendel menguji keturunan memastikan hipotesis pemisahannya.

Mendel melakukan percobaan dengan menyilangkan sendiri F_2 tanaman tinggi dan tanaman pendek. Untuk menentukan genotipe F_2 nya. Dengan melakukan persilangan sendiri

semua tanaman pendek dan didapatkan hanya menghasilkan keturunan tanaman pendek, yaitu konsisten dengan tanaman pendek yang memiliki genotipe homozigot. Ketika Mendel menyilangkan sendiri F_2 tanaman tinggi, 2/3 menghasilkan keduanya, keturunan F_3 tanaman tinggi dan tanaman pendek dengan rasio 3:1, yaitu konsisten dengan F_2 tanaman tinggi menjadi heterozigot. F_2 tanaman tinggi yang masih ada hanya menghasilkan keturunan F_3 , disarankan F_2 tanamannya bersifat heterozigot.

Probabilitas

Bagian dari kesuksesan Gregor Mendel berasal dari kemampuannya bekerja dengan matematika yang sederhana. Mendel melihat dari sisi yang lain untuk menghasilkan sejumlah besar keturunan dari hasil persilangan tanaman kacang kapri, yang diubahnya menjadi rasio yang membantunya untuk menyimpulkannya berdasarkan mekanisme pewarisan. Mengambil jumlah yang Mendel sendiri tidak yakin sesuai dengan rasio dan membulatkannya mendekati hukum Mendel yang sudah dikemukakan sebelumnya. Berdasarkan aturan-aturan dan memungkinkan kita untuk membuat prediksi untuk hasil yang memiliki alasan yang jelas adalah aturan probabilitas.

Teori probabilitas menyatakan bahwa dapat diharapkan hasilnya kemungkinan persilangan dari data. Bagian ini membantu memikirkan probabilitas yang nantinya akan digunakan untuk memprediksi hasil dari percobaan.

Sebelumnya telah diamati hasil dari kedua aturan ini. Yang harus diingat adalah persilangan monohybrid dari dua tanaman kacang kapri tinggi ($Dd \times Dd$). Terlihat bahwa keturunan terdapat dalam rasio genetic 1:2:1 (1 DD : 2 Dd : 1 dd). Jika ingin menghitung probabilitas dari persilangan monohybrid

menghasilkan tanaman dengan fenotipe dominan tinggi, maka probabilitasnya akan menjadi homozigot dominan atau heterozigot. Hal ini berarti sama sebagai $P = 1/4 + 1/2 = 3/4$.

Ketika didiskusikan persilangan dihibrid $WwGg \times WwGg$, maka dapat dihitung probabilitas yang dihasilkan tanaman yang memiliki bentuk biji bulat dan hijau. Perlu diingat bahwa biji bulat adalah fenotipe dominan (W), dan biji hijau adalah fenotipe resesif (g). Dengan menggunakan aturan produk dan mengetahui bahwa probabilitas fenotipe biji bulat adalah $3/4$ dan probabilitas fenotipe biji hijau adalah $1/4$ probabilitas menghasilkan tanaman dengan biji bulat dan biji hijau adalah $P = 3/4 + 1/4 = 3/16$. Hal ini menjadi jelas bahwa hukum Mendel berpasangan secara bebas berdasarkan pada aturan produk. Selanjutnya dapat dilanjutkan analisis dan menggunakannya pada genotipe yang lebih kompleks. Untuk melakukan ini, dapat digunakan pendekatan garis percabangan untuk menghitung probabilitas.

Hukum Mendel pertama dan kedua adalah dasar pewarisan, dan kotak Punnett menyediakan metoda visualisasi produksi gamet-gamet dan kombinasi potensialnya untuk menghasilkan keturunan yang diploid. Ketika dilakukan persilangan dihibrid, kotak Punnett mengandung 16 kombinasi diploid yang berbeda yang dihasilkan dari peleburan gamet. Untuk trihibrid, setiap gamet akan memiliki satu dari delapan kemungkinan genotipe, yang mana dapat dikombinasi untuk menghasilkan delapan fenotipe yang berbeda dari 27 kemungkinan genotipe diploid. Dibutuhkan kotak Punnett dengan 64 sel untuk menganalisis persilangan trihibrid ini. Jadi, kemampuan untuk menganalisis persilangan dengan kotak Punnett menjadi sangat tidak praktis ketika dilakukan persilangan dihibrid.

Namun, juga dapat digunakan produk dan aturan jumlah probabilitas pada pertanyaan genetik yang lebih kompleks. Satu metoda yang

umum digunakan untuk menganalisis pertanyaan yang lebih kompleks adalah **pendekatan garis percabangan**, yang mana berdasarkan pada aturan produk dan hukum Mendel berpasangan secara bebas. Pada pendekatan garis percabangan, masalah diselesaikan dengan menguji setiap gen dari persilangan yang bebas untuk melihat bagaimana pendekatan garis percabangan diaplikasikan pada persilangan dihibrid seperti dibawah ini.

$$AaBb \times AaBb$$

Jika ingin dihitung probabilitas dari setiap kelompok fenotipe yang dihasilkan, perlu dihitung secara bebas probabilitas dari setiap sifat dan mengaplikasikan aturan produk.

Jadi, dapat digunakan pendekatan garis bercabang untuk menghasilkan rasio 9:3:3:1 yang sama dari persilangan dihibrid yang akan dihasilkan jika digunakan kotak Punnett. Hal ini dapat membantu menyadari bahwa pendekatan ini sevalid kotak Punnette, namun lebih sederhana daripada menghitung. Selanjutnya dapat dilihat bagaimana pendekatan garis bercabang diaplikasikan pada persilangan yang lebih kompleks.

$$AaBbCc \times AaBbCc$$

Jika ingin menghitung probabilitas dari setiap kelompok fenotipe yang dihasilkan, maka secara bebas perlunya menghitung probabilitas dari setiap sifat dan mengaplikasi aturan produk.

10.6 Aplikasi Genetika Pada Manusia

Penggunaan genetika untuk mengobati penyakit seperti mengambil dua jalur utama di masa mendatang. Pertama, uji klinis baru-baru ini memfokuskan pada pengenalan gen jenis liar (normal, jenis liar) ke dalam sel-sel somatik individu yang kekurangan alel ini untuk menyimpan aktivitas pengkodean protein. Meskipun beberapa uji coba telah mengalami

kesuksesan, tetapi yang lain ada juga yang tidak sukses, beberapa individu bahkan meninggal dari pengobatan komplikasi.

Penyakit yang dihasilkan dari hilangnya protein tunggal, seperti *cystic fibrosis*, *Duchene muscular dystrophy*, penyakit Gaucher, hemofilia, hiperkolesterol dan beberapa bentuk kanker, memiliki kesempatan yang besar untuk mengkombinasikan imunodefisiensi (*bubble boy disease*), yaitu pasien yang menderita kehilangan sistem imunitas sepenuhnya mengacu pada tidak adanya fungsi enzim adenosin deaminase (ADA). Pada tahun 1990, Ashanti DeSilva adalah orang yang pertama kali mengalami penyakit yang jarang ini diobati dengan menggunakan terapi gen. Gen normal ADA dimasukkan ke dalam beberapa sel T nya yang telah diisolasi, yang mana kemudian dimasukkan kembali ke badannya. Beberapa dari sel T-nya berpindah ke sumsum tulang belakang, dimana mereka mulai membelah dan menghasilkan ADA. Meskipun tingkatan ADA masih di bawah normal, mereka dengan sangat efisien menyebabkan Ashanti mendapatkan kehidupan yang normalnya kembali.

Sejak saat itu, beberapa kasus yang ada diuji dengan terapi gen, dimana beberapa ada juga yang mengalami kematian. Pada sebagian besar kasus, kematian mengacu pada virus yang digunakan untuk memasukkan gen ke dalam sel. Pada satu kasus, virus menyebabkan respon inflamasi yang masif pada pasien. Pada beberapa kasus yang lainnya, genom virus dimasukkan ke dalam genom pasien pada tempat yang menyebabkan penyakit seperti leukemia. Yang terbaru, ilmuwan menguji virus yang baru dan metode alternatif untuk memasukkan salinan gen jenis normal ke dalam sel tubuh pasien.

Oleh karena gen dimasukkan ke dalam sel somatik, individu yang sedang mengalami pengobatan tetap memiliki bentuk defektif dari gen di dalam sel-sel germinal dan dapat meneruskan pada keturunannya yang

manapun. Jadi, pengobatan harus diulang-ulang dari awal dengan setiap individu yang menderita sakit ini.

Penggunaan ilmu genetika yang kedua melibatkan penyakit yang kompleks seperti beberapa bentuk kanker, penyakit neurodegeneratif, dan bentuk penyakit emosional serta perilaku yang diwariskan.

Penyakit-penyakit ini tidak dihasilkan dari gen tunggal defektif, tetapi justru gejala klinis lebih seperti konsekuensi dari terjadinya beberapa mutasi. Lebih lanjut, gen yang mengalami mutasi kemungkinan terlihat berbeda dari satu individu ke individu yang lainnya.

Satu yang menjanjikan dari genomik dan bioinformatika adalah kemampuan untuk menentukan cacatnya molekular tertentu yang berhubungan dengan individu yang menderita dari penyakit tertentu.

Parasit tertentu lolos dari pertahanan inang mereka dengan mengatur ulang gennya. Tripanosom memiliki protein permukaan. Inang yang terinfeksi menimbulkan reaksi kekebalan yang membunuh sebagian besar parasit. Infeksi tampaknya telah mereda, tetapi kemudian muncul kembali. Setiap siklus penyakit disebabkan oleh munculnya populasi parasit dengan protein permukaan baru. Ini dilakukan dengan penataan ulang hanya gen-gen tersebut untuk protein permukaan. Perubahan genetik adalah peristiwa yang langka, tetapi parasit individu yang mengalami perubahan memiliki keuntungan yang sangat besar dibandingkan yang lain sehingga akan bereproduksi di inang sampai inang merespons dengan kekebalan terhadap protein permukaan baru.

Kita tahu sekarang bahwa banyak mutasi genetik bukan karena perubahan basa sederhana dalam DNA, seperti halnya dengan anemia sel sabit. Adalah umum untuk potongan-potongan DNA panjang ditemukan gen yang mengganggu, mungkin hasil dari elemen genetik transposable.

Dari hasil penelitian yang dilakukan Beadle dan Tatum dinyatakan bahwa setiap gen menentukan adanya satu enzim. Sifat alami hubungan antara gen dan protein pertama kali disarankan dari hasil kajian pada penyakit anemia sel sabit (*sickle cell anemia*), merupakan salah satu jenis penyakit pada manusia yang parah. Kebanyakan orang yang menderita anemia sel sabit meninggal sebelum dewasa. Di bawah tekanan oksigen yang rendah, sel-sel darah merah dari individu yang menderita penyakit ini menunjukkan bentuk sel darah merah sabit yang khas. Orang tua individu yang menderita penyakit ini menunjukkan sifat sel darah merahnya berbentuk sabit - meskipun mereka tidak menderita anemia berat.

Pada tahun 1949 James V Neel dan EA Beet secara bebas menyatakan bahwa bentuk sabit

disebabkan oleh gen mutan yang bersifat homozigot pada individu dengan anemia sel sabit tetapi bersifat heterozigot pada orang dengan sifat sel sabit. Pada tahun yang sama, Linus Pauling dan tiga rekan kerjanya mengamati bahwa hemoglobin individu normal dan anemia sel sabit dapat dibedakan secara jelas oleh perilakunya yang berbeda dalam medan listrik. Hemoglobin orang yang membawa sifat sel sabit terdiri dari campuran hemoglobin sel normal dan sabit dalam jumlah yang kira-kira sama. Kesimpulannya adalah bahwa mutan sel sabit mengubah struktur kimia molekul hemoglobin. Homozigot untuk mutan hanya memiliki perubahan molekul, heterozigot memiliki molekul normal seperti halnya molekul mutan.

Studi Kasus 10.1: Terapi Gen Pada Diabetes

Diabetes tipe 1 (T1D) adalah penyakit autoimun kronis, di mana sel T sitotoksik autoreaktif menargetkan dan memusnahkan sel-sel insulin secara paksa di pulau pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin dan hiperglikemia berikutnya. Orang-orang ini membutuhkan injeksi insulin harian setiap hari dalam hidup mereka yang tanpanya mereka akan mengembangkan ketoasidosis diabetik yang mengancam jiwa (DKA) dan mati. Terapi gen dengan vektor virus dan transduksi non-virus mungkin merupakan teknik yang berguna untuk mengobati T1D karena dapat diterapkan dari berbagai sudut; seperti penekanan sel T autoreaktif untuk mencegah penghancuran pulau (profilaksis) atau penggantian gen insulin (pasca penyakit).

Ada dua bentuk diabetes mellitus, tipe 1 atau diabetes mellitus yang tergantung insulin (*insulin dependent diabetes mellitus-IDD*M), dan tipe 2 atau diabetes mellitus yang tidak tergantung pada insulin (*non insulindependent diabetes mellitus -NIDDM*). Diabetes yang tergantung pada insulin adalah gangguan autoimun di mana sel-T yang diaktifkan menginfiltrasi pulau Langerhans dan sepenuhnya menghancurkan sel-p-penghasil insulin. Penyebab diabetes yang tergantung pada insulin tidak diketahui:

faktor lingkungan seperti infeksi sebelumnya oleh rubella atau agen infeksi lain berkontribusi bersama dengan faktor genetik terhadap risiko pengembangan penyakit. Setidaknya sepuluh gen yang berbeda terkait dengan diabetes tergantung insulin, yang mana bagian HLA pada lengan pendek kromosom 6 dan gen insulin pada lengan pendek kromosom 11 yang paling penting. Pasien diabetes yang tergantung pada insulin maksudnya adalah tergantung pada suntikan insulin harian untuk kelangsungan hidupnya.

Diabetes yang tidak tergantung insulin adalah gangguan yang lebih umum daripada diabetes yang tergantung insulin (hingga 3% pada populasi Inggris versus sekitar 0,3% untuk diabetes yang tergantung insulin). Ini adalah kelainan metabolisme heterogen yang relative disebabkan oleh kelainan kerja insulin dan fungsi sel-p. Faktor genetik dan nutrisi yang buruk dalam rahim berhubungan dengan penyakit ini, sedangkan obesitas dan kurang olahraga pada orang dewasa merupakan faktor utama. Diabetes yang tidak tergantung pada insulin dapat dikendalikan dengan diet dan olahraga, tetapi banyak pasien memerlukan pengobatan bersamaan dengan obat-obatan yang merangsang aktivitas sel-P atau meningkatkan kerja insulin. Obat-obatan ini, bagaimanapun, memiliki kemanjuran jangka panjang yang terbatas dan pada akhirnya mungkin ada pengembangan terapi insulin.

Ada beberapa cara di mana terapi gen dapat diterapkan untuk diabetes mellitus. Salah satu strategi potensial adalah menargetkan sistem kekebalan dan mencegah penghancuran sel-p secara autoimun. Strategi alternatif mungkin menggunakan teknologi genetik untuk menggantikan kemampuan mensekresi insulin pada pasien. Ini bisa dilakukan dengan memasukkan gen insulin aktif ke dalam jaringan *in vivo*, atau dengan merekayasa sel-sel secara *ex vivo* yang dapat ditanamkan ke pasien. Sampai kita tahu lebih banyak tentang sifat penghancuran kekebalan sel-p, ada sedikit prospek yaitu menargetkan terapi gen terhadap sistem kekebalan tubuh. Di sisi lain, ada beberapa kemajuan yang dihasilkan, dan literatur yang berkembang yang membahas, masalah penggantian insulin secara *ex vivo* dan transfer gen *in vivo*. Pertama, orang harus bertanya apakah ada persyaratan untuk metode baru pemberian insulin.

Perkembangan saat ini untuk menggantikan insulin baik dalam diabetes yang tergantung insulin atau diabetes yang tidak tergantung insulin gagal untuk

mengembalikan pengaturan metabolisme glukosa yang normal, dan sebagian besar pasien diabetes mengembangkan komplikasi seperti nefropati, retinopati, neuropati dan penyakit kardiovaskular. Hasil dari pengendalian diabetes dan uji coba komplikasi telah dengan jelas menunjukkan bahwa pengendalian glikemik yang ketat dapat secara signifikan mengurangi munculnya komplikasi jangka panjang ini pada diabetes tergantung insulin. Bentuk-bentuk alternatif pemberian insulin telah dicoba.

Perangkat infus insulin loop terbuka dan loop yang tertutup belum terlalu berhasil; mereka membutuhkan motivasi pasien yang tinggi, dapat tersumbat atau rusak dan tidak memberikan penggantian fisiologis dari jumlah normal insulin. Perkembangan insulin analog, dengan sifat farmakinetik atau dinamis yang bervariasi, yang dapat lebih mirip meniru pengendalian insulin normal glikemia, telah terbukti mengecewakan. Terapi gen di sisi lain dapat memberikan kontrol glukosa darah sehari-hari yang lebih baik dengan peningkatan yang diharapkan dalam prospek untuk mengembangkan komplikasi diabetes di kemudian hari.

Sebelum menjelaskan bagaimana transfer gen insulin secara *in vivo* atau *ex vivo* kepada pasien diabetes dapat dilakukan, penting untuk memahami bagaimana ekspresi gen insulin, biosintesis, pemrosesan dan sekresi pasca-translasi diatur dalam sel-p yang normal.

Rekayasa genetika dapat terjadi dengan salah satu dari dua metode yang mungkin - garis germinal dan manipulasi somatik. Gen dari manipulasi genetik garis germinal ditransfer ke keturunan individu sedangkan manipulasi genetik somatik hanya akan mempengaruhi individu di mana transgenik diperkenalkan. Transfer gen dapat dibagi menjadi transfer secara *in vivo* atau *in vitro*. Untuk pengiriman secara *in vivo* yang berhasil, kendaraan untuk transgen harus diarahkan dengan tepat ke sel target dan produk gen

harus dilindungi dari serangan kekebalan. Memanipulasi sel secara genetik *in vitro* adalah kurang invasif dibandingkan dengan teknik *in vivo* namun sel target harus mudah dihilangkan dan ditransplantasikan kembali ke inang.

Terapi gen. Dalam T1D, islet adalah target untuk penghancuran sel T autoreaktif. Tidak adanya islet menyebabkan defisiensi insulin dan terjadi hiperglikemia. Terapi gen adalah teknik yang berguna untuk mengobati T1D karena dapat diterapkan dari berbagai sudut. Gen insulin dapat diganti dalam inang atau sel T autoreaktif yang ditekkan.

Metode transfer gen. Sejumlah berbagai metode transfer gen telah digunakan. Ini termasuk metode non-virus seperti pengendapan kalsium fosfat, lipofeksi, injeksi mikro langsung, elektroporasi dan biolistik, serta transfer gen melalui vektor virus.

Metode non-viral. Ko-presipitasi kalsium kalsium adalah metode sederhana dan tidak mahal untuk memodifikasi sel pankreas secara genetik. Ko-presipitasi kalsium kalsium adalah metode sederhana dan tidak mahal untuk memodifikasi sel pankreas secara genetik. Ketika kalsium klorida dengan DNA ditambahkan ke larutan buffer/larutan fosfat, suatu bentuk endapan. Sel dapat endositosis atau fagositosis DNA yang mengandung endapan. Metode ini telah diuji dalam berbagai jenis sel dan dapat menghasilkan sel-sel yang ditransfusikan secara sementara atau sel-sel yang mampu mengekspresikan transgen secara stabil. Liposom juga telah digunakan sebagai agen sel transfeksi efisiensi tinggi baik secara *in vivo* dan *in vitro*; tidak seperti endapan kalsium fosfat, yang dilakukan secara *in vitro*. Keuntungan dari lipofeksi *in vivo* adalah bahwa liposom dapat disuntikkan ke dalam aliran darah dan kurang invasif dibandingkan dengan perawatan lain, seperti transplantasi. Liposom yang mengandung DNA memiliki minimal muatan positif yang meningkatkan interaksinya dengan sel target dan konsekuensi

efisiensi transfeksi. Menyuntikkan DNA secara langsung ke dalam sel adalah metode yang efektif untuk mentransfeksi sel. Namun, karena setiap sel perlu ditargetkan secara individual, ini adalah teknik kerja yang intensif dan tidak cocok untuk penargetan jumlah sel yang besar. Elektroporasi menciptakan membran permeabel untuk transfer gen dengan menerapkan tegangan tinggi terhadap sel; dan dalam banyak kasus, menyebabkan kematian sel. Untuk memungkinkan transfer gen yang efisien untuk mempertahankan sel-B, islet perlu dipisahkan dari kantung sel yang berkelompok padat menjadi suspensi sel tunggal. Tanpa pemeliharaan morfologinya, islet yang dipisahkan mungkin tidak berfungsi. Meskipun dimungkinkan untuk transfer gen ke dalam sel, elektroporasi tidak dapat secara efisien mengintegrasikan DNA ke dalam genom inang. Dibandingkan dengan lipofeksi dan endapan kalsium fosfat, transfeksi biolistik menghasilkan efisiensi transfeksi yang lebih tinggi. Biolistik adalah penggunaan "senjata gen" untuk mentransfeksi sel dengan transgen. "Senapan gen" dengan cepat melepaskan DNA - mikroproyektil ke dalam sel.

Vektor virus. Pilihan vektor yang tepat membutuhkan pertimbangan yang cermat. Agar vektor berhasil harus menjadi sederhana untuk diproduksi dalam jumlah besar, memiliki kemampuan untuk ditargetkan ke tempat tertentu, dapat mentransduksi baik sel yang membelah dan sel yang tidak membelah, dihasilkan dalam efisiensi transduksi yang tinggi, tidak memperoleh respon kekebalan yang kuat dan memungkinkan untuk ekspresi jangka panjang dari transgen. Untuk pengiriman transgen ke islet, vektor diperlukan untuk melewati membran islet dan mentransduksi kantung sel didalamnya. Kajian oleh Leibowitz dan kawan-kawan sebelumnya telah menunjukkan bahwa transduksi sel yang berhasil dalam islet hanya terjadi di perifer islet (sekitar 10% sel) dan sel-sel di inti islet tidak ditransduksi. Kerugian utama dari transduksi

retroviral adalah bahwa hanya mampu mentransduksi sel yang saat ini islet yang membelah-dan tidak membelah tidak dapat ditransduksi oleh vektor retroviral. Mungkin juga ada integrasi acak dari transgen ke dalam genom inang, dihasilkan dalam mutagenesis insersional.

Vektor adenoviral memiliki keunggulan dibandingkan vektor retroviral karena mampu mentransduksi sel-sel yang membelah-tidak membelah dan dapat disiapkan dalam titer yang tinggi. Adenovirus dapat menginfeksi sel-sel yang mengeluarkan insulin dan telah terbukti mampu mentransduksi islet tikus. Barbu dan kawan-kawan telah menunjukkan bahwa dengan memotong bagian dari islet yang utuh yang ditransduksi dengan GFP bahwa ekspresi pada sel sebenarnya hanya pada perifer islet dan dengan demikian efisiensi transduksi sekitar 30% saja. Kelemahan dari jenis transfer gen ini adalah bahwa antigen vektor menimbulkan respons imun yang kuat dan DNA yang dimasukkan bersifat episom, menghasilkan ekspresi transgen dalam jangka waktu pendek.

Vektor lentiviral memiliki karakteristik yang mirip dengan vektor retroviral dan vektor adenoviral. Karakteristik retroviral adalah kemampuan untuk mengintegrasikan transgen ke dalam DNA kromosom inang dan mengubah protein selubung permukaan. Vektor lentiviral mampu mentransduksi sel primer dan pasca-mitosis - seperti neuron, hati, sel otot, sel endotel primer dan pulau; dan untuk mentransduksi pembelahan dan sel-sel yang tidak membelah tanpa respon imun yang kuat yang didapatkan oleh vektor adenoviral.

Baru-baru ini, vektor lentiviral telah diproduksi tanpa gen yang tidak perlu untuk transduksi dan ini mengurangi kemungkinan produksi virus rekombinan aktif. Vektor yang menonaktifkan diri sendiri (SIN) tidak dapat menghasilkan vektor⁴⁹ yang sepenuhnya panjang karena ada delesi 400 pasangan basa (bp) dalam wilayah U3 dari pengulangan

terminal panjang (LTR) 3'. Juga telah dicatat bahwa insersi fragmen 178 bp yang diamplifikasi dari galur HIV-1 NL4-3 antara elemen respons rev dan promotor CMV internal menghasilkan peningkatan efisiensi transduksi.

Perawatan terapi gen. Pemeliharaan euglycemia dapat dicapai dengan berbagai manipulasi genetik; termasuk induksi toleransi, gangguan dengan adanya antigen, gangguan dengan adanya antigen, gangguan dengan co-stimulasi sel T, penggunaan sel imunoregulator, induksi apoptosis, ekspresi gen ektopik, transplantasi dan penekanan imun kekebalan.

Perawatan untuk menormalkan kadar glukosa darah setelah penghancuran islet. Ekspresi gen ektopik. Jenis sel yang ditargetkan pada T1D adalah sel-β dan beberapa terapi terapi gen berusaha untuk menciptakan kembali fungsi sel-β dalam tipe sel yang tidak ditargetkan oleh sistem kekebalan tubuh. Ekspresi gen dalam tipe sel yang bukan tempat ekspresi biasanya disebut **ekspresi gen ektopik**. Ekspresi gen ektopik adalah teknik yang banyak digunakan dan menghindari persyaratan tindakan immunosupresif karena target rekayasa genetika berasal dari penerima graft dan mungkin merupakan sumber sel autolog yang tidak terbatas. Ciri-ciri penting dari sel-β yang penting dalam pengaturan kadar gula darah meliputi pemantauan kadar glukosa secara terus-menerus, transkripsi dan translasi proinsulin yang diatur, pemrosesan pro-insulin yang diatur menjadi insulin matang, penyimpanan yang teratur dari insulin matang dan sekresi insulin matang yang diatur untuk stimulus, seperti glukosa. Alternatif yang baik untuk sel-β untuk manipulasi ke dalam sel-sel yang memproduksi insulin termasuk hepatosit, fibroblast, otot, keratinosit, sel neuroendokrin dan banyak sel endokrin lainnya.

Ekspresi insulin ektopik telah diujicobakan dalam sel-sel seperti kortikotrof hipofisis tikus (sel AtT20) pada tahun 1983, dan

fibroblas pada tahun 1987. Sel-sel AtT20 mirip dengan sel-b di mana mereka mampu mengeluarkan proinsulin dan juga mengekspresikan proconvertase, proprotein convertase (PCp)2 dan PCp3, untuk mengubah proinsulin menjadi insulin matang.

Namun, karena sel-sel AtT20 adalah tipe sel yang berbeda dari sel-b, ekspresi insulin dalam sel-sel AtT20 menegaskan bahwa sel-sel non-b dapat dimodifikasi untuk mengeluarkan insulin. Agar temuan ini bermanfaat, sel target untuk rekayasa genetika harus memiliki jalur sekretori yang teratur. Fibroblas dirancang untuk mengekspresikan pro-insulin di bawah promotor metallothionein, tetapi produksi insulin bersifat konstitutif dan hewan yang ditransplantasikan dengan fibroblas yang dimodifikasi mati karena hipoglikemia yang berasal dari kurangnya pelepasan insulin yang diatur.

Ringkasan

- Mendel mengusulkan bahwa setiap organisme membawa dua bentuk unit genetik, yang saat ini kita sebut alel dari suatu gen.
- Pada individu homozigot, kedua alel adalah identik. Pada individu monohibrid atau heterozigot, kedua alel adalah berbeda.
- Sifat dominan dibawa pada individu monohybrid pada generasi F₁. Sifat resesif tidak dijumpai pada keturunan F₁ monohibrid, tetapi akan muncul kembali pada generasi F₂.
- Rasio sifat dominan terhadap sifat resesif pada generasi F₂ adalah 3:1 pada persilangan monohibrid.
- Genotipe adalah kumpulan alel-alel yang dimiliki oleh individu. Fenotipe adalah suatu karakter yang dibawa individu dan tergantung pada genotipe. Satu atau dua Salinan dari alel dominan menghasilkan fenotipe dominan, dimana dua salinan dari alel resesif menghasilkan fenotipe resesif.
- Hukum Pertama Mendel, yaitu yang dapat memprediksikan bahwa seorang akan akan mewarisi sifat gen tunggal, menghasilkan sesuatu yang baru pada masing-masing anak.
- Masalah-masalah genetik diselesaikan dengan logika dan mengaplikasikan hukum Mendel mengikuti gamet.
- Dominan adalah kemampuan protein dikodekan oleh satu alel untuk menutupi hilangnya atau protein abnormal yang dikodekan oleh alel yang lain.
- Hukum segregasi menyatakan bahwa setiap alel pada individu heterozigot memiliki probabilitas yang sama besar dalam gamet.
- Keturunan F₂ dari persilangan monohibrid akan memiliki rasio genotipe 1:2:1 dan rasio fenotipe 3:1.
- Persilangan *testcross* akan terulang jika individu dengan fenotipe dominan adalah homozigot dominan atau heterozigot.
- Hukum kedua Mendel berpasangan secara bebas menyatakan bahwa alel-alel dari satu gen akan berpisah secara bebas dari alel gen yang lainnya.
- Hukum Mendel berpasangan secara bebas mempertimbangkan gen yang diwariskan pada kromosom yang berbeda.
- Keturunan F₂ dari persilangan dihibrid akan memiliki rasio genotipe 1:2:1:2:4:2:1:2:1 dan rasio fenotipe 9:3:3:1.
- Kejadian meiosis menjelaskan berpasangan secara bebas.
- Kotak Punnett dan probabilitas dapat digunakan untuk mengikuti berpasangan secara bebas.
- Saat ini, komputer menganalisis banyak gen pada satu waktu.
- Jumlah aturan yang digunakan untuk menguji pertanyaan yang dapat dinyatakan baik dari satu sisi hasil (fenotipe) atau hasil yang lainnya. Hal ini digunakan ketika menghitung probabilitas dari dua atau lebih kejadian yang eksklusif.
- Aturan produk digunakan untuk menguji pertanyaan bahwa dapat dinyatakan baik dari satu sisi hasil (fenotipe) atau hasil yang lainnya. Aturan produk digunakan ketika

menghitung probabilitas dari kejadian bebas dan berdasarkan hukum Mendel kedua yaitu berpasangan secara bebas.

- Pendekatan garis bercabang berdasarkan pada aturan produk dan hukum berpasangan secara bebas. Genotipe yang rumit dipecah menjadi gen individu dan probabilitas genotipe atau fenotipe untuk setiap gen (atau sifat) yang dihitung dan kemudian digandakan bersama untuk menghasilkan keseluruhan genotipe atau fenotipe.

Latihan Soal

1. Proses penyerbukan atau persilangan dimana tepung sari organ tanaman jantan (*stamen*) membuahi organ tanaman betina (*carpel*) pada satu tanaman yg sama merupakan suatu kejadian yang biasa terjadi di alam, dimana kedua induk bersifat murni. Apakah nama proses yang dimaksud?
 - a. Hibridisasi
 - b. Testcross
 - c. Backcross
 - d. Resiprok
 - e. Modifikasi
2. Pada persilangan atau perkawinan dua individu melibatkan ciri atau karakter masing-masing. Ciri atau karakter tersebut dapat dilihat seperti warna rambut hitam, warna kulit sawo matang dan seterusnya. Apakah maksud karakter yang terlihat?
 - a. Fenotipe
 - b. Genotipe
 - c. Homozigot
 - d. Heterozigot
 - e. Lokus
3. Pada persilangan atau perkawinan dua individu melibatkan ciri atau karakter masing-masing. Individu dapat memiliki pasangan alel yang sama untuk satu karakter. Apakah yang dimaksud?
 - a. Fenotipe
 - b. Genotipe
 - c. Homozigot
 - d. Heterozigot
 - e. Lokus
4. Seorang ahli Genetika dan Embriologi dari Amerika Serikat pada tahun 1911 menyatakan bahwa substansi hereditas yang dinamakan gen terdapat lokus yang ada di dalam lengan kromosom. Siapakah nama ahli yang dimaksud?
 - a. Gregor Mendel
 - b. Thomas Hunt Morgan
 - c. Waldeyer
 - d. Albert Kolliker
 - e. W. Johansen
5. Mendel telah melakukan banyak sekali persilangan pada berbagai macam karakter. Berdasarkan hasil penelitian mendel ditemukan berbagai macam jenis persilangan. Salah satu jenis persilangan adalah menyilangkan F₁ dengan salah satu induknya yang memiliki genotipe homozigot resesif. Apakah nama persilangan yang dimaksud?
 - a. Hibridisasi
 - b. Resiprok
 - c. Testcross
 - d. Fertilisasi
 - e. Backcross
6. Mendel melakukan persilangan dengan menyilangkan tanaman dengan dua sifat beda, misalnya warna bunga dan ukuran (tinggi) tanaman. Kemudian hasil F₁ disilangkan kembali dengan F₁ (resiprok) maka akan dihasilkan rasio fenotipe F₂. Berapakah rasio yang dimaksud?
 - a. 1:1
 - b. 9:3:4
 - c. 3:1
 - d. 9:3:3:1
 - e. 1:1:1:1
7. Pada persilangan dengan tiga karakter (trihybrid) dengan genotipe *AaBbCc* diperlukan gamet untuk membantu terbentuknya hasil persilangan. Berapakah jumlah gamet yang dimaksud?
 - a. 2
 - b. 3
 - c. 4
 - d. 8
 - e. 16
8. Karena kromosom memiliki bentuk dengan berkas atau untai yang panjang maka dapat dikatakan memiliki bentuk seperti kalung yang didalamnya berisi banyak pasangan gen yang memiliki tempat tertentu didalamnya. Tempat yang dimaksud disebut?
 - a. Fenotipe
 - b. Genotipe
 - c. Homozigot
 - d. Lokus
 - e. Heterozigot

- b. Heterozigot e. Homozigot
 c. Genotipe
9. Gen ada yang bersifat terkalahkan (tertutupi) oleh gen lain (menutupi) sehingga sifat yang dibawanya tidak terekspresikan pada keturunannya. Apakah gen yang dimaksud?
 a. Gen resesif d. Gen homozigot
 b. Genom e. Gen heterozigot
 c. Gen dominan
10. Dalam percobaannya Gregor Mendel menggunakan tanaman kacang kapri. Ada beberapa faktor yang dikemukakan oleh Mendel, namun ada juga alasan yang tidak dikemukakan Mendel yang bukan merupakan faktor pendukung digunakannya kacang kapri. Apakah alasan yang tidak benar tersebut.
 a. Harganya murah
 b. Mudah didapatkan
 c. Tidak membutuhkan ruangan yang besar
 d. Memiliki generasi yang panjang
 e. Menghasilkan banyak anak (keturunan)
11. Lalat buah (*Drosophila* sp.) dengan kromosom XXY adalah hasil dari suatu kejadian atau peristiwa. Apakah nama peristiwa yang dimaksud?
 a. Sex linkage
 b. Crossing over
 c. Gen letal
 d. Poligen
 e. Nondisjunction
12. Sebutkan saat terjadinya pindah silang antar kromatid dari kromosom homolognya.
 a. Profase d. Telofase
 b. Metafase e. Interfase
 c. Anafase
13. Dalam tubuh dan sel kelamin terdapat kromosom autosom dan kromosom seks. Sebutkan jumlahnya pada sel telur atau ovum manusia.
 a. 22 autosom + X
 b. 22 autosom + Y
 c. 22 autosom + XX
- d. 22 autosom + YY
 e. 44 autosom + XX
14. Mendel menyilangkan tanaman berbunga merah batang tinggi dan putih rendah hasil keturunannya dihasilkan keturunan F_1 merah mudah dengan batang sedang (intermedier). Jika antar keturunan F_1 itu disilangkan maka akan menghasilkan berapa keturunan merah muda batang sedang?
 a. 0% d. 75%
 b. 25% e. 100%
 c. 50%
15. Ayam walnut (*RrPp*) disilangkan dengan ayam walnut (*RrPP*) menghasilkan telur sebanyak 12 butir. Berapakah ayam berjambul pea/biji akan dihasilkan?
 a. 2 ekor d. 6 ekor
 b. 3 ekor e. 8 ekor
 c. 4 ekor

Referensi

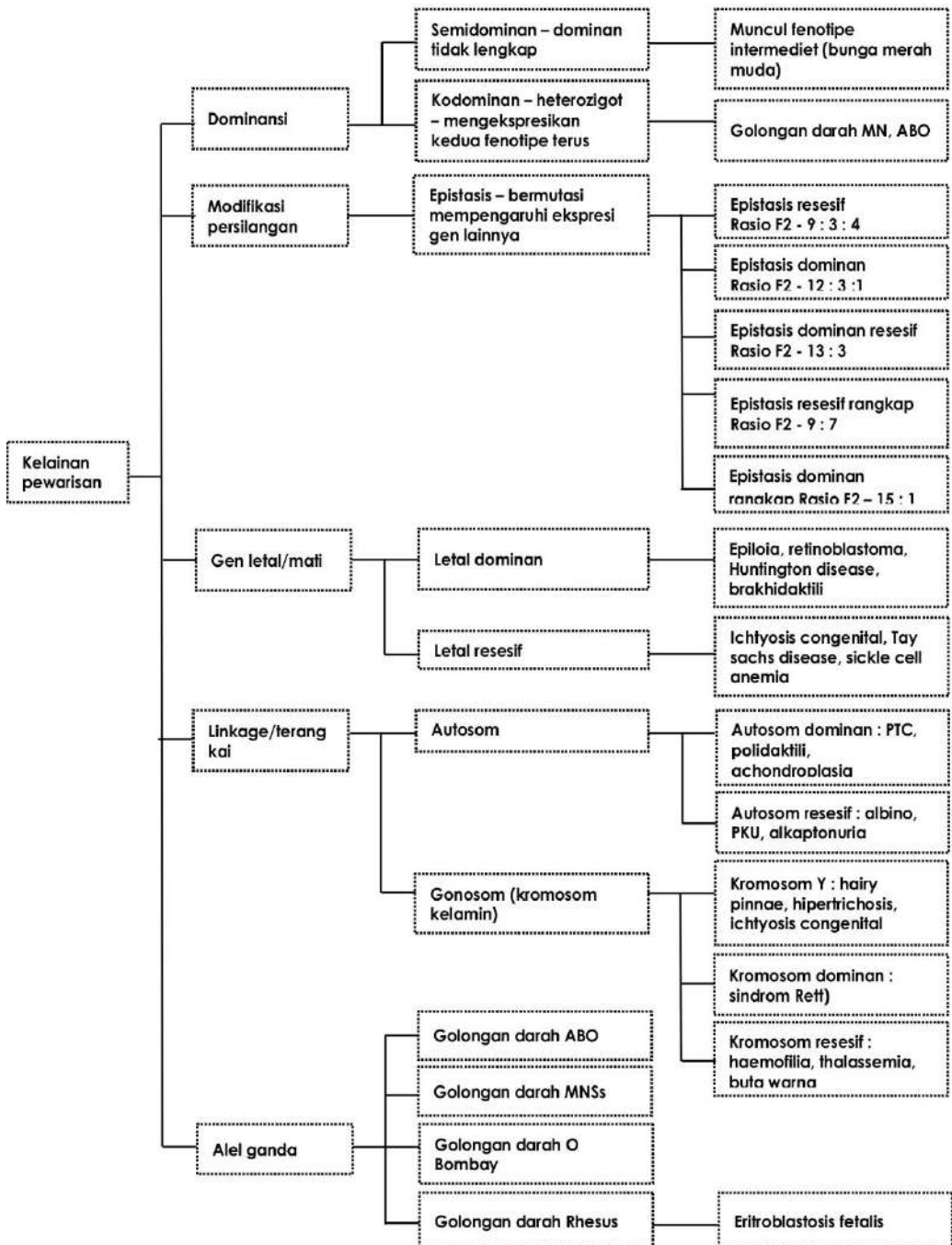
- Anonymous. Denaturing Gradient Gel Electrophoresis. USA: Laboratory for Microbial Ecology, Departement of Earth Ecological and Environmental Sciences University of Toledo.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, *et al.* High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44(11): 702-9.
- Ayala FJ, Kiger JA. *Modern Genetics.* California: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc; 1980.
- Ayala FJ, Kiger JA. *Modern Genetics.* California: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. 1980.
- Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*, 1970; 226 (5252): 1209-11.
- Barbu AR, Bodin B, Welsh M, Jansson L, Welsh N. A perfusion protocol for highly efficient transduction of intact pancreatic islets of Langerhans. *Diabetologia*, 2006; 49:2388-91.
- Becker TC, BeltrandelRio H, Noel RJ, Johnson JH, Newgard CB. Overexpression of hexokinase I in isolated islets of Langerhans via recombinant adenovirus. Enhancement of glucose metabolism and insulin secretion at basal but not stimulatory glucose levels. *J Biol Chem.* 1994; 269:21234-8.

- Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013; 98: 236-238.
- Bobisse S, Zanovello P, Rosato A. T-cell receptor gene transfer by lentiviral vectors in adoptive cell therapy. Expert Opin Biol Ther. 2007; 7:893-906.
- Botstein D, White RL, Skolnick M, et al. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. Am J Hum Genet. 1980; 32(3): 314-31.
- Brown DD, Dawid IB. Specific gene amplification in oocytes. Science. 1968; 160: 272-80.
- Brown DD. How a simple animal gene works? The Harvey Lectures, 1982; 76: 27-44.
- Crick F. Central dogma of molecular biology. Nature, 1970; 227 (5258): 561-3.
- Csete ME, Benhamou PY, Drazan KE, Wu L, McIntee DF, Afra R, et al. Efficient gene transfer to pancreatic islets mediated by adenoviral vectors. Transplantation, 1995; 59:263-8.
- Culver Kw, Blaese RM. Gene therapy for cancer. Trends Genet. 1994; 10: 174-8.
- Docherty K. Gene therapy for diabetes mellitus. Clinical Science, 1997; 92: 321-330.
- Docherty K. Gene therapy and cellular engineering in diabetes. In: Pickup JC, ed. Biotechnology of insulin therapy. Oxford: Blackwell Scientific, 1991: 154-82.
- Duarte S, Cassio F, Pascoal C. Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) in microbial ecology - insights from freshwaters, In: Gel Electrophoresis - Principles and Basics; 2014.
- Efrat S. Prospects for gene therapy of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia, 1998; 41:1401-9.
- Eisenstein BI. The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. N Engl J Med. 1990; 322(3): 178-83.
- Ercolini D. PCR-DGGE fingerprinting: novel strategies for detection of microbes in food. J Microbiol Meth. 2004; 56: 297-314.
- Fernandes JR, Duvivier-Kali VF, Keegan M, HollisterLock J, Omer A, Su S, et al. Transplantation of islets transduced with CTLA4-Ig and TGFbeta using adenovirus and lentivirus vectors. Transpl Immunol. 2004; 13:191-200.
- Fodde R, Losekoot M. Mutation detection by denaturing gradient gel electrophoresis(DGGE). Hum Mutat. 1994; 3(2): 83-94.
- Forozan F, Karhu R, Kononen J, et al. Genome screening by comparative genomic hybridization. Trends Genet. 1997; 13(10): 405-9.
- Franca LT, Carrilho E, Kist TB. A review of DNA sequencing techniques. Q Rev Biophys. 2002; 35(2): 169-200.
- Friedman T. Gene therapy for neurological disorders. Trends Genet. 1994; 10: 210-4.
- Gall JG. Differential synthesis of the genes for ribosomal RNA during amphibian oogenesis. Proc Nat Acad Sci USA. 1968; 60: 553-60.
- Galloway JA, Chance RE. Improving insulin therapy achievements and challenges. Horm Metab Res. 1994; 26: 591 - 8.
- Giannoukakis N, Rudert WA, Robbins PD, Trucco M. Targeting autoimmune diabetes with gene therapy. Diabetes, 1999; 48:2107-21.
- Gilboa E, Smith C. Gene therapy for infectious diseases: the AIDS model. Trends Genet. 1994; 10: 139-44.
- Glavac D, Dean M. Applications of heteroduplex analysis for mutation detection in disease genes. Hum Mutat. 1995; 6(4): 281-7.
- Gray H, OMilly S. B-Cell dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus. Transplant Proc. 1994; 26 366-70.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, et al. An Introduction to Genetic Analysis. 7th Edition. New York: WH Freeman; 2000.
- Halban PA, Kahn SE, Lernmark A, Rhodes CJ. Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? Diabetes, 2001; 50:2181-91.
- He Z, Wang F, Kumagai-Braesch M, Permert J, Holgersson J. Long-term gene expression and metabolic control exerted by lentivirus-transduced pancreatic islets. Xenotransplantation, 2006; 13:195-203.
- Houldsworth J, Chaganti RS. Comparative genomic hybridization: an overview. Am J Pathol. 1994; 145(6): 1253-60.
- Jeuken JW, Sprenger SH, Wesseling P. Comparative genomic hybridization: practical guidelines. Diagn Mol Pathol. 2002; 11(4): 193-203.
- Kakavas VK, Plageras P, Vlachos TA, et al. PCRSSCP: a method for the molecular analysis of genetic diseases. Mol Biotechnol. 2008; 38(2): 155-63.
- Kim N, Jinks-Robertson S. Transcription as a source of genome instability. Nat Rev Genet. 2012; 13: 204-214.
- Kozlowski P, Jasinska AJ, Kwiatkowski DJ. New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. Electrophoresis, 2008; 29(23): 4627-36.
- Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. Ann Neurol. 2012; 71(1): 5-14.
- Leibowitz G, Beattie GM, Kafri T, Cirulli V, Lopez AD, Hayek A, et al. Gene transfer to human pancreatic endocrine cells using viral vectors. Diabetes, 1999; 48:745-53.
- Levine F. Gene therapy for diabetes: strategies for betacell modification and replacement. Diabetes Metab Rev. 1997; 13:209-46.
- Levsky JM, Singer RH. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. J Cell Sci. 2003;116(Pt 14): 2833-8.
- Lu Y. Recombinant adeno-associated virus as delivery vector for gene therapy—a review. Stem Cells Dev. 2004; 13:133-45.
- Lundsteen C, Maahr J, Christensen B, et al. Image analysis in comparative genomic hybridization. Cytometry, 1995; 19(1): 42-50.
- Mahdieh N. A Comprehensive Review on Genetics. Persian: Baraye Farda Publisher; 2010. pp. 27-75.

- McClintock B. Controlling elements and the gene. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 1956; 21: 197-216.
- Mitanchez D, Doiron B, Chen R, Kahn A. Glucosestimulated genes and prospects of gene therapy for type I diabetes. *Endocr Rev.* 1997; 18:520-40.
- Moore HP, Walker MD, Lee F, Kelly RB. Expressing a human proinsulin cDNA in a mouse ACTH-secreting cell. Intracellular storage, proteolytic processing and secretion on stimulation. *Cell*, 1983; 35:531-8.
- Mourie. Reverse transcription in genome evolution. *Cytogenet Genome Res.* 2005; 110(1-4): 56-62.
- Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.* 1987; 155: 335-50.
- Muyzer G, de Waal K. Profiling complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction - amplified genes coding for 16S rRNA. *Applied and Environmental Microbiology*, 1993; 59(3): 695-700.
- Muyzer G, Smalla K. Application of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and temperature gradient gel electrophoresis (TGGE) in microbial ecology. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1998; 73: 127-141.
- Nataraj AJ, Olivos-Glander I, Kusakawa N, *et al.* Single-strand conformation polymorphism and heteroduplex analysis for gel-based mutation detection. *Electrophoresis*, 1999; 20(6): 1177-85.
- Newgard CB. Cellular engineering and gene therapy strategies for insulin replacement in diabetes. *Diabetes*, 1994; 43: 341-50.
- Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, *et al.* Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res.* 1989; 17(7): 2503-16.
- Panosyan HH, Trchounian AA, Margayan AA. Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) profiles of the partial 16S rRNA genes defined bacterial population inhibiting in Armenian geothermal springs. *Biolog Journal of Armenia*, 2017; 3(69).
- Polak P, Arndt PF. Transcription induces strand-specific mutations at the 5' end of human genes. *Genome Res.* 2008; 18: 1216-1223.
- Rabbani B, Mahdieh N, Nakaoka H, *et al.* Next generation sequencing: impact of exome sequencing in characterizing Mendelian disorders. *J Hum Genet.* 2012; 57(10): 621-32.
- Rotar C. Central Dogma of Molecular Biology - New Paradigm in Evolutionary Computation. *Romania: Computer Science Departement*; 2016.
- Schimke RT, Alt FW, Kellems RE, Kaufman RJ, Bertino JR. Amplification of folate reductase genes in methotrexate-resistant cultured mouse cells. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 1977; 42: 649-58.
- Schuster SC. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods*, 2008; 5(1): 16-8.
- Selden RF, Skoskiewicz MJ, Russell PS, Goodman HM. Regulation of insulin-gene expression. Implications for gene therapy. *N Engl J Med.* 1987; 317:1067-76.
- Shaffer LG, Kashork CD, Saleki R, *et al.* Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases. *J Pediatr.* 2006; 149(1): 98-102.
- Sigalla J, David A, Anegon I, Fiche M, Huvelin JM, Boefferd F, *et al.* Adenovirus-mediated gene transfers into isolated mouse adult pancreatic islets: normal betacell function despite induction of an anti-adenovirus immune response. *Hum Gene Ther.* 1997; 8:1625-34.
- Taylor CF, Charlton RS, Burn J, *et al.* Genomic deletions in MSH2 or MLH1 are a frequent cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of novel and recurrent deletions by MLPA. *Hum Mutat.* 2003; 22(6): 428-33.
- Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*, 1970; 226 (5252): 1211-3.
- Temin H, Baltimore D. RNA-Directed DNA Synthesis and RNA Tumor Viruses. In *Advances in Virus Research*, vol. 17. Smith KM, Lauffer MA, and Bang FB, Eds. New York: Academic Press; 1972, pp. 129-186.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
- Tonegawa S, Brack C, Hozumi N, Pirota V. Organization of immunoglobulin genes. *Cold Spring Harbor Symp Quan. Biol.* 1977; 42: 921-31.
- Todd JA. Genetic analysis of type I diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92 8560-5.
- Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006; 8:343-75.
- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 1953;171(4356): 737-738.
- Weiss RA. The discovery of endogenous retroviruses, *Retrovirology*, 2006; 3 (1): 67.
- Wilkins MR, *et al.*, From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *BioTechnology*, 1996; 14: 61-65.
- Wolff E, Girod S, Liehr T, *et al.* Oral squamous cell carcinomas are characterized by a rather uniform pattern of genomic imbalances detected by comparative genomic hybridisation. *Oral Oncol.* 1998; 34(3): 186-90.
- Wong MS, Hawthorne WJ, Manolios N. Gene therapy in diabetes. *Immune Recognition and Signaling*, 2010; 1(3): 165-175.
- Yoon JW, Jun HS. Recent advances in insulin gene therapy for type 1 diabetes. *Trends Mol Med.* 2002.

Bab 11

Kelainan Pewarisan dan Perubahan Materi Genetik



Dalam bab sebelumnya telah dibahas hukum pewarisan Mendel dan mendefinisikan prinsip sifat dominan dan resesif. Bersama-sama sifat ini menghasilkan rasio fenotipe dan genotipe dengan jelas dalam persilangan monohybrid. Dalam persilangan dihibrid rasio fenotipe dan genotipe berasal dengan menerapkan aturan produk terhadap kerja gen secara independen.

Dalam Bab ini dijelaskan bahwa gen memiliki sejumlah besar alel dan semuanya tidak dapat berfungsi secara sederhana dominan-resesif. Hasilnya adalah peningkatan dalam jumlah fenotipe bahwa gen tunggal dapat dihasilkan dalam organisme diploid.

Sebaliknya gen yang berbeda dapat berinteraksi untuk menghasilkan fenotipe yang umum menyebabkan jumlah fenotipe dalam persilangan dihibrid menjadi berkurang. Dalam kedua kasus ini prinsip Mendel yang telah dibahas dalam Bab sebelumnya masih mendasari hasil ini.

Selain itu dalam beberapa kasus disebut **pewarisan epigenetik**, ekspresi alel tergantung pada apakah itu diwariskan dari orang tua laki-laki atau perempuan. Sejumlah besar kesehatan yang berkaitan dengan sifat menunjukkan satu atau lebih pola pewarisan non-Mendel. Mengidentifikasi pola-pola ini dalam silsilah dan menghubungkannya dengan penyakit manusia yang spesifik merupakan komponen-komponen yang penting dari konseling genetik yang akurat.

Sebagai contoh retinoblastoma adalah penyakit manusia yang diwariskan yang terjadi pada anak-anak terutama yang lebih muda dari 2 tahun dan sangat jarang pada anak-anak lebih tua dari usia 5 tahun. Penyakit ini menyebabkan pertumbuhan tumor mata yang jika tidak diobati dapat dilanjutkan sampai saraf optik dan mencapai otak. Ini terjadi pada 1 dari setiap 15.000-25.000 kelahiran.

Retinoblastoma adalah penyakit autosomal dominan yang diwariskan. Pada

sekitar 90% keluarga yang menunjukkan retinoblastoma hal itu menunjukkan penetrasi 90%. Ini berarti bahwa 90% dari individu yang memiliki alel dominan mengekspresikan fenotipe tumor tetapi 10% individu dengan alel dominan gagal untuk mengembangkan tumor.

Bayangkan sejenak bahwa pasangan suami istri sedang mempertimbangkan untuk memiliki anak. Diketahui bahwa ayah dan saudara laki-laki menderita retinoblastoma tapi ada anaknya yang tampaknya normal. Dengan demikian dapat diasumsikan bahwa ada anak yang tidak memiliki alel yang dominan atau anak adalah salah satu dari 10% individu yang tidak mengungkapkan fenotipe. Dengan pengetahuan yang ada kesempatan 10% melewatkan alel dominan untuk anak selanjutnya akankah memutuskan untuk memiliki anak?

Dalam 10% dari keluarga yang menderita penetrasi penyakit ini sangat rendah. Seorang yang memiliki alel dominan memiliki probabilitas yang tinggi untuk tidak mengekspresikan fenotipe tumor. Dalam hal ini dengan mengetahui bahwa ayah dan kakak laki-laki keduanya menderita retinoblastoma ada kesempatan yang lebih besar (30%-40%) bahwa memiliki alel dominan dan gagal untuk mengekspresikan fenotipe. Apakah ini mempengaruhi keputusan selanjutnya untuk punya anak?

Dapat terlihat bahwa bahkan untuk penyakit pewarisan tunggal, variasi yang besar dapat terjadi bagaimana hal itu diwariskan dan diwujudkan pada keturunan. Dengan pengetahuan yang salah tentang model pewarisan orang tua dapat menjadi penyebab penderitaan anak-anaknya. Karena itu konseling genetik dipandu oleh informasi yang paling *up-to-date* tentang bagaimana alel mempengaruhi ekspresi suatu sifat.

11.1 Genetika Mendelian

Dengan menggabungkan teori Mendelian dengan pengamatan sitologis kromosom oleh Morgan dan kelompoknya setelah tahun 1910, materi, konsep diskrit dan atomistik gen mendapatkan keunggulan yang cukup besar. Secara hati-hati mengkorelasikan pola-pola pewarisan dari mutasi gen dengan perubahan-perubahan yang dapat diamati dalam struktur kromosom, Morgan dan murid-muridnya mampu menunjukkan bahwa gen dapat dengan jelas dianggap sebagai entitas material yang menduduki posisi spesifik - yang diatur secara linear di sepanjang kromosom. Pada tahun 1915, ketika kelompoknya menerbitkan buku dengan memecah bagian-bagiannya, *The Mechanism of Mendelian Inheritance*, model butiran kromosom menjadi topik yang menarik.

Memang, bahasa kimia mulai memasuki genetika secara eksplisit dalam kaitannya dengan diskresi faktor Mendel. Ahli genetika dari Harvard, WE Castle (1867 - 1962) menulis di awal bahwa: semua fenomena pewarisan yang diamati dapat diekspresikan dengan memuaskan dalam istilah gen, yang seharusnya berdasarkan pada pewarisan atom jenis apa dalam kimia, unit utama, unit yang tak terpisahkan, yang merupakan gamet sebanyak sebagai atom dalam kombinasi menjadi senyawa.

Bateson menulis dengan lebih berani: organisme itu adalah kumpulan sifat-sifat. Kita dapat menarik kesimpulan karakter kekuningan hingga kehijauan, karakter tinggi dan adanya karakter kerdil. Pandangan mosaik organisme dewasa ini sejajar dengan pandangan mosaik genom, dan dengan demikian menggambarkan organisme sebagai agregasi bagian-bagian yang dapat

dipertukarkan dan yang dapat diatur dan disusun kembali dengan menyusun kombinasi gen yang tepat. Diakui, bahwa tidak semua ahli genetika Mendel awal mengambil pandangan hereditas yang mekanis, tetapi Bateson adalah salah satu pemimpin di bidang ini dan di antara para pendukungnya yang paling vokal. Karena itu pengaruhnya sangat besar. Dengan demikian bahkan lebih ironis hingga tahun 1922, Bateson masih memiliki keraguan kuat tentang menghubungkan gen Mendel ke kromosom.

Namun, hal ini menciptakan masalah hampir sejak awal. Ini memungkinkan ahli biologi untuk mengesampingkan pertanyaan tentang fungsi gen, atau hubungan antara gen Mendel, perkembangan embrio, dan bahkan evolusi. Dari tahun 1915 dan seterusnya, sebagian besar perhatian diberikan pada mekanisme pengocokan gen selama pewarisan kromosom dari induk ke anak. Tren ini, yang menandai masa kejayaan genetika klasik, memunculkan prestasi luar biasa dalam memetakan kromosom beberapa organisme model, seperti lalat buah, jagung, dan tikus. Tetapi tren atomistik dalam genetika klasik juga meninggalkan warisan yang tidak menguntungkan. Dengan mengabadikan konsep unit-karakter gen, bahkan dengan layanan berbayar untuk ide interaksi gen, sebagian besar masyarakat dan banyak ahli biologi juga, masih berpegang pada pandangan bahwa satu, atau paling tidak sangat sedikit, gen menentukan setiap sifat khusus orang dewasa.

Warisan Mendel dalam kajian tentang hibridisasi di kacang terus mempengaruhi cara kita memahami genetika modern. Namun, gambar macam apa yang Mendel sendiri miliki dari karyanya dan kegunaan utamanya, dan bagaimana gambar itu dibandingkan dengan kumpulan ide dan metodologi yang diajukan atas namanya dan kemudian dikenal sebagai Mendelisme. Dengan genetika yang menjadi pusat penelitian biomedis dan bioteknologi saat

ini, pemeriksaan sejarah konsep di lapangan dapat membantu untuk lebih memahami apa yang seharusnya dan tidak seharusnya diharapkan dari genetika saat ini. Untuk masalah itu tidak ada tempat awal yang lebih baik daripada Mendel sendiri.

Analisis pewarisan Gregor Mendel, di mana kuadran-atau kotak Punnett berdasarkan probabilitas sederhana mewakili proporsi kacang polong yang berwarna hijau atau kuning, berkerut atau halus, brilian untuk waktunya, dan benar. Namun, pandangan gen tunggal menjadi sangat diubah melalui lensa selebar genom saat ini. Tidak seperti penghitungan Mendel tentang apa yang bisa dilihatnya dalam percobaan pengembangbiakan, sekuensing genom manusia dan pelacakan bagaimana sekuens DNA kita berbeda-beda telah memberikan perhatian pada kerumitan pewarisan.

Gen tunggal jarang sepenuhnya mengendalikan fenotipe seperti yang disarankan dalam percobaan Mendel. Gen berinteraksi satu sama lain, dan dengan pengaruh lingkungan, dengan cara yang rumit dan beragam yang baru saja kita pahami. Yaitu, ketika pola pewarisan dari sifat yang terlihat tidak sesuai dengan mode autosom resesif atau autosom dominan dari pewarisan. Hukum Mendel masih beroperasi, dan rasio genotipe yang mendasarinya tetap ada, tetapi faktor-faktor lain membantu membentuk fenotipe.

Ekspresi Gen Merubah Rasio Mendelian

Persilangan Mendel menghasilkan keturunan yang dapat dengan mudah dibedakan: tanaman kacang kapri berwarna kuning atau hijau; tanaman tinggi atau pendek. Untuk beberapa ciri, kelompok keturunan tidak dalam proporsi seperti yang telah diprediksi menggunakan kotak Punnett atau probabilitas. Pada kasus lain, pola transmisi atau pewarisan sifat yang terlibat tidak konsisten dengan

pewarisan autosom resesif atau autosom dominan. Pada contoh ini, apakah itu fenotipe alami atau dipengaruhi dari gen-gen yang lain atau lingkungan merubah rasio fenotipe - oleh karena itu, yang sebenarnya terlihat. Mengikuti beberapa keadaan dimana rasio fenotipe muncul bertolak belakang dengan hukum Mendel - tetapi hukum tetap dapat digunakan.

Alel dominan telah didefinisikan adalah salah satu yang menentukan fenotipe dari individu heterozigot, dan **alel resesif** tidak akan mempengaruhi fenotipe. Cara lain untuk memikirkannya adalah jika ini terjadi pada organisme diploid, alel dominan hanya membutuhkan satu salinan untuk menentukan fenotipe, tetapi alel resesif membutuhkan dua salinan (kecuali dimana hanya satu salinan gen yang ada, seperti kromosom X pada mamalia jantan).

Menyilangkan dua heterozigot, ketika dominan telah lengkap selalu menghasilkan 3:1 rasio fenotipe dominan terhadap resesif. Pada beberapa perkecualian, hubungan dominan - resesif yang sederhana ini tidak muncul pada saat dibutuhkan. Pertama kita akan mempertimbangkan dua fenomena - dominan tidak lengkap dan kodominan - dimana genotipe heterozigot tidak memiliki fenotipe dominan yang sederhana.

Dominan Tidak Lengkap

Definisi kerja dominan dari dominansi dan resesif tergantung pada keturunan F_1 yang muncul dari perkawinan antara dua garis persilangan induk murni. Jika keturunan identik dengan satu induk untuk sifat yang dipertimbangkan, maka alel yang dibawa oleh induk tersebut dianggap dominan terhadap alel yang dibawa oleh induk yang sifatnya tidak dinyatakan dalam keturunan. Jika, misalnya perkawinan antara induk murni garis putih dan induk murni garis biru akan menghasilkan keturunan F_1 yang berwarna putih, alel putih untuk warna dominan terhadap alel biru. Jika

keturunan F_1 berwarna biru, maka alel biru dominan terhadap warna putih.

Pada **dominan lengkap**, satu alel diekspresikan, sementara yang lainnya tidak dapat diekspresikan. Pada **dominan tidak lengkap**, fenotipe heterozigot adalah intermediet antara homozigot.

Contohnya adalah ketika menguji tanaman pukul empat (*Mirabilis jalapa*), kita menemukan dua jenis warna bunga homozigot yang berbeda. Yang pertama memiliki warna bunga merah, dan yang lainnya adalah warna bunga putih. Jika terjadi persilangan murni tanaman dengan warna bunga merah disilangkan dengan induk murni warna bunga putih, keturunan heterozigotnya memiliki warna bunga merah muda (pink). Jadi, berdasarkan pada definisi dominansi yang asli, baik itu warna bunga merah maupun warna bunga putih adalah dominan. Dibandingkan, fenotipe intermediet yang telah diamati.

Jika F_1 tanaman dengan warna bunga merah muda disilangkan, F_2 tanaman muncul dalam rasio 1:2:1, memiliki warna bunga merah, merah muda, dan putih. Rasio 1:2:1 ini adalah rasio genotipe yang sama yang telah dijabarkan Mendel pada persilangan F_1 monohibrid.

Pada **dominan tidak lengkap**, fenotipe heterozigot berada di antara kedua homozigot. Rasio fenotipe 1:2:1 pada persilangan monohibrid, dimana $1/2$ keturunan memiliki fenotipe intermediet terhadap fenotipe kedua parentalnya, merupakan indikasi terjadinya dominan tidak lengkap.

Pada kasus tanaman bunga pukul empat, satu alel (R_1) menentukan warna bunga merah, dan yang lainnya (R_2) menentukan bunga tanpa warna. Oleh karena baik alel lebih dominan dibandingkan yang lainnya, kita tidak menggunakan tanda *uppercase* atau *lowercase* untuk alel. Dibandingkan kedua alel yang dituliskan dengan huruf *uppercase*, dan nomor

yang di *subscript* menunjukkan identitas alel yang sebenarnya.

Warna bunga dengan heterozigot (R_1R_2) memiliki sekitar separo dari warna bunga merah dalam bentuk homozigot merah (R_1R_1) oleh karena mereka hanya memiliki satu salinan alel untuk menghasilkan warna.

Dalam beberapa hal, defisiensi enzim di mana tingkat ambang batas diperlukan untuk kesehatan menggambarkan dominasi lengkap dan tidak lengkap, tergantung pada bagaimana seseorang mengevaluasi fenotipe. Sebagai contoh, pada tingkat seluruh tubuh, penyakit Tay-sachs menunjukkan dominasi penuh (dominan lengkap) karena heterozigot (pembawa) sama sehatnya dengan individu homozigot dominan. Namun, jika fenotipe didasarkan pada tingkatan enzim, maka heterozigot adalah intermediet antara homozigot dominan (tingkatan enzim penuh) dan homozigot resesif (tidak ada enzim). Setengah jumlah normal enzim adalah cukup untuk kesehatan, oleh karena itu mengapa pada tingkat seseorang sepenuhnya, alel jenis normal adalah dominan lengkap.

Untuk banyak gen, peneliti dapat mengukur tingkatan ekspresi yang berhubungan dengan berbagai jenis genotipe, memperlihatkan bahwa bahkan heterozigot yang memiliki fenotipe adalah sama seperti pada homozigot pada tingkatan biokimia. Seringkali, menghasilkan setengah jumlah normal protein, tetapi ini cukup untuk kesehatan.

Familial hiperkolesterolemia (FH) adalah contoh kelainan dominan tidak lengkap pada manusia yang dapat diamati baik secara molekular maupun secara klinis. Seseorang dengan dua penyakit yang menyebabkan alel kekurangan reseptor pada sel-sel hati yang mengambil *low density lipoprotein* (LDL) bentuk kolesterol dari pembuluh darah. Seseorang dengan satu penyakit yang menyebabkan alel memiliki setengah jumlah normal reseptor.

Seseorang dengan dua alel jenis normal (yang paling banyak ditemui) memiliki jumlah reseptor yang normal.

Fenotipe parallel jumlah reseptor yaitu dengan dua alel mutan meninggal saat anak-anak karena serangan jantung, sedangkan yang memiliki satu mutan alel menderita serangan jantung saat dewasa, dan yang memiliki dua alel jenis normal tidak mewarisi bentuk serangan jantung ini.

Kodominan

Alel-alel yang berbeda yang semuanya terekspresikan pada heterozigot adalah kodominan. Golongan darah ABO didasarkan pada ekspresi alel-alel kodominan.

Jenis darah ditentukan oleh pola molekul-molekul pada permukaan sel darah merah. Sebagian besar molekul-molekul ini adalah protein yang terbenam dalam membran plasma dengan gula yang melekat yang memanjang dari permukaan sel. Gula adalah antigen, yaitu suatu molekul yang dikenali oleh system imun. Orang yang memiliki golongan darah A memiliki alel yang mengkode enzim yang menambahkan potongan akhir pada gula tertentu untuk menghasilkan antigen A. Pada orang dengan golongan darah B, alel yang mengkode enzim yang sangat berbeda, yang menyebabkan potongan yang berbeda melekat pada gula, menghasilkan antigen B. Orang dengan golongan darah AB memiliki jenis antigen keduanya yaitu A dan B. Golongan darah O mencerminkan alel ketiga dari gen ini. Hanya kehilangan satu nukleotida DNA, tetapi secara drastic merubah enzim yang terkode dengan cara merubah rantai gula dari potongan akhirnya. Golongan darah O tidak memiliki antigen A dan antigen B.

Alel A dan alel B merupakan kodominan, dan keduanya bersifat dominan lengkap terhadap O. Mempertimbangkan genotipe yang memperlihatkan bagaimana interaksi ini terjadi. Berdasarkan yang lalu, golongan darah ABO telah dikabarkan sebagai varian gen yang

disebut *I*. Sistem *I* yang lama lebih mudah dipahami. *I* adalah kepanjangan dari isoaglutinin. Tiga alel adalah I^A , I^B , dan *i*. Orang dengan golongan darah A memiliki antigen A pada permukaan sel darah merahnya, dan memiliki genotipe $I^A I^A$ atau $I^A i$. Orang dengan golongan darah B memiliki antigen B pada permukaan sel darah merahnya, dan memiliki genotipe $I^B I^B$ atau $I^B i$. Orang dengan golongan darah jenis AB yang langka memiliki antigen A dan antigen B pada permukaan selnya, dan memiliki genotipe $I^A I^B$. Orang dengan golongan darah O tidak memiliki antigen A dan antigen B, maka memiliki genotipe *ii*.

Jika individu yang mana bersifat homozigot untuk golongan darah A memiliki anak dengan individu yang memiliki homozigot untuk jenis golongan darah B, anak-anaknya memiliki jenis golongan darah AB. Seperti halnya dominan tidak lengkap, fenotipe dari anak-anaknya bisa jenis golongan darah A atau jenis golongan darah B. Tetapi tidak seperti dominan tidak lengkap, fenotipe anak-anaknya bukan merupakan intermediet antara jenis golongan darah A atau B. Dibandingkan fenotipe termasuk A dan B.

Kasus-kasus dimana heterozigot memperlihatkan kedua fenotipe secara terus menerus mengacu sebagai **dominansi**. Seperti halnya dengan dominan tidak lengkap, anak-anak dari dua heterozigot AB akan memiliki kedua rasio genotipe dan rasio fenotipe 1:2:1 (jenis A : jenis AB : jenis B). Alel-alel untuk jenis golongan darah diperlihatkan sebagai I^A dan I^B , karena keduanya dominan satu sama lain.

Dinyatakan bahwa jenis golongan darah ABO pada anak-anak haruslah sesuai atau sama dengan salah satu dari kedua orangtuanya. Hal ini tidaklah sepenuhnya benar, karena seseorang dengan golongan darah A atau B dapat bersifat heterozigot. Seseorang dengan geotipe $I^A i$ dan seseorang dengan genotipe $I^B i$ dapat bekerjasama untuk

menghasilkan keturunan dari genotipe atau fenotipe ABO.

	Golongan darah A		
Golongan darah B		I^A	I^A
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^A I^B$ AB
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^A I^B$ AB
	Golongan darah A		
Golongan darah B		I^A	i
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^B i$ B
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^B i$ B
	Golongan darah A		
Golongan darah B		I^A	I^A
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^A I^B$ AB
	i	$I^A i$ A	$I^A i$ A
	Golongan darah A		
Golongan darah B		I^A	i
	I^B	$I^A I^B$ AB	$I^B i$ B
	i	$I^A i$ A	ii O
	Golongan darah A		

Alel I^A dan I^B dari gen I merupakan kodominan, mengikuti hukum Mendel tentang segregasi. Persilangan dengan menggunakan kotak Punnet di atas mengikuti genotipe yang dapat dihasilkan ketika seseorang dengan golongan darah A memiliki anak dengan seseorang yang memiliki golongan darah B.

Tingkatan Dominansi

Jika diuji ulang warna bunga pukul empat merah muda dijelaskan lebih awal pada tingkat subselular, kita mendapatkan bahwa warna bunga dihasilkan dari organel di dalam sel bunga disebut **plastida**. Sel bunga merah mengandung plastida merah, dan sel bunga

putih mengandung plastida putih. Sel bunga merah muda mengandung plastida merah dan plastida putih. Jadi, ketika kita menjabarkan fenotipe bunga merah muda pada tingkatan warna bunga secara keseluruhan, ini menampilkan dominan tidak lengkap karena intermediet warna antara merah dan putih. Tetapi jika kita memilih untuk menjabarkan fenotipe merah muda pada tingkat sel, akan diklasifikasikan sebagai kodominan oleh karena adanya plastida merah dan plastida putih. Oleh karena itu adalah sangat penting untuk mengklarifikasi tingkatan gambaran fenotipe ketika dibedakan antara dua proses ini.

Dengan semakin berkembangnya teknologi, peneliti-peneliti telah menemukan lebih banyak lagi kasus dimana fenotipe heterozigot dihasilkan dari kodominan. Sebagai contoh, pada penyakit Tay Sachs.

Hubungan dominansi dari alel gen tidak mempengaruhi pewarisan alel. Apakah dua alel alternatif dari gen tunggal menunjukkan dominansi lengkap, dominansi tidak lengkap, atau kodominan tergantung pada jenis protein yang ditentukan oleh alel dan fungsi biokimiawi protein-protein tersebut dalam sel. Hubungan dominansi fenotipik ini, bagaimanapun, tidak memiliki pengaruh pada pemisahan alel selama pembentukan gamet.

Seperti yang diusulkan Mendel, sel-sel masih membawa dua salinan dari masing-masing gen, dan salinan-salinan ini merupakan sepasang alel yang serupa atau tidak sama yang terpisah selama pembentukan gamet. Fertilisasi kemudian menyimpan dua alel pada setiap sel tanpa referensi apakah alelnya sama atau berbeda. Variasi dalam hubungan dominansi karenanya tidak mengurangi hukum segregasi Mendel. Sebaliknya, alel-alel tersebut mencerminkan perbedaan pada cara produk gen mengontrol produksi fenotipe, menambahkan tingkat kompleksitas sebagai fungsi menafsirkan hasil pewarisan gen yang terlihat dan menyimpulkan genotipe dari fenotipe.

11.2 Interaksi Gen

Dalam percobaan-percobaan genetika, para peneliti sering menemukan rasio fenotipe yang ganjil, seakan-akan tidak lagi mengikuti hukum-hukum Mendel. Misalnya pada perkawinan antara dua individu dengan 2 sifat beda, ternyata rasio fenotipe F_2 tidak selalu 9:3:3:1. Namun, sering dijumpai perbandingan-perbandingan 9:7; 12 : 3 : 1; 15 : 1; 9 : 3 : 4; dan seterusnya. Jika diteliti betul-betul angka-angka perbandingan di atas, ternyata merupakan penggabungan angka-angka perbandingan Mendel; $9 : (3 + 3 + 1) = 9 : 7$; $(9 + 3) : 3 : 1 = 12 : 3 : 1$; $(9 + 3 + 3) : 1 = 15 : 1$; dan $9 : 3 : (3 + 1) = 9 : 3 : 4$ dan seterusnya. Oleh sebab itu, biasa di buku teks disebut sebagai penyimpangan semu Mendel dengan alasan sebenarnya masih mengikuti Hukum Mendel.

Sebenarnya penyimpangan semu ini terjadi karena adanya 2 pasang gen atau lebih saling mempengaruhi fenotipe suatu individu. Peristiwa pengaruh-mempengaruhi antara 2 pasang gen atau lebih disebut **interaksi gen**. Perbedaan perubahan rasio fenotipe bergantung pada macam interaksi gennya. Jadi interaksi gen terjadi di antara gen yang berbeda alel. Dibandingkan dengan pewarisan Mendel terjadi di antara gen pada alel yang sama atau gen pada kromosom yang sehomolog.

Interaksi gen ada 5 macam, yaitu interaksi gen atau atavisme, polimeri, kriptomeri, epistasis-hipostasism dan gen komplementer. Selain itu, dikenal ada sifat dominan tidak sempurna (semidominan) dan kodominan.

Interaksi gen pertama kali ditemukan oleh William Bateson (1861-1926) dan RC Punnett pada tahun 1906. Setiap gen memiliki pengaruh sendiri untuk menumbuhkan karakter atau sifat. Namun ada juga beberapa gen yang bekerja saling berinteraksi atau saling

mempengaruhi dalam menghasilkan karakter atau fenotipe.

Dua jenis fenotipe yang bebas, seperti tinggi tanaman dan bentuk biji pada tanaman kacang kapri, dapat ditelusuri pada persilangan dihibrid. Persilangan heterozigot untuk kedua sifat, Mendel mendapatkan rasio fenotipe untuk dua sifat adalah 9:3:3:1, dimana 9 dari 16 tanaman akan memiliki kedua fenotip dominan, dan 1 dari 16 akan memiliki kedua fenotipe resesif. Tiga dari 16 akan menunjukkan fenotipe dominan untuk satu sifat dan fenotipe resesif untuk sifat yang lainnya, sedangkan 3 dari 16 tanaman yang lainnya akan menunjukkan fenotipe resesif untuk sifat pertama dan fenotipe dominan untuk sifat kedua.

Seringkali, beberapa gen dapat menyumbang pada fenotipe tunggal, hanya saat mereka dapat mempengaruhi fenotipe yang berbeda. Hasil persilangan mengungkapkan interaksi genotipe alami melalui pengaruhnya pada fenotipe.

Sebagai contoh terjadinya jengger ayam. Jika kita menyilangkan jengger ayam bentuk rose dengan jengger ayam bentuk biji (atau sebaliknya), semua keturunan F_1 adalah jengger ayam bentuk walnut. Jika kita menyilangkan jengger ayam bersifat heterozigot kelompok F_1 , generasi F_2 mengandung berbagai macam bentuk jengger ayam seperti walnut, rose, pea, dan single pada rasio 9:3:3:1. Berdasarkan pada apa yang kita ketahui, dapatkah kita menyimpulkan genotipe dari setiap empat kelompok fenotipe pada populasi F_2 ? Indikasi yang ada bahwa dua gen yang terlibat adalah rasio fenotipe dari generasi F_2 9:3:3:1.

Contohnya pada persilangan ayam dengan 4 macam bentuk jengger yaitu sebagai berikut:

- Bentuk biji (*Pea*), dengan genotipe *rrPP* atau *rrPp* (*rrP_*)
- Bentuk mawar atau gerigi (*Rose*), dengan genotipe *RRpp* atau *Rrpp* (*R_pp*)

- Bentuk sumpel (*Walnut*), dengan genotipe $RRPP, RrPP, RRPp, RrPp (R_P_)$
- Bentuk belah atau tunggal (*Single*), dengan genotipe $rrpp$

Persilangan antara ayam berjengger gerigi dengan jengger biji, menghasilkan keturunan F_1 jengger bertipe sumpel. Dengan bentuk persilangan sebagai berikut.

P : jengger gerigi x jengger biji
 $RRpp \quad rrPP$

Gamet : $Rp \quad rP$

F_1 : $RrPp$ (jengger sumpel atau Walnut)

Apabila terjadi persilangan resiprok atau persilangan antara $F_1 \times F_1$

P : jengger sumpel x jengger sumpel
 $RrPp \quad RrPp$

Gamet : $RP, Rp, rP, rp \quad RP, Rp, rP, rp$

F_2 :

	RP	Rp	rP	rp
RP	$RRPP$ Walnut	$RRPP$ Walnut	$RrPP$ Walnut	$RrPp$ Walnut
Rp	$RRPp$ Walnut	$RRpp$ Rose	$RrPp$ Walnut	$Rrpp$ Rose
rP	$RrPP$ Walnut	$RrPp$ Walnut	$rrPP$ Pea	$rrPp$ Pea
rp	$RRPp$ Walnut	$Rrpp$ Rose	$rrPp$ Pea	$Rrpp$ Single

Berdasarkan kotak Punnet di atas, perbandingan rasio F_2 adalah sebagai berikut:

Sumpel (Walnut) : gerigi (Rose) : biji (Pea) : belah (Single)

$$\frac{R_P_}{9} \quad \frac{R_pp}{3} \quad \frac{rrP_}{3} \quad \frac{rrpp}{1}$$

Fenotipe baru yaitu jengger belah muncul dari perkawinan yang disebabkan oleh interaksi di antara 2 gen resesif.

Ketika alel dominan dari kedua gen ada pada individu ($R_P_$), jengger ayam bentuk walnut muncul. (penulisan mengindikasikan alel kedua manapun: $R_P_$ dapat menjadi $RRPP, RrPP, RRPp$, atau $RrPp$). Gen alel dominan bentuk jengger rose ($R_$) dan alel homozigot resesif bentuk jengger pea (pp)

memberikan bentuk jengger ayam rose. Alel dominan bentuk jengger pea ($P_$) dan alel homozigot resesif bentuk jengger rose (rr) memberikan bentuk jengger pea. Ketika kedua gen adalah homozigot untuk alel resesif, bentuk jengger ayam adalah single. Jadi, rasio 9:3:3:1 muncul dari persilangan dihibrid, baik itu dua gen mempengaruhi fenotipe yang berbeda, atau, seperti dalam kasus ini, fenotipe tunggal.

Polimeri

Polimeri merupakan bentuk interaksi gen yang bersifat kumulatif (saling menambah). Gen yang menumbuhkan suatu karakter polimeri biasanya lebih dari dua, sehingga disebut karakter gen ganda. Polimeri pertama kali dikemukakan oleh H Nilson Ehle pada tahun 1813 di Swedia dalam percobaannya dengan menyilangkan tanaman *Triticum vulgare* berbiji merah homozigot dengan *Triticum vulgare* berbiji putih homozigot, menghasilkan keturunan F_1 dengan biji berwarna merah muda. Persilangan sesama F_1 menghasilkan keturunan F_2 yang terdiri atas *Triticum vulgare* berwarna merah beraneka ragam dan putih dalam perbandingan 15:1.

Untuk memahami peristiwa tersebut Nielson Ehle melakukan percobaan persilangan pada jenis gandum, yaitu gandum bersekam merah dengan gandum bersekam putih. Misalnya genotipe gandum berwarna merah adalah $M_1M_1M_2M_2$, sedangkan genotipe gandum berwarna putih adalah $m_1m_1m_2m_2$.

Persilangan dari kedua jenis sekam gandum tersebut:

P : gandum berbiji merah x gandum berbiji gelap putih

$M_1M_1M_2M_2 \quad m_1m_1m_2m_2$

Gamet : $M_1M_2 \quad m_1m_2$

F_1 : $M_1m_1M_2m_2$ (100% gandum berbiji merah sedang)

$F_1 \times F_1$: gandum berbiji merah x gandum

berbiji sedang merah sedang

$M_1m_1M_2m_2$ $M_1m_1M_2m_2$

Gamet : $M_1M_2, M_1m_2,$ $M_1M_2, M_1m_2,$
 m_1M_2, m_1m_2 m_1M_2, m_1m_2

F₂ :

	M_1M_2	M_1m_2	m_1M_2	m_1m_2
M_1	M_1M_1	M_1M_1	M_1m_1	M_1m_1
M_2	M_2M_2	M_2m_2	M_2M_2	M_2m_2
	Merah	Merah	Merah	Merah
M_1	M_1M_1	M_1M_1	M_1m_1	M_1m_1
m_2	M_2m_2	m_2m_2	M_2m_2	m_2m_2
	Merah	Merah	Merah	Merah
m_1	M_1m_1	M_1m_1	m_1m_1	m_1m_1
M_2	M_2M_2	M_2m_2	M_2M_2	M_2m_2
	Merah	Merah	Merah	Merah
m_1	M_1m_1	M_1m_1	m_1m_1	m_1m_1
m_2	M_2m_2	m_2m_2	M_2m_2	m_2m_2
	Merah	Merah	Merah	Putih

Rasio fenotipe adalah:

M_1M_2 : 9 (merah)
 $M_1m_2m_2$: 3 (merah)
 $m_1m_1M_2$: 3 (merah)
 $m_1m_1m_2m_2$: 1 (putih)

Jadi rasio fenotipe gandum berbiji merah : putih = 15 : 1.

Kriptomeri

Correns (1912) adalah seorang ahli yang menyelidiki peristiwa kriptomeri. Kriptomeri adalah peristiwa suatu faktor dominan lain yang bukan alelnya. Faktor dominan ini seolah-olah tersembunyi (kriptos), misalnya pada bunga *Linaria maroccana*.

A: ada pigmen antosianin

a: tidak ada pigmen antosianin

B air sel bersifat basa

b: air sel tidak bersifat basa

Jika kedua gen dominan A dan B hadir dalam suatu individu, warna bunga ungu. Jika gen dominan A saja tanpa gen dominan B, warna bunga merah. Jika gen dominan B hadir tanpa gen dominan A dan jika kedua gen dominan A dan B tidak hadir, warna bunga putih. Contoh

bunga merah ($AAbb$) disilangkan dengan bunga putih ($aaBB$), maka hasil F₁ adalah bunga ungu ($AaBb$) ungu.

P : bunga merah x bunga putih
 $AAbb$ $aaBB$

F₁ : bunga merah $AaBb$

F₁xF₁ : bunga merah x bunga merah
 $AaBb$ $AaBb$

F₂ :

	AB	Ab	aB	ab
AB	$AABB$	$AABb$	$AaBB$	$AaBb$
	Ungu	Ungu	Ungu	Ungu
Ab	$AABb$	$AAbb$	$AaBb$	$Aabb$
	Ungu	Merah	Ungu	Merah
aB	$AaBB$	$AaBb$	$AaBB$	$aaBb$
	Ungu	Ungu	Putih	Putih
ab	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$
	Ungu	Merah	Putih	Putih

Rasio genotipe F₂ adalah:

$A_B_$: 9 (ungu)
 A_bb : 3 (merah)
 $aaB_$: 3 (putih)
 $aabb$: 1 (putih)

Rasio fenotipe F₂ warna bunga ungu : merah : putih = 9 : 3 : 4

Epistasis

Hukum Mendel dapat terlihat tidak berfungsi ketika satu gen menutupi atau mempengaruhi fenotipe gen lainnya. Fenomena ini disebut epistasis. Hal ini mengacu pada interaksi antara gen yang berbeda, bukan antara alel dari gen yang sama. Gen yang mempengaruhi ekspresi gen lain disebut **gen pengubah**.

Kadang-kadang, ketika dua gen mengendalikan satu sifat tunggal, empat kelas genotipe Mendel menghasilkan kurang dari empat fenotipe yang dapat diamati karena satu gen menutupi efek fenotipik gen lain. Interaksi gen di mana alel pada satu gen menyembunyikan efek alel pada gen lain dikenal sebagai epistasis, alel yang menutupi adalah epistatik

terhadap gen yang sedang disembunyikan (gen hipostatik).

Pada epistasis, gen yang terhalangi diekspresikan secara normal, tetapi produk dari gen pengubah menonaktifkannya, menghilangkan struktur yang diperlukan untuk berkontribusi pada fenotipe, atau menangkal efeknya. Contoh yang jelas dari epistasis adalah gen tidak berbulu pada anjing. Gen yang mewarnai bulu anjing tidak berpengaruh jika tidak ada bulu. Interaksi epistasis yang terlihat pada banyak spesies adalah albinisme (albino), dimana satu gen menghalangi kerja gen lainnya yang produknya memberi warna pada bulu.

Pada **epistasis**, fenotipe dihasilkan oleh satu gen (**gen epistatik**) menutupi fenotipe yang dihasilkan oleh gen kedua (**gen hipostatik**). Dominansi, sebaliknya melibatkan interaksi di antara alel-alel yang berbeda pada gen tunggal. Epistasis dan dominan dapat menunjukkan efek analog, tetapi efek ini berlanjut dari penyebab yang berbeda.

Sebagai contoh, gen resesif apterous (tidak bersayap) pada lalat buah yaitu bersifat epistasis terhadap gen manapun yang mengendalikan karakter sayap. Dengan kata lain, ketika alel resesif tidak bersayap adalah homozigot, akan menutupi adanya gen sayap yang keriting, oleh karena tanpa sayap, adalah tidak mungkin jika sayap harus keriting atau lurus.

Juga penting untuk menyadari bahwa dua gen yang mempengaruhi fenotipe yang sama tidak selalu menunjukkan epistasis. Sebagai contoh, pada bahasan sebelumnya pada pengendalian genetik terhadap jenis jengger ayam tidak melibatkan epistasis. Tidak ada kombinasi alel pada satu lokus yang menutupi genotipe pada yang lainnya, rasio 9:3:3:1 bukan merupakan tanda dari epistasis. Tanda yang jelas untuk epistasis adalah menghasilkan modifikasi rasio 9:3:3:1 dimana hanya tiga fenotipe yang diamati.

Akhirnya, adalah mungkin bahwa alel epistasis bisa menjadi dominan atau resesif, dan fenotipe mutan yang bersifat hipostasis juga mungkin dapat bersifat dominan atau resesif. Pada keadaan ini, kita dapat mengamati beberapa modifikasi rasio Mendelian yang berbeda.

Epistasis - hipostasis adalah peristiwa dimana adanya gen dominan lain yang bukan alelnya menutupi gen dominan lainnya. Faktor pembawa sifat yang menutupi disebut epistasis, sedangkan sifat yang tertutup disebut hipostasis. H Nilson dan Ehle (1873-1949) menyelidiki peristiwa tersebut pada persilangan jenis gandum berkulit biji hitam dengan gandum berkulit biji kuning yang keduanya bergalur murni. Peristiwa epistasis dan hipostasis di atas dapat digambarkan seperti contoh di bawah ini:

P : biji hitam x biji kuning
 $HHkk \quad hhKK$
 Gamet : $Hk \quad hK$
 F₁ : $HhKk$ (biji hitam), artinya H epistasis terhadap K atau k
 F₁ x F₁ : biji hitam x biji hitam
 $HhKk \quad HhKk$
 Gamet : $HK, Hk, hK, hk \quad HK, Hk, hK, hk$
 F₂ :

	HK	Hk	hK	hk
HK	HHKK Hitam	HHKk Hitam	HhKK Hitam	HhKk Hitam
Hk	HHKk Hitam	HHkk Hitam	HhKk Hitam	Hhkk Hitam
hK	HhKK Hitam	HhKk Hitam	hhKK Kuning	hhKk Kuning
hk	HhKk Hitam	Hhkk Hitam	hhKk Kuning	hhkk Putih

Jadi dalam persilangan ini didapatkan keturunan dengan perbandingan fenotipe biji hitam: biji kuning: biji putih = 12 : 3 : 1. Maka terlihat bahwa genotipe yang mengandung H selalu berwarna hitam, sedangkan genotipe yang mengandung K tanpa disertai H selalu

berwarna kuning jadi dapat disimpulkan bahwa:

H epistasis terhadap *K*

K hipostasis terhadap *H*

Contoh epistasis yang lebih kompleks adalah golongan darah dengan fenotipe **Bombay**. Ini merupakan hasil dari interaksi antara gen *H* dan gen *I* yang terdapat pada golongan darah ABO. Gen *H* mengendalikan penempatan molekul dimana antigen A dan B melekat pada permukaan sel darah merah. Pada orang dengan genotipe *hh*, molekul ini tidak dibuat, sehingga antigen A dan B tidak memiliki cara untuk melekat pada permukaan sel darah merah. Antigen A dan B lepas, dan orang tersebut melakukan tes darah sebagai golongan darah O, meskipun ada genotipe ABO yang mungkin.

Epistasis dapat menjelaskan mengapa saudara kandung yang mewarisi kelainan yang sama dapat menderita dengan derajat yang berbeda. Satu kajian menguji saudara kandung yang sama-sama mewarisi atrofi otot tulang belakang 1 (spinal muscular atrophy 1), yang berfungsi tidak dapat memberi sinyal pada otot. Otot-otot melemah dan mengalami atrofi, biasanya terbukti berakibat fatal pada anak usia dini. Mutasi yang mengkodekan protein abnormal yang memperpendek akson, merupakan pemanjangan pada sel-sel saraf yang mengirim pesan. Beberapa saudara kandung yang mewarisi mutasi SMA tidak pernah mengalami gejala. Mereka dapat memikirkan gen lain, *plastin 3*, yang meningkatkan produksi protein skeletal aktin yang memperpanjang akson. Karena anak-anak ini mewarisi kemampuan untuk membuat akson yang ekstra panjang, efek pemendekan akson SMA tidak berbahaya.

Epistasis Resesif

Ada tiga contoh epistasis resesif, di mana homozigositas untuk alel resesif dari satu gen menyembunyikan efek dari gen kedua. Dengan

kata lain, ketika seseorang homozigot untuk alel resesif epistatik dari gen pertama, fenotipe tidak tergantung pada alel yang ada pada gen kedua (hipostatik). Contoh terakhir adalah menggambarkan sebuah fenomena di mana epistasis resesif bersifat timbal balik antara dua gen yang menentukan sifat tersebut.

Fenotipe golongan darah O Bombay. Pemahaman tentang epistasis resesif memungkinkan untuk menyelesaikan teka-teki yang menarik dalam genetika manusia. Dalam kasus yang jarang terjadi, dua orang tua yang tampaknya memiliki golongan darah O, dan dengan demikian akan diprediksi memiliki genotipe *ii*, dan akan menghasilkan anak yang memiliki golongan darah A (genotipe $I^A i$) atau golongan darah B (genotipe $I^B i$). Fenomena ini terjadi karena sifat yang sangat langka, disebut fenotipe O Bombay setelah penemuannya di Bombay, India, yang sifatnya menyerupai golongan darah O. Fenotipe O Bombay sebenarnya muncul dari homozigositas untuk alel resesif mutan (*hh*) dari gen kedua yang menutupi efeknya dari setiap alel ABO yang mungkin ada.

Pewarisannya dapat dijelaskan sesuai dengan cara kerjanya di tingkat molekuler. Pada konstruksi molekul permukaan sel darah merah yang menentukan golongan darah, individu tipe A membuat enzim yang menambahkan polisakarida A ke polimer gula yang dikenal sebagai zat H, individu tipe B membuat perubahan dari enzim yang menambahkan polisakarida B ke dalam gula polimer H, dan individu tipe O tidak membuat enzim A-tambah atau B-menambahkan dan dengan demikian memiliki zat H yang terpapar dalam membran sel darahnya. Setiap orang dengan fenotipe A, B, atau O membawa setidaknya satu alel H jenis normal yang dominan untuk gen kedua dan dengan demikian menghasilkan beberapa zat H. Sebaliknya, individu dengan fenotipe O Bombay yang langka, akan memiliki genotipe

hh untuk gen kedua, namun tidak membentuk zat H sama sekali. Jadi, jika seseorang membuat enzim yang akan menambah A atau B pada basa polisakarida ini maka sebagai hasilnya, tidak akan ditambahkan. Individu dengan fenotipe O Bombay tampaknya memiliki golongan darah tipe O. Oleh karena itu, homozigositas untuk alel *h* resesif dari gen zat H akan menutupi efek gen ABO dan membuat genotipe hh yang epistatik untuk kombinasi I^A , I^B , dan alel (kecuali untuk *i*).

Seseorang yang memiliki genotipe I^A , I^B , atau keduanya, I^A dan I^B tetapi juga merupakan homozigot hh untuk gen zat H mungkin tampak memiliki golongan darah tipe O, dan dapat meneruskan alel I^A atau I^B di dalam sperma atau telur. Misalnya, penerima yang menerima keturunan, alel I^A untuk gen ABO dan alel *h* resesif untuk gen zat H dari ayah ditambah alel *i* dan alel *HH* dominan dari ibu akan memiliki golongan darah A (genotipe $I^A i Hh$), meskipun tidak satu pun dari orang tuanya yang memiliki fenotipe golongan darah A atau AB.

Contoh yang lain terjadinya persilangan epistasis resesif adalah pada persilangan induk murni tikus berbulu hitam dengan tikus albino (induk murni putih karena tidak memiliki pigmen) hanya menghasilkan keturunan agouti (jenis tikus berbulu abu-abu gelap). Kemudian F₁ tikus agouti disilangkan satu sama lain, terbentuk generasi F₂ dengan keturunan warna bulu agouti, hitam dan albino dengan rasio fenotipe 9:3:4.

P : bulu hitam x albino
 $aaCC$ $AaCc$

F₁ : $AaCc$ agouti (bulu hitam dengan warna kuning)

F₁ x F₁ : agouti x agouti
 $AaCc$ $AaCc$

F₂ :

	<i>AC</i>	<i>Ac</i>	<i>aC</i>	<i>ac</i>
<i>AC</i>	$AACC$ Agouti	$AACc$ Agouti	$AaCC$ Agouti	$AaCc$ Agouti
<i>Ac</i>	$AACc$ Agouti	$Aacc$ Albino	$AaCc$ Agouti	$Aacc$ Albino
<i>aC</i>	$AaCC$ Agouti	$AaCc$ Agouti	$aaCC$ Hitam	$aaCc$ Hitam
<i>ac</i>	$AaCc$ Agouti	$Aacc$ Albino	$aaCc$ Hitam	$aacc$ Albino

Rasio fenotipe F₂ agouti : hitam : albino = 9/16 : 3/16 : 4/16 atau 9:3:4.

Warna bulu tikus dapat menjadi hitam, albino, atau agouti. Fenotipe albino dihasilkan dari tidak adanya pigmen bulu, sementara itu fenotipe agouti mengacu pada adanya dua pigmen yang berbeda yang menjadi pola bulu pada tikus. Persilangan tikus murni berbulu hitam dengan tikus albino menghasilkan tikus agouti. Persilangan dihibrid tikus yang keduanya agouti menghasilkan rasio 9:3:4 yaitu agouti : hitam : albino mengacu pada epistasis resesif.

Kita mungkin mengenali sekarang bahwa rasio F₂ 9:3:4 adalah varian dari rasio 9:3:3:1. Kelompok 9/16 fenotipe agouti mengandung alel dominan untuk kedua gen ($A_C_$), kelompok 3/16 fenotipe hitam adalah dominan untuk satu gen dan homozigot resesif untuk yang lainnya ($aaC_$), dan kelompok 4/14 fenotipe albino disusun dari kelompok yang lainnya 3/16 (A_cc) dan 1/16 ($aacc$).

Berdasarkan pada asumsi ini, genotipe manapun yang termasuk *cc* akan menjadi albino dan akan menutupi fenotipe yang berhubungan dengan gen *A* (agouti atau hitam). Selama setidaknya ada satu alel dominan *C* ada, gen *A* dapat mengekspresikan dirinya sendiri, dengan agouti (*A*) menjadi dominan terhadap hitam (*a*). Alel *c* homozigot resesif menghasilkan fenotipe albino, berdasarkan alel-alel yang ada pada gen *A*. Jadi alel *c* adalah epistatis terhadap gen *A* (gen *A* hipostasis terhadap alel *c*). Kejadian yang

tertentu ini disebut **epistasis resesif** oleh karena fenotipe resesif pada gen C (albino) menutupi fenotipe pada gen A.

Contoh lain adalah dengan menyilangkan bunga kacang putih manis. Pada dekade pertama abad kedua puluh, William Bateson melakukan persilangan antara dua induk kacang hijau putih yang merupakan persilangan murni. Tanpa diduga, semua keturunan F₁ berwarna ungu. Penyerbukan sendiri dari hibrida penemuan ini menghasilkan rasio 9 ungu: 7 putih pada generasi F₂. Bagaimana hal ini dapat terjadi? Jawabannya berdasarkan hasil persilangan bahwa dua gen bekerja bersama-sama untuk menghasilkan bunga kacang manis ungu, dan alel dominan dari masing-masing gen harus ada untuk menghasilkan warna itu.

Hipotesis biokimia yang sederhana digunakan untuk menjelaskan hasil persilangan di atas. Karena dibutuhkan dua enzim yang mengkatalisasi reaksi biokimiawi berurutan untuk mengubah prekursor tidak berwarna menjadi pigmen ungu, hanya kelas genotipe *A_B_*, yang menghasilkan bentuk aktif dari kedua enzim yang dibutuhkan, yang dapat menghasilkan bunga berwarna. Tiga kelompok genotipe lainnya (*bb*, *aa*, dan *aabb*) dikelompokkan bersama sehubungan dengan fenotipe karena tidak menentukan bentuk fungsional dari satu atau enzim lain yang diperlukan dan dengan demikian tidak menimbulkan warna, yang sama yaitu putih. Sangat mudah untuk melihat bagaimana 7 bagian dari rasio 9:7 mencakup 3:3:1 dari rasio F₂ 9:3:3:1.

Persilangan dihibrid memperlihatkan persilangan resiprok epistasis resesif

P : *AAbb* × *aaBB*
 Gamet : *A, b* *a, B*
 F₁ × F₁ : *AaBb* × *AaBb*
 F₂ :

	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
<i>AB</i>	<i>AABB</i> Ungu	<i>AABb</i> Ungu	<i>AaBB</i> Ungu	<i>AaBb</i> Ungu
<i>Ab</i>	<i>AABb</i> Ungu	<i>AAbb</i> Putih	<i>AaBb</i> Ungu	<i>Aabb</i> Putih
<i>aB</i>	<i>AaBB</i> Ungu	<i>AaBb</i> Ungu	<i>aaBB</i> Putih	<i>aaBb</i> Putih
<i>ab</i>	<i>AaBb</i> Ungu	<i>Aabb</i> Putih	<i>aaBb</i> Putih	<i>aabb</i> Putih

Rasio 9: 7 adalah tanda fenotipik dari jenis epistasis resesif persilangan resiprok di mana alel dominan dari dua gen yang bekerja bersama (*A_B_*) menghasilkan warna atau sifat lain, sedangkan tiga kelompok genotipe lainnya yaitu *Ab*, *aa B_*, dan *aabb* tidak. Mengingat bahwa fenotipe yang terkait dengan alel *A* atau alel *B* berwarna ungu, maka dapat dikatakan bahwa *aa* bersifat epistatik untuk *B*, dan *bb* bersifat epistatik untuk *A*. Jika kacang polong manis *aa* atau *bb*, bunganya akan menjadi putih terlepas dari yang memiliki alel dominan gen lain.

Epistasis Dominan

Epistasis juga bisa disebabkan oleh adanya alel dominan. Tergantung pada detail jalur biokimia yang terlibat maka epistasis dominan dapat menghasilkan salah satu dari dua rasio fenotipik yang berbeda. Contoh dari epistasis dominan diperlihatkan oleh warna labu, buah yang dapat berwarna putih, kuning, atau hijau. Pada persilangan antara induk murni labu putih dan labu hijau, keturunan F₁ semuanya menghasilkan labu putih.

P : warna labu putih × warna labu hijau
 AABB *aabb*
 F₁ : labu putih *AaBb*
 F₁ × F₁ : labu putih × labu putih
 AaBb *AaBb*
 F₂ :

	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
<i>AB</i>	<i>AABB</i> Putih	<i>AABb</i> Putih	<i>AaBB</i> Putih	<i>AaBb</i> Putih
<i>Ab</i>	<i>AABb</i> Putih	<i>AAbb</i> Putih	<i>AaBb</i> Putih	<i>Aabb</i> Putih
<i>aB</i>	<i>AaBB</i> Putih	<i>AaBb</i> Putih	<i>aaBB</i> Kuning	<i>aaBb</i> Kuning
<i>ab</i>	<i>AaBb</i> Putih	<i>Aabb</i> Putih	<i>aaBb</i> Kuning	<i>aabb</i> Hijau

Di labu musim panas, dua gen memengaruhi warna buah. Dengan satu gen, alel dominan (*A*_—) menentukan warna labu kuning, sedangkan homozigot untuk alel resesif (*aa*) menentukan labu berwarna hijau. Alel dominan gen kedua (*B*_—) menghasilkan putih, sedangkan buah *bb* dapat berwarna kuning atau hijau, tergantung pada genotipe gen pertama. Dalam interaksi antara kedua gen ini, keberadaan *B* menyembunyikan efek dari *A*_— atau *aa*, menghasilkan buah putih, dan *B*_— karenanya bersifat epistatik terhadap genotipe gen *A*. Alel *b* resesif tidak berpengaruh pada warna buah yang ditentukan oleh gen *A*. Epistasis di mana alel dominan dari satu gen menyembunyikan efek gen lain disebut epistasis dominan.

Persilangan dihibrid dari labu putih menghasilkan rasio F₂ 12:3:1 buah labu putih : kuning : hijau melalui epistasis dominan.

Hal ini harusnya muncul bahwa rasionya mengalami modifikasi dari 9:3:3:1, dengan 12 kemungkinan genotipe *A*_—*B*_— dan *A*_—*bb*, 13 genotipe *aaB*_—, dan satu genotipe yang berhubungan *aabb*. Hasil ini adalah contoh **epistasis dominan**, dengan alel dominan *A* yang menutupi fenotipe yang akan dihasilkan dari gen *B*. Jadim tergantung pada apakah alel epistasis bersifat dominan atau resesif, akan diamati apakah rasio 9:3:4 atau 12:3:1.

Contoh sebelumnya dari kerja gen komplementer (warna biji jagung putih dan ungu) adalah kasus epistasis khusus, dimana ketidakhadiran alel dominan *A* menjaga ekspresi fenotipe gen *B*. Ini akan terjadi jika epistasis fenotipe *aa* dan fenotipe resesif *bb*

adalah sama, menghasilkan pigmentasi putih. Jadi, hanya waktu yang akan membuktikan pigmentasi ungu ketika kedua alel dominan *A* dan dominan *B* ada (*A*_—*B*_—). Terlihat hanya dua fenotipe, dibandingkan tiga fenotipe yang akan muncul di epistasis.

Alel *A* mengkode enzim *A*, sedangkan alel *a* tidak menentukan enzim. Oleh karena itu, pigmen kuning hadir dalam labu *A*_— dan pigmen hijau *aa* dalam labu. Endapan pigmen tergantung pada protein *b* yang dikodekan oleh alel *b*, alel normal (tipe liar) dari gen kedua. Namun, alel *B* dominan mutan mengkode versi *B* yang tidak normal dari protein ini yang mencegah pengendapan pigmen, bahkan ketika protein normal *b* ada. Oleh karena itu, agar labu dapat memiliki warna maka labu harus memiliki protein *b* dan bukan protein *B* (genotipe *bb*).

Gen labu *A* dan *B* belum diidentifikasi pada tingkat molekuler, dan jalur biokimia di mana mereka berinteraksi tidak diketahui. Namun, berdasarkan pengetahuan tentang fenomena serupa pada tanaman lain, kemungkinan jalur biokimia yang mendasari rasio fenotipik adalah 12: 3: 1.

Mekanisme Epistasis

Pada contoh sebelumnya dari epistasis pada warna bulu tikus, para peneliti telah menentukan mekanisme fisiologisnya. Pigmen melanin ada pada kedua fenotipe hitam dan agouti. Fenotipe agouti menampilkan modifikasi bulu hitam dengan garis-garis kuning (dari pigmen yang berhubungan, paeomelanin) telah ditambahkan ke fenotipe hitam. Jadi, ketika melanin ada, agouti dominan terhadap hitam. Tanpa melanin, tikus gagal menghasilkan pigmen apapun, dan kita mengamati fenotipe albino, berdasarkan pengaruhnya dari gen agouti oleh karena agouti dan hitam membutuhkan melanin. Albino adalah hasil satu dari beberapa catat dalam jalur enzimatik untuk sintesis melanin.

Dengan mengetahui bahwa modifikasi epistasis rasio 9:3:3:1 terjadi melalui interaksi gen pada tingkat biokimia, dapat melihat untuk menjelaskan biokimia untuk rasio 9:3:4. Menggunakan warna bulu tikus sebagai contohnya, fungsi gen epistasis di awal jalur biokimia, yang mana menyatakan bahwa alel resesif *c* menghasilkan fenotipe albino dengan memblokir jalur biokimia. Pada kasus ini, jalur pigmentasi tidak dapat berlanjut di antara fenotipe albino.

Rasio 4/16 keturunan albino menyatakan bahwa *c* adalah mutasi epistasis resesif. Mutasi epistasis dominan akan ditampilkan oleh jumlah kedua kelompok genotipe yang memiliki alel dominan untuk satu gen yang menampilkan fenotipe yang sama ($p + 3 = 12$). Pada kasus kedua alel dominan *A* dan *C* jenis liar, jalur pigmentasi berfungsi dan menghasilkan fenotipe agouti. Jika alel *a* adalah homozigot resesif, maka produksi pigmen kuning terblokir dan fenotipe agouti tidak dapat dihasilkan. Namun, fenotipe hitam akan tetap dihasilkan jika alel dominan *C* ada.

Perhatikan lagi bahwa jalur biokimia dapat secara logis dihasilkan jika kita berasumsi bahwa gen epistasis berfungsi lebih awal dibandingkan dengan gen hipotasis pada jalur. Hal ini mewakili satu dari kekuatan analisis jenis ini, yang mana kemampuan untuk mengurutkan gen-gen, atau lebih baik, menghubungkan protein yang terkode di jalur biokimia. Hal ini menyebabkan analisis genetik untuk menutupi analisis biokimia.

Gen Komplementer

Pada jagung (*Zea mays*), beberapa bidang jenis yang berbeda menghasilkan biji putih. Pada persilangan tertentu, dua jenis biji putih akan dihasilkan pada generasi F_1 dengan semua biji ungu. Jika tanaman tumbuh dari biji ungu ini adalah persilangan sendiri, individu F_2 memiliki kedua warna biji ungu dan putih

dalam rasio 9:7. Bagaimana kita menjelaskan hal ini dapat terjadi?

Harus menerima dengan keturunan yang dihibrid, dengan setiap gen mengalami pemisahan menjadi dua alel, karena rasionya berjumlah 16 ($9 + 7$). Lebih lanjut, dapat melihat bahwa rasio F_2 9:7 adalah variasi dari rasio 9:3:3:1. Tiga kelompok genotipe yang lebih kecil menghasilkan fenotipe tunggal yang membentuk 7/16 dari keturunan F_2 . Dari persilangan ini di bawah ini, dapat melihat bahwa biji ungu hanya muncul ketika setidaknya satu alel dominan untuk kedua gen ada. Ketika satu atau kedua gen hanya memiliki alel resesif, biji akan menjadi putih.

P : biji putih x biji putih

AAbb aaBB

F_1 : biji ungu *AaBb*

$F_1 \times F_1$: biji ungu x biji ungu

AaBb AaBb

F_2 :

	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
<i>AB</i>	<i>AABB</i> Ungu	<i>AABb</i> Ungu	<i>AaBB</i> Ungu	<i>AaBb</i> Ungu
<i>Ab</i>	<i>AABb</i> Ungu	<i>AAbb</i> Putih	<i>AaBb</i> Ungu	<i>Aabb</i> Putih
<i>aB</i>	<i>AaBB</i> Ungu	<i>AaBb</i> Ungu	<i>aaBB</i> Putih	<i>aaBb</i> Putih
<i>ab</i>	<i>AaBb</i> Ungu	<i>Aabb</i> Putih	<i>aaBb</i> Putih	<i>aabb</i> Putih

Warna biji jagung menggambarkan konsep dari **kerja gen komplementer**: alel dominan untuk dua gen yang berbeda keduanya harus ada untuk menghasilkan fenotipe tertentu (ungu). Tanpa alel dominan pada kedua gen, fenotipe tunggal dihasilkan (putih).

Bagaimana dapat menjelaskan jenis interaksi genetik ini? Jawabannya membutuhkan pengetahuan bahwa sebagian besar gen mengkode protein atau enzim. Adalah menjadi kebiasaan (tetapi tidak selalu) protein yang menampilkan fungsi tertentu

dalam sel, dan tidak selalu mengacu pada fenotipe. Dapat memikirkan alel jenis liar sebagai pengkode protein normal atau enzim dan alel jenis liar sebagai pengkode bentuk enzim yang kurang memiliki fungsi yang penting.

Diasumsikan bahwa gen mengkode enzim yang mensintesis pigmen khusus yang menentukan warna biji jagung. Oleh karena analisis genetika menyarankan bahwa dua gen dibutuhkan untuk menghasilkan rasio fenotipe 9:7, diduga bahwa masing-masing mengkode enzim yang berbeda. Kemudian dapat menempatkan enzim-enzim ini pada jalur biokimia yang secara pasti menghasilkan warna ungu pada biji jenis liar.

Pada jalur ini, alel jenis liar *A* mengkode enzim yang merubah prekursor tidak berwarna (*colorless*) menjadi intermediet tidak berwarna, dan alel *B* jenis liar mengkode enzim yang merubah intermediet tidak berwarna menjadi pigmen ungu. Genotipe *A_B_* selanjutnya menghasilkan biji jagung ungu.

Sekarang terlihat tiga kelompok genotipe umum lainnya. Genotipe *A_bb* akan mampu merubah prekursor menjadi intermediet, tetapi tidak dapat merubah intermediet menjadi pigmen ungu karena tidak memiliki alel *B* jenis liar. Genotipe *A_bb* kemudian menghasilkan biji yang tidak berwarna atau warna biji putih. Sebaliknya, genotipe *aaB_* tidak dapat merubah prekursor menjadi intermediet tidak berwarna karena tidak memiliki alel *A* jenis liar. Oleh karena intermediet tidak dapat dibuat, pigmen ungu tidak dapat disintesis, dan fenotipe selalu putih. Genotipe *aabb* juga tidak dapat merubah prekursor menjadi intermediet, sehingga fenotipe adalah putih. Perhatikan bahwa tidak adanya alel *A* menjaga baik alel *B* atau alel *b* dari pengaruh pigmentasi. Kerja ini adalah kasus epistasis khusus.

Percabangan jalur alternatif juga memperlihatkan enzim dikode oleh gen *A* dan *B* masing-masing menghasilkan intermediet dari prekursor yang berbeda. Intermediet tidak

berwarna ini harus dikombinasi dalam reaksi biokimia yang lain, diatur oleh enzim yang dikode oleh gene ketiga, untuk menghasilkan pigmen ungu. Menjadi hal yang tidak mungkin untuk membedakan antara dua jalur ini berdasarkan informasi yang kita miliki. Jadi, kerja gen komplementer menyiratkan bahwa jalur biokimia kemungkinan berpengaruh, dan bahwa hasil dua gen keduanya dibutuhkan untuk menghasilkan fenotipe.

Gen komplementer adalah interaksi antara dua gen dominan, jika terdapat bersama-sama akan saling melengkapi sehingga muncul suatu fenotipe. Jika salah satu gennya tidak ada, maka pemunculan sifat terhalang.

11.3

Gen Letal

Alel yang berbahaya mengurangi kelangsungan hidup organisme tanpa selalu menyebabkan kematian. Sedangkan mutasi yang mematikan (letal) mempengaruhi rasio Mendel dengan cara diprediksi, mutasi yang berbahaya mengubah rasio adanya perbedaan derajat yang khusus untuk mutasi yang ada. Sebagai contoh mutasi tertentu tidak memiliki efek fenotipe pada *Drosophila* ketika lalat yang dibangkitkan pada 25°C (suhu standar). Namun meningkatkan suhu sampai 3°C dapat mempengaruhi mutasi seperti lalat dapat mengalami pengurangan metabolisme. Metabolisme yang lebih rendah ini dapat menyebabkan kematian acak dalam populasi. Karena tingkat kematian didasarkan pada genotipe dan lingkungan, frekuensi yang konsisten individu yang meninggal tidak ditemukan. Meskipun cukup mudah untuk menggunakan rasio fenotipe untuk mengidentifikasi dominan atau resesif yang mematikan, sangat sulit untuk menentukan bahwa mutasi yang berbahaya ada dalam populasi karena variabilitas ekspresi fenotipe.

Pada contoh di atas telah digambarkan bagaimana dominansi tidak lengkap dan kodominansi dapat menghasilkan frekuensi fenotipe dalam persilangan monohibrid yang menyimpang dari rasio yang diharapkan 3:1. Kelas lain dari mutasi dapat menghasilkan variasi rasio 3:1 atau 1:2:1 adalah alel yang mematikan (alel letal) yang menyebabkan kematian beberapa genotipe dan pergeseran frekuensi fenotipe. Alel letal dapat memperlihatkan hubungan dominan-resesif Mendel yang dijelaskan pada Bab sebelumnya, namun jika satu atau lebih kelas genotipe gagal untuk bertahan hidup rasio standar Mendel menjadi berubah karena kelas ini ada yang hilang. Konsep kunci pada contoh di atas adalah perkawinan acak. Jika terjadi perkawinan acak dan jika alel terjadi pada frekuensi rendah probabilitas atau kemungkinan satu karakter pembawa kawin dengan karakter pembawa yang lain adalah sekitar dua kali frekuensi kehilangan alel dalam populasi. Namun pada keadaan beberapa jenis perkawinan yang non-acak terutama perkawinan sekerabat, kemungkinan satu karakter pembawa mengambil alih karakter lain yang jauh lebih tinggi.

Keturunan individu yang membawa alel tertentu memiliki kemungkinan yang lebih tinggi membawa alel yang sama daripada populasi pada umumnya. Perkawinan antara kerabat dekat meningkatkan peluang kedua orang tua yang memiliki alel identik sehingga meningkatkan kemungkinan keturunan membawa alel resesif dalam kondisi homozigot dan pada gilirannya mengekspresikan sifat merusak. Efek berbahaya dari perkawinan sekerabat (*inbreeding*) dikenal dengan baik disebut **penekanan perkawinan sekerabat**. Pengaruh penekanan perkawinan sekerabat meningkat dengan adanya hubungan individu yang dikawinkan. Secara rata-rata perkawinan saudara sepenuhnya jauh lebih menghasilkan keturunan terkena dampak negatif dari perkawinan acak. Hal ini diyakini bahwa

manusia masing-masing membawa empat atau lima alel yang merugikan dalam kondisi heterozigot. Perkawinan sekerabat sangat meningkatkan kemungkinan bahwa salah satu dinyatakan dalam keturunannya. Pada masyarakat perkawinan kakak-adik dan ayah-anak terjadi tetapi dalam banyak masyarakat yang tabu inses telah diamati (efek berbahaya perkawinan sedarah). Gen letal atau gen kematian adalah gen yang dalam keadaan homozigot dapat menyebabkan kematian individu yang memilikinya. Ada gen letal yang bersifat dominan, ada pula yang bersifat resesif.

Gen Letal Dominan

Gen letal dominan adalah gen dominan yang bila homozigot menyebabkan kematian individu yang dikemukakan oleh **Cuenot** (1905). Sementara mutasi letal resesif ada dalam dua salinan untuk kematian, letal dominan hanya membutuhkan alel mutan tunggal. Ini mungkin menjadi tidak jelas bagaimana mutasi letal dominan dapat ada. Sejak adanya salah satu atau dua salinan alel mengakibatkan kematian organisme dan ketidakmampuan untuk menyampaikannya kepada keturunan.

Dua mekanisme dapat mengizinkan pewarisan mutasi letal dominan. Salah satu kemungkinan adalah tingkat kematian tidak dapat dinyatakan sampai setelah individu mencapai kematangan seksual. Salah satunya adalah mekanisme penyakit Huntington yang diwariskan pada manusia. Fenotipe neurologis yang terjadi sebelum kematian biasanya tidak diungkapkan sampai setelah usia 40 yang sering terjadi setelah anak-anak dilahirkan. Karena penyakit Huntington adalah penyakit yang cukup langka, individu yang mengembangkan hal itu sering bersifat heterozigot. Jadi seseorang yang orangtuanya meninggal akibat penyakit Huntington memiliki kesempatan 50% memiliki pewarisan alel mutan dominan. Kematian penyakit ini pada akhirnya menghasilkan pembatasan penyebab lain.

Mekanisme lain yang memungkinkan mutasi letal dominan untuk diwariskan adalah penetrasi tidak lengkap fenotipe letal. Deskripsi penetrasi yang tidak lengkap merupakan kegagalan untuk mengekspresikan fenotipe yang terkait dengan suatu genotipe tertentu. Beberapa kelainan gen letal dominan antara lain epiloia (tuberous sklerosis), retinoblastoma, *Huntington's chorea*, *Brakhidaktili* dan *multiple telangiectasia*.

Epiloia (Tuberous Sklerosis)

Epiloia atau tuberous sklerosis adalah kelainan genetik multisistem dengan ekspresi fenotipik bervariasi, memiliki karakteristik adanya pembentukan tumor jinak non invasive yang sangat jarang berkembang menjadi lesi metastatik. Hasil dari mutasi pada gen *TSC1* di wilayah kromosom 9q34 atau gen *TSC2* di bagian kromosom 16p13, diwariskan pada pola autosom dominan, meskipun sampai dua pertiga kasus merupakan hasil dari mutasi genetik spontan. Karena terangkai pada gen letal dominan, maka penderita epiloia memiliki genotype *EE* dan *Ee* sedangkan orang normal memiliki genotipe *ee*.

Beberapa contoh bentuk persilangan epiloia pada manusia:

- Laki-laki normal *ee* menikah dengan perempuan epiloia *Ee*, menghasilkan anak dengan rasio 50% epiloia *Ee* dan 50% normal *ee* (rasionya 1:1).
- Laki-laki epiloia *Ee* menikah dengan perempuan yang juga epiloia *Ee*, menghasilkan anak dengan rasio 25% epiloia *EE* (letal), 50% epiloia *Ee* dan 25% normal *ee* (seperti pada persilangan dengan menggunakan kotak Punnet dibawah ini) (rasionya 1:2:1).

P : Laki epiloia x perempuan epiloia

Ee *Ee*

F₁ :

	<i>E</i>	<i>e</i>
<i>E</i>	<i>EE</i> Epiloia (letal)	<i>Ee</i> Epiloia
<i>e</i>	<i>Ee</i> Epiloia	<i>ee</i> Normal

Retinoblastoma

Retinoblastoma adalah kanker pada retina (daerah mata bagian belakang yang peka terhadap cahaya). Retinoblastoma meliputi sekitar 3% kanker pada anak-anak dan hampir selalu terjadi sebelum usia 4 tahun. Pada sekitar 25% anak, retinoblastoma terjadi di kedua mata pada waktu yang bersamaan. Kanker ini terjadi akibat adanya mutasi pada gen tertentu yang mengatur perkembangan mata. Terkadang mutasi genetik diturunkan dari orangtua atau terjadi pada tahap awal perkembangan janin. Anak yang terkena dapat menurunkan mutasi genetik pada keturunannya di kemudian hari yang akhirnya juga dapat mengalami retinoblastoma. Pada kasus yang lain mutasi genetik terjadi pada tahap lanjut perkembangan janin dan hanya mengenai sel mata janin. Mutasi ini tidak bersifat diturunkan. Retinoblastoma bersifat diturunkan (herediter) pada semua anak dengan kanker pada kedua matanya dan 15-20% pada anak dengan kanker pada satu mata. Retinoblastoma biasanya tidak menyebar keluar mata tetapi adakalanya dapat menyebar ke otak di sepanjang saraf optikus. Retinoblastoma juga dapat menyebar ke organ lain seperti sumsum tulang. Gejalanya berupa pupil berwarna putih, mata juling (*strabismus*), mata merah dan nyeri, gangguan penglihatan, iris pada kedua mata memiliki warna yang berlainan serta bisa terjadi kebutaan. Karena terangkai pada gen letal dominan, maka penderita retinoblastoma memiliki genotype *RR* dan *Rr* sedangkan orang normal memiliki genotipe *rr*.

Beberapa contoh bentuk persilangan retinoblastoma pada manusia:

- Laki-laki normal *rr* menikah dengan perempuan retinoblastoma *Rr*, menghasilkan anak dengan rasio 50% retinoblastoma *Rr* dan 50% normal *rr* (rasionya 1:1).
- Laki-laki retinoblastoma *Rr* menikah dengan perempuan yang juga retinoblastoma *Rr*, menghasilkan anak dengan rasio 25% retinoblastoma *RR* (letal), 50% retinoblastoma *Rr* dan 25% normal *rr* (seperti pada persilangan dengan menggunakan kotak Punnet dibawah ini) (rasionya 1:2:1).

P: Laki retinoblastoma x perempuan
retinoblastoma

<i>Rr</i>	<i>Rr</i>
-----------	-----------

F₁ :

	<i>R</i>	<i>R</i>
<i>R</i>	<i>RR</i> Retinoblastoma (letal)	<i>Rr</i> Retinoblastoma
<i>r</i>	<i>Rr</i> Retinoblastoma	<i>rr</i> Normal

Brachidaktili

Pada manusia brachidaktili adalah kelainan pada orang berjari pendek disebabkan karena tulang jari pendek dan tumbuh menjadi satu. Cacat ini disebabkan oleh gen dominan *B* dan merupakan cacat keturunan. Penderita brachidaktili homozigot dominan *BB* bersifat letal dominan, sedangkan brachidaktili heterozigot *Bb* dapat bertahan hidup, sedang berjari normal adalah homozigot resesif *bb*. Beberapa contoh bentuk persilangan brachidaktili pada manusia:

- Laki-laki normal *bb* menikah dengan perempuan brachidaktili *Bb*, menghasilkan anak dengan rasio 50% brachidaktili *Bb* dan 50% normal *bb* (rasionya 1:1).
- Laki-laki brachidaktili *Bb* menikah dengan perempuan yang juga brachidaktili *Bb*, menghasilkan anak dengan rasio 25%

brachidaktili *BB* (letal), 50% brachidaktili *Bb* dan 25% normal *bb* (seperti pada persilangan dengan menggunakan kotak Punnet dibawah ini) (rasionya 1:2:1).

P : Laki brachi x perempuan
brachidaktili

<i>Bb</i>	<i>Bb</i>
-----------	-----------

F₁ :

	<i>B</i>	<i>b</i>
<i>B</i>	<i>BB</i> Brachidaktili (letal)	<i>Bb</i> Brachidaktili
<i>b</i>	<i>Bb</i> Brachidaktili	<i>bb</i> Normal

Huntington Disease (Huntington Chorea)

Penyakit Huntington disease atau Huntington chorea pertama kali dikemukakan oleh Waters (1848), Lyon (1863) dan George Huntington (1872). Ciri gerakan tubuh memutar, merangkak, kejang, membuang barang yang dipegang tanda disadari. Sistem saraf pusat memburuk menyebabkan kerusakan sel-sel otak rusak yang selanjutnya memicu rasa depresi dan berujung pada keinginan untuk bunuh diri. Penderita Huntington disease homozigot dominan *HH* bersifat letal dominan, sedangkan Huntington disease heterozigot *Hh* dapat bertahan hidup, sedang berjari normal adalah homozigot resesif *hh*.

Beberapa contoh bentuk persilangan Huntington disease pada manusia:

- Laki-laki normal *hh* menikah dengan perempuan Huntington *Hh*, menghasilkan anak dengan rasio 50% Huntington *Hh* dan 50% normal *hh* (rasionya 1:1).
- Laki-laki Huntington *Hh* menikah dengan perempuan yang juga Huntington *Hh*, menghasilkan anak dengan rasio 25% Huntington *HH* (letal), 50% Huntington *Hh* dan 25% normal *hh* (seperti pada persilangan dengan menggunakan kotak Punnet dibawah ini) (rasionya 1:2:1).

P : Laki Huntington x perempuan

Huntington

Hh

Hh

F₁ :

	<i>H</i>	<i>h</i>
<i>H</i>	<i>HH</i> Huntington (letal)	<i>Hh</i> Huntington
<i>h</i>	<i>Hh</i> Huntington	<i>hh</i> Normal

menggunakan kotak Punnet dibawah ini)
(rasionya 1:2:1).

P : Laki Multiple x perempuan

Multiple

Mm *Mm*

F₁ :

	<i>M</i>	<i>m</i>
<i>M</i>	<i>MM</i> Multiple (letal)	<i>Mm</i> Multiple
<i>m</i>	<i>Mm</i> Multiple	<i>mm</i> Normal

Multiple Telangiectasia

Multiple telangiectasia adalah penyakit keturunan pada manusia yang ditandai oleh membesarnya pembuluh darah pada bagian muka, hidung, lidah, bibir sehingga penderita seringkali mengalami perdarahan hidung. Penderita yang bertahan hidup sampai dewasa memiliki genotipe heterozigot *Mm*, karena penderita dengan genotipe homozigot dominan *MM* bersifat letal (mematikan). Genotipe *MM* berakibat letal pada manusia karena pembuluh darahnya mudah sekali putus. Individu demikian tak lama hidupnya. Suami istri masing-masing penderita penyakit ini memiliki seorang anak yang menderita penyakit itu pula. Tak lama lagi keduanya memiliki anak kedua. Genotipe yang tidak menderita *multiple telangiectasia* atau normal adalah homozigot resesif *mm*.

Beberapa contoh bentuk persilangan *multiple telangiectasia* pada manusia:

- Laki-laki normal *mm* menikah dengan perempuan *multiple telangiectasia Mm*, menghasilkan anak dengan rasio 50% *multiple telangiectasia Mm* dan 50% normal *mm* (rasionya 1:1).
- Laki-laki *multiple telangiectasia Mm* menikah dengan perempuan yang juga *multiple telangiectasia Mm*, menghasilkan anak dengan rasio 25% *multiple telangiectasia MM* (letal), 50% *multiple telangiectasia Mm* dan 25% normal *mm* (seperti pada persilangan dengan

Gen Letal Resesif

Gen resesif homozigot *rr* bersifat letal pada individu tetapi bukan letal lengkap sehingga dapat bertahan hidup. Gen dominan homozigot *RR* dan heterozigot *Rr* merupakan genotipe normal (tidak mewarisi penyakit). Beberapa kelainan gen letal resesif antara lain *ichthyosis congenita*, *tay sachs disease*, *cystic fibrosis* dan *sickle cell anemia*.

Ichthyosis Congenita

Pada manusia dikenal gen letal resesif yang bila homozigot resesif *ii* memperlihatkan pengaruhnya letal. *Ichthyosis congenita* adalah kelainan yang memperlihatkan kulit menjadi kering dan bertanduk. Selain terangkai pada gen letal resesif, penyakit *ichthyosis congenita* juga terangkai pada kromosom kelamin Y (gen Holandrik). Jadi penyakit *ichthyosis congenita* hanya dapat diderita atau diwariskan pada laki-laki. Beberapa contoh bentuk persilangan *ichthyosis congenita* pada manusia:

- Laki-laki *ichthyosis congenita ii* menikah dengan perempuan normal *Ii*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *Ii*.
- Laki-laki *ichthyosis congenita ii* menikah dengan perempuan normal *Ii*, menghasilkan anak dengan rasio 50% *ichthyosis congenita ii* dan 50% normal *Ii* (rasionya 1:1).

P : Laki-laki *ichthyosis* x perempuan

		normal
	<i>ii</i>	<i>Ii</i>
F ₁ :		
	<i>I</i>	<i>I</i>
	<i>i</i>	<i>Ii</i> Normal
	<i>i</i>	<i>Ii</i> Normal
	<i>i</i>	<i>ii</i> ichtyosis congenita
	<i>i</i>	<i>ii</i> ichtyosis congenita

- Laki-laki normal *II* menikah dengan perempuan normal *Ii*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *Ii*.
- Laki-laki normal *Ii* menikah dengan perempuan normal *Ii*, menghasilkan anak dengan rasio 75% normal *Ii* dan *Ii* serta 25% ichtyosis congenita *ii*.

P : Laki-laki normal x perempuan

		normal
	<i>Ii</i>	<i>Ii</i>
F ₁ :		
	<i>I</i>	<i>I</i>
	<i>I</i>	<i>Ii</i> Normal
	<i>i</i>	<i>Ii</i> Normal
	<i>i</i>	<i>ii</i> ichtyosis congenita
	<i>i</i>	<i>ii</i> ichtyosis congenita

Cystic Fibrosis

Penyakit ini diakibatkan oleh gen resesif yang memunculkan kelainan ketika dalam keadaan homozigot resesif. Penyakit ini menyebabkan penimbunan lendir pada jaringan sehingga menimbulkan gangguan penyerapan nutrisi, bronkhitis dan infeksi bakteri. Apabila tidak teratur mendapat perawatan medis, penderita cystic fibrosis meninggal sebelum berumur 5 tahun. Penderita cystic fibrosis memiliki genotipe *cc*, sedangkan yang normal memiliki genotipe *CC* dan *Cc*. Beberapa contoh bentuk persilangan cystic fibrosis pada manusia:

- Laki-laki cystic fibrosis *cc* menikah dengan perempuan normal *CC*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *Cc*.

- Laki-laki cystic fibrosis *cc* menikah dengan perempuan normal *Cc*, menghasilkan anak dengan rasio 50% cystic fibrosis *cc* dan 50% normal *Cc* (rasionya 1:1).

P : Laki-laki cystic x perempuan normal

		<i>cc</i>	<i>Cc</i>
F ₁ :			
		<i>C</i>	<i>c</i>
	<i>c</i>	<i>Cc</i> Normal	<i>cc</i> cystic fibrosis
	<i>c</i>	<i>Cc</i> Normal	<i>cc</i> cystic fibrosis

- Laki-laki normal *CC* menikah dengan perempuan normal *CC*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *CC*.
- Laki-laki normal *Cc* menikah dengan perempuan normal *Cc*, menghasilkan anak dengan rasio 75% normal *CC* dan *Cc* serta 25% cystic fibrosis *cc*.

P : Laki-laki normal x perempuan normal

		<i>Cc</i>	<i>Cc</i>
F ₁ :			
		<i>C</i>	<i>c</i>
	<i>C</i>	<i>CC</i> Normal	<i>Cc</i> Normal
	<i>c</i>	<i>Cc</i> Normal	<i>cc</i> cystic fibrosis

Sickle Cell Anemia

Korban sickle cell anemia (anemia sel sabit) memiliki bentuk abnormal protein hemoglobin. Hemoglobin terjadi pada sel darah merah yang menyebabkan warna pada sel darah merah dan berfungsi membawa oksigen ke seluruh jaringan tubuh. Hal ini terdiri dari 4 rantai asam amino dan 4 gugus heme bagian yang mengandung zat besi yang berfungsi untuk mengikat dan melepaskan oksigen ke jaringan. Setiap sel darah merah mengandung sekitar 280

juta hemoglobin dan setiap molekul mengandung 574 asam amino. Hemoglobin yang ditemukan pada penderita anemia sel sabit berbeda dari hemoglobin normal dengan satu perbedaan asam amino pada masing-masing rantai beta, dua perbedaan yang memiliki efek fisiologis yang mendalam. Semuanya menyebabkan hemoglobin mengkristal yang pada gilirannya menyebabkan malformasi sel darah merah. Sel darah merah diasumsikan sebagai sabit atau bentuk yang rusak maka menjadi nama penyakit ini.

Anemia sel sabit biasanya mematikan. Kebanyakan korban meninggal pada usia sepuluh tahun tetapi pengobatan medis memungkinkan peningkatan jumlah untuk hidup sampai menjadi dewasa. Seperti *cystic fibrosis* kejadian yang luar biasa tinggi mengingat alel yang mematikan pada keadaan homozigot. Di antara orang kulit hitam di Amerika Serikat sekitar satu kelahiran dari empat ratus adalah anak dengan anemia sel sabit dan satu dari setiap sepuluh orang kulit hitam adalah pembawa penyakit.

Anemia sel sabit memiliki dua efek utama yaitu sel darah merah yang cacat menjadi rapuh dan mudah hancur, sel yang berbentuk sabit cenderung menjadi terikat satu sama lain meningkatkan viskositas darah dan dengan demikian mengurangi aliran darah. Dampak efek ini dirasakan di seluruh sistem tubuh. Tingginya tingkat kerusakan sel menginduksi anemia (rendahnya jumlah sel darah merah) tercermin dalam pasokan oksigen yang berkurang pada jaringan sehingga korban menjadi mudah cepat lelah. Anemia menekan jantung yang harus bekerja lebih keras untuk memompa darah dalam jumlah yang cukup ke jaringan akhirnya menyebabkan gagal jantung. Limpa dikenakan keadaan untuk memecah sel darah merah yang rusak akhirnya mulai menurun dan kehilangan kapasitasnya untuk menghilangkan bakteri dari darah. Korban

anemia sel sabit terus-menerus kena infeksi akibat kegagalan limpa.

Penderita sickle cell anemia memiliki genotipe *ss*, sedangkan yang normal memiliki genotipe *SS* dan *Ss*. Beberapa contoh bentuk persilangan sickle cell anemia pada manusia:

- Laki-laki *sickle cell anemia ss* menikah dengan perempuan normal *SS*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *Ss*.
- Laki-laki *sickle cell anemia ss* menikah dengan perempuan normal *Ss*, menghasilkan anak dengan rasio 50% *sickle cell anemia ss* dan 50% normal *Ss* (rasionya 1:1).

P : Laki-laki sickle cell x perempuan normal

		normal
	<i>ss</i>	<i>Ss</i>
F ₁	S	s
s	<i>Ss</i> Normal	<i>ss</i> sickle cell anemia
s	<i>Ss</i> Normal	<i>ss</i> sickle cell anemia

- Laki-laki normal *SS* menikah dengan perempuan normal *SS*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *SS*.
- Laki-laki normal *Ss* menikah dengan perempuan normal *Ss*, menghasilkan anak dengan rasio 75% normal *SS* dan *Ss* serta 25% *sickle cell anemia ss*.

P : Laki-laki normal x perempuan normal

		normal
	<i>Ss</i>	<i>Ss</i>
F ₁	S	s
S	<i>SS</i> Normal	<i>Ss</i> Normal
S	<i>Ss</i> Normal	<i>ss</i> sickle cell anemia

Tay Sachs Disease

Tay sachs disease adalah penyakit yang tidak memiliki enzim heksosaminidase A yang dapat menyebabkan kehilangan penglihatan atau buta. Gejala pertama pada bayi berumur ± 6 bulan dan dapat menyebabkan kematian di usia ± 2 tahun. Genotipe normal adalah *TT* dan *Tt* dan genotipe penderita tay sachs disease adalah *tt* (letal).

Penderita Tay sachs disease memiliki genotipe *tt*, sedangkan yang normal memiliki genotipe *TT* dan *Tt*. Beberapa contoh bentuk persilangan Tay sachs disease pada manusia:

- Laki-laki *Tay sachs disease tt* menikah dengan perempuan normal *TT*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *Tt*.
- Laki-laki *Tay sachs disease tt* menikah dengan perempuan normal *Tt*, menghasilkan anak dengan rasio 50% *Tay sachs disease tt* dan 50% normal *Tt* (rasionya 1:1).

P : Laki-laki *Tay sachs* x perempuan normal
 $tt \quad Tt$

F₁ :

	<i>T</i>	<i>T</i>
<i>T</i>	<i>Tt</i> Normal	<i>tt</i> Tay sachs disease
<i>T</i>	<i>Tt</i> Normal	<i>tt</i> Tay sachs disease

- Laki-laki normal *TT* menikah dengan perempuan normal *TT*, menghasilkan anak dengan rasio 100% normal *TT*.
- Laki-laki normal *Tt* menikah dengan perempuan normal *Tt*, menghasilkan anak dengan rasio 75% normal *TT* dan *Tt* serta 25% *Tay sachs disease*.

P : Laki-laki normal x perempuan normal
 $Tt \quad Tt$

F₁ :

	<i>T</i>	<i>t</i>
<i>T</i>	<i>TT</i> Normal	<i>Tt</i> Normal
<i>t</i>	<i>Tt</i> Normal	<i>tt</i> Tay sachs disease

11.4 Linkage dan Sex Linkage

Pada tahun 1903 Walter Sutton menyatakan bahwa jumlah sifat yang diwariskan lebih banyak daripada jumlah kromosom. Kemudian segera diketahui bahwa beberapa gen tidak diwariskan mengikuti hukum Mendel yaitu hukum pemisahan alel dan pengelompokkan alel secara bebas. Penelitian selanjutnya menjelaskan bahwa gen tersebut terletak pada kromosom yang sama sehingga tidak dapat memisah secara bebas. Gen yang terletak pada kromosom yang sama disebut **gen terangkai**. Adakalanya kromatid dari dua kromosom yang homolog dapat bertukar segmen sehingga gennyapun ikut bertukar tempat disebut **pindah silang**.

Gen Terangkai

Gen-gen yang terletak pada kromosom yang sama disebut **gen terangkai**. Alel-alel dari gen-gen yang terangkai dengan sendirinya tidak dapat memisah secara bebas. Misalnya ada dua gen *A* dan *B*. Bila kedua gen ini tidak terangkai dan dalam keadaan heterozigot maka individu bergenotipe *AaBb* dapat membentuk empat jenis gamet yaitu *AB, Ab, aB* dan *ab*. Sebaliknya bila kedua gen tersebut terangkai misalnya *A* terangkai dengan *C*, dan alel *a* terangkai dengan *c* maka gamet yang dibentuk hanya dua macam yaitu *AC* dan *ac*. Gambar di bawah ini menyajikan pembentukan gamet pada gen yang terangkai yaitu *A* dan *C* serta yang tidak terangkai yaitu *A* dan *B*. *A* dan *C* tidak dapat memisah secara bebas tetapi *A* dan *B* dapat memisah secara bebas.

Cara Penulisan Genotipe Pada Gen Terangkai

Cara penulisan genotipe dua gen yang terangkai berbeda dengan cara penulisan dihibrid. Gen *A* dan gen *B* dapat memisah secara bebas karena tidak terangkai maka genotipenya ditulis *AaBb*. Sementara itu gen *A* terangkai dengan gen *C* maka cara penulisanannya bukan *AaCc* melainkan *AC/ac* atau ada juga yang menuliskan yang lain misalnya *AC:ac* dan sebagainya. Perbedaan utama adalah pada gen yang terangkai, alel yang terangkai dituliskan berderet atau berdekatan sedangkan alel pasangannya ditulis dalam deretan lain misalnya *AB/ab*. Kalau tidak terangkai maka alel dari gen yang sama (*A* dan *a*) dituliskan berdekatan misalkan *AaBb*.

Sis dan Trans

Dua gen yang terangkai memiliki dua kemungkinan yaitu alel dominan terangkai dengan alel dominan atau alel dominan terangkai dengan alel resesif. Bila alel dominan terangkai dengan alel dominan atau alel resesif terangkai dengan alel resesif disebut **sis (cis)** atau *coupling fase*. Bila alel dominan terangkai dengan alel resesif disebut **trans** atau *repulsion fase*. Dua tipe rangkaian pada gen *A* dan *C* terangkai dalam keadaan sis (cis) sedang dengan gen *D* dalam keadaan trans. Susunan gen terangkai tertentu berpengaruh pada macam gamet yang dibentuk dan keturunannya. Sebagai contoh pada lalat *Drosophila melanogaster* gen yang menyebabkan sayap keriput dan normal terangkai dengan gen yang menyebabkan warna tubuh kelabu atau hitam. Sayap keriput merupakan mutan yang ditentukan oleh alel dominan *Cr* sedangkan sayap normal ditentukan oleh alelnya bila dalam keadaan homozigot yaitu *cr cr*. Warna tubuh kelabu disebabkan oleh alel dominan *B* sedang warna hitam disebabkan oleh alel resesif bila dalam keadaan homozigot

bb. Kedua gen ini terangkai pada kromosom nomor **II**. Lalat betina berwarna kelabu dan sayap keriput yang diketahui bergenotipe heterozigot dikawinkan dengan lalat jantan dengan fenotipe dan genotipe yang sama.

Pindah Silang

Pindah silang (*crossing over*) adalah bertukarnya segmen kromatid antar kromosom yang homolog maupun dengan kromosom lain. Ketika sel melakukan pembelahan meiosis maka kromosom yang homolog saling mendekat dan dengan sendirinya kromatidnya juga berdekatan. Dalam proses ini kromatid yang saling menempel atau bersilangan di satu tempat, tempat persilangan disebut **kiasma**. Di tempat kiasma kedua kromatid dapat saling terpotong dan tersambung lagi tetapi tersambungannya bukan pada segmen asal melainkan pada segmen kromatid lain (*non sister chromatid*) yang juga terpotong maka terjadilah pindah silang. Pindah silang dapat saja terjadi antar dua kromatid sekandung atau sesaudara (*sister chromatid*) atau pada kromatid bukan sekandung bahkan dengan kromatid dari kromosom lain yang tidak homolog. Pindah silang antar kromatid sekandung secara genetik kurang menarik karena informasi genetiknya sama maka pengaruhnya pada keturuna tidak ada. Lain halnya bila pindah silang terjadi antar dua kromatid yang bukan sekandung (*non sister chromatid*) muncul kombinasi genotipe dan fenotipe baru yang tidak dijumpai pada parental, kombinasi baru disebut **tipe rekombinan**.

Pindah silang pertama kali dikenali keberadaannya oleh Thomas H Morgan dan Alfred H Sturtevant. Pada waktu itu telah diketahui ada gen yang terangkai pada kromosom kelamin yaitu kromosom X, diantaranya adalah tubuh kuning dan mata putih. Bahkan yang menemukan mutan mata putih pada *Drosophila* adalah Morgan bersama Calvin Bridges pada tahun 1912. Tubuh kuning

merupakan mutan yang bersifat resesif terhadap tipe normal (abu-abu) demikian juga mata putih adalah mutan yang bersifat resesif terhadap tipe normal (mata merah). Karena kedua gen ini ada pada kromosom X berarti kedua gen ini merupakan gen yang terangkai.

Morgan mengawinkan lalat betina bertubuh kuning dan mata putih dengan lalat jantan normal untuk kedua sifat tersebut. F₁ betina semua bertipe normal sedang yang jantan bertubuh kuning dan bermata putih. Ketika lalat betina F₁ dikawinkan dengan lalat jantan bertubuh kuning dan mata putih (uji silang) ternyata pada lalat betina dan pada lalat jantan keturunannya (F₂) ditemukan kombinasi baru yaitu tubuh kuning mata merah dan tubuh normal mata kuning. Tipe baru disebut **tipe rekombinan**.

Sex Linkage (Tautan Kelamin)

Untuk organisme eukariotik reproduksi seksual adalah salah satu mekanisme utama dengan keragaman genetik yang dimasukkan ke organisme. Pada organisme diploid reproduksi seksual melibatkan peleburan dua gamet haploid. Berpasangan secara bebas kromosom homolog dan rekombinasi antara kromatid *nonsister* yang terjadi sementara menghasilkan gamet merupakan sumber yang signifikan keanekaragaman genetik. Pertama adalah pertanyaan tentang bagaimana seks (jenis kelamin) ditentukan pada organisme. Beberapa mekanisme ada di organisme yang berbeda. Dalam beberapa kasus kedua jenis kelamin memiliki perbedaan dalam jumlah kromosom seks. Biasanya satu jenis kelamin memiliki dua salinan kromosom seks yang sama dan yang lainnya memiliki dua kromosom seks yang berbeda atau hanya satu kromosom seks.

Meskipun perbedaan dalam jumlah kromosom seks adalah cara yang baik untuk membedakan antara jenis kelamin tidak menghasilkan masalah yang potensial. Banyak

gen penting yang muncul pada kromosom seks yang harus diungkapkan atau diekspresikan pada kedua jenis kelamin. Apakah ini menunjukkan bahwa salah satu jenis kelamin memiliki dua kali lebih banyak salinan gen dan berpotensi mengungkapkan dua kali jumlah protein yang telah dikodekan sebagai jenis kelamin lainnya? Ekspresi yang meningkat atau menurun dapat merugikan. Seperti yang terlihat setiap organisme memiliki mekanisme untuk mengubah ekspresi gen pada kromosom seks.

Dari diskusi sebelumnya gen dapat muncul dalam dua alel yang berbeda yaitu satu dominan dan satunya resesif. Dalam pola pewarisan Mendel, masing-masing individu diploid memiliki dua salinan setiap gen. Namun jika gen muncul pada kromosom kelamin salah satu jenis kelamin memiliki dua salinan gen dan yang lainnya hanya dapat memiliki satu salinan gen. Perbedaan ini mempengaruhi tidak hanya penafsiran alel yang dominan dan resesif tetapi juga pola pewarisan yang diamati. Berdasarkan pola pewarisan sifat dalam keluarga adalah untuk menyimpulkan tidak hanya sifat dominan atau resesif tetapi juga jika gen yang sesuai diletakkan pada kromosom autosom atau kromosom seks.

Selain dari pewarisan terangkai X dan terangkai Y, dua pola pewarisan tambahan menunjukkan bisa dalam ekspresi fenotipe antara kedua jenis kelamin. Namun gen yang mengendalikan sifat terletak pada autosom bukan salah satu dari kromosom seks. Sifat yang terbatas pada jenis kelamin dinyatakan hanya pada satu jenis kelamin meskipun gen muncul dalam keduanya. Pada perempuan perkembangan payudara dan produksi susu adalah sifat terbatas seks seperti distribusi atau penyebaran rambut wajah dan produksi sperma pada laki-laki. Contoh bukan manusia sifat yang terbatas seks termasuk pola usia pada burung banyak spesies, jantan berwarna cerah

dan tanduk ditemukan pada jantan tapi tidak pada rusa betina.

Sifat yang dipengaruhi jenis kelamin muncul di kedua jenis kelamin baik bersifat resesif maupun dominan. Salah satu contoh potensial sifat yang dipengaruhi seks pada manusia adalah kondisi jantung disebut **sindrom QT panjang** (*Long QT Syndrome* LQTS). Sindrom ini ditandai dengan interval QT yang berkepanjangan pada aritmia ventrikel elektrokardiograf, kejang potensial dan kematian mendadak. LQTS muncul untuk mempengaruhi perempuan dewasa dibandingkan laki-laki dewasa, menunjukkan bahwa perbedaan yang berhubungan dengan adanya jenis kelamin. Namun mutasi yang terkait dengan LQTS telah dipetakan ke gen saluran-1 kalium yang dihubungkan dengan tegangan (gen *KCNQ1*), yang terletak pada kromosom 11. Lokasi autosomal gen menunjukkan bahwa laki-laki dan perempuan sama-sama dipengaruhi oleh LQTS. Namun dominasi dari fenotipe yang terangkai autosom pada perempuan yang secara alami dipengaruhi jenis kelamin di LQTS. Alasan bahwa perempuan lebih menunjukkan LQTS masih belum jelas meskipun perbedaan hormonal antara jenis kelamin adalah satu kemungkinan.

Teori Pewarisan Kromosom

Disebutkan pada bab sebelumnya bahwa pada awal abad kedua puluh teori kromosom pewarisan mengusulkan bahwa sifat Mendel yang diamati ditemukan pada kromosom dalam inti sel (nukleus) yang dilewatkan pada setiap kali sel mengalami pembelahan. Peleburan gamet haploid pada saat pembuahan bergabung dengan kromosom induk dan sifat yang dibawa dalam individu baru. Teori kromosom difokuskan pada upaya yang signifikan untuk menentukan bagaimana kromosom terkandung dan dilewatkan pada informasi genetik pada spesies. **Thomas Hunt**

Morgan dan muridnya **Calvin Bridges** melakukan percobaan utama di *Drosophila* yang menunjukkan bahwa gen terkait dengan kromosom.

Jenis kelamin organisme biasanya tergantung pada serangkaian perubahan perkembangan di bawah kontrol genetik dan hormonal yang sangat rumit. Tapi sering satu atau beberapa gen dapat menentukan jalur perkembangan organisme yang membutuhkan. Beberapa gen kontrol terletak di kromosom seks. Berbeda dengan pasangan kromosom homolog yang telah dibahas selama meiosis yaitu autosom, kromosom seks terdiri dari dua kromosom yang berbeda. Terangkai kelamin mengacu pada gen-gen yang terletak pada kromosom seks dan pewarisannya. Perbedaan dalam ekspresi beberapa fenotipe antara jenis kelamin dikenal selama berabad-abad. Misalnya bentuk umum hemofilia yaitu kegagalan darah untuk membeku mempengaruhi sebagian besar laki-laki. Perempuan sering melewati atau mewariskan penyakit pada anak laki-lakinya tanpa menunjukkan gejala apapun yang dapat terlihat. Sifat umum dari pewarisan sifat ini dikenal pada zaman Alkitab. Buku Talmud Yahudi dari hukum dan tradisi menggambarkan perdarahan yang tidak terkendali selama sunat (sirkumsisi). Laki-laki tertentu yang dibebaskan sunat jika perdarahan tidak terkendali terjadi pada kerabat tertentu di pihak keluarga ibu. Tanpa memahami genetika secara rinci, para penulis Talmud tetap menggambarkan penyakit resesif yang terangkai X.

Pola Pewarisan Tautan Kelamin

Dua pola pewarisan yang diamati untuk alel yang resesif terangkai X. Pertama laki-laki secara khusus menunjukkan fenotipe resesif terangkai X. Pola ekspresi ini terutama mempengaruhi laki-laki. Karena perempuan memiliki dua kromosom X dapat menghasilkan keturunan yang normal secara

fenotipe yang memiliki kombinasi alel homozigot atau heterozigot. Laki-laki dengan hanya satu salinan kromosom X yang homozigot (dua salinan alel yang sama) atau heterozigot (dua alel yang berbeda). Sebaliknya laki-laki hemizigot menggambarkan gen yang muncul pada hanya satu salinan seperti gen terangkai X pada laki-laki. Ketika hanya satu salinan gen yang muncul alel resesif tunggal dapat menentukan fenotipe disebut **pseudodominan**. Jadi lalat buah jantan dengan satu alel resesif **w** bermata putih dengan alel **W** berfungsi sebagai alel dominan untuk memberikan fenotipe bermata putih. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi fenotipe resesif tidak tergantung pada kehadiran dua alel resesif melainkan tidak adanya alel dominan.

Pola pewarisan utama kedua diamati dengan gen terangkai X dan fenotipe yang sesuai adalah pola pewarisan silang (*crisscross of inheritance*). Pola ini sebagai induk jantan yang melewati sifat dominan (seperti mata jenis liar) untuk anak perempuan dan orang tua perempuan melewati fenotipe resesif (mata putih) untuk anak laki-laki. Jika diperiksa persilangan timbal balik (resiprok) tidak mengamati pola menyilang. Dengan demikian pola menyilang pewarisan fenotipe tidak selalu diamati untuk gen terangkai X.

Karena laki-laki tidak meneruskan kromosom X pada anak laki-laki fenotipe yang terangkai X resesif seperti buta warna biasanya tidak diwariskan dari ayah ke anak laki-laki. Namun laki-laki meneruskan kromosom X pada anak perempuan. Anak perempuan dari laki-laki yang terkena menjadi heterozigot jika secara fenotipe adalah normal. Disebut individu heterozigot *carrier* (membawa) karena memiliki alel resesif. Dengan demikian transmisi kromosom X orang tua laki-laki hanya pada anak perempuan untuk menghasilkan karakter bawaan (*carrier*) bersama dengan pseudodominansi alel resesif terangkai X pada laki-laki, bergabung untuk menghasilkan pola pewarisan yang menyilang.

Terangkai Kromosom Y

Kromosom X dan Y adalah kromosom seks dua pola yang berbeda dari pewarisan yang terangkai seks. Istilah terangkai kromosom Y mengacu pada lokus yang hanya ditemukan pada kromosom Y yang mengendalikan sifat-sifat holandrik (ciri-ciri hanya ditemukan pada laki-laki). Ada 1.098 gen yang terletak pada kromosom X manusia, sedangkan 171 gen diketahui terdapat pada kromosom Y. Sejumlah kecil lokus pada kromosom Y membuat identifikasi fenotipe yang terangkai Y adalah sulit. Pada manusia, contoh terbaik dari sifat terangkai Y adalah bentuk **retinitis pigmentosa**, yang mana menghasilkan kebutaan malam yang berkembang menjadi kebutaan total. Retinitis pigmentosa memiliki banyak penyebab genetik yang berbeda, beberapa di antaranya kromosom autosom dan yang lainnya adalah terangkai seks.

Bentuk khusus retinitis pigmentosa pertama kali dijelaskan dalam empat generasi keluarga China. Dalam keluarga ini hanya laki-laki yang menderita. Selanjutnya semua anak laki-laki mengalami kelainan ini dan tidak ada anak-anak perempuan yang terkena. Semua anak-anak perempuan dari laki-laki yang terkena juga gagal untuk menghasilkan anak yang terkena. Pewarisan ini dari ayah ke semua anak-anak laki-laki dan tidak ada anak perempuan yang terkena adalah konsisten dengan sifat yang diwariskan dengan cara terangkai Y.

Selama bertahun-tahun telinga berbulu banyak dan tebal (**hairy pinnae**) diyakini menjadi sifat terangkai Y karena deskripsi itu diwariskan hanya dari ayah pada anak laki-laki. Database NIH Pewarisan Mendel Online pada Laki-laki (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) menggambarkan data terakhir yang menunjukkan bahwa telinga berbulu banyak dan tebal hasilnya baik lebih dari satu lokus pada kromosom Y dengan salah satu lokus terletak di wilayah pseudoautosomal

atau tidak terhubung sama sekali pada kromosom Y.

Contoh kelainan yang terangkai kromosom Y antara lain:

- **Hairy Pinnae** yaitu kelainan yang ditandai dengan tumbuhnya rambut pada tepi telinga yang kaku dan panjang (Hypertrichosis).
- **Ichthyosis congenita**.
- **Webbed Toes** adalah kelainan lekatnya jari kaki kedua dan ketiga.

Terangkai Kromosom X

Secara umum sifat atau gen yang terangkai kromosom X dapat dibagi menjadi dua yaitu gen terangkai X dominan dan gen terangkai X resesif. Perbedaannya adalah pada gen terangkai kromosom X dominan sifat hanya termanifestasikan apabila kromosom menggandung gen yang dalam keadaan resesif.

Terangkai Kromosom X Dominan

Kriteria pewarisan terangkai kelamin X dominan antara lain:

1. Sifat tersebut tidak melewati generasi (tidak ada selang generasi).
2. Laki-laki yang menderita berasal dari ibu yang menderita.
3. Sekitar separuh anak laki-laki dan perempuan dari ibu yang heterozigot menderita.
4. Perempuan yang menderita berasal dari ibu atau ayah yang juga menderita.
5. Semua anak perempuan menderita tetapi tidak ada anak-anak laki-laki dari ayah yang menderita (jika ibu tidak menderita).

Berbeda dengan silsilah dominan autosomal, silsilah ini menunjukkan laki-laki yang menderita melewati sifat tersebut pada semua anak perempuan, tetapi tidak untuk anak laki-laki. Pola ini konsisten dengan pewarisan kromosom X, ayah melewati kepada semua anak perempuan dan tidak pada anak laki-laki. Oleh karena itu merupakan sifat dominan yang terangkai kelamin.

Meskipun silsilah ini konsisten dengan model pewarisan dominan yang terangkai kelamin, tidak mengesampingkan pewarisan dominan autosomal. Contoh pewarisan sifat dari ayah ke anak laki-laki menghilangkan model pewarisan terangkai X sebagai suatu kemungkinan. Ada dua contoh penyakit akibat gen terangkai X dominan yaitu penyakit anenamel dan sindrom Rett.

Penyakit Anenamel

Penyakit anenamel adalah penyakit yang dicirikan dengan ketidakmampuan tubuh dalam membentuk email gigi yang berfungsi untuk mempertahankan dan menguatkan gigi. Penyakit ini termanifestasikan dalam fenotipe apabila kromosom X terangkai dengan gen dominan B. Sebaliknya, penyakit ini tidak muncul apabila alel dalam keadaan resesif b. Genotipe laki-laki anenamel adalah X^AY , laki-laki normal X^aY , perempuan normal X^aX^a , perempuan anenamel X^AX^A dan X^AX^a . Beberapa contoh bentuk persilangan anenamel pada manusia:

- Laki-laki anenamel X^AY menikah dengan perempuan normal X^aX^a , menghasilkan 50% anak perempuan normal X^aX^a , 25% laki-laki enamel X^AY dan 25% laki-laki normal X^aY .

P : Laki-laki anenamel x perempuan normal

	X^AY	X^aX^a
F ₁ :	X^A	Y
X^a	X^AX^a Perempuan normal	X^AY Laki-laki anenamel
X^a	X^AX^a Perempuan normal	X^aY Laki-laki normal

- Laki-laki anenamel X^AY menikah dengan perempuan anenamel X^AX^A ,

menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan anamel X^AX^A dan 50% laki-laki anamel X^AY .

P : Laki anamel x perempuan anamel

$$X^AY \quad X^AX^A$$

F₁ :

	X^A	Y
X^A	X^AX^A Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel
X^A	X^AX^A Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel

- Laki-laki anamel X^AY menikah dengan perempuan anamel X^AX^a , menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan anamel X^AX^A dan X^AX^a , 25% laki-laki anamel X^AY dan 25% laki-laki normal X^aY .

P : Laki anamel x perempuan anamel

$$X^AY \quad X^AX^a$$

F₁ :

	X^A	Y
X^A	X^AX^A Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel
X^a	X^AX^a Perempuan anamel	X^aY Laki-laki normal

- Laki-laki normal X^aY menikah dengan perempuan anamel X^AX^A , menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan anamel X^AX^a , dan 50% laki-laki anamel X^AY .

P : Laki-laki normal x perempuan anamel

$$X^aY \quad X^AX^A$$

F₁ :

	X^a	Y
X^A	X^AX^a Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel
X^A	X^AX^a Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel

- Laki-laki normal X^aY menikah dengan perempuan anamel X^AX^a , menghasilkan anak dengan rasio 25% perempuan anamel X^AX^a , 25% perempuan normal X^AX^A , 25% laki-laki anamel X^AY dan 25% laki-laki normal X^aY .

P : Laki-laki normal x perempuan anamel

$$X^aY \quad X^AX^a$$

F₁ :

	X^a	Y
X^A	X^AX^a Perempuan anamel	X^AY Laki-laki anamel
X^a	X^aX^a Perempuan normal	X^aY Laki-laki normal

- Laki-laki normal X^aY menikah dengan perempuan normal X^aX^a , menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan normal X^aX^a dan 50% laki-laki normal X^aY .

P : Laki-laki normal x perempuan normal

$$X^aY \quad X^aX^a$$

F₁ :

	X^a	Y
X^a	X^aX^a Perempuan normal	X^aY Laki-laki normal
X^a	X^aX^a Perempuan normal	X^aY Laki-laki normal

F₁ :

	X ^h	Y
X ^H	X ^H X ^h Perempuan carrier	X ^H Y Laki-laki normal
X ^h	X ^h X ^h Perempuan hemofilia	X ^h Y Laki-laki hemofilia

- Laki-laki normal X^HY menikah dengan perempuan normal X^HX^H, menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan normal X^HX^H dan 50% laki-laki normal X^HY.

P : Laki-laki normal x perempuan normal

X^HY X^HX^H

F₁ :

	X ^H	Y
X ^H	X ^H X ^H Perempuan normal	X ^H Y Laki-laki normal
X ^H	X ^H X ^H Perempuan normal	X ^H Y Laki-laki normal

- Laki-laki normal X^HY menikah dengan perempuan carrier X^HX^h, menghasilkan anak dengan rasio 25% perempuan normal X^HX^H, 25% perempuan carrier X^HX^h, 25% laki-laki normal X^HY dan 25% laki-laki hemofilia X^hY.

P : Laki-laki normal x perempuan carrier

X^HY X^HX^h

F₁ :

	X ^H	Y
X ^H	X ^H X ^H Perempuan normal	X ^H Y Laki-laki normal
X ^h	X ^H X ^h Perempuan carrier	X ^h Y Laki-laki hemofilia

- Laki-laki normal X^HY menikah dengan perempuan hemofilia X^hX^h, menghasilkan anak dengan rasio 50% perempuan carrier X^HX^h dan 50% laki-laki hemofilia X^hY.

P : Laki-laki normal x perempuan hemofilia

X^HY X^hX^h

F₁ :

	X ^H	Y
X ^h	X ^H X ^h Perempuan carrier	X ^h Y Laki-laki hemofilia
X ^h	X ^H X ^h Perempuan carrier	X ^h Y Laki-laki hemofilia

Anodontia

Anodontia merupakan kelainan dimana penderitanya tidak memiliki benih gigi dalam tulang rahangnya, sehingga gigi tidak dapat tumbuh seterusnya. Selain itu, penyakit ini ditandai dengan rambut jarang dan susah berkeringat karena berkurangnya kelenjar keringat. Sama seperti hemophilia, penyakit ini disebabkan gen resesif yang terangkai pada kromosom X.

Buta Warna

Buta warna merupakan kelainan dimana penderitanya tidak dapat menangkap seluruh spectrum warna secara utuh. Terkait dengan keadaan ini maka kelainan terjadi di sel kerucut (cone) yang peka terhadap spektrum warna. Kelainan ini disebabkan oleh gen resesif terangkai kromosom X. Sama seperti penyakit yang disebabkan oleh gen resesif terangkai kromosom X lainnya maka penyakit ini lebih mudah menimpa laki-laki yang hanya memiliki satu kromosom X daripada perempuan yang memiliki dua kromosom X. Apabila hanya satu saja kromosom X pada perempuan yang terangkai gen resesif ini, maka perempuan tersebut bersifat carrier atau

membawa, yang dapat mewariskan gen tersebut pada keturunan berikutnya.

11.5

Pewarisan Autosom

Pewarisan Autosom Dominan

Kriteria pewarisan autosom dominan antara lain:

1. Sifat tidak harus melewati generasi (kecuali sifat kekurangan penetrasi penuh).
2. Ketika orang yang menderita menikah dengan orang yang tidak menderita sekitar 50% dari keturunan menderita (menunjukkan juga bahwa individu yang menderita adalah heterozigot).
3. Sifat muncul dalam jumlah yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan.

Penyakit yang terangkai pada autosom dominan antara lain PTC pada manusia, dentinogenesis imperfekta, achondroplasia, polidaktili, Huntington disease dan neurofibromatosis.

Phenyl Thio Carbamide (PTC)

Phenyl Thio Carbamide adalah semacam bahan kimia sintesis. Berdasarkan genotipenya dibedakan T (taste) adalah tidak bisa mengecap (terasa pahit) sebagai penderita TT dan Tt , t (non taste) bisa mengecap (asam, manis, asin dan lain-lain) sebagai orang normal tt . Penderita PTC memiliki genotipe homozigot dominan TT dan heterozigot Tt , sedangkan normal memiliki genotipe homozigot resesif pp . Beberapa contoh bentuk persilangan PTC:

- Laki-laki PTC TT menikah dengan perempuan normal tt , menghasilkan rasio 100% anak PTC Tt .

P : Laki-laki PTC x perempuan normal
 TT tt

F₁ : 100% menderita PTC Tt

- Laki-laki PTC Tt menikah dengan perempuan normal tt , menghasilkan rasio 50% anak PTC Tt dan 50% anak normal tt .

P : Laki-laki PTC x perempuan normal
 Tt tt

F₁ : 50% menderita PTC Tt dan 50% normal tt

- Laki-laki normal tt menikah dengan perempuan normal tt , menghasilkan rasio 100% anak normal tt .

P : Laki-laki normal x perempuan normal
 tt tt

F₁ : 100% normal tt

Polidaktili

Polidaktili dapat terjadi di setiap generasi. Setiap anak yang menderita memiliki orang tua yang menderita tanpa generasi dilewati. Pola ini menunjukkan pewarisan dominan. Sifat polidaktili terjadi sama pada kedua jenis kelamin, ada delapan laki-laki yang menderita dan enam perempuan yang menderita dalam silsilah. Rasio yang sama dari jenis kelamin yang menderita menunjukkan pewarisan autosom daripada pewarisan yang terangkai kelamin. Karena itu polidaktili dikategorikan sifat dominan autosomal. Penderita polidaktili memiliki genotipe homozigot dominan PP dan heterozigot Pp , sedangkan normal memiliki genotipe homozigot resesif pp .

Dentinogenesis Imperfekta

Dentinogenesis imperfekta adalah kelainan yang disebabkan oleh karena dentin berwarna putih seperti susu yang disebut opalesen. Kelainan ini jarang ditemukan, jumlahnya sekitar 1 : 8000. Penderita dentinogenesis imperfekta memiliki genotipe homozigot dominan DD dan heterozigot Dd , sedangkan normal memiliki genotipe homozigot resesif dd .

Achondroplasia

Kelainan achondroplasia ditandai dengan kelainan epifisis yaitu adanya penulangan pada kartilago sehingga menyebabkan anggota badan menjadi pendek. Selain terangkai pada autosom dominan, kelainan ini juga terangkai pada gen letal dominan yang bersifat letal lengkap (mati pada masa kanak-kanak). Jumlah penderitanya sekitar 1 : 50.000. Penderita achondroplasia dengan genotipe homozigot dominan *AA* meninggal saat masih dalam kandungan atau setelah dilahirkan. Penderita achondroplasia yang dapat bertahan hidup hingga dewasa memiliki genotipe heterozigot *Aa*, sedangkan normal memiliki genotipe homozigot resesif *aa*.

Pewarisan Autosom Resesif

Kriteria pewarisan autosom resesif antara lain:

1. Sifat sering melewati generasi.
2. Jumlah hampir sama laki-laki dan perempuan yang menderita.
3. Sifat-sifat sering ditemukan pada keturunan dari perkawinan sekerabat.
4. Jika kedua orang tua menderita, semua anak menderita.
5. Dalam kebanyakan kasus ketika individu yang tidak menderita menikah dengan individu yang menderita, semua anak-anak menjadi tidak menderita. Ketika setidaknya satu anak menderita (menunjukkan bahwa orang tua yang tidak menderita adalah heterozigot) sekitar separuh anak-anak menderita.
6. Kebanyakan individu yang terkena memiliki orang tua yang tidak menderita yaitu bersifat pembawa (*carrier*).

Penyakit yang terangkai pada autosom resesif antara lain albino, phenylketonuria, bisu tuli dan alkaptonuria.

Albino

Albino atau Albinisme adalah kelainan hereditas yang melibatkan tidak adanya atau

pengurangan melanin. Pigmen coklat bertanggung jawab untuk pewarnaan kulit, rambut dan mata. Albinisme adalah salah satu kesalahan paling umum bawaan metabolisme yang telah diamati pada semua kelompok utama vertebrata. Salah satu sifat genetik pertama kali diidentifikasi sebagai autosomal resesif yang terjadi di semua ras manusia. Kata albino berasal dari kata Latin *alba* berarti putih. Karena tidak adanya pigmen, albino adalah putih atau kulit tak berwarna. Pada beberapa spesies mata albino muncul merah muda dari warna hemoglobin yang terlihat melalui mata berpigmen.

Produksi melanin membutuhkan enzim tirosinase. Setidaknya tiga gen yang berbeda diketahui dapat mengganggu produksi tirosinase. Bentuk yang paling umum albinisme disebabkan oleh alel resesif pada salah satu lokus genetik. Melanin berfungsi sebagai layar pelindung terhadap efek berbahaya sinar matahari pada individu normal berpigmen. Kurang pigmentasi, albino sangat rentan terhadap sengatan matahari dan kanker kulit. Albinisme meninggalkan retina mata tidak dilindungi oleh pigmen sehingga masalah penglihatan dan kebutaan juga umum. Karena terangkai pada kromosom autosom resesif maka penderita kelainan ini memiliki genotipe homozigot resesif *aa*, sedangkan yang normal memiliki genotipe homozigot dominan *AA* dan heterozigot *Aa*. Beberapa contoh bentuk persilangan albino pada manusia:

- Laki-laki albino *aa* menikah dengan perempuan normal *AA*, menghasilkan rasio 100% anak normal *Aa*.

P : Laki-laki albino x perempuan normal
aa *AA*

F₁ : 100% normal *Aa*

- Laki-laki albino *aa* menikah dengan perempuan normal *Aa*, menghasilkan rasio 50% anak normal *Aa* dan 50% anak albino *aa*.

kesulitan bernafas. Sisa lendir adalah bentuk media yang baik untuk pertumbuhan bakteri sehingga terjadi pneumonia dan infeksi lainnya sebagai komplikasi yang umum dan dapat berakibat fatal. Karena terangkai pada kromosom autosom resesif maka penderita kelainan ini memiliki genotipe homozigot resesif cc , sedangkan yang normal memiliki genotipe homozigot dominan CC dan heterozigot Cc .

11.6 Terangkai Alel Ganda

Contoh-contoh segregasi Mendel yang dibahas sejauh ini, termasuk percobaan-percobaan yang telah dilakukan oleh Mendel sendiri, dimana hanya melibatkan dua alel dari masing-masing gen. Namun, ada banyak dan mungkin semua gen memiliki banyak alel, yaitu memiliki lebih dari bentuk dua alel, meskipun salah satu organisme bersifat diploid dapat membawa tidak lebih dari dua alel. Banyak contoh dari alel ganda yang telah diketahui, beberapa di antaranya akan disebutkan di seluruh buku ini.

Alel ganda dapat dinyatakan sebagai individu yang memiliki dua alel untuk setiap gen autosom, dimana satu alel terdapat pada masing-masing homolognya. Namun, gen dapat ada lebih dari dua alel yang terbentuk di populasi karena dapat mengalami mutasi dengan berbagai cara. Oleh karena itu, sekuens ratusan basa DNA yang membentuk gen dapat diubah dengan berbagai cara. Kombinasi alel-alel yang berbeda dapat menghasilkan variasi dalam fenotipe. Semakin banyak alel, semakin banyak variasi fenotipe yang akan dihasilkan.

Hal ini akan sangat menguntungkan jika pengujian untuk genotipe tertentu dapat membantu dokter untuk memprediksikan suatu penyakit. Namun, hal ini seringkali sulit oleh karena pengaruh gen-gen yang lainnya dan lingkungan dapat memodifikasi suatu fenotipe, titik balik yang terlalu cepat. Dua

kelainan untuk identifikasi alel dapat memprediksikan penderitaan dan jenis gejala seperti yang terjadi pada **phenylketonuria (PKU)** dan cystic fibrosis.

Pada PKU, sangat sedikit atau bahkan tidak ada enzim yang menyebabkan asam amino fenilalanin untuk membentuk sel-sel otak. Ratusan pasangan alel-alel mutan untuk menyebabkan empat jenis fenotipe basa. Dengan mengkonsumsi makanan khusus yang rendah fenilalanin dapat menyebabkan perkembangan otak yang normal. Dengan mengetahui kombinasi alel dapat menuntun bagaimana ketatnya makanan yang dibutuhkan, dan berapa lama harus dilakukan - pada umumnya selama beberapa tahun.

Alel merupakan bentuk alternatif suatu gen yang terdapat pada lokus (tempat) tertentu. Individu dengan genotipe AA dikatakan mempunyai alel A , sedang individu aa mempunyai alel a . Demikian pula individu Aa memiliki dua macam alel, yaitu A dan a . Jadi lokus A dapat ditempati oleh sepasang (dua buah) alel, yaitu AA , Aa atau aa , bergantung kepada genotipe individu yang bersangkutan.

Suryo pada tahun 1984 mendefinisikan alel sebagai anggota dari sepasang gen yang memiliki pengaruh berlawanan. Misalnya gen B memiliki peran untuk menumbuhkan karakter pigmentasi kulit secara normal. Gen B dapat membentuk melanin karena diekspresikan sepenuhnya pada penampakan fisik organisme. Dalam hal ini gen B menimbulkan karakter yang dominan. Apabila gen B bermutasi maka akan berubah menjadi b , sehingga pigmentasi kulit secara normal, tidak dapat dilakukan. Gen b menimbulkan karakter yang berbeda, yaitu resesif. Namun, kenyataan yang sebenarnya lebih umum dijumpai adalah bahwa pada suatu lokus tertentu dimungkinkan munculnya lebih dari hanya dua macam alel, sehingga lokus tersebut dikatakan memiliki sederetan alel. Fenomena semacam ini disebut sebagai alel ganda (*multiple alleles*).

Alel ganda adalah faktor yang memiliki lebih dari dua macam alel, sekalipun tidak ada satupun makhluk diploid yang mempunyai lebih dari dua macam alel untuk tiap faktor. Sebab timbulnya alel ganda adalah peristiwa mutasi gen. Stanfield (1983) mengatakan bahwa karena suatu gen dapat berubah menjadi bentuk-bentuk alternatif oleh proses mutasi, secara teoritis di dalam suatu populasi mungkin dijumpai sejumlah besar alel.

Golongan Darah ABO

Contoh klasik dari alel ganda manusia adalah pada golongan darah ABO, dimana Karl Landsteiner menemukannya pada awal tahun 1900. Adanya empat fenotipe jenis golongan darah, A, B, AB, dan O adalah yang terbaik yang diketahui dari sistem antigen sel darah merah, terutama karena pentingnya fenotipe ini untuk transfusi darah.

Antigen adalah bahan yang dapat memunculkan respon imun. Sistem ABO merupakan sistem yang tidak biasa karena antibodi dapat ada pada individu tanpa paparan utama terhadap antigen. Orang dengan antigen AB tertentu pada sel darah merahnya atau eritrositnya memiliki antibodi yang melawan antigen lainnya di serumnya.

Reaksi berbalik pada transfusi darah terutama terjadi karena antibodi pada serum resipien bereaksi dengan antigen pada sel darah merah donor. Jadi orang dengan jenis golongan darah A tidak dapat mendonasikan darahnya pada orang dengan jenis golongan darah B karena antibodi anti - A dalam serum orang dengan jenis golongan darah B bereaksi dengan antigen A pada sel darah merah donor dan dapat menyebabkan penggumpalan sel. Jenis golongan darah O dapat mendonasikan darahnya pada orang dengan jenis golongan darah apapun, karena tidak memiliki kedua antigen. Sebaliknya, orang dengan jenis golongan darah AB dapat menerima transfusi dari keempat jenis golongan darah, karena

orang ini tidak memiliki antibodi yang melawan baik antigen A maupun antigen B.

Fenotipe empat jenis golongan darah dalam sistem ABO dihasilkan oleh tiga alel yaitu I^A , I^B dan i . Alel I^A dan I^B bertanggungjawab untuk menghasilkan antigen A dan antigen B. Alel I^A dan I^B merupakan kode untuk enzim glikosil transferase, setiap alel menyebabkan modifikasi yang berbeda pada gula terminal dari mukopolisakarida (istilah struktur H), yang ditemukan di permukaan sel darah merah. Mereka bersifat kodominan oleh karena kedua modifikasi (antigen) ada dalam bentuk heterozigot. Kenyataannya, yang manapun enzim mencapai struktur H pertama kali akan memodifikasinya. Sekali mengalami modifikasi, struktur H tidak merespon jenis enzim yang lainnya. Sehingga, antigen A dan B dihasilkan dalam heterozigot dalam proporsi yang hampir sama besar.

Alel ketiga i , tidak menyebabkan perubahan terhadap struktur H karena i menghasilkan enzim yang tidak berfungsi. Alel i bersifat resesif terhadap alel I^A atau I^B , karena enzim glikosil transferase terkode oleh I^A atau I^B yang akan memodifikasi produk H, memastikan bahwa alel i ada. Jadi, kita mengamati kedua kodominan (I^A dan I^B) dan dominan lengkap (I^A dan I^B dominan lengkap terhadap i) antara tiga alel dari gen tunggal.

Mutasi Menyebabkan Munculnya Alel Baru

Bagaimana alel ganda dari seri alelik dapat muncul? Jawabannya adalah bahwa kemungkinan perubahan materi genetik, yang dikenal sebagai mutasi, muncul secara spontan di alam. Begitu alel ganda muncul dalam gamet yang menghasilkan, mereka akan mewarisi karakter sepenuhnya. Mutasi yang memiliki konsekuensi fenotipik dapat dihitung, dan penghitungan tersebut mengungkapkan

bahwa mereka terjadi pada frekuensi yang rendah. Frekuensi gamet membawa mutasi baru dalam gen tertentu bervariasi di mana saja dari 1 dalam 10.000 hingga 1 dalam 1.000.000. Kisaran ini ada karena gen yang berbeda memiliki tingkat mutasi yang berbeda.

Mutasi memungkinkan untuk mengikuti pewarisan gen. Jika, misalnya, mutasi menentukan perubahan dalam suatu enzim yang biasanya menghasilkan warna kuning sehingga sekarang menjadi warna hijau, maka fenotipe baru (warna hijau) akan memungkinkan untuk mengenali alel mutan baru. Bahkan, dibutuhkan setidaknya dua alel yang berbeda, yaitu, beberapa bentuk variasi, untuk melihat terjadinya pewarisan gen. Dengan demikian, dalam kajian segregasi, ahli genetika hanya dapat menganalisis gen dengan varian-varian yang ada, tetapi tidak memiliki cara untuk mengikuti gen yang datang hanya dalam satu bentuk. Jika semua kacang polong berwarna kuning, Mendel tidak akan mampu menguraikan pola pewarisan gen untuk sifat warna biji.

Frekuensi Alel dan Gen Monomorfik

Karena setiap organisme membawa dua salinan dari setiap gen, kita dapat menghitung jumlah salinan gen dalam populasi tertentu dengan mengalikan jumlah individu dengan 2. Setiap alel dari gen memiliki persentase dari total jumlah salinan gen, dan persentase itu dikenal sebagai frekuensi alel. Alel yang paling umum dalam suatu populasi biasanya disebut alel jenis normal, sering kali ditandai oleh tanda plus (+) yang ditulis secara superscript. Alel dianggap jenis normal jika ada dalam populasi pada frekuensi yang lebih besar dari 1%. Alel yang jarang dalam populasi yang sama dianggap alel mutan. Perhatikan bahwa definisi jenis normal versus alel mutan tidaklah statis. Mutasi yang baru diinduksi menghasilkan alel mutan yang frekuensinya dapat meningkat dan seiring waktu, alel dapat menjadi jenis normal.

Pada tikus, misalnya, salah satu gen utama yang menentukan warna bulu adalah gen *agouti*. Alel jenis normal (*A*) menghasilkan bulu dengan setiap rambut memiliki warna pita kuning dan hitam yang menyatu dari kejauhan untuk memberikan penampilan abu-abu gelap, atau *agouti*. Para peneliti telah mengidentifikasi di laboratorium 14 alel mutan yang dapat dibedakan untuk gen *agouti*. Salah satunya (*a^t*) resesif terhadap jenis normal dan menimbulkan warna bulu hitam di bagian belakang dan warna bulu kuning di bagian perut, yang lain (*a*) juga resesif terhadap *A* dan menghasilkan warna bulu hitam murni. Secara alami, *agouti* jenis normal (*AA*) bertahan hidup untuk bereproduksi, sementara sangat sedikit mutan berwarna bulu hitam yang didukung atau hitam murni (*atat* atau *aa*) melakukannya karena warna bulu gelapnya mereka menyulitkan untuk menghindari mata predator. Akibatnya, *A* muncul pada frekuensi lebih dari 99% dan karenanya merupakan satu-satunya alel jenis normal pada tikus untuk gen *agouti*. Gen hanya dengan satu alel jenis normal yang umum adalah monomorfik.

Frekuensi Alel dan Gen Polimorfik

Sebaliknya, beberapa gen memiliki lebih dari satu alel yang sama, yang membuatnya bersifat **polimorfik**. Misalnya, dalam sistem golongan darah ABO, ketiga alel yaitu *I^A*, *I^B*, dan *i* memiliki frekuensi yang cukup besar di sebagian besar populasi manusia. Meskipun ketiga alel ini dapat dianggap sebagai jenis normal, para ahli genetika biasanya merujuk pada alel frekuensi tinggi dari gen polimorfik sebagai varian umum. Gen tertentu yang jarang muncul ini bersifat sangat polimorfik sehingga ratusan varian alel dapat ditemukan dalam populasi. Kita telah membahas kasus gen histokompatibilitas HLA pada manusia, yang menyandikan protein permukaan sel yang membantu sistem kekebalan tubuh yang berurusan dengan penyerang patogen seperti

bakteri dan virus. Beberapa ilmuwan berpikir bahwa evolusi mendukung kemunculan alel gen HLA baru untuk memastikan bahwa tidak ada patogen tunggal di antara sekian banyak yang terpapar pada kita di lingkungan yang dapat menghancurkan seluruh populasi manusia. Artinya, setidaknya beberapa individu dengan alel gen HLA tertentu akan dilindungi dari patogen yang ada.

Satu Gen Untuk Beberapa Karakter

Mendel mengambil hukumnya dari penelitian di mana satu gen menentukan satu sifat, tetapi seorang pengamat yang selalu hati-hati, Mendel sendiri mencatat kemungkinan yang ada. Dalam daftar sifat-sifat yang dipilih untuk eksperimen kacang kaprinya, Mendel mengatakan bahwa warna kulit biji tertentu selalu dikaitkan dengan warna bunga tertentu.

Fenomena gen tunggal menentukan sejumlah karakteristik yang berbeda dan tampaknya karakteristik yang tidak ada hubungannya yang dikenal sebagai **pleiotropi**. Karena para ahli genetika sekarang mengetahui bahwa setiap gen menentukan protein spesifik (atau RNA) dan bahwa setiap produk gen dapat memiliki kaskade efek pada suatu organisme, maka kita dapat memahami bagaimana timbulnya pleiotropi. Di antara orang-orang Maori di Selandia Baru, misalnya, banyak laki-laki mengalami masalah pernapasan dan juga steril.

Orang-orang ini dikatakan menunjukkan sindrom, yaitu sekelompok masalah yang biasanya terlihat bersama. Para peneliti telah menemukan bahwa kesalahannya terletak pada alel resesif dari satu gen. Gen normal dengan alel dominan menentukan protein yang diperlukan untuk kerja silia dan flagela, keduanya merupakan struktur mirip rambut yang memanjang dari permukaan beberapa sel. Pada laki-laki yang bersifat homozigot untuk alel resesif, silia yang biasanya membersihkan saluran udara gagal bekerja secara efektif, dan

flagela yang biasanya mendorong sperma gagal melakukan pekerjaannya. Jadi, satu gen menentukan protein yang mempengaruhi fungsi pernapasan dan reproduksi. Karena sebagian besar protein berfungsi dalam berbagai jaringan dan mempengaruhi banyak proses biokimia, mutasi pada hampir semua gen mungkin memiliki efek pleiotropik.

Pengujian Alel

Gen kemungkinan memiliki alel dalam jumlah yang sangat besar yang akan menghasilkan fenotipe-fenotipe yang berbeda. Sebagai tambahan, mutasi pada gen-gen yang berbeda menyebabkan munculnya fenotipe yang sama atau identik. Untuk mempelajarinya dengan akurat model pewarisan untuk fenotipe tertentu, adalah penting untuk mengetahui mutasi yang mana yang berbeda dari gen yang sama, yang disebut **alel**, dan mutasi apa pada gen-gen yang berbeda.

Uji komplementasi digunakan untuk menentukan apakah dua mutasi resesif adalah alel. Individu homozigot untuk satu mutasi resesif disilangkan dengan individu homozigot untuk mutasi resesif yang berbeda. Fenotipe heterozigot keturunan kemudian diuji. Jika fenotipenya normal, maka mutasi terjadi gen yang berbeda dan dikatakan mengalami komplementasi satu sama lain dan bersifat non alelik. Jika fenotipe bersifat mutan, mutasi gagal mengalami komplementasi dan bersifat alelik.

Komplementasi

Contoh komplementasi adalah dua lalat buah bersifat homozigot untuk mutasi resesif tidak bersayap. Semua keturunan F₁ memiliki sayap (fenotipe - jenis liar). Produksi sayap - jenis fenotipe yang memperlihatkan bahwa komplemen mutasi, dan selanjutnya terjadi pada gen-gen yang berbeda.

Uji komplementasi ditentukan jika dua mutasi adalah alel. Persilangan dua lalat buah yang bersifat homozigot untuk mutasi tidak

bersayap menghasilkan lalat buah jenis liar. Kedua mutasi pastinya pada gen-gen yang berbeda dan mengalami komplemen satu sama lain pada keturunan F_1 untuk menghasilkan fenotipe jenis liar. Persilangan dua lalat buah yang bersifat homozigot untuk mutasi yang tidak bersayap menghasilkan lalat buah yang tidak bersayap. Kedua mutasi pastinya merupakan alel pada gen yang sama.

Persilangan homozigot jantan tidak bersayap dan betina yang memiliki sayap kecil menghasilkan lalat buah dengan sayap yang kecil. Oleh karena keturunan F_1 secara fenotipik jenis liar, kedua mutasi pastinya merupakan alel.

Perhatikan bahwa jantan menyumbangkan alel jenis liar untuk gen 1 dan alel mutan resesif untuk gen 2, sementara itu betina menyumbangkan alel mutan resesif untuk gen 1 dan alel dominan jenis liar untuk gen 2. Jadi, keturunan F_1 adalah heterozigot untuk kedua gen 1 dan gen 2. Lalat buah ini menampilkan fenotipe dominan jenis liar karena mereka memiliki alel dominan jenis liar untuk kedua gen. Perhatikan juga bahwa mutasi diatur dalam keturunan F_1 seperti bahwa setiap homolog mengandung satu mutasi. Pengaturan dari dua mutasi resesif pada kromosom yang berbeda disebut konfigurasi **trans**.

Sebagai contoh nonkomplementasi, dimana dua lalat buah adalah homozigot untuk mutasi resesif tidak bersayap. Semua keturunan F_1 dari persilangan ini adalah tidak bersayap. Oleh karena keturunan gagal untuk menampilkan fenotipe jenis liar, kedua mutasi ini gagal berkomplemen dan merupakan alel.

Contoh yang kedua dari komplementasi. Pada kasus ini, dua lalat buah, keduanya merupakan homozigot untuk mutasi resesif. Perhatikan bahwa fenotipe tidak identik, jantan tidak memiliki sayap, dan betinanya memiliki sayap kecil dan keriting. Keturunan F_1 dari hasil

persilangan ini adalah sayap yang sangat kecil dan keriting. Oleh karena keturunan gagal memunculkan fenotipe jenis liar yang normal, kedua mutasi ini gagal mengalami komplementasi dan menjadi alel.

Perhatikan bahwa kedua alel tidak dimiliki untuk menghasilkan fenotipe yang sama, dan keturunannya tidak dapat memunculkan fenotipe satu alel (ingat bahwa alel dapat bersifat kodominan atau dominan tidak lengkap). Titik kritis adalah apakah keturunan memunculkan fenotipe jenis liar atau mutan. Diagram persilangan ini mengungkap bahwa setiap induk menyumbangkan satu alel resesif mutan untuk gen tunggal. Sekali lagi, mutasi adalah bentuk konfigurasi trans.

Eritroblastosis Fetalis

Apabila seorang perempuan Rh - (rr) menikah dengan laki-laki Rh + (RR) dan kemudian perempuan itu hamil maka bayi di dalam kandungan ibu bersifat Rh + (Rr). Darah bayi yang mengalir ke tubuh ibu melalui plasenta membawa eritrosit yang mengandung antigen Rh. Serum dan plasma darah distimulir untuk membentuk anti Rh sehingga darah ibu mengalir kembali ke tubuh bayi telah memiliki anti Rh. Sel darah merah bayi diliputi oleh anti Rh sehingga rusak (hemolisa) dan bayi menderita anemia. Jika ibu hamil untuk pertama kali maka anti Rh yang dibentuk oleh ibu masih sedikit, sehingga konsentrasinya belum membahayakan kehidupan bayi, maka bayi yang pertama lahir biasanya masih selamat. Akan tetapi apabila ibu hamil untuk kedua kalinya dan bayinya memiliki Rh + lagi, maka serum dan plasma darah ibu mengandung lebih banyak anti Rh. Eritrosit bayi bertambah banyak yang rusak dan darah bayi mengandung sejumlah besar eritroblast (sel darah merah muda dan berinti). Biasanya bayi mati dalam kandungan ibu. Penyakit ini disebut **eritroblastosis fetalis**.

Studi Kasus 11.1 Huntington Disease

Seorang ibu segera membawa anak laki-lakinya ke rumah sakit karena anaknya mengalami kelumpuhan dan tidak bisa menggerakkan anggota tubuhnya di usia 14 tahun. Dokter kemudian melakukan pemeriksaan secara menyeluruh, termasuk pemeriksaan genetik dengan melakukan kariotiping pada anak tersebut. Dokter menanyakan kepada ibu tersebut apakah ada riwayat di dalam keluarga yang mengalami penyakit seperti yang diderita anak laki-lakinya.

Fenotipe neurologis yang merupakan penyebab utama kematian tidak selalu diekspresikan hingga usia 40 tahun, yang mana sering setelah anak-anak dilahirkan. Oleh karena Huntington disease adalah salah satu jenis penyakit yang jarang dijumpai, individu yang mengalami tumbuh kembang biasanya bersifat heterozigot. Jadi, orang yang memiliki orang tua yang meninggal karena Huntington disease memiliki 50% peluang untuk memiliki alel mutan dominan yang diwariskan. Kematian dari penyakit ini akan selalu dihasilkan, disamping karena penyakit yang lainnya.

Mekanisme yang lainnya yang menyebabkan mutasi letal dominan adalah diwariskan secara penetrans tidak lengkap dari fenotipe letal. Penjabaran **penetrans tidak lengkap** adalah kesalahan dalam mengekspresikan fenotipe yang berhubungan dengan genotipe tertentu.

Deskripsi pertama oleh Waters, tentang seorang pasien dengan apa sekarang kita sebut Huntington chorea, berasal dari tahun 1842. Tetapi tidak sampai 1872, setelah menyelesaikan kuliah dan mendeskripsikan penyakit ini oleh George Huntington, yang menjadi dikenal sebagai Huntington chorea. Ini adalah kelainan neurodegeneratif yang terjadi dalam keluarga dari generasi ke generasi dengan gejala di usia pertengahan dan ditandai

oleh gerakan tidak beraturan yang tidak diinginkan, perilaku dan kejiwaan gangguan dan demensia. Selama beberapa dekade nama tetap tidak berubah, sampai sembilan belas tahun delapan puluhan ketika, sepenuhnya menyadari gejala non-motorik yang luas dan pertanda, namanya diubah menjadi penyakit Huntington (HD).

Pada tahun 1983, kelainan ini ditemukan kerusakan pada kromosom 4 dan pada tahun 1993 gen untuk HD. Periode itu menandai peningkatan minat yang luar biasa dalam HD dan gangguan neurogenetik.

Untuk pertama kalinya, diagnosis yang sebenarnya dapat dibuat dan dilakukan lebih banyak penyakit yang melibatkan pengulangan CAG trinukleotida ditemukan, HD berfungsi sebagai model untuk banyak penelitian diobat. CAG (sitosin (C), adenin (A), dan guanin (G), adalah trinukleotida, yang membentuk DNA. CAG adalah kodon untuk asam amino glutamat. Menemukan gen membuka jalur penelitian baru, model baru dan untuk pertama kali alasan nyata dalam perjalanan untuk mengobati penyakit yang menghancurkan ini.

Penyakit Huntington adalah penyakit yang dapat diwariskan yang terangkai pada autosomal yang dominan yang disebabkan oleh pemanjangan CAG berulang pada lengan pendek kromosom 4p16.3 di gen Huntingtine. Gen ini mengkode untuk protein huntingtin

dan, pada exon 1, berisi jalur CAG. Jenis liar mengandung pengulangan CAG, mengkodekan peregangan poliglutamin dalam protein pada tempat dengan kisaran 6 hingga 26. Huntington disease ini dikaitkan dengan 36 pengulangan atau lebih. Manifestasi klinis akan terjadi jika jumlah pengulangan melebihi 40. Kisaran 36-39 mengarah ke penetrasi tidak lengkap dari penyakit atau onset yang sangat terlambat. Kisaran antara 29 dan 35 yang disebut alel intermediet, tidak stabil, yang berarti alel ini rentan terhadap perubahan selama reproduksi. Menyalin gen dapat menyebabkan kesalahan dan sangat sering menyebabkan elongasi an jarang mengalami pemendekan. Fenomena ini terutama terlihat pada garis reproduksi laki-laki.

Korelasi inversi telah dijelaskan antara panjang pengulangan dan usia saat onset, ditentukan oleh manifestasi motorik pertama. Semakin panjang pengulangan CAG, lebih awal onsetnya. Saat penyakit mulai sebelum usia 20 tahun, apa yang disebut juvenile Huntington disease (JHD), pengulangan sering melebihi 55. Panjang pengulangan menentukan sekitar 70% dari varians pada usia saat onset dan tidak memberikan indikasi sama sekali tentang gejala awal, perjalanan, atau lamanya penyakit. Satu-satunya korelasi yang sekarang dijelaskan adalah yang lebih cepat menurunkan berat badan yang terkait dengan pengulangan CAG yang lebih lama. Fenomena antisipasi terlihat di Huntington keluarga di garis warisan ayah.

Studi Kasus 11.2 Achondroplasia

Seorang dokter di suatu rumah sakit umum dibuat terkejut oleh berita bahwa ada salah satu pasiennya yang baru dilahirkan ditinggalkan oleh kedua orang tuanya. Dokter tersebut berusaha mencari kedua orang tua tersebut dan menjelaskan apa yang terjadi dengan bayi yang baru dilahirkan. Ternyata bayi tersebut dilahirkan dalam kondisi tidak normal seperti kedua orangtuanya, yaitu mengalami achondroplasia. Bagaimana hal ini dapat terjadi dari kedua orang tua yang normal, dan tidak ada pewarisan achondroplasia dari leluhurnya, namun dapat melahirkan bayi dalam kondisi tersebut?

Achondroplasia, dijelaskan oleh Dr. Parrot pada tahun 1879, adalah bentuk kerdil yang paling umum dan displasia kerangka yang paling umum. Kelainan autosom dominan ini dipicu oleh mutasi pada gen *fibroblast growth factor receptor-3* (FGFR3) (lokus 4p16.3). Gen mengkodekan untuk anggota subfamili FGFR dari reseptor tirosin kinase, yang menghasilkan aktivasi reseptor konstitutif. FGFR3 adalah regulator negatif proliferasi dan diferensiasi kondrosit dalam lempeng pertumbuhan. Mutasi menginduksi gangguan pembentukan tulang endokondral. Penetrans gen adalah 100%. Lebih dari 80% individu dengan

achondroplasia memiliki orang tua dengan perawakan normal dan memiliki achondroplasia sebagai hasil dari mutasi gen de novo. Prevalensinya sekitar 1 dalam 25.000.

Diagnosis achondroplasia dapat ditegakkan berdasarkan temuan klinis dan gambaran radiografi yang khas. Ciri karakter termasuk perawakan pendek, kepala yang relatif besar dengan atasan frontal dan hipoplasia midface, pemendekan rizomelik pada tungkai, tangan trisula, hipotonia otot, dan kyphosis thoracolumbar. Dwarfisme achondroplasia adalah tidak harmonis atau tidak proporsional, secara khusus menargetkan anggota tubuh, berbeda dengan dwarfisme

harmonik lainnya yang mempengaruhi proporsional kerangka utuh. Diagnosis yang akurat dikonfirmasi oleh tes genetik.

Pasien yang terkena achondroplasia dimonitor oleh pengukuran parameter antropometrik (pertumbuhan dan lingkar kepala, menggunakan kurva standar tertentu), kontrol neurologis periodik (CT, MRI), pembesaran bedah foramen magnum pada kasus stenosis parah, pengobatan infeksi telinga tengah. Dianjurkan untuk mempertahankan kontrol berat badan sejak kecil karena obesitas memperburuk kelainan bentuk tulang dan sendi. Terapi hormon pertumbuhan masih bersifat eksperimental. Penatalaksanaan achondroplasia meliputi prosedur pemanjangan tungkai, osteotomi tibialis, atau epiphysiodesis dari pelat pertumbuhan fibula untuk memperbaiki pembengkokan kaki, laminektomi lumbar untuk stenosis tulang belakang yang biasanya bermanifestasi di awal masa dewasa.

Dilakukan persilangan atas bentuk diagram silsilah achondroplasia di atas.

P : ayah achondroplasia x ibu normal

<i>Aa</i>	<i>aa</i>
F ₁ : <i>Aa</i> achondroplasia 50%	
<i>Aa</i> normal 50%	

Jadi pada kasus di atas apabila ayah menderita achondroplasia dan ibu normal dapat menghasilkan anak yang menderita achondroplasia sebesar 50% dan anak normal 50%, dimana persentase pewarisan pada anak laki-laki maupun anak perempuan sama besar yaitu 50%. Pada pasangan yang pertama memiliki dua anak laki-laki yang keduanya mengalami achondroplasia. Sedangkan pada pasangan yang kedua memiliki dua anak perempuan yang mengalami achondroplasia dan satu anak laki-laki yang normal. Pada F₁, apabila laki-laki achondroplasia menikah dengan perempuan achondroplasia dapat memiliki persentase anak:

F₁ × F₁ : laki-laki achon x perempuan achon

<i>Aa</i>	<i>Aa</i>
F ₂ :	<i>AA</i> achondroplasia 25% (letal dominan)
	<i>Aa</i> achondroplasia 50%
	<i>aa</i> normal 25%

Karena achondroplasia dengan genotipe homozigot dominan *AA* mengalami letal dominan, maka pasangan ini memiliki 5 orang anak, tiga anak perempuan dengan satu achondroplasia *Aa* dan dua normal *aa*, 2 anak laki-laki yang keduanya achondroplasia *Aa*.

Penyakit D-resistant rickets, atau dikenal juga dengan hypophosphatemia, adalah salah satu contoh kelainan yang terangkai pada kromosom X dominan. Oleh karena itu, apabila kita melihat pada diagram silsilah yang ada di bawah ini maka dapat dikatakan bahwa kelainan yang terangkai pada kromosom X dominan memiliki ciri-ciri:

1. Kelainan yang terangkai pada kromosom X dominan lebih banyak terlihat pada perempuan daripada laki-laki.
2. Sifat ini dapat terlihat pada setiap generasi selama laki-laki yang mengalami kelainan ini memiliki anak perempuan.
3. Semua anak perempuan tetapi tidak pada anak laki-laki dari ayah yang menderita kelainan ini akan mengalami kelainan yang sama. Kriteria ini paling banyak digunakan untuk menentukan apakah kelainan terangkai pada kromosom X dominan atau terangkai pada autosom dominan.
4. Anak laki-laki dan anak perempuan dari ibu yang menderita kelainan ini masing-masing memiliki ½ kesempatan untuk mewarisi kelainan tersebut.
5. Untuk sifat-sifat yang terangkai pada kromosom X dan yang tidak sepenuhnya dominan, perempuan carrier (pembawa) mungkin menunjukkan sifat yang kurang ekstrem dari laki-laki yang memiliki alel yang cacat.

Studi Kasus 11.3 Penyakit Vitamin D Resistant Rickets

Seringkali mereka yang di kota besar pergi beraktivitas sebelum matahari terbit, pulang beraktivitas setelah matahari terbenam, dan seharian penuh berada di ruang tertutup yang ber-AC. Karena itu, siapa sangka penduduk Indonesia tak luput dari kekurangan (defisiensi) vitamin D. Vitamin D merupakan suatu vitamin larut lemak yang sangat penting untuk tubuh manusia. Bentuk vitamin D yang paling banyak di dalam tubuh yaitu vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 dapat dihasilkan pada lapisan kulit tubuh sebagai respon terhadap paparan sinar matahari, dan juga dapat diperoleh dari asupan makanan seperti oily fish terutama ikan salmon, sarden dan mackerel. Sementara vitamin D2 dapat diperoleh dari sayuran, ragi dan jamur.

Selain terangkai pada kromosom X dominan, kelainan ini juga merupakan contoh dari berkurangnya penetrans dapat ditemui pada kasus penyakit vitamin - D - resistant ricketsia (suatu penyakit tulang). Penyakit ini dapat dibedakan dari kekurangan vitamin D yang normal dengan melihat kegagalan merespon vitamin D pada tingkat yang rendah. Individu yang menderita penyakit ini merespon, namun, terhadap tingkatan vitamin D yang sangat tinggi, dan penyakit ini selanjutnya dapat diobati. Pada beberapa pohon keluarga (*family tree*), anak yang menderita kelainan ini dilahirkan dari kedua orang tua yang normal. Hasil ini akan melanggar aturan pewarisan dominan, dimana satu dari orang tua harus memiliki alel dominan, yang kemudian tidak mengekspresikannya. Kenyataannya bahwa salah satu orang tua sebenarnya memiliki alel yang diperlihatkan dengan terjadinya tingkat fosfor yang rendah di dalam sel darah, efek pleiotropik dari alel yang sama. Aspek fenotipe dari tingkat fosfor yang rendah selalu sepenuhnya penetrans.

Untuk gen tunggal, selanjutnya satu fenotipe kemungkinan 100% penetrans dan yang lainnya kemungkinan memperlihatkan pengurangan penetrans. Kita dapat melihat bagaimana perbedaan ini dapat membingungkan dalam memprediksi model pewarisan dalam diagram silsilah, terutama ketika fenotipe ganda berhubungan dengan mutasi yang sama

Penyakit vitamin - D - resistant ricketsia juga menggambarkan suatu kasus dimana fenotipe menentukan tidak secara genetik tampilan suatu fenotipe penyakit ini. Efek fenokopi ini adalah hasil dari defisiensi diet makanan atau mengalami trauma lingkungan. Defisiensi diet makanan dari vitamin D, sebagai contoh, menghasilkan bentuk rickets yaitu secara umum tidak dapat dibedakan dari secara genetik yang menyebabkan rickets.

Studi Kasus 11.4 Polidaktili

Ali berkata pada ibunya tidak ingin sekolah lagi karena malu dengan tubuhnya yang berbeda dengan teman-temannya. Jumlah jari kaki dan tangannya tidak sama dengan teman-temannya yaitu 12 jari tangan dan 12 jari kaki. Selain itu ibu, bapak dan kakak memiliki jumlah jari tangan dan kaki yang normal masing-masing 10 jari. Ali bertanya kepada kedua orang tuanya mengapa hanya dia yang memiliki kelainan jumlah jari sedangkan kakak dan orang tuanya normal. Ibu Ali mengajak Ali untuk konsultasi dengan ahli genetic agar mendapat penjelasan yang benar dan tidak perlu malu lagi untuk ke sekolah.

Polidaktili adalah suatu sifat yang terangkai pada autosom dominan yang memperlihatkan kelebihan jumlah jari. Polidaktili memperlihatkan baik penetrans tidak lengkap maupun keragaman ekspresivitas. Manifestasi sifat yang paling ekstrim yaitu kelebihan jumlah jari pada setiap tangan dan satu atau lebih kelebihan jari di setiap kaki. Tetapi beberapa individu hanya memiliki kelebihan jari pada kaki, beberapa memiliki kelebihan jari di tangan. Polidaktili (keleihan jari tangan) merupakan kelainan yang disebabkan oleh gen dominan pada autosom (autosom dominan). Karena sifatnya yang autosom dominan, maka kelainan ini tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan dapat terjadi pada semua lapisan generasi dengan persentase berkisar antara 50% hingga 100% penderita.

Kelainan pewarisan sifat atau kelainan genetik merupakan penyimpangan dari sifat umum atau sifat rata-rata manusia. Kelainan genetik ini disebabkan oleh mutase gen. Mutasi gen merupakan perubahan susunan gen yang umumnya tidak sempurna atau cacat. Secara umum gangguan ini dikelompokkan menjadi tiga kategori, gangguan gen tunggal (disebabkan perubahan DNA untuk satu alel), gangguan multifaktorial (perubahan gen dan faktor lingkungan), serta abnormalitas kromosom.

Gangguan gen tunggal disebut juga dengan istilah Mendelian, sebagai penghargaan

terhadap Gregor Mendel yang pertama kali mengetahui prinsip-prinsip yang mendasari pewarisan gen tunggal. Gangguan pewarisan ini dapat dijelaskan dengan pola pewarisan menurut Mendel, diantaranya yang terangkai pada autosom dominan, autosom resesif, terangkai kromosom seks, atau terangkai terbatas kromosom seks).

Pola pewarisan autosom dominan, mutasi satu gen dari satu pasang alel menghasilkan gambaran fenotipe atau ciri yang berbeda. Sementara itu, pada pewarisan autosom resesif, suatu gen yang terkena dari satu pasang alel tidak cukup untuk menimbulkan gambaran fenotipe ciri tertentu (berbeda dari normal), namun pada heterozigot ciri-ciri ini dapat muncul.

Jika gen dominan polidaktili dilambangkan *P*, maka individu dengan gen homozigot dominan *PP* dan heterozigot *Pp* akan menderita polidaktili. Sementara itu, individu dengan gen homozigot resesif *pp* akan bersifat normal.

Dari persilangan diagram silsilah tersebut dapat dijelaskan ayah yang polidaktili memiliki dua genotipe yaitu homozigot dominan *PP* dan heterozigot *Pp*, sedangkan ibu normal hanya memiliki satu genotipe homozigot resesif *pp*. Memiliki 4 orang anak 3 laki-laki dan 1 perempuan. Karena salah satu anak laki-lakinya mengalami polidaktili *Pp*, maka genotipe ayah adalah heterozigot *Pp*. Bila

genotipe ayah polidaktili adalah homozigot dominan **PP**, maka tidak akan mungkin memiliki anak yang polidaktili. Dari hasil persilangan ayah polidaktili **Pp** dan ibu normal **pp**, persentase yang dihasilkan adalah anak dengan polidaktili **Pp** 50% dan anak normal **pp** 50%.

Studi Kasus 11.5 Bisu Tuli

Ramai diberitakan di mass media maupun tabloid bahwa ada seorang selebritis terkenal menjadi viral karena dari keempat anaknya, dua diantaranya mengalami bisu tuli. Baik selebritis tersebut maupun suaminya berkarakter normal yaitu dapat berbicara dan mendengar. Dokter menjelaskan bahwa kelainan ini terangkai pada gen, dan dapat diwariskan dari kedua orang tua yang normal. Untuk lebih jelas melihat pewarisan kelainan ini dapat dilakukan dengan persilangan menggunakan bantuan kotak Punnet Square. Tentunya dengan mengetahui fenotipe maupun genotipe dari kelainan ini.

Contoh perkawinan pria bisu tuli (**BBtt**) dan perempuan bisu tuli (**bbTT**).

P : bisu tuli x bisu tuli

BBtt bbTT

Gamet : **Bt bT**

F₁ : **BbTt** (normal)

F₁xF₁ : normal x normal

BbTt BbTt

Gamet : **BT, Bt, bT, bt BT, Bt, bT, bt**

F₂ :

	BT	Bt	bT	bt
BT	BBTT Normal	BBTt Normal	BbTT Normal	BbTt Normal
Bt	BBTt Normal	BBtt Bisu tuli	BbTt Normal	Bbtt Bisu tuli
bT	BbTT Normal	BbTt Normal	bbTT Bisu tuli	bbTt Bisu tuli
bt	BbTt Normal	Bbtt Bisu tuli	bbTt Bisu tuli	bbtt Bisu tuli

Dalam hal ini, gen **T** dan gen **B** tidak akan menunjukkan sifat normal apabila kedua gen tersebut tidak terdapat bersama-sama dalam satu genotipe. Dengan demikian, jika hanya terdapat gen **T** tanpa gen **B**, atau jika hanya terdapat gen **B** tanpa gen **T** maka akan

memunculkan sifat bisu tuli. Rasio fenotipe F₂ yang dihasilkan adalah normal : bisu tuli = 9 : 7.

Gangguan pendengaran (*hearing loss* HL) adalah defisit sensorik yang paling sering dengan kejadian 0,1 - 0,2% dalam populasi yang baru lahir. Di negara maju, penyebab penyakit genetik adalah faktor etiologi paling penting yang mengarah ke HL. Gangguan pendengaran herediter (*hereditary hearing loss* HHL) dapat berupa sindrom (SHL) (25%) atau non-sindrom (NSHL) (75%). Sementara SHL disertai dengan manifestasi sistemik lainnya, dalam bentuk non-sindrom (NSHL), tidak ada temuan tambahan.

Pewarisan genetik NSHL adalah autosom resesif pada 75-85% dari semua kasus (ARNSHL), dan autosom dominan pada 15 - 25% kasus (ADNSHL). Proporsi kecil kasus menunjukkan pewarisan terangkai kromosom X atau mitokondria (102%).

Mengingat kompleksitas pendengaran, banyak gen yang memainkan peran dalam fungsi pendengaran. Diperkirakan, sekitar 1% gen manusia (200 hingga 250 gen) terlibat dalam HHL. Hingga saat ini, lebih dari 80 gen,

dengan lebih dari 1000 mutasi, dan 140 lokus telah diidentifikasi terkait dengan NSHL. Dengan pengecualian beberapa mutasi yang terdeteksi berulang pada beberapa gen, seperti GJB2 dan SLC26A4, kebanyakan mutasi tuli sangat jarang dan hanya terlihat pada keluarga tunggal atau sangat sedikit. Lebih jauh, telah ditunjukkan bahwa, baik SHL maupun NSHL dapat disebabkan oleh mutasi pada gen yang sama. Heterogenitas genetik dan klinis yang luar biasa ini membuat identifikasi etiologi genetik menantang, memakan waktu dan mahal.

Penjelasan tentang dasar genetik dari ketulian individu mungkin diperlukan dalam diagnosis dini, mengembangkan tindakan pencegahan dan/atau pengobatan serta menawarkan konseling genetik yang lebih baik dan perspektif masa depan untuk keturunan.

Dengan peningkatan pendekatan laboratorium di era genomik, selama dekade terakhir, teknologi generasi berikutnya, seperti pengurutan seluruh genom (*whole genome sequencing* WGS), pengurutan seluruh exome (*whole exome sequencing* WES) atau pengurutan generasi berikutnya yang ditargetkan (*targeted next generation sequencing* TNGS), telah mengambil peran revolusioner di kedua area penelitian atau diagnostik.

Ada beberapa panel TNGS yang termasuk gen tuli yang diketahui. Alat ini tidak mungkin digunakan untuk penemuan gen NSHL baru atau gen yang bertanggung jawab atas penyakit langka lainnya. Karena itu, kita menggunakan pendekatan pengayaan yang ditargetkan untuk gen yang diketahui menyebabkan sejumlah kelainan Mendel (*Mendelian exome sequencing* - MES). Strategi ini terdiri dari 2.761 gen termasuk 63 NSHL yang diketahui dan 39 gen SHL.

Studi Kasus 11.6 Duchene Muscular Dystrophy (DMD)

Seorang pasien mengeluh kepada dokter pribadinya karena anak laki-lakinya tiba-tiba lumpuh di usia 16 tahun. Kemudian dokter melakukan pemeriksaan menyeluruh, khususnya pemeriksaan genetika (kariotiping). Ternyata diagnosis yang muncul adalah anak laki-laki tersebut menderita Duchenne Muscular dystrophy (DMD) atau distrofi otot. DMD adalah suatu kelompok yang terdiri atas lebih dari 30 penyakit otot keturunan yang membuat otot, umumnya terjadi pada bagian otot sadar, yang secara perlahan-lahan menjadi semakin melemah. Orang yang menderita penyakit seperti ini akan mengalami kesulitan dalam berjalan atau duduk. Ada beberapa jenis DMD yang berbeda. Gejala-gejala dari jenis penyakit DMD yang paling sering terjadi dimulai di usia kanak-kanak, terutama pada anak laki-laki. Gejala beberapa jenis DMD yang lain tidak muncul sebelum usia dewasa.

Contoh klasik dari kelainan yang terangkai kromosom X resesif adalah **Duchenne muscular dystrophy (DMD)**. DMD ditandai dengan degenerasi dan kelemahan otot yang progresif. Gejala biasanya bermanifestasi pada laki-laki pada usia dini. Kelemahan otot berkembang dari proksimal ke distal. Psuedohipertrofi pada betis sering terlihat di awal

gejala. Ketika penyakit berlanjut, terjadi kehilangan kekuatan otot dan miosit yang pada akhirnya digantikan oleh lemak dan jaringan fibrotik. Sebelum mencapai usia remaja, sebagian besar pasien mengalami kesulitan berjalan. Sebagian besar menggunakan kursi roda yang terikat pada masa remaja awal. Kerusakan tulang dapat terjadi karena

kelemahan otot. Beberapa pasien DMD juga mengalami kardiomiopati; beberapa akan mengalami gangguan intelektual. DMD disebabkan oleh **mutasi gen distrofin** pada kromosom X. Distrofin adalah komponen protein complex pada otot rangka. Hilangnya distrofin menyebabkan peningkatan pelepasan kalsium di sarcolemma, dan kemudian menyebabkan kematian sel.

DMD dan **distrofi otot Becker (BMD)** adalah kelainan alelik. DMD terutama disebabkan oleh penghapusan atau perubahan bentuk atau menghentikan mutasi pada gen distrofin. Sebaliknya, fenotipe BMD yang lebih ringan disebabkan oleh mutasi yang mempertahankan kerangka pembacaan distrofin. Wanita yang merupakan pembawa mutasi heterozigot pada gen distrofin biasanya tidak menunjukkan gejala, meskipun beberapa mungkin mengalami kelemahan ringan.

Duchene muscular dystrophy (DMD) adalah suatu penyakit otot yang disebabkan oleh mutasi genetik pada gen dystrophin yang diwariskan oleh terangkai kromosom X resesif terjadi pengurangan dan peningkatan kekuatan otot secara progresif. Meskipun penelitian terbaru menyimpulkan bahwa penggunaan steroid dalam jangka lama dikaitkan dengan perawakan pendek dan kelebihan berat badan, sebuah meta-analisis dari 12 kajian telah menunjukkan bahwa steroid dapat meningkatkan kekuatan, fungsi otot, dan kualitas hidup. Pemulihan ekspresi gen dystrophin adalah dasar dari terapi rekayasa genetika. Terapi potensial dari tipe ini termasuk menghilangkan exon, penggunaan rekombinan adeno terkait virus yang memberikan mini-dystrophin, dan transfer gen pengganti. Dalam perkembangannya, tantangan umum terkait dengan ukuran produk gen dan asal mula ekspresi gen distrofin. Sel induk a (stem cell) menjanjikan untuk terapi di masa depan. Terlepas dari tantangan dan kontroversi dengan sel induk atau sel punca, beberapa uji klinis

menunjukkan peningkatan kekuatan otot pada pasien yang telah menerima terapi tersebut.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) adalah bentuk distrofi otot pada anak-anak. Prevalensinya pada populasi umum adalah sekitar 3: 100.000 jiwa. Insiden DMD hampir 1 kasus dari 3.500 kelahiran hidup bayi laki-laki. Seperti yang dinyatakan oleh Mendel, bayi lebih jarang terkena (1: 3.802 - 1: 6.291), ini terutama menyangkut bayi laki-laki.

Bentuk paling sering dari penyakit ini adalah X - linked resesif (ibu carrier atau pembawa), 70% dari kasus laki-laki dengan kelainan ini mewarisi mutasinya dari ibu yang membawa satu Salinan gen DMD tetapi hampir 30% kasus terjadi mutasi spontan. Oleh karena itu hampir sepertiga laki-laki dengan distrofi muscular Duchenne tidak memiliki riwayat keluarga dengan distrofi muscular. Pasien distrofi muscular Duchenne yang tidak memiliki riwayat keluarga mungkin merupakan hasil *germinal mosaicism* pada kromosom X (suatu mutase yang muncul sebelum kelahiran ibu), dimana ibu adalah carrier (pembawa), tetapi tidak ada anggota keluarga lain yang terkena distrofi muscular Duchenne. Kemungkinan lain adalah ibu atau ayah memiliki *gonadal mosaicism*, yaitu suatu mutase baru pada sel-sel benih maternal atau paternal. Distrofi muscular Duchenne merupakan bentuk yang paling banyak dan paling dikenal di antara distrofi muscular, dimana gejala dapat terlihat pada usia 3 - 5 tahun atau sebelum usia 12 tahun.

Mutasi sintesis dystrophin adalah dasar patofisiologi DMD. Kerangka pembacaan terbuka dari gen dystrophin dapat mencakup delesi, duplikasi, mutasi titik, atau pengaturan ulang dalam jumlah yang kecil lainnya. Sebagian besar delesi terjadi antara exon 44 dan 55. Ketika mutasi ini menyebabkan gangguan pada rangka pembacaan dystrophin (di luar rangka - mutasi), pembentukan protein dystrophin ini terpotong, sehingga tidak ada

produksi dystrophin dan pengembangan DMD.

Kira-kira 60% pasien distrofi muscular Duchenne terjadi mutasi secara delesi dan 40% merupakan akibat mutasi - mutasi kecil dan duplikasi.

Gen untuk distrofi muscular Duchenne terletak pada lengan pendek (Xp) kromosom X tepatnya pada Xp21, meliputi 86 exon yang membuat hanya 0,6% dari seluruh gen tersebut, sisanya terdiri dari intron. Gen ini 10 kali lebih besar dari tiap-tiap gen lain yang dikarakterkan saat ini dan terdiri dari 2 juta pasangan dasar, produknya dinamakan dystropin.

Distrofin adalah salah satu protein yang terhubung dengan otot dan dikodekan oleh gen distrofin. Gen ini diidentifikasi pada tahun 1987, dan merupakan gen yang terbesar yang ditemukan pada manusia yang dihitung hampir mendekati 0,1% jumlah total genom manusia.

Dystropin merupakan protein dengan jumlah sedikit yang membentuk 0,002% dari total protein otot. Dystropin adalah protein sitoskeletal dengan globular amino seperti tangkai terpusat dan globular carboxy. Dystropin terletak pada permukaan dalam sarcolemma, berkumpul sebagai homotetramer yang dihubungkan dengan aktin pada amino terminus dan dengan glikoprotein pada carboxy terminus. Dystropin berperan dalam memberikan kekuatan otot dan kestabilan membran otot.

Mutasi gen yang terjadi pada distrofi muscular Duchenne adalah delesi dan duplikasi. Fenotipe distrofi muscular Duchenne tidak selalu berhubungan dengan ukuran delesi pada gen dystropin, tetapi sangat berpengaruh pada sintesis dystropin. Delesi merusak kodon triplet sehingga merubah konsep pembacaan, terjadi penghentian premature kodon dan sintesis dystropin terhenti dan mengalami degradasi, menghasilkan molekul protein kecil, terpotong tanpa carboxy terminal.

Dystropin merupakan bagian dari kompleks protein sarcolemma dan glikoprotein. Kompleks dystropin - glikoprotein dapat menghasilkan stabilitas sarcolemma, dimana kompleks ini dikenal sebagai *dystropin - associated protein* (DAP) dan *protein - associated glycoprotein* (DAG). Bagian yang terpenting lainnya pada kompleks ini adalah dystroglycan, yaitu suatu glikoprotein yang berikatan dengan matriks ekstraseluler merosin. Jika terjadi defisiensi salah satu bagian kompleks tersebut akan menyebabkan terjadinya abnormalitas pada komponen lainnya. Kehilangan dystropin bersifat parallel kehilangan DAP dan penghancuran kompleks dystroglycan. Perubahan ini menyebabkan sarcolemma menjadi lemah dan mudah hancur saat otot berkontraksi.

Kehilangan dystropin juga menyebabkan kehilangan dystroglycan dan sarcoglycan, sehingga membuat sarcolemma semakin rapuh. Proses ini berlangsung secara terus menerus sepanjang hidup penderita. Selain itu, akibat kerapuhan membran otot memungkinkan kebocoran komponen sitoplasmik seperti creatine kinase dan peningkatan masuknya Ca^{2+} yang mengawali sejumlah aspek patologis dari peristiwa yang menyebabkan nekrosis dan fibrosis otot. Kekurangan dystropin juga mengakibatkan gangguan pada transmisi tekanan normal dan tekanan lebih besar ditempatkan pada miofibrilar dan protein membran yang menyebabkan kerusakan otot selama kontraksi.

Dengan tidak adanya distrofin, seluruh kompleks protein yang berhubungan dengan distrofin (DAPC) hilang dari sarcolemma. Akibatnya, otot tidak dapat menahan tekanan kontraksi otot normal. Kerusakan ini menyebabkan masuknya kalsium ekstraseluler, diikuti oleh protease dalam sel. Selanjutnya, kaskade proses kerusakan terjadi. Aktivitas protease menginduksi apoptosis miosit, peradangan, dan fibrosis, yang mengakibatkan

kegagalan regenerasi dan penggantian serat otot dengan lemak dan jaringan ikat.

Tidak adanya distropin pada otot jantung meningkatkan kadar kalsium intraseluler, yang mengarah pada aktivasi calpain, degenerasi sel miokard atau apoptosis dan fibrosis. Fibrosis yang berlebihan menyebabkan kardiomiopati. Penurunan fungsi jantung menstimulasi sistem renin-angiotensin dan melepaskan angiotensin II (AT II). AT II meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan transformasi - β (TGF - β) (terutama TGF - β 1) melalui aktivasi reseptor

angiotensin tipe 1 dalam miosit jantung dan fibroblas. TGF - β menginduksi proliferasi fibroblas jantung, deposisi protein matriks ekstraseluler, dan perkembangan hipertrofi kardiomiosit. Di otak, tidak adanya distrofi menyebabkan gangguan integritas sinapsis dan transmisi interneuron. Gangguan kognitif diduga karena penurunan metabolisme glukosa di otak kecil, yaitu area yang terkait dengan kemampuan kognitif.

Studi Kasus 11.7 Hemofilia

Silsilah Ratu Victoria dari Inggris dan ekspresi dari hemofilia kelainan pembekuan darah. Melalui anak-anaknya, hemofilia diteruskan ke banyak keluarga kerajaan di Eropa. Beberapa aspek menarik dari silsilah ini membantu mengonfirmasi metode pewarisan. Pertama, sifat hemofilia adalah adanya selang generasi, yang menunjukkan cara pewarisan resesif. Meskipun Alexis (1904 - 1918) adalah seorang penderita hemofilia, orang tuanya, kakek nenek, kakek nenek buyut, dan kakek nenek buyut dalam silsilah ini tidak terpengaruh. Pola individu yang terkena dampak ini memiliki orang tua yang tidak terpengaruh terjadi di beberapa tempat lain di diagram silsilahnya. Dari ini dan diagram silsilah lainnya, dan dari sifat biokimia dari cacat, para ilmuwan mengkonfirmasi bahwa hemofilia adalah sifat resesif.

Gambar di bawah ini menunjukkan bagian dari diagram silsilah yang luas untuk sifat terangkai kromosom X resesif lainnya, yaitu kelainan pembekuan darah hemofilia A. Perhatikan kombinasi simbol pada diagram silsilah dan kotak Punnett untuk melacak pewarisan sifat tersebut. Alel dominan dan resesif ditunjukkan oleh superskrip kromosom X dan Y. Di keluarga kerajaan Inggris, Jerman, Spanyol, dan Rusia, alel mutan muncul di salah satu kromosom X Ratu Victoria Queen; entah itu mutasi baru atau Ratu mewarisinya. Ratu mewariskannya melalui anak perempuan pembawa (carrier) dan satu anak laki-laki yang agak mengalami kelainan.

Pola pewarisan hemofilia A konsisten dengan kriteria untuk sifat terangkai

kromosom X resesif. Anak perempuan dapat mewarisi kelainan yang terangkai pada kromosom X resesif atau sifatnya jika ayahnya mengalami kelainan dan ibunya bersifat carrier, karena anak perempuan mewarisi satu kromosom X yang mengalami kelainan dari masing-masing orang tuanya. Namun, tanpa uji biokimia, perempuan yang tidak mengalami kelainan tidak akan tahu apakah dia seorang pembawa (carrier) untuk sifat yang terangkai kromosom X resesif kecuali memiliki anak laki-laki yang mengalami kelainan. Perempuan yang memiliki saudara laki-laki yang menderita hemofilia A memiliki risiko 1 dari 2 menjadi pembawa (carrier). Kedua orang tuanya sehat, tetapi ibunya harus menjadi pembawa karena saudara laki-lakinya

mengalami kelainan. Risikonya adalah kesempatan bahwa ia telah mewarisi kromosom X yang mengandung alel hemofilia dari ibunya. Peluang perempuan yang hamil anak laki-laki adalah 1 banding 2 ($1/2$), dan anak laki-laki yang mewarisi hemofilia adalah 1 banding 2 ($1/2$). Dengan menggunakan aturan produk, risiko bahwa perempuan ini adalah pembawa dan akan memiliki seorang anak laki-laki dengan hemofilia, dari semua anak yang mungkin dia miliki adalah $1/2 \times 1/2 \times 1/2$, atau $1/8$.

Kedua, semua individu yang menderita kelainan adalah laki-laki, yang menunjukkan kelainan ini terangkai pada kromosom seks. Oleh karena laki-laki hemizigot untuk kromosom X, maka hasilnya lebih banyak laki-laki daripada perempuan yang memiliki fenotipe terangkai kromosom X resesif yang bersifat pseudodominan.

Ketiga, sifat itu tidak pernah diturunkan dari ayah ke anak laki-laki dalam diagram silsilah ini. Hasil ini akan menentang jalur pewarisan kromosom X yang terkena. Kita dapat menyimpulkan dari diagram silsilahnya, oleh karena itu, bahwa hemofilia adalah sifat terangkai kromosom X resesif.

Penting untuk disadari bahwa banyak penyakit pada manusia menunjukkan gejala yang sama, tetapi disebabkan oleh mutasi pada gen yang berbeda. Ini menunjukkan bahwa diagram silsilah yang berbeda untuk penyakit klinis yang sama dapat menunjukkan pola pewarisan yang berbeda. Misalnya, beberapa bentuk hemofilia yang diwariskan yang berbeda telah diketahui, masing-masing kekurangan dalam salah satu langkah di jalur yang membentuk fibrinogen, protein bekuan darah. Dua dari bentuk ini, "klasik" hemofilia A dan hemofilia B, adalah terangkai kromosom seks. Hemofilia lainnya bersifat autosomal.

Kita dapat membuat beberapa prediksi tentang diagram silsilah pada pewarisan hemofilia, jika memang menunjukkan sifat terangkai kromosom X resesif. Pertama, karena

semua laki-laki mendapatkan kromosom X dari ibunya, laki-laki hemofilia mewariskan sifat heterozigot (carrier) pada anak perempuannya. Perempuan harus menjadi pembawa (carrier) jika ayahnya menderita penyakit tersebut, karena sang ayah memberikan kromosom X-nya kepada semua anak perempuannya. Namun, perempuan memiliki kemungkinan 50% menjadi pembawa jika ibunya menderita penyakit tersebut dan ayahnya tidak menderita (normal). Dalam hal ini, ibunya adalah pembawa.

Hal ini dimungkinkan juga bagi perempuan untuk menjadi homozigot untuk kondisi ini - yaitu, ayahnya menderita kelainan, dan ibunya akan menjadi pembawa. Karena ayah dan ibu harus memiliki alel resesif untuk memiliki anak perempuan yang terkena, sifat terangkai kromosom X resesif lebih jarang terjadi pada perempuan daripada laki-laki; di mana hanya ibu yang harus menjadi pembawa. Hemofilia pada perempuan, bagaimanapun, bisa berakibat fatal dengan dimulainya menstruasi, dan melahirkan akan menjadi sangat berbahaya.

Ringkasan

- Alel dari gen yang berbeda dapat berinteraksi secara aditif untuk menghasilkan fenotipe baru.
- Alel satu gen dapat menutupi efek alel pada gen lain (epistasis).
- Epistasis adalah interaksi antara alel gen yang berbeda, bukan antara alel gen yang sama. □
- Epistasis resesif biasanya menunjukkan bahwa alel dominan dari dua gen berfungsi dalam jalur yang sama untuk mencapai hasil yang sama.
- Epistasis dominan biasanya menunjukkan bahwa alel dominan kedua gen memiliki fungsi antagonistik.
- Dalam persilangan dihibrid, rasio fenotipik F_2 yang dihasilkan dari epistasis bergantung

pada fungsi alel spesifik dan jalur biokimia tertentu tempat gen berpartisipasi.

- Gen yang berbeda kemungkinan memiliki fungsi yang berlebihan sehingga alel dominan dari kedua gen tersebut cukup untuk menghasilkan fenotipe normal tertentu.
- Sebagai tambahan pada dominan lengkap, alel kemungkinan membawa dominan tidak lengkap atau kodominan.
- Dominan tidak lengkap menghasilkan fenotipe heterozigot yang merupakan intermediet antara dua fenotipe homozigot.
- Kodominan menghasilkan fenotipe heterozigot yang menampilkan keduanya fenotipe homozigot
- Tingkatan dimana fenotipe dijabarkan adalah kritis untuk menentukan tipe dominansi.
- Persilangan dua individu yang bersifat heterozigot untuk alel dominan tidak lengkap atau kodominan menghasilkan keturunan dengan rasio fenotipe 1:2:1, yaitu yang sesuai dengan rasio genotipenya.
- Uji komplementasi (uji cis - trans) digunakan untuk menentukan jika mutasi yang berbeda adalah alel.
- Mutasi yang bersifat alelik akan menghasilkan fenotipe mutan ketika mereka dalam konfigurasi trans.
- Mutasi yang bersifat non alelik (pada gen yang berbeda) akan menghasilkan fenotipe jenis liar ketika ada dalam konfigurasi trans.
- Berbagai jalur biokimia yang berbeda dapat menghasilkan rasio Mendel yang diubah. □
- Jika diketahui jalur biokimianya, maka dapat memprediksi secara akurat rasio fenotipik di antara keturunan persilangan yang melibatkan gen yang menentukan sifat tersebut.
- Teori pewarisan kromosom yang menyatakan bahwa sifat genetik (alel) berhubungan erat dengan kromosom.
- Nondisjunction adalah segregasi kromosom yang tidak benar selama meiosis atau mitosis. Hasilnya menyatakan bahwa gamet-gamet memiliki kelebihan salinan kromosom atau tidak memiliki satu kromosom.
- Bridges menggunakan mutan *Drosophila* yang menunjukkan nondisjunction untuk memprediksi kandungan kromosom dari kelompok fenotipik yang berbeda dari lalat buah. Korelasi yang benar ini antara fenotipe dan sitologi yang diamati membuktikan teori pewarisan kromosom.
- Jenis kelamin ditentukan oleh keadaan lingkungan atau adanya gen-gen yang khusus yang terletak pada kromosom seks.
- Pada mamalia dan *Drosophila*, XX berhubungan dengan betina dan XY berhubungan dengan jantan. Namun, mekanisme penentuan jenis kelamin berbeda antara mamalia dan lalat buah. Pada sebagian besar mamalia, adanya kromosom Y menentukan bahwa individu akan menjadi laki-laki, dimana pada *Drosophila* kromosom X: rasio autosom yang menentukan jenis kelamin individu, dengan kromosom Y hanya dibutuhkan untuk fertilitas jantan.
- Sebagian besar individu yang menderita kelainan genetik adalah anak laki-laki.
- Semua anak perempuan dari ayah yang menderita kelainan genetik akan bersifat membawa (carrier) dan semua anak laki-lakinya normal.
- Anak perempuan yang menderita kelainan genetik memiliki ayah dan ibu yang menderita kelainan genetik atau ibu yang carrier.
- Semua anak laki-laki akan mengalami kelainan genetik dari ibu yang menderita kelainan genetik
- Setengah dari anak laki-laki menderita kelainan genetik dari ibu yang carrier.
- Sifat yang terangkai pada kromosom Y hanya terlihat pada laki-laki.
- Semua anak laki-laki dari ayah yang menderita kelainan akan mewariskan kelainan ini.
- Kelainan ini tidak diwariskan pada anak perempuan, bahkan tidak dapat mewariskannya.

Latihan Soal

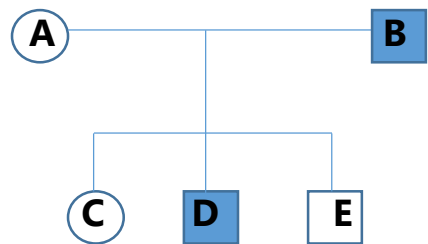
Soal Modifikasi Persilangan

- Hasil perkawinan antar F_1 pada epistasis resesif memberikan perbandingan fenotipe pada F_2 adalah:
 - 9:3:4
 - 12:3:1
 - 13:3
 - 9:7
 - 15:1
 - Hasil perkawinan antar F_1 epistasis dominan memberikan perbandingan fenotipe pada F_2 adalah:
 - 9:3:4
 - 12:3:1
 - 13:3
 - 9:7
 - 15:1
 - Hasil perkawinan antar F_1 epistasis dominan resesif memberikan perbandingan fenotipe pada F_2 adalah:
 - 9:3:4
 - 12:3:1
 - 13:3
 - 9:7
 - 15:1
 - Hasil perkawinan antar F_1 epistasis resesif rangkap memberikan perbandingan fenotipe pada F_2 adalah:
 - 9:3:4
 - 12:3:1
 - 13:3
 - 9:7
 - 15:1
 - Hasil perkawinan antar F_1 epistasis dominan rangkap memberikan perbandingan fenotipe pada F_2 adalah:
 - 9:3:4
 - 12:3:1
 - 13:3
 - 9:7
 - 15:1
- adalah kelainan yang terikat pada penurunan yang bersifat :
- Autosom resesif
 - Autosom dominan
 - Gen holandrik
 - Modifikasi persilangan
 - Terangkai X resesif
- Yang bukan merupakan ciri-ciri pewarisan autosom dominan adalah:
 - Sifat/trait heterozigot muncul pada setiap generasi tanpa selang
 - Sifat/trait diwariskan oleh penderita ke setengah jumlah anak
 - Bukan penderita (normal) tidak mewariskan sifat/trait kelainan kepada anaknya
 - Pewarisan sifat/trait tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin
 - Dibawa atau terangkai pada kromosom X atau Y
 - Laki-laki normal (**pp**) menikah dengan perempuan yang menderita PTC (**PP** atau **Pp**). Berapa rasio fenotipe anak yang menderita PTC dan yang normal?
 - 25% PTC dan 75% normal
 - 50% PTC dan 50% normal
 - 75% PTC dan 25% normal
 - 100% PTC
 - Jawaban B dan D benar
 - Laki-laki yang menderita PTC menikah dengan perempuan yang juga menderita PTC. Berapa rasio anak yang menderita PTC dan yang normal?
 - 25% PTC dan 75% normal
 - 50% PTC dan 50% normal
 - 75% PTC dan 25% normal
 - 100% PTC
 - Jawaban C dan D benar
 - Kelainan pada gigi manusia dimana dentin berwarna putih seperti air susu (opalesen) disebut:
 - Polidaktili
 - Achondroplasia
 - Dentinogenesis imperfekta
 - Phenilketonuria
 - Alkaptonuria

Soal Gen Letal

- PTC pada manusia, dentinogenesis imperfekta, achondroplasia, polidaktili

6. Laki-laki yang menderita dentinogenesis imperfekta (**DD** atau **Dd**) menikah dengan perempuan yang normal. Berapa rasio fenotipe anak yang menderita dentinogenesis imperfekta dan yang normal?
 - a. 25% dentino dan 75% normal
 - b. 50% dentino dan 50% normal
 - c. 75% dentino dan 25% normal
 - d. 100% dentino
 - e. Jawaban B dan D benar
8. perempuan yang juga menderita dentinogenesis imperfekta. Berapa rasio anak yang menderita dentinogenesis imperfekta dan yang normal?
 - a. 25% dentino dan 75% normal
 - b. 50% dentino dan 50% normal
 - c. 75% dentino dan 25% normal
 - d. 100% dentino
 - e. Jawaban C dan D benar
9. Kelainan herediter yang ditandai dengan kelainan epifisis yaitu adanya penulangan pada kartilago sehingga menyebabkan anggota badan menjadi pendek disebut:
 - a. Polidaktili
 - b. Achondroplasia
 - c. Dentinogenesis imperfekta
 - d. Phenilketonuria
 - e. Alkaptonuria
10. Laki-laki normal menikah dengan perempuan yang menderita achondroplasia (**Aa**) berapa rasio fenotipe anak yang menderita achondroplasia dan yang normal?
 - a. 25% achondroplasia dan 75% normal
 - b. 50% achondroplasia dan 50% normal
 - c. 75% achondroplasia dan 25% normal
 - d. 100% achondroplasia
 - e. Jawaban b dan d benar
- b. 50% dentino dan 50% normal
- c. 75% dentino dan 25% normal
- d. 100% dentino
- e. Jawaban B dan D benar
7. Laki-laki yang menderita dentinogenesis imperfekta menikah dengan seorang
 - b. Sindrom Rett
 - c. Hypertrichosis
 - d. Brachidaktili
 - e. Retinoblastoma
3. Perempuan heterozigot buta warna (**X^CX^c**) mempunyai suami berpenglihatan normal (**X^CY**), rasio anak perempuan yang buta warna adalah :
 - a. 0%
 - b. 25%
 - c. 50%
 - d. d. 75%
 - e. e. 100%
4. Laki-laki mempunyai gen tertaut seks kromosom X, maka sifat itu diwariskan kepada:
 - a. 25% anak laki-laki
 - b. 50% anak laki-laki
 - c. 50% anak perempuan
5. Perhatikan gambar peta silsilah berikut ini :



Soal Linkage dan Sex Linkage

1. Contoh gen yang tertaut pada kromosom kelamin X resesif adalah :
 - a. Butawarna
 - b. Sindrom Rett
 - c. Hipertrichosis
 - d. Brachidaktili
 - e. Retinoblastoma
2. Contoh gen yang tertaut pada kromosom kelamin Y adalah :
 - a. Butawarna
 - d. 100% anak perempuan
 - e. 100% anak laki-laki

D menikah dengan perempuan memiliki genotipe A, maka rasio anak buta warna adalah :

- a. 0%
- b. 25%
- c. 50%
- d. 75%
- e. 100%

Soal Alel Ganda

1. Pada hari ulang tahunnya Adi menerima hadiah dari paman berupa 4 ekor kelinci yang
2. kelabu normal, seekor kelinci chinchila dan seekor kelinci albino. Berapakah fenotipe kedua induknya?
 - a. 0%
 - b. 25%
 - c. 50%
 - d. d.75%
 - e. e.100%
3. Pada suatu malam di sebuah RS telah lahir 4 bayi, kemudian diketahui bahwa golongan darah masing-masing adalah O, A, B dan AB. Golongan darah empat pasang orang tua adalah:
 - a. O dan O
 - b. AB dan O
 - c. A dan B
 - d. B dan B
 - e. A dan A

Referensi

Allen GE. Mendel and modern genetics: the legacy for today. *Endeavour*, 2003; 27(2): 63-68.

Allderdice PW, Kaita H, Lewis M, Mcalpine PJ, Wong P, Anderson J, Giblett ER. Segregation of marker loci in families with an inherited paracentric insertion of chromosome 9. *Am J Hum Genet*. 1986; 39: 612-617.

Allingham, Hawkins DJ, Babul - Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X permutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: The International Collaborative POF in Fragile X study - preliminary data. *Am J Med Genet*. 1999; 83: 322 - 325.

Amato AA, Brooke MH. Disorders of skeletal muscle, In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, et al. (ed): *Bradley 's Neurology in Clinical Practice*. Volume I: Principles of Diagnosis and Management. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 2066 - 2075.

Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Myopathic disorder, In: Foltin J, Fernando N. *Clinical Neurology*. 6th edition. New York: McGraw & Hill; 2005; 186 - 89.

Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012; 31: 9 - 15.

Atik T, Onay H, Aykut A, Bademci G, Kirazli T, Tekin M, Ozkinay F. Comprehensive analysis of

berasal dari satu induk. Keempat ekor kelinci tersebut terdiri dari 2 kelinci

deafness genes in families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *PLoS One*, 2015; 10(11): 1-11.

Atik T, Bademci G, Diaz-Horta O, Blanton SH, Tekin M. Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss. *Genetics research*. 2015; 97:e4.

Auerkari EI, Surjadi A, Mangoendjaja S. Dentinogenesis imperfekta: aspek genetika molekular, klasifikasi dan upaya penanggulangnya. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*, 1999; 6(2): 31 - 36.

Azeem Z, Jelani M, Naz G, Tariq M, Wasif N, Kamran-UI-Hassan Naqvi S, Ayub M, Yasinzai M, Amin-Ud-Din M, Wali A, Ali G, Chishti MS, Ahmad W. Novel mutations in G protein-coupled receptor gene (P2RY5) in families with autosomal recessive hypotrichosis (LAH3). *Hum Genet*. 2008; 123(5): 515-9.

Bae JH, Matsumoto T, Nonaka K, Nakata M. A genetic study of dentin growth in the mandibular second and third molars of male mice. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1996; 16: 137 - 47.

Bateson W. *Mendel's Principles of Heredity: A Defense*. Cambridge University Press; quoted from Lewonton RC and Levins R. *The Dialectical Biologist*. USA: Harvard University Press; 1985.

Beenaker EA, Fock JM, Vantol MJ, et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol*. 2005; 62: 128 - 131.

Bendixen RM, Senesac C, Lott DJ, et al. Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health Qual Life Outcomes*, 2012; 10: 43.

Beytia Mde L, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol*. 2012; 31: 4 - 8.

Brash AR, Yu Z, Boeglin WE, Schneider C. The hepxilin connection in the epidermis, *FEBS J*. 2007; 274: 3494 - 502.

Burgess JB, Hennon DK. Using laminate veneers to restore teeth affected with dentinogenesis imperfecta. *J Dent Child*. 1982; 49(3): 173 - 5.

Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle A, Gibson M, Quinby J. Multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Pediatrics*, 2005; 15: 292 - 300.

Carter EM, Davis JG, Raggio CL. Advances in understanding etiology of achondroplasia and

- review of management. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(1):32-7.
- Castle WE. Piebald rats and the theory of genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1919; 5: 126-130.
- Cehreli ZC, Altay N. Dentinogenesis imperfecta: influence of an overdenture on gingival tissues and tooth mobility. *J Clinical Pediatr Den.* 1996; 20(4): 277 - 80.
- Chiang PW, Spector E, McGregor TL. Evidence suggesting digenic inheritance of Waardenburg syndrome type II with ocular albinism. *American Journal of Medical Genetics Part A,* 2009; 149A (12): 2739-2744.
- Cirak S, Feng I, Anthony K, *et al.* Restoration of the dystrophin - associated by glycoprotein complex after exon skipping therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther.* 2012; 20: 462 - 467.
- Clausen H, White T, Takio K, Titani K, Stroud M, Holmes E, Karkov J, Thim L, Hakomori S. Isolation to homogeneity and partial characterization of a histo-blood group A defined Fuc - alpha1 -2Gal alpha1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase from human lung tissue. *J Biol Chem.* 1990; 265: 1139-1145.
- Coleman W. Bateson and chromosomes: conservative thought in science. *Centaurus,* 1970; 15: 228-314.
- Consalvi S, Saccone V, Giordani L, *et al.* Histone deacetylase inhibitors in the treatment of muscular dystrophies: epigenetic drugs for genetic diseases. *Mol Med.* 2011; 17: 457 - 465.
- Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med.* 2001; 3: 359 - 371.
- Creel DJ, Summers CG, King RA. Visual anomalies associated with albinism. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics,* 1990; 11(3): 193-200.
- Darendeliler - Kaba A, Marechaux S. Hereditary dentinogenesis imperfekta: a treatment program using overdenture. *J dent child.* 1992; 59: 273.
- Darmono. Autosomal dominan dan resesif. Diakses dari <http://penyakitgenetik.yolasite.com/resources/Autosomal-dominan.pdf>. Diakses tanggal 7 Januari 2019.
- Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: Lessons learned from the biology of melanocytes. *Experimental Dermatology,* 2009; 18(9): 741-749.
- Diaz-Horta O, Duman D, Foster J 2nd, Sirmaci A, Gonzalez M, Mahdieh N, *et al.* Whole-exome sequencing efficiently detects rare mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *PLoS One.* 2012; 7(11):e50628.
- Eckl KM, Krieg P, Kuster W, Traupe H, Andre F, Wittstruck N *et al.* Mutation spectrum and functional analysis of epidermis - type lipoygenases in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mutat.* 2005; 26: 351 - 61.
- Eckl KM, de Juanes S, Kurtenbach J, Natebus M, Lugassy J, Oji V *et al.* Molecular analysis of 250 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis: evidence for mutation hotspots in ALOXE3 and allelic heterogeneity in ALOX12B. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1421 - 8.
- Edelstein SJ. Molecular topology in crystals and fibres of haemoglobin. *S J MoL Biol.* 1981; 150: 557.
- Escobar DM, Leshner RT. Muscular dystrophies, In Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Neurology Principles and Practice.* 4 edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006; 1969 - 85.
- Evans RW. Diagnostic testing in neurology. 1st edition. Philadelphia: Saunders Company; 1999; 453 - 455.
- Farabee WC. Hereditary and Sexual Influence in Meristic Variation: a Study of Digital Malformations in Man. PhD Thesis, Harvard University; 1903.
- Farzin F, Perry H, Hessel D, *et al.* Autism spectrum disorders and attention - deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X permutation. *J Dev Behav Pediatr.* 2006; 27: S137 - S144.
- Ferguson - Smith MA, Aitken DA, Turleau C, de Grouchy J. Localisation of the human ABO: Np-1: Ak-1 linkage group of regional assignment of AK-1 to 9q34. *Hum Genet.* 1976; 34: 35-43.
- Ferrone F, Nagel RL. Sickle hemoglobin polymerization. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs D, Nagel, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Finsterer J, Fellingner J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2005; 69(5):621-47.
- Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *Journal of Investigate Dermatology,* 2009.
- Freund LS, Reiss AL, Abrams MT. Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female. *Pediatrics,* 1993; 91: 321- 329.
- Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, *et al.* Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell,* 1991; 67: 1047 - 1058.
- Futatsuki T, Matsumoto T, Nakata M. Change of dentin formation during the reproductive cycle

- in mice. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1995; 15: 51 - 6.
- Gage JP, Francis MJO, Smith R. Abnormal amino acid analysis obtained from osteogenesis imperfecta dentin. *J Dent Res.* 1988; 67: 1097 - 102.
- Gage JP, Symon AL, Romaniuk K, Daley TJ. Hereditary opalescent dentine: variation in expression. *J Dent Child.* 1991; 58(2): 134 - 39.
- Gao B, Guo J, She C, Shu A, Yang Z, Guo S, Feng G, He L. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A - I. *Nat Genet.* 2001; 28: 386 - 388.
- Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 2008; 16: 666 - 672.
- Gayon J. From Mendel to epigenetics: history of genetics. *CR Biologies*, 2016; 339: 225-230.
- Giebel LB, Musarella MA, Spritz RA. A nonsense mutation in the tyrosinase gene of Afghan patients with tyrosinase negative (type IA) oculocutaneous albinism. *Journal of Medical Genetics*, 1991; 28(7): 464-467.
- Gittler JK, Marion R. More than skin deep: genetics, clinical manifestations and diagnosis of albinism. *Einstein J Biol Med.* 2015; 30: 41 - 47.
- Green NS, Fabry ME, Kaptus - Noche L, Nagel RL. Senegal haplotype is associated with higher HbF than Benin and Cameron haplotypes in African children with sickle cell anaemia *Am J Haematol.* 1993; 44(2): 145-145.
- Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007; 2: 43.
- Hagerman RJ, Altshul - Stark D, McBogg P. Recurrent otitis media in the fragile X syndrome. *Am J Dis Child.* 1987; 141: 184 - 187.
- Hagerman RJ. Medical follow - up and pharmacotherapy; in Hagerman RJ, Hagerman PJ (eds): *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research.* 3rd edn. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2002.
- Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile - X syndrome permutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet.* 2004; 74: 805 - 816.
- Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone. *Am J Med Genet.* 2002; 113: 65 - 77.
- Hoffman EP, Kunkel LM. Dystropin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Massachusetts: Cell Press.* 1989; 1019 - 29.
- Hofitichter J, Ross PD, Eaton WA. Super saturation in sickle cell haemoglobin solutions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976; 73: 3035.
- Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for age charts for children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2007; 143A: 2227-2235.
- Horev L, Tosti A, Rosen I, Hershko K, Vincenzi C, Nanova K, Mali A, Potikha T, Zlotogorski A. Mutations in lipase H cause autosomal recessive hypotrichosis simplex with woolly hair. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61(5): 813-8.
- Horton WA. Recent milestones in achondroplasia research. *Am J Med Genet.* 2006; 140A:166-169.
- Horton WA, Hecht JT. Chap. 23, Part I-II, Chondrodysplasias. In: Royce P.M., Steinmann B., *Connective Tissue and Its Heritable Disorders. Molecular, Genetic, and Medical Aspects.* 2nd Ed. New York: Wiley-Liss; 1993; 901-939.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *The Lancet*, 2007; 162-172.
- Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Frenk E, Lavrijsen SP, Ponc M *et al.* Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science*, 1995; 267: 525 - 8.
- Huntington Society of Canada. *Understanding Huntington Disease: A Resource for Families.* Society of Canada; 2008.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, et al. Penetrance of the fragile X - associated tremor/ataxia syndrome in a permutation carrier population. *JAMA*, 2004; 291: 460 - 469.
- Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J *et al.* Lipoxigenase-3 (ALOXE3) and 12 α -lipoxigenase (ALOX12B) are mutated in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 107 - 13.
- Johnson EK, Zhang L, Adams ME, et al. Proteomic analysis reveals new cardiac - specific dystrophin - associated proteins. *PLoS One*, 2012; 7: e43515.
- Jorde LB, Carrey JC, Bamshad MJ, White LR. *Medical Genetics.* 4th edn. St. Louis: Mosby; 2009.
- Kaul DK, Fabry ME, Nagel RL. Microvascular sites and characteristics of sickle cell adhesion to vascular endothelium in shear flow conditions: pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 3356-3360.
- Kemperman MH, Hoefsloot LH, Cremers CW. Hearing loss and connexin 26. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2002; 95(4):171-7.
- Kemper MB, Hagerman RJ, Altshul - Stark D. Cognitive profiles of boys with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1988; 30: 191 - 200.
- Khan S, Habib R, Mir H, Umm-e-Kalsoom, Naz G, Ayub M, Shafique S, Yamin T, Ali N, Basit S, Wasif N, Kamran-Ul-Hassan Naqvi S, Ali G, Wali A, Ansar M, Ahmad W. Mutations in the

- LPAR6 and LIPH genes underlie autosomal recessive hypotrichosis/woolly hair in 17 consanguineous families from Pakistan. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36(6): 652-4.
- Kirkpatrick TJ, Au KS, Mastrobattista JM, McCready ME, Bulman DE, Northrup H. Identification of a mutation in the Indian hedgehog (IHH) gene causing brachydactyly type A1 and evidence for a third locus (letter). *J Med Genet.* 2003; 40: 42 - 44.
- Koo T, Popplewell L, Malerba A, et al. Genetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: principles and progress, In: Hegde M, Ankala A (eds.), *Muscular Dystrophy Biomedical Sciences.* London: InTech; 2012; 441 - 460.
- Korf BR. *Human Genetics and Genomics (Human Genetics: a Problem-Based Approach)*, 3rd edn. MA: Blackwell, Cambridge; 2007.
- Kromberg JG, Castle DJ, Zwane EM, Bothwell J, Kidson S, Bartel P, Jenkins T. Red or rufous albinism in southern Africa. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics*, 1990; 11(3): 229-235.
- Kurban M, Wajid M, Shimomura Y, Christiano AM. Mutations in LPAR6/P2RY5 and LIPH are associated with woolly hair and/or hypotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(5): 545-9.
- Lee ST, Nicholls RD, Bundey S, Laxova R, Musarella M, Spritz RA. Mutations of the P gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader-Willi syndrome plus albinism. *New England Journal of Medicine*, 1994; 330(8): 529-534.
- Lefevre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stambouli O *et al.* Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet.* 2003; 12: 2369 - 78.
- Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, Jobard F, Saker S, Ozguc M *et al.* Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 2473 - 82.
- Lefevre C, Bouadjar B, Ferrand V, Tadini G, Megarbane A, Lathrop M *et al.* Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 767 - 76.
- Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *Journal of AAPOS*, 2011; 15(1): 59-66.
- Luder HU, Van - Waes H, Raghunath M, Steinmann B. Mild dental findings associated with severe osteogenesis imperfecta due to a point mutation in the α (1) collagen gene demonstrate different expression of the genetic defect in bone and teeth. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1996; 16: 156 - 63.
- Lukinmaa PL, Waltimo J, Risteli L, Risteli J, Alaluusua S. A novel type of development dentin defect. *J craniofac Genet Dev Biol.* 1996; 16: 218 - 27.
- Lyon M. The Lyon and the LINE hypothesis (review article). *Semin Cell Dev Biol.* 2003; 14(6): 313-818.
- Maes B, Fryns JP, Ghesquiere P, Borghgraef M. Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Ment Retard.* 2000; 38: 207-215.
- Mahfoed MH, Besin V, Basuki M, Lasmono SF. Duchenne muscular dystrophy: overview and future challenges. *Aktualn Neurol.* 2017; 17(3): 144 - 149.
- Malter HE, Iber JC, Willemsen R, et al. Characterization of the full fragile X syndrome mutation in fetal gametes. *Nat Genet.* 1997; 15: 165 - 169.
- Mansour AK, Yahia S, El-Ashry R, Alwakeel A, Darwish A, Alrjjal K. *Sickle cell disease (SCD)*, In: *Inherited Hemoglobin Disorders.* USA: InTech; 2015.
- Matsunaga J, Dakeishi-Hara M, Tanita M, Nindl M, Nagata Y, Nakamura E, Tomita Y. A splicing mutation of the tyrosinase gene causes yellow oculocutaneous albinism in a Japanese patient with a pigmented phenotype. *Dermatology*, 1999; 199(2): 124-129.
- Mayordomo FG, Estrelaq F, De Aldecoa EA. Dentinogenesis imperfecta: a case report. *Op Dent.* 1992; 232(12): 795 - 802.
- McConkie - Rosell A, Lachiewicz AM, Spiridigliozzi GA, et al. Evidence that methylation of the FMR - 1 locus is responsible for variable phenotypic expression of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet.* 1993; 53: 800 - 809.
- McCready ME, Sweeney E, Fryer AE, Donnai D, baig A, Racacho L, Warman ML, Hunter AG, Bulman DE. A novel mutation in the IHH gene causes brachydactyly type A1: a 95 - year - old mystery resolved. *Hum Genet.* 2002; 111: 42 - 44.
- Mitropant C, Fletcher S, Wilton SD. Personalised genetic intervention for Duchenne muscular dystrophy: antisense oligomers and exon skipping. *Curr Mol Pharmacol.* 2009; 2: 110 - 121.
- Moorwood C, Lozynska O, Suri N, et al. Drug discovery for Duchenne muscular dystrophy via utrophin promoter activation screening. *PLoS One*, 2011; 6: e26169.
- Morgan TH, et al. *The Mechanism of Mendelian Inheritance.* USA: Henry Holt and Co; 1915.
- Moss C. Genetic skin disorders. *Seminars in Neonatology*, 2000; 5(4): 311-320.

- Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, et al. Epilept and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia*, 1999; 40: 1092 - 1099.
- Nance M, Paulsen JS, Rosenblatt, Wheelock V. A Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease. Third Edition. USA: Huntington's Disease Society of America; 2011.
- Nardes F, Araujo AP, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr (Rio J)*, 2012; 88: 6 - 16.
- National Heart Lung and Blood Institute. The management of Sickle Cell Disease. Publication #02-2117, 2002. www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf
- Ng K, Pullirsch D, Leeb M, Wutz A. Xist and the order of silencing (review article). *EMBO Rep*. 2007; 8(1): 34-39.
- Obeagu EI, Ochei KC, Nwachukwu BN, Nchuma BO. Sickle cell anaemia: a review. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)*, 2015; 3(6B): 2244-2252.
- O'Brien KF, Kunkel LM. Minireview dystrophin and muscular dystrophy: past, present and future. Diunduh dari <http://www.idealibrary.com/>, diakses tanggal 21 Januari 2019.
- Oetting WS, King RA. Molecular basis of albinism: Mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Human Mutation*, 1999; 13(2): 99-115.
- Pace BS, Ofori-Acquah SF, Peterson KR. Sickle cell disease: genetics, cellular and molecular mechanisms, and therapies. Hindawi Publishing Corporation; 2012.
- Parrot JM. Les malformations achondrodysplasiques et le dieu Ptah. In: *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 1878; 1:296 in: Gorlin RJ, Cohen M Jr., Hennekam RCM, *Syndromes of the Head and Neck*. USA: Oxford University Press; 2001; 197.
- Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012; 31: 121 - 125.
- Perutz MF. Structure of haemoglobin. *Brookhaven Symp Biol*. 1960; 13: 165-183.
- Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*. 2014; 59(1):5-15.
- Ramsay M, Colman MA, Stevens G, Zwane E, Kromberg J, Farrall M, Jenkins T. The tyrosinase-positive oculocutaneous albinism locus maps to chromosome 15q11.2-q12. *American Journal of Human Genetics*, 1992; 51(4): 879-884.
- Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*, 2008;75(2):125-30.
- Rooryck C, Roudaut C, Robine E, Musebeck J, Arveiler B. Oculocutaneous albinism with TYRP1 gene mutations in a Caucasian patient. *Pigment Cell Research*, 2006; 19(3): 239-242.
- Ropper AH, Brown RH. The Muscular Dystrophies, In: *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 8 Edition. New York: McGraw Hill; 2005; 1213 - 15.
- Russel LJ, DiGiovanna JJ, Rogers GR, Steinert PM, Hashem N, Compton JG et al. Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. *Nat Genet*. 1995; 9: 279 - 83.
- Schaffer JV, Bazzi H, Vitebsky A, Witkiewicz A, Kovich OI, Kamino H, Shapiro LS, Amin SP, Orlow SJ, Christiano AM. Mutations in the desmoglein 4 gene underlie localized autosomal recessive hypotrichosis with monilethrix hairs and congenital scalp erosions. *J Invest Dermatol*. 2006; 126(6): 1286-91.
- Scheinfeld NS. Syndromic albinism: A review of genetics and phenotypes. *Dermatology Online Journal*, 2003; 9(5): 5.
- Sherman SL, Jacobds PA, Morton NE, et al. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special references to transmitting males. *Hum Genet*. 1985; 69: 289 - 299.
- Shimomura Y, Wajid M, Petukhova L, Shapiro L, Christiano AM. Mutations in the lipase H gene underlie autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(3): 622-8.
- Shimomura Y. Congenital hair loss disorders: rare, but not too rare. *J Dermatol*. 2012; 39(1): 3-10.
- Shinkuma S, Akiyama M, Inoue A, Aoki J, Natsuga K, Nomura T, Arita K, Abe R, Ito K, Nakamura H, Ujiie H, Shibaki A, Suga H, Tsunemi Y, Nishie W, Shimizu H. Prevalent LIPH founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA-PLA1alpha in autosomal recessive hypotrichosis. *Hum Mutat*. 2010; 31(5): 602-10.
- Shohat M, Tick D, Barakat S, Bu X, Melmed S, Rimoin DL. Short-term recombinant human growth hormone treatment increases growth rate in achondroplasia. *J Clin Endocr Metab*. 1996; 81:4033-4037.
- Snow K, Doud LK, Hagerman R, Pergolizzi RG, Erster SH, Thibodeau SN. Analysis of a CGG sequence at the FMR - 1 locus in fragile X families and in the general population. *Am J Hum Genet*. 1993; 53: 1217 - 1228.

- Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve*, 2012; 44: 8 - 19.
- Steinberg MH, Forget BG, Higgs D, Nagel, editors. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, Clinical Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Superti - Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J med Genet A*. 2007; 143A(1): 1 - 18.
- Sutcliffe JS, Nelson DL, Zhang F, et al. DNA methylation represses FMR - 1 transcription in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet*. 1992; 1: 397 - 400.
- Takagi Y, Koshiba H, Kimura O, Kuboki Y, Sasaki S. Dentinogenesis imperfecta: evidence of qualitative alteration in the organic dentin matrix. *J Oral Pathol*. 1990; 9: 201 - 9.
- Temtam SA, McKusick VA. *The Genetics of Hand Malformations*. New York: Alan R Liss, Inc; 1978.
- Temtam SA, Aglan MS. Brachydactyly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008; 3:15.
- Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2004; 131C(1): 75-81.
- Torres-Serrant M, Ramirez SI, Cadilla CL, Ramos-Valencia G, Santiago-Borrero PJ. Newborn screening for Hermansky-Pudlak syndrome type 3 in Puerto Rico. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2010; 32(6): 448-453.
- Toyofuku K, Wada I, Valencia JC, Kushimoto T, Ferrans VJ, Hearing VJ. Oculocutaneous albinism types 1 and 3 are ER retention diseases: Mutation of tyrosinase or Tyrp1 can affect the processing of both mutant and wild-type proteins. *FASEB Journal*, 2001; 15(12): 2149-2161.
- Trotter TL, Hall JG. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*, 2005;116(3):771-83.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR - 1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 1991; 65: 905 - 914.
- Vozzi D, Morgan A, Vuckovic D, D'Eustacchio A, Abdulhadi K, Rubinato E, et al. Hereditary hearing loss: a 96 gene targeted sequencing protocol reveals novel alleles in a series of Italian and Qatari patients. *Gene*. 2014; 542(2):209-16.
- Weatherall D, Clegg JB. *The Thalassemia Syndrome*, 3rd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1981.
- Wei SYH. *Pediatric Dentistry: Total Patient Care*. Philadelphia: Lea and Febinger; 1988; 352 - 73.
- Wein N, Alfano I, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 723 - 742.
- Widiasteti, Syarif I. Distrofi muscular Duchenne. *Majalah Kedokteran Andalas*, 2009; 33(2): 196 - 206.
- Willemsen R, Mientjes E, Oostra BA. FXTAS: a progressive neurologic syndrome associated with Fragile X permutation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005; 5: 405 - 410.
- Witkop CJ. Albinism: Hematologic-storage disease, susceptibility to skin cancer, and optic neuronal defects shared in all types of oculocutaneous and ocular albinism. *Alabama Journal of Medical Sciences*, 1979; 16(4): 327-330.
- Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. *Am J Med Genet*. 2007; A143(21): 2502-11.
- Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo - blood group ABO system. *Nature*, 1990a; 345: 229-233.
- Yamamoto F, Marken J, Tsuji T, White T, Clausen H, Hakomori S. Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc:Fuc-alpha1-2Gal alpha1-3GalNAc transferase (histo - blood group A transferase) mRNA. *J Biol Chem*. 1990b; 265: 1146-1151.
- Zhang KH, Li Z, Lei J, Pang T, Xu B, Jiang WY, Li HY. Oculocutaneous albinism type 3 (OCA3): Analysis of two novel mutations in TYRP1 gene in two Chinese patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2011; 61(3): 523-529.